

Bot.

A propos de l'action pharmacologique de l'écorce de combretodendron africanum (Welw) Exell et particulièrement de son pouvoir abortif et perturbateur du cycle œstral (*)

Par A. BOUQUET (**), M.-M. DEBRAY, J.-C. DAUGUET, A. GIRRE, J.-F. LECLAIR, M. LE NAOUR et R. PATAY

INTRODUCTION

A l'occasion de la création à Abidjan d'une Ecole de Médecine, une fructueuse collaboration a pu s'établir entre les Pharmaciens attachés à l'Institut d'Enseignement et de Recherches Tropicales travaillant au Centre d'Adiopodoumé de l'Office de la Recherche Scientifique et Technique d'Outre-Mer (O.R.S.T.O.M.) et le laboratoire de Physiologie de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Rennes.

Ce travail en commun a essentiellement pour but l'étude des substances végétales utilisées en Côte d'Ivoire par les guérisseurs.

Dans cette voie extrêmement riche, nous présentons ici les résultats obtenus avec l'extrait aqueux de l'écorce finement broyée d'un très grand arbre de la forêt hygrophile de la basse côte : le *Combretodendron africanum* (Welw) (Lecythidacée).

L'extrait aqueux de cette écorce est très employé en Côte d'Ivoire, par voie buccale, rectale, ou les deux à la fois. L'effet désiré, du laxatif léger au purgatif énergique, dépend de la dose absorbée. Son action abortive l'interdit aux femmes enceintes.

Tous les guérisseurs ivoiriens sont d'accord sur l'action purgative de l'écorce de *Combretodendron africanum*, administrée le plus souvent en lavement.

Nous devons cependant signaler qu'aucune action de ce genre n'a été observée au laboratoire sur souris, rats et lapins, que l'extrait soit administré sous la peau, *per os* ou par voie rectale. Un essai par voie orale sur l'un de nous a également été négatif.

(*) Manuscrit reçu le 15 décembre 1966.

(**) Adresse :

Bouquet A. (Rennes)
Debray M.-M.

O. R. S. T. O. M.

Collection de Référence

28 JUIN 1967

B no 11603 ex 1

Doit-on attribuer ces résultats contradictoires au fait que les guérisseurs utilisent l'écorce fraîche alors que nous n'avons étudié que l'écorce sèche ?

ANALYSE CHIMIQUE

Les moyens de l'O.R.S.T.O.M. d'Adiopodoumé et du laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rennes n'ont pas encore permis de procéder à l'analyse complète de l'extrait aqueux ni d'isoler le ou les principes actifs.

Nous savons seulement qu'il ne contient ni alcaloïdes, ni flavonosides, ni quinones, mais des tanins et des saponosides.

La dessiccation sulfurique durant 24 à 48 heures de l'écorce réduite en poudre donne une perte de poids correspondant à 6 p. 100 d'humidité.

La précipitation par les sels de Pb a donné la proportion de 13 p. 100 de tannoïdes.

L'extraction par éther de pétrole a donné 1,21 g p. 100 d'huile fixe qui, injectée à l'animal (rat), s'est montrée dépourvue de toxicité.

Dans ce travail, nous désignerons par S_1 l'extrait aqueux total à 10 p. 100 (10 g de poudre et 100 ml d'eau physiologique ou distillée selon que l'extrait était injecté tel quel ou après concentration par évaporation sous vide). Cet extrait total étant de pH 5, nous avons comparé son action à celle d'un extrait ramené au pH 7. N'ayant relevé aucune différence d'activité, nous avons abandonné cette neutralisation.

Le traitement de S_1 par ZnO (4 g pour 10 ml d'extrait) donne un précipité qui, à la centrifugation, forme un culot dont la partie supérieure, colorée, contient les tanins et les complexes tanins-saponosides.

Cette portion, redissoute dans NaOH N/100, neutralisée et isotonisée, constitue l'extrait S_2 .

La partie supérieure, liquide, isolée après centrifugation, contient les saponosides libres. Nous la désignons par S_3 .

Le traitement de S_1 par MgO donne également un précipité. La filtration donne un filtrat S_4 contenant également les saponosides libres.

