

PROPRIÉTÉ TRANQUILLISANTE ET ANTALGIQUE DU *LIPPIA MULTIFLORA*

A.A. ABENA*, D. BIOKA**, C. BADILA SAMBA*, Th. HONDI-ASSAH*
M. DIATEWA*

* Laboratoire de Biochimie et Pharmacologie - Faculté des Sciences de la Santé
Université Marien NGOUABI, B.P. 69 Brazzaville - CONGO

** Laboratoire de Physiologie et Pharmacologie - Faculté des Sciences.
Université Marien NGOUABI B.P. 69 Brazzaville - CONGO

RESUME

Les propriétés tranquillisante et antalgique du *Lippia multiflora* (L.m.), une Verbénacée couramment utilisée au Congo en boisson théiforme sont recherchées chez le rat. Les tests classiques de la psychopharmacologie prévisionnelle sont utilisés. Cette étude a permis de démontrer que L.m. n'antagonise pas les stéréotypies apomorphiniques comme le font les neuroleptiques mais possède des propriétés sédative, relaxante musculaire et antalgique, entre autres caractéristiques des tranquillisants.

Mots clés : *Lippia multiflora*, tranquillisant, antalgique.

INTRODUCTION

Lippia multiflora (L.m.) encore appelé thé de Gambie est une Verbénacée africaine utilisée au Congo sous forme de décoction de thé conventionnelle.

L'encyclopédie médicale de l'Afrique (5) mentionne dans son tome 4, la présence dans cette plante d'une huile essentielle composée de camphre et de borneol et signale son utilisation en cas de fatigue générale et d'insuffisance hépatique.

Yao (13) a montré que cette plante présente un effet antihypertenseur.

Le présent travail a pour but de rechercher chez le rat de laboratoire les effets tranquilisants et antalgiques de l'extrait brut du L.m. en utilisant les tests classiques de la psychopharmacologie prévisionnelle.

MATERIEL ET METHODE

Animaux

Des rats wistar mâles et femelles de poids compris entre 150 et 200 g ont été utilisés. Chaque lot étudié comprend 5 rats.

Préparation de l'extrait brut du L.m.

L'extrait brut du L.m. est obtenu à partir des feuilles sèches provenant de la région du Pool vendues dans les marchés de Brazzaville. L'extraction se fait par infusion de 20 g de feuilles dans 500 ml d'eau. La solution ainsi obtenue subit une lyophilisation. La poudre obtenue sera administrée aux animaux à différentes doses dissoute dans du NaCl à 0,9%.

Détermination de la dose non létale

6 lots d'animaux sont utilisés dans cette étude.

24 heures après administration I.P. respectivement de 200, 400, 600, 800, 1000 et 1200 mg/kg de L.m., le nombre d'animaux morts et relevé.

Effet du L.m. sur l'état des animaux

4 lots d'animaux sont utilisés.

1 lot reçoit en I.P. du NaCl 0,9% (0,5 ml 100 g). Les 3 autres lots reçoivent par la même voie, l'extrait brut du L.m. aux doses respectives de 200, 400 et 600 mg/kg. Les rats sont ensuite placés dans des cages individuelles d'observation et l'état général est apprécié macroscopiquement.

Effet du L.m. sur l'activité motrice spontanée

L'activité motrice est appréciée par la méthode de Martin et al (7) légèrement modifiée. 4 lots d'animaux sont utilisés et traités comme ci-dessus avec du NaCl 0,9% et du L.m. 30 minutes après administration des produits un rat naïf est placé dans une cage à activité motrice et le nombre de carrés traversés pendant 10 minutes est déterminé.

Effet du L.m. sur la température rectale

4 lots d'animaux sont utilisés et traités comme ci-dessus.

La température rectale de chaque animal est mesurée à l'aide d'un thermomètre.

Effet du L.m. sur les stéréotypes apomorphiniques

5 lots d'animaux sont utilisés et un lot reçoit du NaCl 0,9% (0,5ml/100g) ; trois lots reçoivent du L.m. respectivement aux doses de 200, 400 et 600 mg/kg, le dernier lot reçoit de l'halopéridol à la dose de 0,4 mg/kg I.P.

