



ETHNOPHARMACOLOGIE DES *PSYCHOTRIA* DE VANUATU ET ESSAIS BIOLOGIQUES DES ALCALOÏDES ISOLES

Y. ADJIBADE, G. BOURDY¹, CH. SAM², Pierre CABALION³ et R. ANTON

Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Strasbourg, BP 24,
67401 Illkirch, France.

¹ Département Santé, ORSTOM, BP A5, NOUMEA - Cedex, Nouvelle-Calédonie
²-id- BP 76, PORT-VILA, Vanuatu ; ³-id- 213, rue Lafayette, F - 75010 Paris

Botanique

A Vanuatu, le genre *Psychotria* (Rubiaceae) compte plusieurs espèces réputées actives en médecine vernaculaire et contenant par ailleurs des alcaloïdes. Leur étude semblait ainsi justifiée. Or l'étude botanique exhaustive du genre *Psychotria* de Vanuatu reste à faire. D'après nos relevés, exhaustifs pour les Herbiers de Port-Vila, Nouméa et Paris, d'après la compilation probablement non exhaustive de la littérature et d'après notre connaissance du terrain, Vanuatu compterait au moins 8 espèces différentes de *Psychotria* : *P. trichostoma*, *P. aneityensis*, *P. forsteriana*, *P. milnei*, *P. nacdado* et au moins 3 autres espèces à définir botaniquement.

Ethnopharmacologie

Dans les collections de plantes de Vanuatu, dont la plus grande partie se trouve conservée à Port-Vila, à Nouméa, à Kew gardens et à Paris (PVV, NOU, K et P), environ 200 échantillons sont déterminés comme appartenant au genre *Psychotria*, ou encore aux genres *Calycosia* et *Calycodendron*, actuellement synonymes de *Psychotria*, pour les espèces de Vanuatu.

Les informations obtenues sur les usages vernaculaires sont relativement peu nombreuses et l'interprétation des analyses chimiques préliminaires se heurte (*cf supra*) à des déterminations (*P. spp.*) et à une taxonomie indéfinies, les notions d'espèces restant à préciser plus exactement (*P. milnei*). Un unique spécimen de *P. aneityensis* contient des alcaloïdes (PC1820)* et une seule indication de médecine locale lui correspond, contre les indurations et les sensations de "dureté" des membres (PC 828, Pentecôte)*. Pour *P. nacdado*, dépourvu d'alcaloïdes, aucun usage médicinal n'a pu être obtenu. *P. forsteriana* (dont les alcaloïdes ont été étudiés à Strasbourg), serait utile pour faciliter le sommeil des enfants (macération de feuilles, GB 458, Mallicolo)* ou pour obtenir une protection (magique) (GB 789, Vaté)*. La réputation médicinale de *P. trichostoma* (dont les alcaloïdes ont été étudiés à Strasbourg) semble plus homogène, pour des symptômes évoquant les courbatures (DB 278, Motlav, PC 1469 et GB 578, Santo, AW 484, Mallicolo, GB 572, Maewo et GB 930, Gaua)*. On note aussi un remède contre les abcès ((DB 278, Motlav)*. Enfin, aucune préparation contenant *P. milnei* n'a pu être recueillie. Des travaux et enquêtes complémentaires sont nécessaires pour le confirmer et détecter l'existence d'éventuelles mais probables races chimiques infraspécifiques.

En conclusion, trois des *Psychotria* de Vanuatu se ressemblent beaucoup (*P. trichostoma*, *P. aneityensis* et *P. forsteriana*) par leur aspect, par la présence d'alcaloïdes voisins (chez *P. f.* et *P. t.*) et par leur utilisation en médecine vernaculaire, homogène dans le nord de Vanuatu. Cette convergence était intéressante à étudier. (* NB: GB = Geneviève Bourdy, PC = Pierre Cabalion, DB = Dominique Bourret, AW = Annie Walter).