Le culot, redissous en NaOH N/100, représente les tanins et complexes : S_5 .

Le relargage par NaCl à saturation et le traitement par le sous-acétate de Pb permettent aussi d'obtenir S_6 (saponosides libres) et S_7 (complexes tanins-saponosides).

Enfin, par hydrolyse ménagée, nous avons essayé de joindre les saponosides libérés de leurs complexes aux saponosides libres dans un extrait qualifié B_1 , les tanins précipités, redissous, neutralisés puis isotonisés formant l'extrait B_2 .

Ces différents extraits ont été essayés sur la fibre musculaire lisse et dans quelques recherches concernant la toxicité, mais l'ensemble de ce travail porte sur l'extrait total S_1 .

TOXICITÉ

L'un de nous ayant traité cette question en détail dans sa thèse [1], nous donnerons seulement les principaux résultats :

A) Chez les poissons.

Par addition de S_1 à l'eau de l'aquarium (cyprins dorés de 8 à 9 g dans 2.000 ml d'eau convenablement oxygénée), la DL_{100} est de 1 g pour 1.000 ml.

Avec S_3 , la DL_{100} est de 1,60 g pour 1.000 ml.

B) Chez le rat.

Chez le rat blanc de race Shermann, l'injection intrapéritonéale de 2 g/kg de S_1 tue en moins de trois heures.

A l'autopsie on constate :

une congestion pulmonaire avec liquide pleural et une congestion hépatique et intestinale.

La DL_{100} recherchée sur 6 séries de 12 rats est de 1,30 g/kg, la DL_{50} étant très voisine de 1 g/kg.

Par voie sous-cutanée, la toxicité est nettement plus faible : DL_{100} : 8 g/kg ; DL_{50} : située entre 5 et 6 kg, mais tous les survivants ont présenté de larges escarres autour du point injecté.

C) Chez la souris blanche (Swiss).

La DL_{100} , établie sur 4 lots de 8 souris, par voie intrapéritonéale, est de l'ordre de 1,10 g/kg et la DL_{50} de 0,95 g/kg.

D) Chez le lapin.

Pour utiliser la voie veineuse sans introduire dans la circulation une quantité trop grande de liquide, nous avons concentré l'extrait S_1 au quart par évaporation sous vide à 30°. Un millimètre de la solution S_1 concentrée correspond donc à 0,40 g d'écorce pulvérisée.

La DL_{100} , recherchée sur 5 lots de 6 lapins, est de 0,50 g/kg et la DL_{50} de 0,25 g/kg.

Au-dessus de la DL_{100} , la mort est d'autant plus rapide que la dose est plus forte (moins de 15 minutes avec 0,80 g/kg).

ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

I. — Action sur les fibres musculaires lisses.

a) *De l'intestin.*

Au bain-marie de VALETTE pour organes isolés, nous avons essayé divers extraits sur duodénum de lapin et colon de rat :

— L'extrait S_1 (total) donne une nette augmentation d'amplitude des contractions (*fig. 1*).

— L'extrait S_2 (tanins et complexes tanins-saponosides) donne une plus nette augmentation du tonus et des contractions.

— Les extraits S_3 , S_6 , S_8 et B_1 ne contenant que les saponosides libres, ne donnent rien ou provoquent une chute du tonus avec disparition des contractions (*fig. 2*).

— L'extrait B_2 (tanins isolés après hydrolyse) renforce, au contraire, le tonus et les contractions.

b) *D'utérus de rate* (en diœstrus).

L'extrait S_1 provoque une forte augmentation du tonus avec légère diminution d'amplitude des contractions (*fig. 3*), de même que l'extrait S_2 .

L'action inhibitrice des saponosides est confirmée par l'essai des extraits S_3 , S_6 et S_7 .

c) *Des vaisseaux.*

La perfusion du train postérieur de grenouille par les extraits S_1 et S_2 (tanins et complexes tanins-saponosides) donne un net ralentissement temporaire du débit (*fig. 4*).

Les autres extraits n'apportent pas de modifications sensibles.