30 minutes après l'administration, les animaux reçoivent par voie S.C. de l'apomorphine 1 mg/kg. L'intensité des stéréotypes est évalué toutes les 10 minutes pendant 60 minutes selon la méthode de SHIBUYA et al (10) :

0 = pas de stéréotypies

2 = stéréotypies légères

3 = stéréotypies modérées

4 = stéréotypies sévères (léchage continu, mouvement répété des pattes, de la tête et du corps)

Effet du L.m. sur le sommeil induit par le phénobarbital

4 lots d'animaux sont utilisés.

1 lot du NaCl 0,9% (0,5 ml/100g), 3 lots reçoivent du L.m. aux doses respectives de 200, 400 et 600 mg/kg I.P. 30 minutes après l'injection des produits, le phénobarbital (70 mg/kg) est administré aux rats par voie I.P.

Le délai (temps entre l'injection du phénobarbital et la perte du réflexe du redressement et la reprise de ce réflexe) et la durée du sommeil sont mesurés.

Effet du L.m. sur le test de la traction

2 lots sont utilisés. 1 lot reçoit du NaCl 0,9% (0,5 ml/100g) ; un autre lot reçoit du L.m. à la dose de 400 mg/kg I.P. 30 minutes après, un animal naïf est placé par les pattes sur une barre métallique tendu horizontalement. On note le temps que met l'animal pour effectuer un redressement amenant une des pattes postérieures à toucher la barre.

Effet du L.m. sur les crampes abdominales induites par l'acide acétique

6 lots sont utilisés. Un lot sert de témoin (NaCl 0,9%).

2 lots d'animaux reçoivent du diazépam par voie orale (2 et 4 mg/kg) les trois derniers lots reçoivent du L.m. aux doses respectives de 200, 400 et 600 mg/kg par voie orale. 30 minutes après, les animaux reçoivent de l'acide acétique (0,5%. 10ml/kg I.P.). Dix minutes après l'injection d'acide acétique, on compte le nombre de crampes abdominales pendant 10 minutes.

Effet du L.m. sur le test de la plaque chauffante

6 lots d'animaux sont utilisés et traités comme pour le test de l'acide acétique. 30 minutes après un animal est placé sur la plaque chauffante et le temps de réaction (temps compris entre le moment où l'animal est placé sur la plaque chauffante et le moment où il lèche ses pattes) est mesuré.

Analyse statistique des résultats

L'analyse statistique des résultats est réalisée par comparaison de chaque lot d'animaux traités par rapport au lot témoin en utilisant le test t de STUDENT.

RESULTATS

Dose non létale

Aucune mortalité n'a été observée chez les rats traités par l'extrait brut de L.m. aux doses respectives de 200, 400, 600, 800, 1000 et 1200 mg/kg I.P. Nous avons choisi de travailler avec les doses de 200, 400 et 600 mg/kg de poids corporel.

Effet du L.m. sur l'état général des animaux

5 à 10 minutes après administration du L.m., une ataxie est observée, celle-ci est suivie d'une sédation qui apparaît entre la 10^e et 20^e minute., les animaux s'allongent, présentent un ptôsis mais restent sensible au stimulus. Une heure après, l'ataxie et le ptôsis tendent à disparaître mais les animaux restent sédatifs. 24 heures après l'administration du L.m., les animaux présentent encore une légère sédation.

Tous ces effets observés sont dose dépendants. D'autre part, de façon précoce (dans les 30 minutes qui suivent l'administration) les urines prennent la coloration jaune foncée du L.m.

Effet du L.m. sur l'activité motrice spontanée (figure 1)

L'activité motrice spontanée est réduite de façon significative ($P < 0,01$) par le L.m. aux doses utilisées. Le nombre de carrés traversés par les animaux est de $16,40 \pm 5,68$; $12,20 \pm 2,07$; et $9,60 \pm 1,92$ carrés aux doses respectives de 200, 400, et 600 mg/kg de L.m. Ce nombre est de $61,60 \pm 6,48$ pour les animaux témoins. Les différences entre lots traités par le L.m. ne sont pas significatives.

Effet du L.m. sur la température rectale

La température rectale des animaux n'est pas significativement modifiée par L.m. aux doses utilisées.