Chimie

P. trichostoma et *P. forsteriana* possèdent une composition chimique très voisine en alcaloïdes. *P. aneityensis* en semble dépourvu (sauf pour un seul spécimen). *P. nacdado* n'en contient pas. *P. milnei* semble correspondre pour le moins à deux races chimiques, dont l'une dépourvue d'alcaloïdes. Les alcaloïdes isolés sont des polyindolinines, leur unité de base est la méthyl-pyrrolidinoindoline. Les enchaînements se font par liaisons 3a-3a' et 3a-7'. Les polymères isolés jusqu'à présent comportent un nombre d'unités compris entre $n = 3$ et $n = 8$ (fig. 1). De part et d'autre de la seule liaison bêta-bêta' présente par molécule, on trouve au maximum deux radicaux pyrrolidinoindoline d'un côté et six de l'autre. Le grand nombre de carbones asymétriques entraîne l'existence de nombreuses isoméries, ce qui ne facilite pas les recherches ; la stabilité des molécules étant de plus encore peu connue, le recours à la spectrographie RX est difficile.

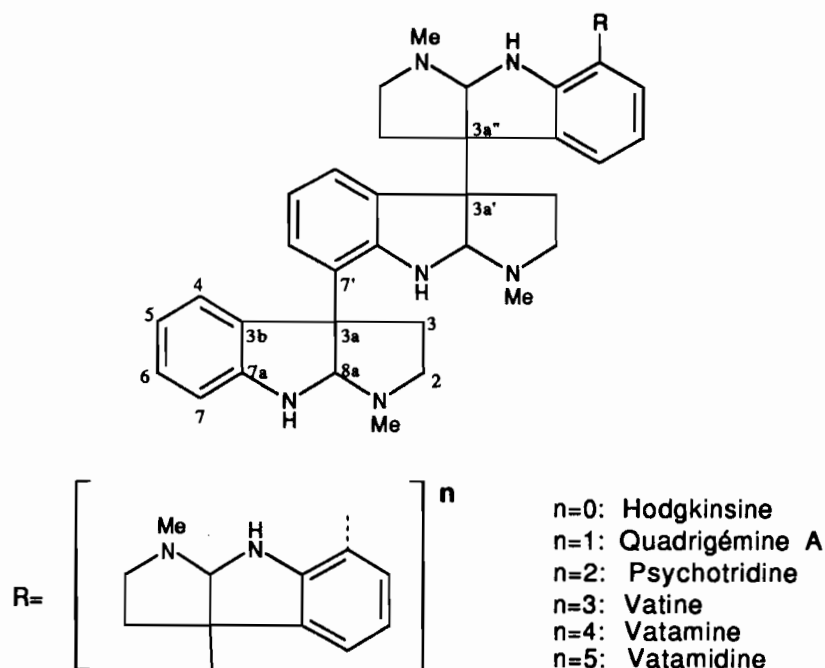


Figure 1 : Alcaloïdes polymères de *Psychotria*

On rencontre également dans ces espèces un alcaloïde quinoléique, la calycanthine, isomère d'un dimère pyrrolidinoindolinique (la chimonanthine) (fig. 2). Cela peut s'expliquer par un processus de dimérisation oxydative conduisant à la calycanthine à partir de la chimonanthine.

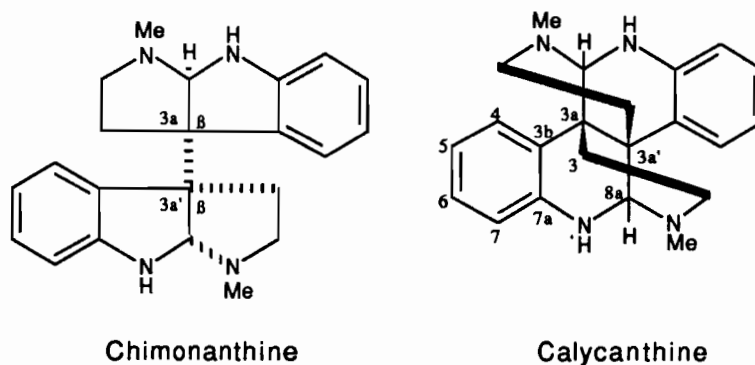


Figure 2 : Alcaloïdes dimères

**Pharmacologie :**

Activité antibiotique (1): l'isopsychotridine B (4,3 mg/ml) agit sur le *Bacillus subtilis* 5262 et sur *Staphylococcus aureus*. L'isopsychotridine A (4,3 mg/ml) n'est pas active. La psychotridine et la quadrigémine C (3,45 mg/ml) ont une faible action sur *Bacillus subtilis* et sont inactives sur *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Effet sur le SNC: des tests comportementaux, à savoir la mesure de deux paramètres, l'activité locomotrice et la préférence néotique, ont permis d'évaluer les effets centraux des alcaloïdes isolés. La quadrigémine E (10 mg/kg) entraîne une baisse sensible des deux paramètres, pouvant traduire un effet sédatif (4).

