

Actions Neuromusculaire et Cardiaque d'un Extrait Alcaloïdique de *Strychnos icaja*

Muscle Relaxant and Cardiac Effects of an Alkaloidal Extract from *Strychnos icaja*

K. Kambu*, S. Kaba**, E. Cambier***, K. Nzuzi** et L. Angenot****

* Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie (UNAZA), Kinshasa XI, Zaïre

** Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie (UNAZA), Kinshasa XI, Zaïre

*** Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine (UNAZA), Kinshasa XI, Zaïre

**** Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Médecine, Université de Liège, Belgique

Key Word Index: *Strychnos icaja*; Loganiaceae; Quaternary Alkaloids; Muscle-relaxant Effect; Cardiotoxicity.

Abstract

Strychnos icaja BAILL is a well-known tetanizing poison, containing strychnine and 12-hydroxy-derivative amongst many other tertiary alkaloids. We have studied quaternary alkaloids of *S. icaja* root barks, which exhibit a pronounced muscle-relaxant effect and a high cardiotoxicity. Our experiments prove that the pharmacological action of *S. icaja* aqueous extract is different from that of *S. nux-vomica* extract. Therefore none african *Strychnos* species shows an exclusively strychnine-like effect in all its extracts.

Introduction

Depuis plus d'un siècle, la toxicité du *Strychnos icaja* et celle du M'boundou, poison d'épreuve élaboré à partir de ses

racines, a fait l'objet de diverses publications, tant pharmacologiques que chimiques, qui ont été résumées naguère [1].

Il est rapidement apparu qu'une substance convulsivante se trouvait dans les écorces de racines. La présence de strychnine était unanimement soupçonnée dès le siècle passé mais il fallut cependant attendre 1969 pour que celle-ci soit isolée et identifiée par les techniques modernes [2].

Par contre, des divergences apparurent bientôt sur le mode d'action de ce poison. Bien que certains auteurs affirmaient que le *S. icaja* exerçait une action tétanisante pure, due vraisemblablement à la strychnine [3, 4], d'autres chercheurs constataient que l'extrait de *S. icaja* n'agissait pas de la même façon que l'extrait de noix vomique. D'une part, les premiers indices d'une intoxication à très faible dose indiquent une paralysie et,

d'autre part, les extraits alcooliques sont nettement plus toxiques que les extraits aqueux [5, 6]. Ces considérations nous ont incité à entreprendre des essais pharmacologiques sur les extraits alcaloïdiques des racines du *S. icaja* dont nous avons entrepris l'étude [7, 8]. La fraction d'alcaloïdes quaternaires a d'abord retenu notre attention, vu qu'ils sont beaucoup plus solubles dans l'eau que dans l'alcool et que cette différence de solubilité pourrait expliquer la différence d'intensité toxique des extraits.

Materiels et Methodes

Extrait alcaloïdique testé

La technique d'extraction ainsi que l'identification du matériel végétal analysé ont été décrites

dans une publication récente de ce Journal [7]. Les essais pharmacologiques relatés ici ont été effectués sur la fraction d'alcaloïdes quaternaires Q₂ obtenue à partir des écorces de racines.

Préparations musculaires isolées

L'extrait a été testé sur le diaphragme isolé de rat, le rectus abdominis de crapaud, le coeur de rat et sur le latissimus dorsi anterior du poulet.

Diaphragme isolé de rat (3 expériences): Les diaphragmes de rat de souche Wistar de deux sexes et d'un poids moyen de 150 g environ ont été disséqués suivant la technique [9] et montés dans un bain contenant 50 ml de solution de Tyrode dont la concentration en glucose est doublée. La solution physiologique, maintenue à 37° C, est aérée par l'oxygène. Stimulation indirecte du nerf phrénique par une électrode spéciale (Rat diaphragm electrode Palmer) permettant de lancer 10 stimuli par minute de 1,5 msec chacun. Les préparations neuromusculaires sont lavées par la méthode „d'overflow“ pour qu'elles restent en contact permanent avec la solution physiologique.