Effet du L.m. sur les stéréotypies apomorphiques

Le L.m. aux doses utilisées n'antagonisent pas les stéréotypies induites par l'apomorphine à la dose de 1 mg/kg s.c. L'halopéridol 0,4 mg/kg I.P. s'oppose significativement à ces stéréotypies.

Effet du L.m. sur le sommeil induit par le phénobarbital (figures 2 et 3)

Aux doses utilisées le L.m. réduit le délai du sommeil et potentialise la narcose barbiturique. Les délais de sommeil sont respectivement de $17,2 \pm 2,74$; $13,8 \pm 1,81$ et $13,4 \pm 2,16$ mn aux doses de 200, 400 et 600 mg/kg alors que ce délai est de $22,4 \pm 1,89$ mn pour les témoins. Les différences sont significatives par rapport aux témoins ($P < 0,01$).

La durée du sommeil est de $199,40 \pm 2,90$ min pour les témoins. Elle est respectivement de $209,80 \pm 29,58$ min (N.S.), $336,40 \pm 22,23$ min ($P < 0,01$) et $342 \pm 16,28$ min ($P < 0,01$) pour les doses de 200, 400 et 600 mg/kg de L.m.

Effet du L.m. sur le test de la traction (figure 4)

Les animaux témoins effectuent un rétablissement immédiat en $0,8 \pm 0,1$ sec tandis que les rats traités à l'extrait brut du L.m. (400 mg/kg) effectuent un rétablissement en $7,04 \pm 2,29$ sec. La différence entre témoins et traités est significative ($P < 0,05$)

Activité antalgésique du L.m. : test de l'acide acétique (figure 5)

Le L.m. réduit significativement le nombre de crampes induites par l'acide acétique comme fait le diazépam. Le nombre de crampes est de $33,80 \pm 5,04$ pour les animaux témoins. Il est de $13,40 \pm 4,49$ ($P < 0,01$) de $14,20 \pm 3,89$ ($P < 0,01$) pour le L.m. aux doses respectives de 200, 400 et 600 mg/kg et de $11,60 \pm 4,75$ et $13,00 \pm 2,00$ pour le diazépam respectivement aux doses de 2 et 4 mg/kg per os. Les différences entre L.m. 200 mg/kg et diazépam 2 et 4 mg/kg sont significatives ($P < 0,05$).

Activité antalgésique du L.m. : test de la plaque chauffante

Le L.m. augmente de façon significative le temps de réaction sur la plaque chauffante, comme le fait le diazépam. Le temps de réaction est de $2,10 \pm 0,26$ sec pour les témoins. Il est de $3,26 \pm 0,46$, et $4,50 \pm 0,80$ ($P < 0,01$) aux doses respectives de 200, 400 et 600 mg/kg de $2,90 \pm 0,51$ sec et de $5,90 \pm 1,09$ sec ($P < 0,01$) pour les rats traités par le diazépam aux doses respectives de 2 et 4 mg/kg de poids corporel.

DISCUSSION

L'extrait brut de L.m. administré aux rats par voie I.P. est bien toléré. Aucune mortalité n'est observée jusqu'à la dose de 1200 mg/kg d'où le choix pour cette étude de trois doses 200, 400 et 600 mg/kg. Les effets observés sont les suivants :

- * une ataxie précoce
- * une sédation prolongée
- * une coloration jaune foncée des urines

- * une diminution de l'activité motrice spontanée
- * une potentialisation du sommeil barbiturique
- * une augmentation du temps mis à ramener les pattes sur la barre métallique (test de traction)
- * une activité antalgique.

L'ataxie observée n'est pas un effet propre du L.m.. En effet BIOKA et ABENA (3), ABENA et al (1) ont retrouvé aussi cette ataxie après administrations respectives de Piper umbellatum et d'Ageratum conyzoides (4). Des substances irritantes non résorbées par voie orale pourraient expliquer ces différences observées.

La résorption du L.m. semble très rapide comme le témoigne la coloration jaune foncée des urines. Le L.m. entraîne une sédation, une diminution de l'activité motrice spontanée et une potentialisation du sommeil barbiturique. Tous ces effets sont révélateurs des propriétés sédatives observées avec les tranquillisants, les neuroleptiques et les antidépresseurs à doses élevées (9,12).