II. — Action sur la pression sanguine et le rythme respiratoire.

L'injection I.V. de 2 ml/kg de l'extrait S_1 concentré au quart (soit 0,80 g/kg), donne une chute nette de la pression carotidienne avec accélération très marquée du rythme ventilatoire (*fig. 5*).

La section des deux pneumogastriques ne change rien à cette action (*fig. 6*).

Cette chute de pression, en opposition apparente avec la vasoconstriction citée précédemment, doit s'expliquer par une atteinte cardiaque mise en évidence par les faits ci-dessous :

a) *Les électrocardiogrammes* effectués montrent, en effet, des troubles du rythme, de nombreuses extrasystoles, une négativation de l'onde T et, enfin, une fibrillation ventriculaire mortelle (*fig. 7*).

b) *L'addition* de 1 ml (0,1 g) de l'extrait S_1 dans 25 ml de

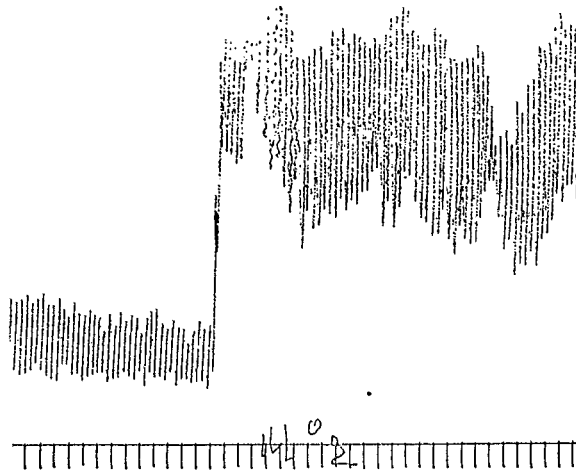


FIG. 1. — Duodénum de Lapin. Addition de S_1 .
Augmentation du tonus et de l'amplitude des contractions.

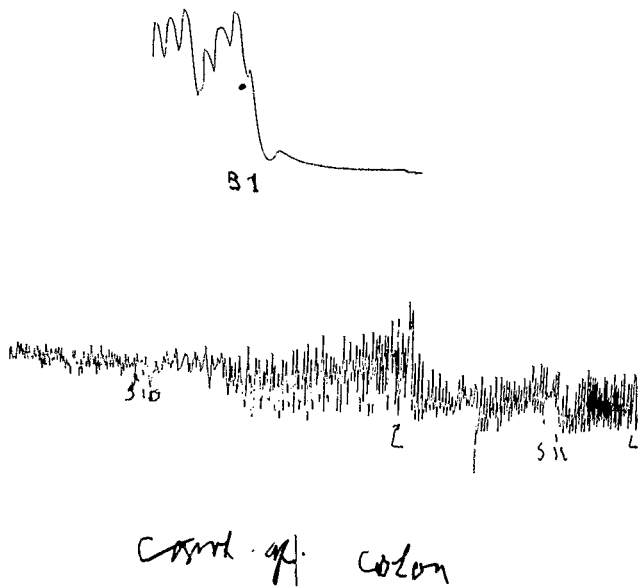


FIG. 2. — Côlon de Rat. Addition de B_1 .
Chute du tonus, disparition des contractions.

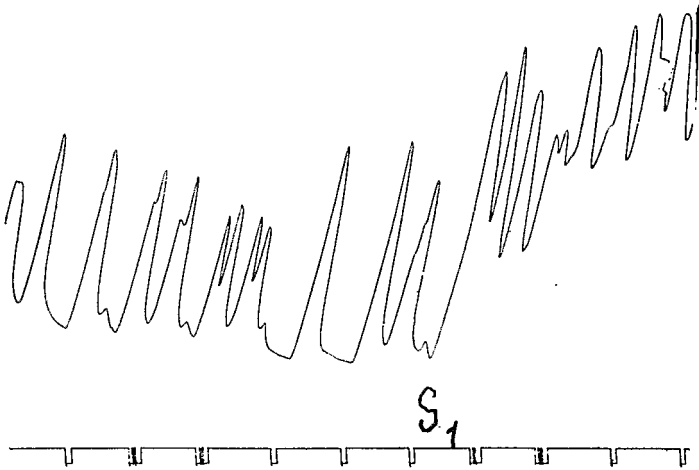


FIG. 3. — Utérus de Rate. Addition de S_1 .
 Forte augmentation du tonus et légère diminution d'amplitude.