*Tableau I a**

Valeurs de réponses des organes isolés à la contraction avant et après le contact avec l'extrait Q₂

Désignation	n	a($\bar{x} \pm$)	b($\bar{x} \pm$)	Temps de contact en minutes
- Diaphragme de rat	3	44 ± 13,38	0,67 ± 0,49	30
- Rectus abdominis de crapaud	3	54 ± 17,84	0,83 ± 0,49	20
- Coeur de rat ..	3	54 ± 25,46	0,50 ± 0,00	5

a = amplitude de contraction (en mm) avant l'application de l'extrait
 b = amplitude de contraction (en mm) après l'introduction du produit

*Tableau I b**

Valeurs de réponses du *latissimus dorsi anterior* du poulet avant et après l'application de l'extrait Q₂

Désignation	n	a($\bar{x} \pm$)	c($\bar{x} \pm$)	b($\bar{x} \pm$)	d($\bar{x} \pm$)
- Latissimus dorsi anterior du poulet	5	16,20 ± 5,21	1,30 ± 0,26	16,80 ± 5,94	9,80 ± 4,54

a = amplitude de contraction indirecte (en mm) avant l'introduction du produit
 b = amplitude de contraction directe (en mm) avant l'application du produit
 c = contraction indirecte (en mm) après 70 minutes de contact avec l'extrait
 d = contraction directe (en mm) après 75 minutes de contact avec l'extrait

* Les moyennes sont calculées avec un intervalle de confiance au niveau de probabilité P = 0,90.

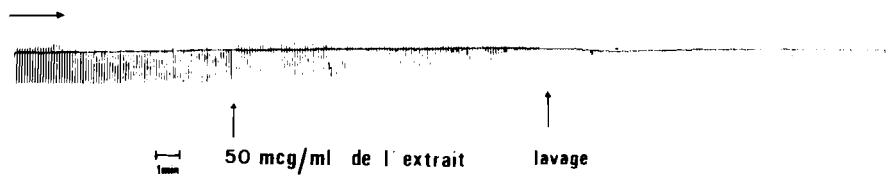


Fig. 1. Diaphragme isolé de rat Stimulation indirecte toutes les 6 sec.; 1,5 msec.

Rectus abdominis de crapaud (3 expériences): Le rectus abdominis du crapaud (*Bufo regularis*), disséqué suivant la technique [10] fut immergé dans un bain contenant 50 ml de la solution de Ringer, maintenue à la température ambiante (24° C). Le rectus abdominis a été stimulé par 10^{-5} M d'acétylcholine toutes les dix minutes.

Latissimus dorsi anterior du poulet (5 expériences): C'est un muscle lent tonique disséqué, monté et stimulé dans les conditions décrites [11] dans la solution de Krebs thermostatée à 37° C et oxygénée par du carbogène.

Coeur isolé de rat (3 expériences): Il est monté et perfusé suivant la technique classique de LANGENDORFF avec de la solution de Krebs, aérée par de l'oxygène et maintenue à 37° C. Seules les contractions ont été enregistrées à l'aide d'un levier isotonique connecté à un enregistreur de type REC 61 Servograph Radiometer.

Resultats et Discussion

L'extrait Q_2 des écorces des racines du *Strychnos icaja* paralyse lentement les contractions de la préparation nerf diaphragme isolée de rat (Fig. 1 et tab. I a). A la concentration de 50 $\mu\text{g/ml}$, la paralysie se manifeste après un temps de latence; elle est irréversible après un temps de contact de 30 minutes.

Le muscle étant en stimulation indirecte, cette paralysie peut résulter d'une action présynaptique, d'une action sur les fibres musculaires ou sur les récepteurs nicotiques de la plaque motrice.