Cependant les neuroleptiques provoquent aussi la catalepsie et antagonisent les stéréotypies apomorphiques (10,11) comme le fait l'halopéridol dans notre étude. Ces effets n'ont pas été observés avec le L.m.. Il est donc fort probable que le L.m. ne soit pas un neuroleptique.

Les tranquillisants sont sédatifs, myorelaxants, anxiolytiques et anticonvulsivants. Le test de la traction est susceptible de relever une action myorelaxante (9). Le L.m. augmente le temps mis pour ramener les pattes postérieures sur la barre métallique. D'autre part NOAMESI et al (8) utilisant la préparation nerf-muscle ont montré que le L.m. relâche le muscle squelettique. Le L.m. pourrait donc présenter les propriétés myorelaxantes.

Dans le présent travail le L.m. antagonise aux différentes doses utilisées les effets algogènes de l'acide acétique et de la plaque chauffante comme le fait le diazépam.

Les Benzodiazépines qui constituent les principaux tranquillisants permettent d'obtenir une narcose, une analgésie, une myorelaxation suffisantes (2,6). Ces effets analgésiques du L.m. semble dose dépendants.

Le L.m. semble donc présenter un profil plus proche des tranquillisants. Il est évident que la recherche d'une activité anxiolytique et d'une activité anticonvulsivante est nécessaire pour confirmer le profil tranquillisant du L.m.

Références bibliographiques

1. ABENA A.A., KINTSANGOULA G.S., DIANTAMA J., BIOKA D.
Effets analgésiques d'un extrait brut d'*Ageratum conyzoides* chez le rat.
Encéphale 1993, XIX, 329-332
2. BIDET D., GAIGNAULT J.C.
Récepteurs biologiques et recherches actives : exemple des récepteurs des benzodiazépines. Actualité chimique 1984, 10 : 17 - 20
3. BIOKA D., ABENA A.A.
Profil psychopharmacologique d'un extrait aqueux de *Piper umbellatum*
Encéphale 1990, XV ; 200-208.
4. BIOKA D., MABIKA A., ABENA A.A.
Effet analgésique d'un extrait brut d'*Ageratum conyzoides* chez le rat.
Acta Horticulture 1993, 332. 171 - 176.
5. ENDA TIERS MONDE
Encyclopédie Médicale Africaine
Larousse Afrique 1988 4 vol. 1091 P.
6. KIENLEN J.
Benzodiazépines en anesthésie et réanimation
In GIROUD J.P., MEYNIEL G. et al. Pharmacologie clinique bases de la
thérapeutique PP. 974-985 PARIS. Expansion Scientifique Française 1988.
7. MARTIN P., SOUBRIE P., PUECH A. J.
Helpless behaviour induced by repeated restriction of activity in rats : Specific
reversal by antidepressants *Drugs Psychiatr. and Psychobiol*, 5 : 123-128
8. NOAMESI B.K., ADEBAYO G., BAMGBOSE S.D.A.
Muscle relaxant properties of aqueous extract of *Lippia multiflora*
Planta Med. 1985 (3) 253-255
9. SAMUEL C. A.
D'un test pharmacologique utilisable pour la sélection des tranquillisants.
Thèse de doctorat Médecine. Faculté Médecine Paris 1970

10. SHUBUYA T. NISHMORI T. MATSUDA H. and CHEN P.C.
Behavioral pharmacological studies in the monkey with
DD-3480. *Int. J. Clin Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1982, 20(6), 251-254
11. SHMITT S.
Eléments de Pharmacologie. Ed. Flammarion 1980, 7è éd. PP 321.
12. SKOLNICK P., PAUL S., CRAWLEY J., LEWIN E., LIPPA A., CLODY D.,
IRMSCHER K., SAIKO O. and MINCK K.O. (1983). Antagonism of the
anxiolytic action of Diazepam and Chloridiazepoxide by the novel
imidazopyridines, EMD 39593 and 41717. *Eur. J. pharmacol* 88 : 319-327
13. YAO KOFFO J.P. (1985)
Recherches phytochimiques et pharmacologiques sur trois verbénacées utilisées
comme antihypertenseurs en médecine traditionnelle. *Lippia multiflora* Moldenke,
LANTANA Camara L. et *Gmelina arborea*, Roxb. Thèse de Doctorat 3è cycle.
Université Toulouse III.