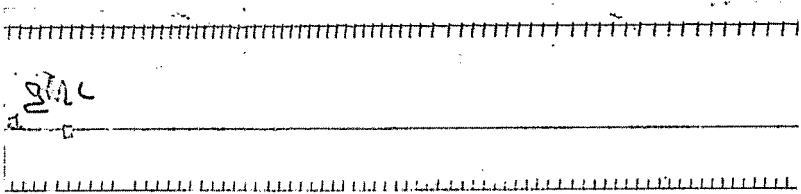


FIG. 4. — Perfusion de train postérieur de Grenouille.
 Ralentissement léger de la perfusion.

- a) Rhéographie.
- b) Moment de l'introduction de S_1 .
- c) Temps en 10".

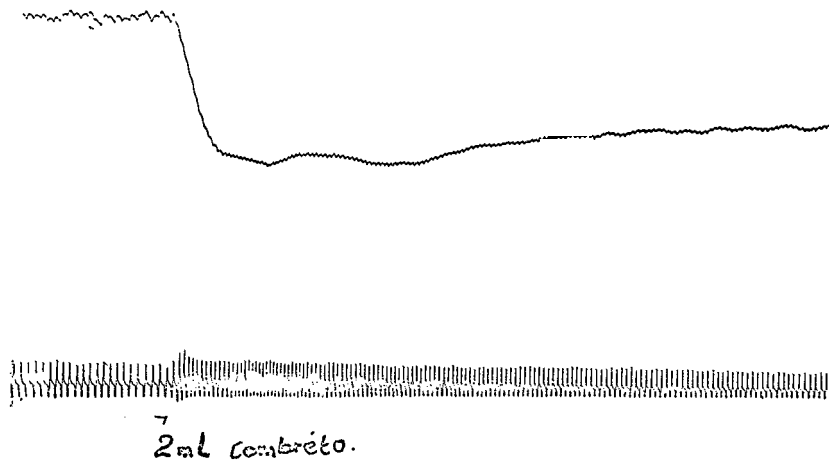


FIG. 5. — Tracés de pression carotidienne et de respiration chez le Lapin.

- a) Tracé de pression.
- b) Tracé de respiration.
- c) Temps en 10".

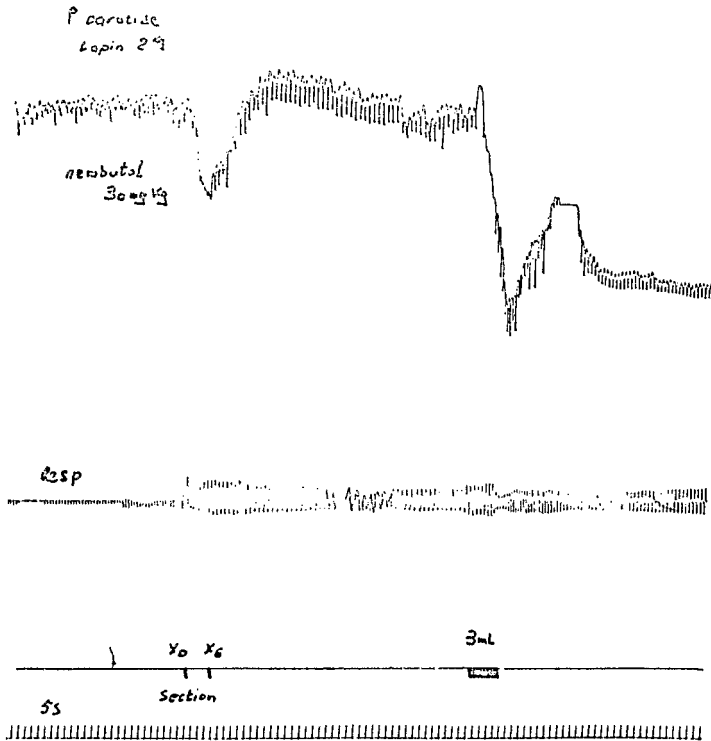
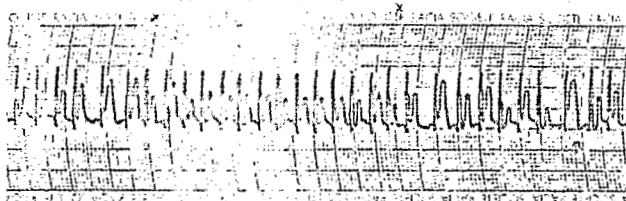
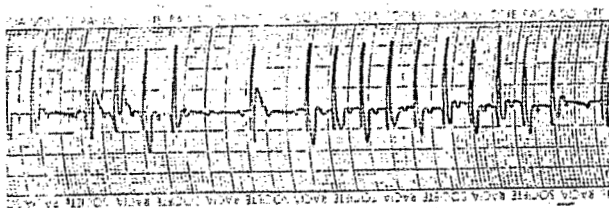