L'utilisation du latissimus dorsi anterior du poulet qui nous a permis de sti-

muler directement et indirectement le muscle strié permet d'exclure l'action musculaire directe de l'extrait; en effet, comme l'indiquent la figure 2 et le tableau I b, après un contact de 80 minutes avec 70 $\mu\text{g/ml}$ de l'extrait, la réponse directe n'est pas abolie; elle est légèrement diminuée.

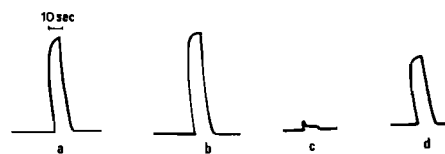


Fig. 2. Latissimus dorsi anterior du poulet

- stimulation indirecte
- stimulation directe
- stimulation indirecte en présence de 70 $\mu\text{g/ml}$ de l'extrait après un contact de 70 minutes
- stimulation directe en présence de 70 $\mu\text{g/ml}$ de l'extrait après un contact de 80 minutes; stimulation „massive“ par un courant alternatif supra-maximal pendant 5 secondes.

Ceci est une caractéristique de ce muscle qui, une fois curarisé par la d-tubocurarine, présente une réponse qui est toujours inférieure, même à la stimulation massive, à celle du muscle non curarisé [11].

On peut donc supposer que l'extrait respecte l'intégrité des systèmes contractiles musculaires. Par contre, comme la tubocurarine, l'extrait abolit, à la concentration de 70 $\mu\text{g/ml}$, la réponse indirecte après un contact de 70 minutes (Fig.

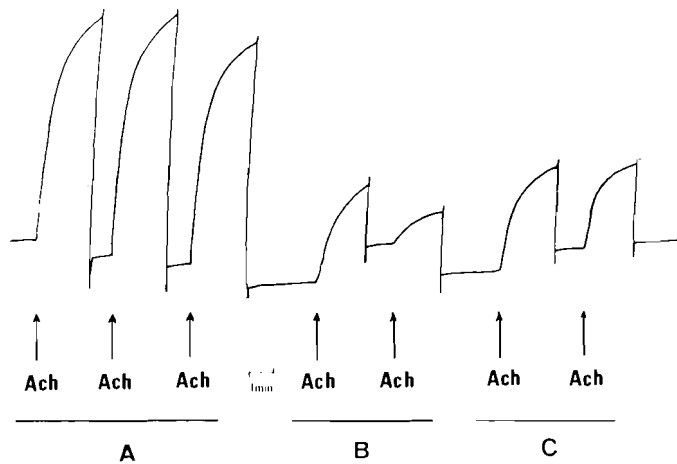


Fig. 3. Rectus abdominis de crapaud stimulé par 10^{-5} d'acétylcholine (ACh)

A. stimulation en absence d'extrait

B. stimulation en présence de 50 $\mu\text{g/ml}$ de l'extrait après un contact de 30 minutes; stimulation toutes les 6 minutes

C. contractions obtenues après lavage et repos de 30 minutes dans la solution physiologique dépourvue de l'extrait.

2). Cette inhibition résulte probablement du blocage des récepteurs de la plaque motrice stimulés normalement par l'acétylcholine, comme le suggère l'expérience réalisée sur le rectus abdominis où une dose de 1 mcg/ml de l'extrait appliquée pendant 30 minutes à la préparation entraîne une réduction de plus de 50 % de la contracture acétylcholinique (Fig. 3 et tab. I a) Ici également, l'effet inhibiteur est pratiquement irréversible.

Avec ces données, nous ne pouvons pas exclure totalement une action présynaptique portant par exemple sur l'inhibition de la synthèse du médiateur chimique qui pourrait expliquer le temps de latence et la lenteur de l'inhibition. Des expériences supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme d'action de la paralysie provoquée par l'extrait à la jonction neuromusculaire.

Néanmoins, ces résultats préliminaires expliquent les observations antérieures [5, 6]. Comme le *S. angolensis* GILG [12] et le *S. usambarensis* GILG [13, 14], le *S. icaja* BAILL. zaïrois pourrait contenir un poison curarisant. Mais alors que l'extrait total du *S. usambarensis* a une action curarisante marquée, l'extrait aqueux total du *S. icaja* a une action tétanisante, contrecarrée partiellement par l'action paralysante des alcaloïdes quaternaires présents.