Nombre de carrés traversés

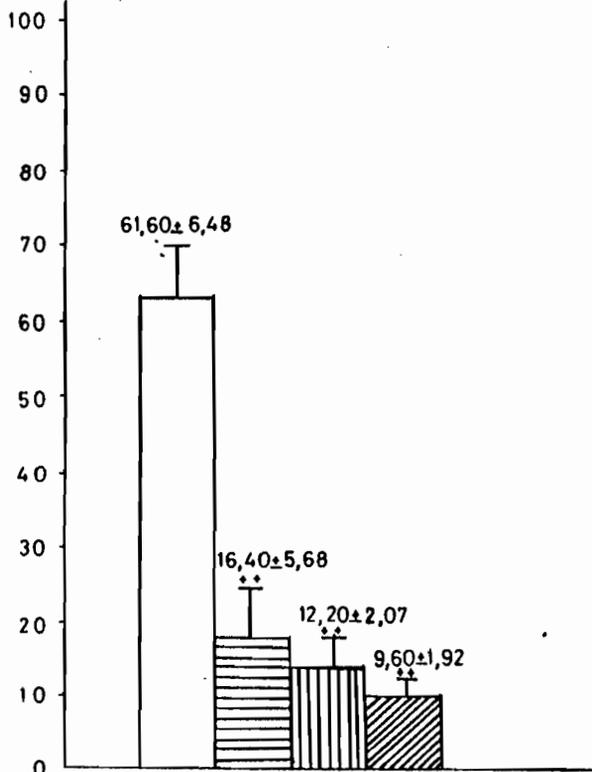


Figure 1. Effet de l'extrait brut du L.m. sur l'activité motrice.

-  Témoïn: NaCl 0,9%
-  Lippia multiflora 200mg/kg I.P.
-  Lippia multiflora 400mg/kg I.P.
-  Lippia multiflora 600mg/kg I.P.

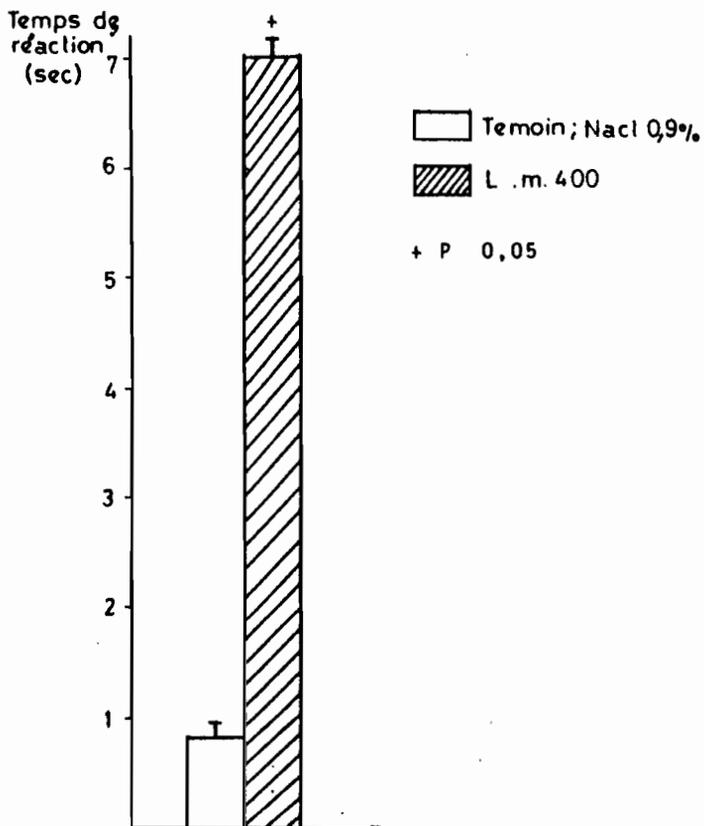


Figure 2. - Effet de l'extrait brut du L.m. sur le test de la traction (en seconde)