FIG. 6. — Tracé de pression carotidienne et de respiration avec section des nerfs vagues, puis injection I.V. de 3 ml de S_1 au 1/4.

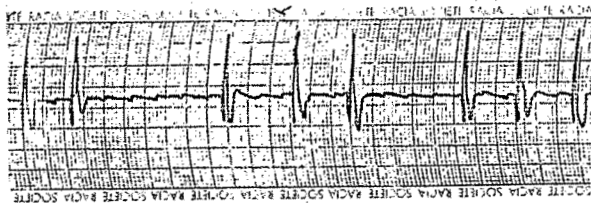
- a) Tracé de pression.
- b) Tracé de respiration.
- c) Temps en 5".



Rythme normal. Injection de 2 ml de solution S₁ concentrée au 1/4.



Inversion de l'onde T. Extra-systoles



Dissociation auriculo-ventriculaire

FIG. 7. — Fragments d'électrocardiogramme de Lapin après injection (marquée de 2 croix) de 2 ml de solution S₁ concentrée au 1/4.

Ringer-G à 30° ralentit, puis arrête les contractions d'une rondelle de ventricule de tortue placée dans la cuve à organes isolés.

c) *La perfusion* par du Ringer additionné de S_1 d'un ventricule de tortue, isolé et placé dans un ballon plethysmographique, ralentit puis arrête ses contractions.

d) *L'introduction de S_1* dans le sinus d'un cœur de tortue *in situ* ralentit puis arrête ses contractions en systole. Les contractions reprennent ensuite mais à un rythme très lent.

e) *Après injection intraveineuse*, les tracés de contractions des oreillettes et ventricules du cœur suspendu de lapin montrent, après une brève augmentation du tonus, une diminution du rythme avec dissociation auriculoventriculaire.

L'amplitude des contractions des oreillettes et des ventricules diminue. Enfin apparaît une fibrillation générale.

III. — Action sur le cycle œstral de la rate et le comportement sexuel de la lapine.

a) *Quatre rates pubères* ayant subi un contrôle journalier de leur cycle reçoivent, sous la peau, 1,5 g/kg de S_1 .

L'examen journalier montre un blocage du cycle œstral durant 18 à 22 jours. Passé ce délai, le cycle reprend normalement.

b) *Huit rates pubères* jeunes présentant un cycle œstral assez lent de 6 jours en moyenne (entre 5 et 7 jours) reçoivent s.c. 1 g/kg de S_1 au moment du préœstrus. Trois de ces rates ont, le lendemain, présenté un œstrus mais les phases suivantes ont disparu et l'observation microscopique a montré, comme chez les cinq autres, la présence dans le vagin de polynucléaires peu nombreux et de rares cellules épithéliales isolées et nucléées. Entre le 11^e et le 16^e jours après l'injection, le cycle œstral a refait son apparition (en moyenne au 14^e jour). Le cycle s'est alors poursuivi normalement.

c) *Six rates* ayant reçu 0,5 g/kg de S_1 sous-cutané ont un cycle prolongé de 48 heures par rapport aux rates témoins. Il en est de même chez des rates ne recevant que 0,25 g/kg de S_1 .

d) *Cinq lapines* adultes ayant reçu I.V. 0,05 g/kg de S_1 refusent le mâle durant trente jours. Une sixième, l'ayant accepté au onzième jour (spermatozoïdes observés dans le vagin), n'est pas fécondée.