L'extrait étudié montre en outre une action cardiotoxique puissante, puisque 0,25 ml de l'extrait à 1 % entraîne des effets inotrope et chronotrope négatifs marqués qui aboutissent en 5 minutes à un arrêt cardiaque irréversible (Fig. 4 et tab. I a). Ainsi, outre les principes tétanisants, les racines du *S. icaja* contiennent des poisons qui paralysent la jonction neuromusculaire et le myocarde; ce qui

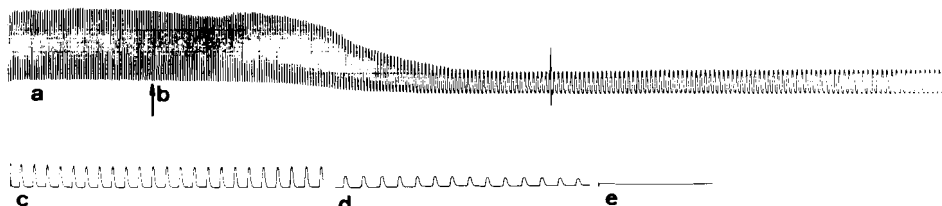


Fig. 4. Coeur isolé de rat

- a. contractions en absence de l'extrait
 b. addition de 0,25 ml de l'extrait à 1 % dans la canule de perfusion
 c. après 2 minutes de contact; d. après 4 minutes de contact
 e. après 5 minutes de contact. Vitesse de déroulement du papier: 0,5 cm/sec.

révèle une nouvelle fois la complexité des Strychnos que nous nous efforçons de mieux connaître.

Remerciements

Nous tenons à assurer le Dr. N. G. BISSET (Chelsea College, University of London) de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il n'a jamais cessé de manifester à nos travaux.

References

1. Bisset, N. G. and J. D. Phillipson: *Lloydia*, 34, 1 (1971).
2. Sandberg, F., E. Lunell and K. J. Ryrberg: *Acta Pharm. Suecica*, 6, 79 and 103 (1969).
3. Heckel, E. et F. Schlagdenhauffen: *Compt. Rend. Ac. Sc. (Paris)* 341 (1881).
4. Gautret, Mr. et Mr. Lautier: *J. Pharm. Chim. (Paris)* 418 (1896).
5. Rabuteau, M. et M. Peyri: *Compt. Rend. Ac. Sc. (Paris)* 353 (1870).
6. Vulpian, A.: *Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses*, Paris, 1882 – Octave Doin éd.
7. Kambu, K., C. Coune et L. Angenot: *Planta Medica*, 37, 161 (1979).
8. Lamotte, J., L. Dupont, O. Dideberg, K. Kambu et L. Angenot: *Tetrahedron Lett.*, 4227 (1979).
9. Bülbiring, E.: *Brit. J. Pharmacol.*, 1, 38 (1946).
10. Burn, J. H.: *Practical Pharmacology*, Oxford, 1952, Blackwell Scientific Publication.
11. Cambier, E.: *Arch. Intern. Physiol. Bioch.*, 84, 69 (1976).
12. Denoël, A., F. Jaminet, E. Philippot et M. J. Dallemagne: *Arch. Intern. Physiol.*, 59, 341 (1951).
13. Dubois, M., C. Ginion, L. Angenot, W. van Dorsser et A. Dresse: *Arch. Intern. Physiol. Bioch.*, 82, 823 (1974).
14. Angenot, L., M. Dubois, C. Ginion, W. van Dorsser et A. Dresse: *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, 215, 246 (1975).

Adresse: Service de Pharmacognosie
 (Dir.: Prof. Luc Angenot),
 Université de Liège, Rue Fusch, 5,
 B-4000 Liège (Belgique)