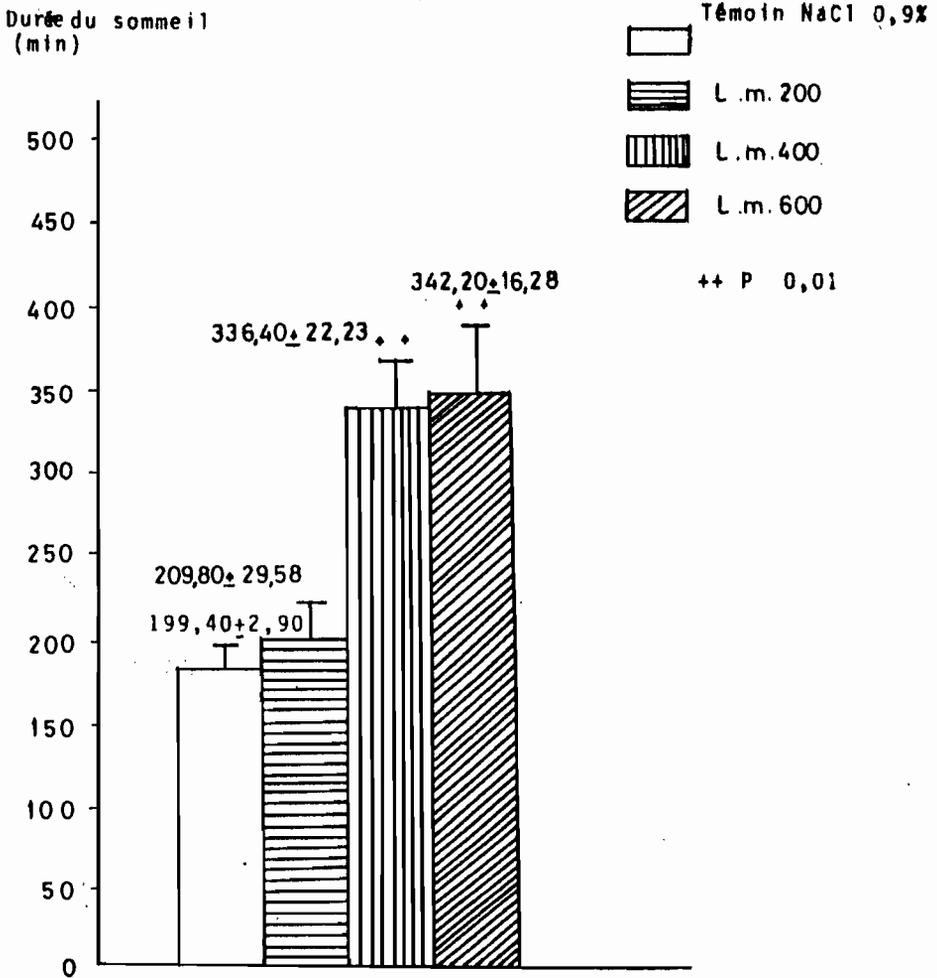


Figure 4. Effet de l'extrait brut du L.m. suite sommeil induit par le phenobarbital.