Onze lapines ayant reçu 0,10 g/kg I.V. refusent également le mâle pendant un mois. Elles présentent, durant cette période, un léger amaigrissement.

Dix lapines témoins sont, à la même époque, fécondées dans la première semaine de la mise au mâle et mettent bas normalement.

IV. — Action anticonceptionnelle.

Douze rates pubères, isolées dans des cages individuelles, subissent un contrôle vaginal quotidien. Un mâle est introduit dans la cage dès l'apparition du pré-œstrus pour être retiré après fécondation

prouvée par la présence de spermatozoïdes dans le prélèvement vaginal.

Six rates fécondées reçoivent, le jour même, 1 g/kg de S_1 s.c. Les six rates témoins mettent bas dans des conditions normales.

Cinq des rates injectées ne présentent aucune gestation. La sixième donne un seul raton dans les délais normaux.

V. — Action abortive.

a) *Sur souris Swiss.*

Sur six souris fécondées, recevant 1 g/kg s.c. de S_1 au moment où la palpation confirme la gestation, cinq avortent dans les 24 heures. La sixième met bas au 18^e jour et élève ses souriceaux.

b) *Sur rates Sherman.*

Sur dix rates fécondées (spermatozoïdes dans le prélèvement vaginal), recevant 1 g/kg de S_1 au 14^e ou 15^e jour de la gestation (foetus perçus à la palpation) :

— six avortent ou présentent des foetus morts in utéro quelques jours avant le terme normal ;

— une expulse, avant terme, deux foetus morts et, deux jours avant la date normale, trois ratons vivants ;

— trois mettent bas normalement.

Le mécanisme de l'action du *Combretodendron Africanum* sur le cycle œstral, la fécondation et la gestation fera l'objet d'un travail ultérieur en collaboration avec le service d'Histologie (Professeur CHAMBON).

(Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine
et de Pharmacie, Rennes.

Centre d'Adiopodoumé de l'O.R.S.T.O.M., Côte d'Ivoire.)

RÉSUMÉ

L'extrait aqueux de l'écorce de *Combretodendron Africanum*, grand arbre de la forêt hygrophile tropicale, contient des tanins et des saponosides.

Les tanins et les complexes tanins-saponosides ont, ensemble :

- 1^o une certaine toxicité ;
- 2^o une action positive sur la fibre musculaire lisse, masquée, dans la circulation, par une action toxique sur le muscle cardiaque ;
- 3^o une action inhibitrice sur le cycle œstral, la fécondation et la gestation dont les mécanismes sont actuellement à l'étude.

P. S. — Tous les tracés pris sur cylindre enfumé sont reproduits en négatifs (traits noirs sur fond blanc).

SUMMARY

Tannins and saponins are present in an aqueous extract of the bark of *Combretodendron africanum*, a large tree of the tropical rain forest.

Both the tannins and the tannin-saponin complexes show :

- 1) definite toxicity ;
- 2) positive effect on smooth muscle ; masked, if in the blood-stream, by a toxic action on cardiac muscle ;
- 3) inhibition of the oestral cycle, fertilisation and pregnancy ; the mechanism of this was studied.

RESUMEN

El extracto acuoso de la corteza del *Combretodendron africanum*, árbol corpulento de la selva higrófila tropical, contiene taninos y saponósidos.

Los taninos y los complejos taninos-saponósidos tienen conjuntamente :

- 1º una determinada toxicidad ;
- 2º una acción positiva sobre la fibra muscular lisa, disimulada, en la circulación por una acción tóxica sobre el músculo cardíaco ;
- 3º una acción inhibidora sobre el ciclo estral, la fecundación y la gestación, cuyos mecanismos están en estudio actualmente.