Il en va de même pour la vatine et la vatamine constituées respectivement de 6 et 7 unités pyrrolidinoindoliniques et présentant des effets plus marqués (5).

Cytotoxicité à l'égard de cellules tumorales : sur cellules d'hépatome de rat (HTC), les quadrigémines F et E, l'isopsychotridine C, la psychotridine B aux doses de 5,0 , 2,5 , et 1,25 mM ont une activité variable en fonction de la structure et de la dose, mais ne provoquent pas de lyse cellulaire. Sur les autres lignées, cellules leucémiques de souris (L1210), d'hépatome de rat (FAZA) et leucémiques humaines (Molt4), on observe une inhibition ou un ralentissement de la multiplication cellulaire à doses micromolaires de la plupart des alcaloïdes polyindoliniques isolés des espèces de *Psychotria* de Vanuatu, sauf la calycanthine. L'activité dépend de la dose, de la structure (les molécules les plus actives étant celles de poids moléculaires les plus élevés) et des lignées cellulaires utilisées (les cellules Molt 4 étant les plus sensibles).

Inhibition de l'agrégation plaquettaire : en présence de plaquettes humaines lavées dont l'agrégation est induite par l'ADP, le collagène et la thrombine, l'inhibition est obtenue à doses micromolaires plus faibles que celles d'inhibiteurs classiques tels que le dipyramole et l'isobutylméthylxanthine. Cela laisse supposer que les alcaloïdes testés (quadrigémine A, B, psychotridine et isopsychotridine C) agiraient à un stade assez tardif dans le processus de l'hémostase primaire, par exemple au niveau du flux calcique ou sur le cytosquelette (2). La calycanthine est quant à elle inactive.

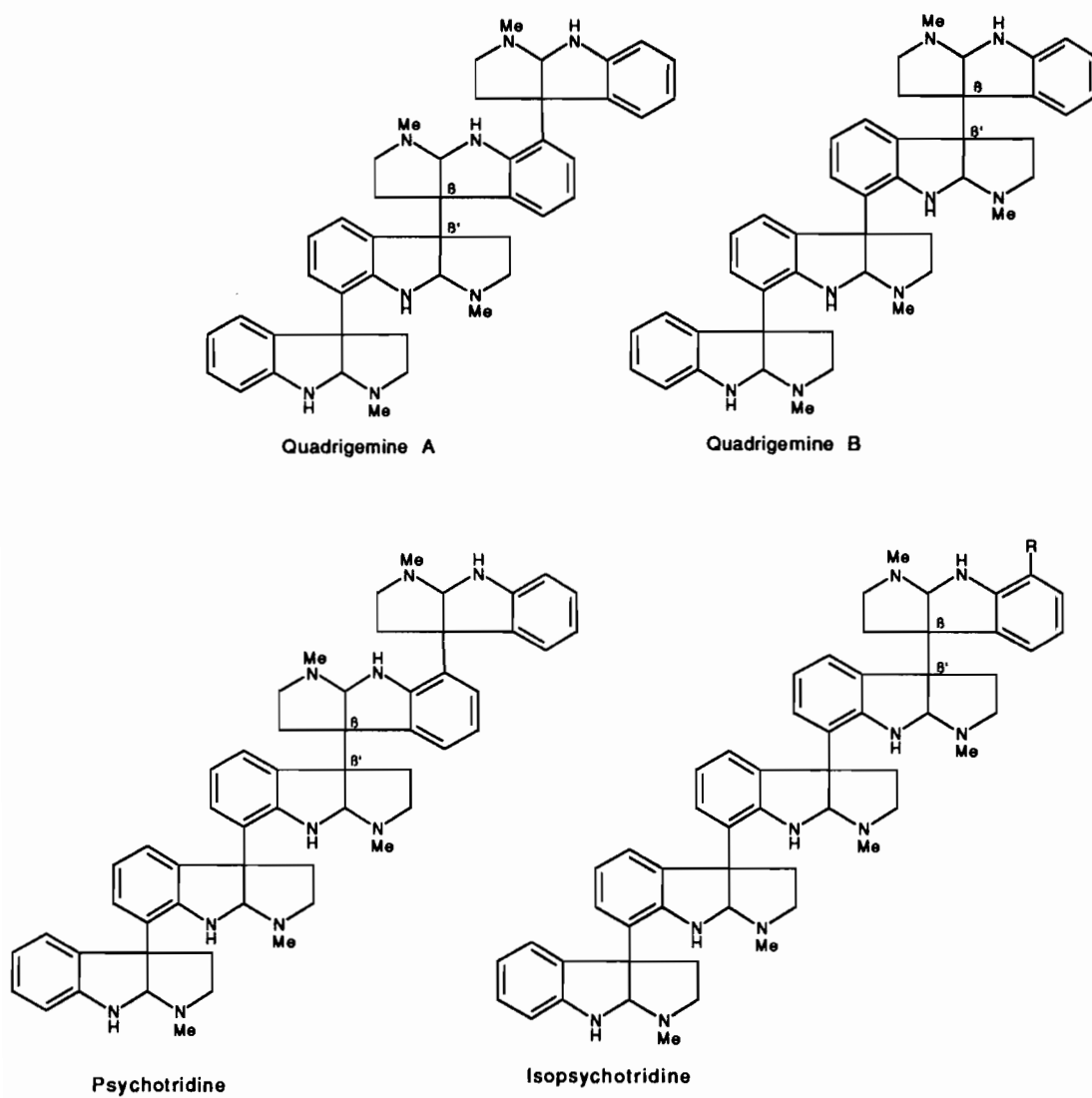
Activité antihistaminique : la mise en évidence des propriétés d'inhibition de la calycanthine a été obtenue sur un modèle mettant en oeuvre la contraction de fragments de trachées de cobayes préalablement sensibilisés, dans une contraction trachéale anaphylactique. Puis ont été établies les courbes doses-effets de l'histamine sur fragments de trachées dépourvus d'épithélium donc de récepteurs H1. La calycanthine semble posséder une activité antihistaminique H1 (3).