Nombre de crampes abdominales

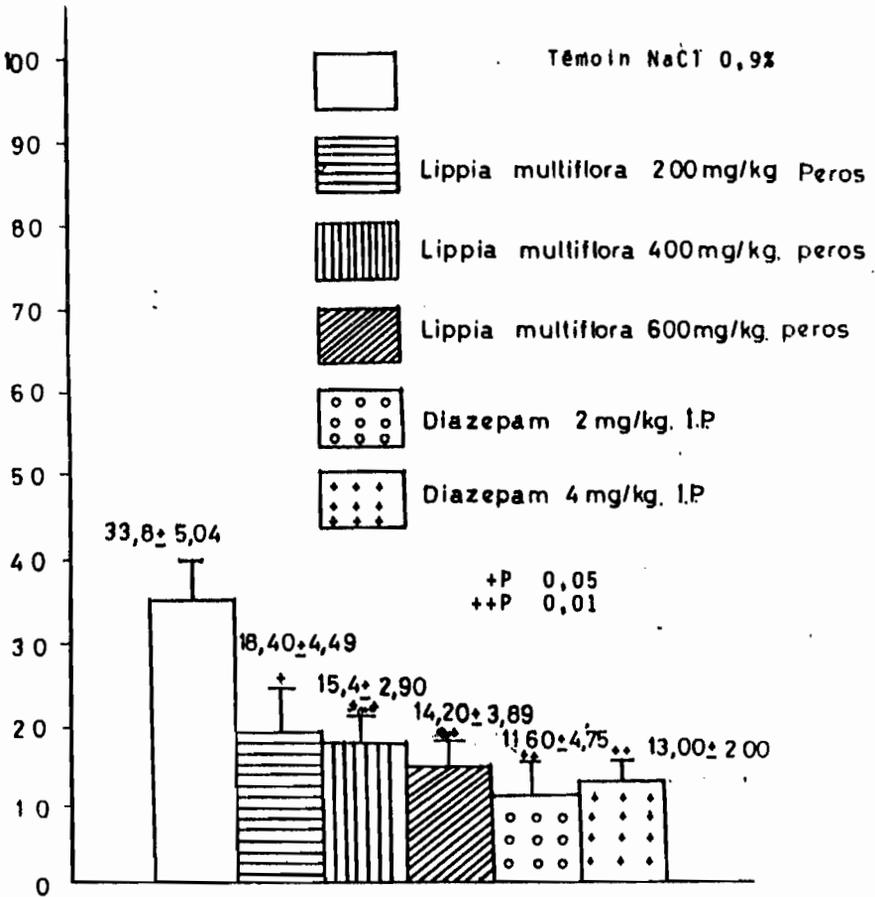


Figure 5: Effet de l'extrait brut de L.m sur les crampes abdominales induites par l'acide acétique.

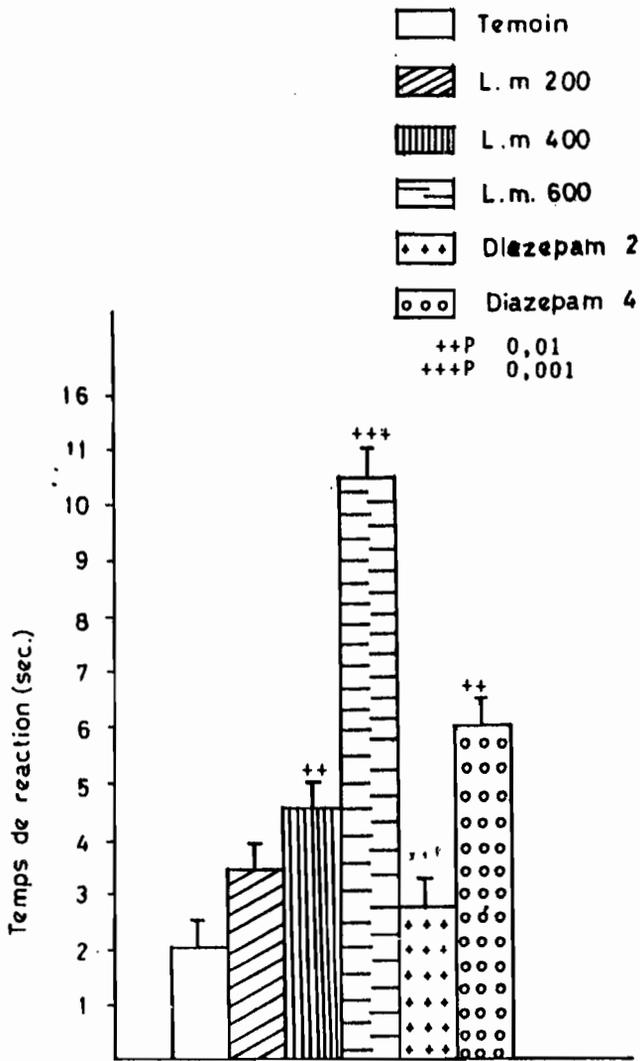


Figure 6. Mesure de l'activité antalgique par la plaque chauffante.