

Recherches contemporaines sur les poisons de flèches

par L. ANGENOT

RÉSUMÉ

Les recherches récentes sur les poisons de flèches ont permis de mettre en évidence l'existence en Amérique du Sud de poisons cardiaques à base du latex de **Naucleopsis sp.** (Moraceae), et en Afrique Centrale, de poisons curarisants à base de **Strychnos usambarensis** (Loganiaceae) ou de **Triclisia dictyophylla** (Menispermaceae).

D'autre part, à partir de plantes dont on supposait connaître les principes actifs, sont isolées de nouvelles molécules actives (exemple de l'higénamine de l'**Aconitum japonicum**).

Enfin, des études structure-activité sont actuellement en cours au sujet des cardénolides du **Parquetina nigrescens** (principal poison du Zaïre) et concernant les autres principes alcaloïdiques ou non isolés à partir des constituants de poisons sagittaires.

SUMMARY

*We discuss here some of the more recent arrow poisons: first the cardiac poisons (**Naucleopsis sp.** in South America, **Parquetina nigrescens** in Africa), therefore the African curarizing poisons (**Strychnos usambarensis**, **Triclisia dictyophylla**).*

*The research into arrow poisons has been of great benefit in providing molecular structures of glycosides, alkaloids, terpenoids... for study by chemists and pharmacologists. This role is still very important at the present day (cf. numerous researchs about the structure-activity relations of cardiotonic drugs and the new molecular models for the alkaloids extracted from **Strychnos** or **Aconitum**).*

Depuis plusieurs siècles, les poisons de chasse ont suscité tant de recherches scientifiques qu'il est impossible de les évoquer toutes aujourd'hui.

Les traités rédigés en France par le professeur PERROT et en Allemagne par le professeur LEWIN constituent encore les ouvrages de base et ils seront consultés avec profit par tous ceux qui s'intéressent à ce sujet. Néanmoins, les progrès réalisés depuis ces vingt dernières années dans l'isolement et l'identification des principes actifs permettent maintenant d'envisager les relations structure/activité, ce qui était autrefois totalement impossible.

D'autre part, de nouveaux poisons ont été découverts après la parution des deux traités que je viens de citer. C'est ainsi que leur lecture ne permet pas de déceler des convergences entre les poisons sagittaires américains et africains; en effet, en ce qui concerne l'Amérique, il est presque exclusivement question des poisons paralysants musculaires que

sont les curares à base de Loganiacées (**Strychnos sp.**) et/ou de Ménispermacées (**Chondrodendron sp.**; **Curarea sp.**; **Abuta sp.**) tandis que pour l'Afrique, il est surtout fait mention des poisons cardiaques (**Aconkanthera sp.**, **Strophanthus sp.**, **Adenium**, **Calotropis...**).

Les seules convergences décelables alors, concernaient les Euphorbiacées, plantes utilisées soit comme adjuvants dans la préparation des poisons de chasse, soit comme ingrédients uniques utilisés le long des côtes américaines lors des guerres désespérées contre les Espagnols (VELLARD). A la différence des vrais poisons de chasse qui agissent vite, il s'agit de poisons d'action lente, à base de principes irritants que sont les esters d'alcools diterpéniques du type du phorbol, semblables à ceux retrouvés dans les latex de nombreuses Euphorbiacées et Thyméléacées (FURSTENBERGER et HECKER) utilisées aux mêmes fins dans d'autres régions du monde et notamment en Afrique (régions semi-désertiques du Soudan).

Nous n'insisterons cependant pas sur ces poisons, ni davantage sur les poisons animaux, ce qui nous entraînerait hors du cadre de ce colloque consacré aux plantes toxiques.

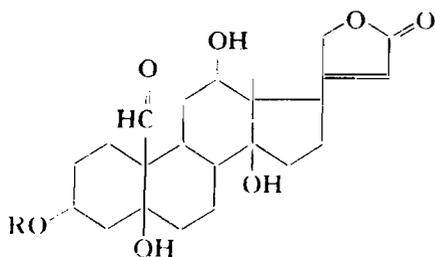
Nous désirons aujourd'hui insister surtout sur le fait que l'Amérique recèle également des poisons cardiaques, tandis que l'Afrique quant à elle dissimule des poisons curarisants.