Conclusion

Il est tentant de vouloir établir une corrélation entre les réputations locales des espèces médicinales et les activités pharmacologiques observées, par exemple dans le domaine de l'inflammation (études à poursuivre pour préciser le mode d'action) et de l'activité antibactérienne (éventuellement intéressante par voir externe).

Bibliographie :

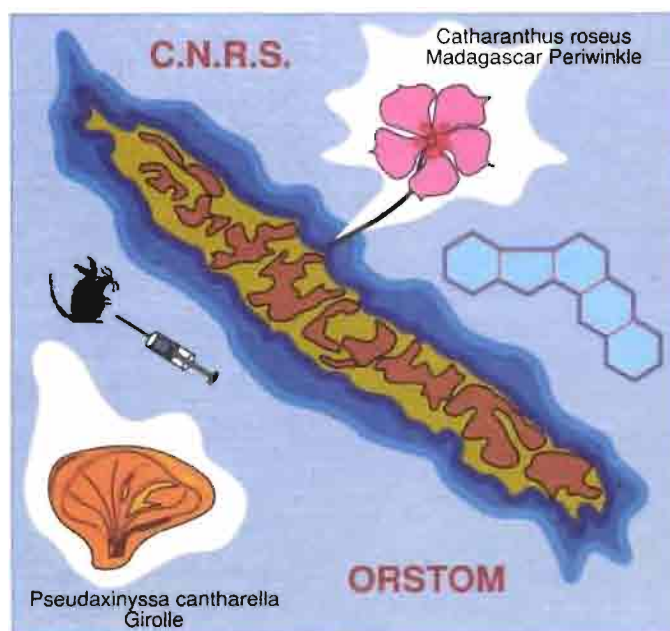
- 1 Libot F. *et al.*, *J. Nat. Prod.* **50** (3), 468-473 (1987)
- 2 Beretz A. *et al.*, *Planta Medica* **51**, 300-303 (1985)
- 3 Bertand C., *Planta Medica* **55** (7), 115 (1989)
- 4 Roth A., *Thèse de 3e Cycle, Université Louis Pasteur, Strasbourg* (1984)
- 5 Saad H., *Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg* (1986)

Figure 4 : Alcaloïdes tétramères de *Psychotria*

Troisième Symposium sur les substances naturelles d'intérêt biologique de la région Pacifique-Asie

Nouméa, Nouvelle-Calédonie, 26-30 Août 1991

ACTES



Editeurs : Cécile DEBITUS, Philippe AMADE,
Dominique LAURENT, Jean-Pierre COSSON