LES POISONS CARDIOTOXIQUES

Quelques tribus indiennes utilisent — pour empoisonner leurs flèches — le latex de certains arbres du genre **Nucleopsis** (syn. : **Ogcodeia**) de la famille des Moracées.

C'est après la première guerre mondiale que des publications peu connues firent état de l'utilisation par les indiens Choco en Colombie du latex d'un arbre appelé « **pacuru-niaara** », signifiant dans le dialecte Choco : « arbre à poison ». Des recherches pharmacologiques entreprises en Colombie et en Suède firent vite apparaître que le poison était du type cardiotonique et donc tout à fait différent du curare (MEZEY, SANTESSON) et des poisons animaux à base de grenouilles des genres **Phyllobates**, **Dendrobates** dont les alcaloïdes sont étudiés depuis une dizaine d'années aux Etats-Unis.

Après la seconde guerre mondiale, les principes actifs (glucosides cardiaques) furent extraits du latex du « **pacuru-niaara** » et introduits dans l'arsenal thérapeutique colombien sous le nom de niaarine. L'analyse chromatographique de ce médicament fut entreprise en 1956 par mon ami, le chercheur britannique Norman BISSET, qui a mis en évidence la similitude de ce produit avec le latex d'**Antiaris toxicaria** LESCH, arbre de la même famille végétale et une des principales sources des poisons malais et indonésiens. La niaarine est un mélange de glucosides comprenant surtout les α et β antiarines (figure 1).



R = H	Antiarigénine
R = 6-désoxygulose	Antiarine α
R = Rhamnose	Antiarine β

Fig. 1

Des recherches récentes dues au Dr Kees BERG, de l'herbarium d'Utrecht, ont montré que les échantillons de « **pacuru-niaara** » étudiés jusqu'à présent, appartenaient plutôt à **Nucleopsis (Ogcodeia) ternstroemiiflora** (MILD-BREAD) C.C. BERG mentionné le plus souvent dans la littérature. Il conviendrait donc de réexaminer la phytochimie des différents **Nucleopsis** colombiens afin de savoir si une niaarine de valeur égale peut être obtenue à partir de n'importe quelle espèce de **Nucleopsis**.

Ce type de latex n'est pas utilisé seulement en Colombie mais aussi dans le bassin amazonien du Brésil et notamment :

— dans la région du Rio Japura où le botaniste FROES nota l'utilisation du latex d'un **Nucleopsis (Ogcodeia)** non identifié à des fins de chasse (FROES),

— et dans la région du Rio Uneixi, où l'ethnobotaniste PRANCE observa que la tribu des Maku se servait du latex de **Nucleopsis mellobarretoii** (STANDLEY) C.C. BERG pour empoisonner les fléchettes de sarbacane (PRANCE). PRANCE eut la bonne fortune de récolter des échantillons d'herbier de la plante utilisée ainsi que plusieurs litres de latex et des dards empoisonnés. Ce matériel fut à nouveau confié au Dr BISSET (Chelsea College-University of London) qui en réalise actuellement l'étude en collaboration avec son collègue, le Dr P. HYLANDS. Les dards et le latex renferment à nouveau des cardénolides et principalement de la β -antiarine (BISSET).

Les latex à cardénolides sont surtout utilisés en Afrique noire avec les classiques Apocynacées à ouabaine et strophanthosides (**Acokanthera** des savanes, **Strophanthus** des savanes ou des forêts), les Asclépiadacées (**Calotropis** es régions semi-désertiques) et les Périplacacées (**Parquetina** des forêts équatoriales).

Les poisons de flèches sont toujours d'usage quotidien en Afrique noire ; il suffit à ce propos de lire les rapports de la police kenyenne (MAITAI), ainsi que les communiqués de presse récents (avril 1977) en provenance du Shaba au Zaïre où les guerriers pygmées, peinturlurés pour la guerre et armés d'arcs et de flèches empoisonnées, sèment la déroute parmi les opposants au régime actuel...

On avait, en effet, cru pendant longtemps que la plante toxique la plus utilisée comme poison de flèche dans le bassin du Zaïre était le **Strophanthus**, et de nombreuses publications l'ont décrit comme tel.

Nous avons étudié récemment, par chromatographie, plusieurs dizaines de lots de flèches empoisonnées provenant des collections du Musée de l'Afrique Centrale à Tervuren ainsi que des exemplaires d'herbiers du Jardin Botanique National à Meise et nous avons pu établir que ces poisons de flèches étaient en réalité préparés depuis la fin du siècle dernier à partir du **Parquetina nigrescens** (AFZEL) BULLOCK (famille des Périplacacées) (ANGENOT).

Il s'agit d'une liane à latex abondant qui est appliqué tel quel sur les flèches. Les indigènes utilisent également une décoction de tiges pressées.

Ce latex contient des cardénolides principalement le glucoside de la strophanthidine (figure 2) dont la dose létale est inférieure à celle de l'ouabaine.

La plante contient également de la convallatoxine et d'autres hétérosides variant suivant la « race chimique » examinée.

Tous ces hétérosides sont responsables de l'activité du **Parquetina**, activité localisée au niveau du muscle cardiaque et plus précisément de la (Na - K) ATPase, enzyme de la membrane cardiaque dont l'interaction avec les glucosides cardiaques produirait des effets inotropes positifs (thérapeutiques) et/ou arythmiques (toxiques).

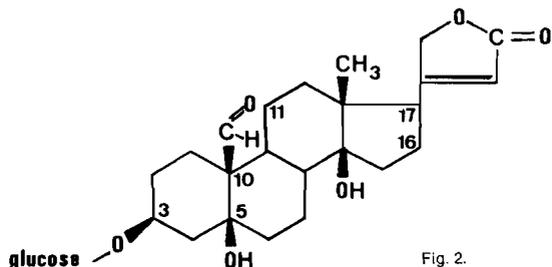


Fig. 2.

Enfin MARKS et al. ont mis en évidence une activité cytotoxique des extraits de **Parquetina nigrescens** sur le carcinôme 9KB du nasopharynx humain.

Des recherches ultérieures permettront peut-être de découvrir des molécules douées d'une activité anticancéreuse intéressante, tout en étant dépourvues d'une cardiotoxicité élevée.

De cette façon, nous nous trouvons en présence d'une convergence chimique des poisons de flèches de 3 continents (Amérique du Sud avec les **Naucleopsis**, S-E Asiatique avec l'**Antiaris toxicaria** et Afrique Centrale avec le **Parquetina nigrescens**).

Le fait que des indigènes de régions tellement éloignées, sans contact possible entre eux, aient découvert des plantes à latex contenant des cardénolides en quantités suffisantes justifiant leur utilisation comme arme de chasse à action rapide, est un sujet d'étonnement dont nous avons cependant trouvé d'autres exemples dans les plantes à alcaloïdes curarisants.

LES POISONS CURARISANTS

L'existence d'un poison curarisant aussi actif que le « curare en calebasse » préparé à partir des **Strychnos**

amazoniens, fut découverte fortuitement en 1970, lors d'une prospection phytochimique dans le Parc National de l'Akagera. Ce parc, d'une superficie de 250 000 ha, est situé à l'est du Rwanda, le long de l'Akagera, fleuve qui sert de frontière avec la Tanzanie. Dans la dépression marécageuse que constitue ce décor, sont établis des campements et villages de Banyambo, tantôt sur les rives de l'Akagera (territoire tanzanien), tantôt sur les îlots flottants dans les marais (territoire rwandais). Cette tribu des Banyambo ne comprend que quelques milliers de familles et est ainsi située à égale distance des lacs Kivu et Victoria.

Alors que nous récoltions le **Strychnos usambarenis** GILG (Loganiacées), nous avons appris que les Banyambo en utilisaient les feuilles et les racines pour préparer un poison de flèche dont nous avons pu observer la préparation, ce qui a fait l'objet de diverses publications (ANGENOT, DELAVEAU, DENOËL).

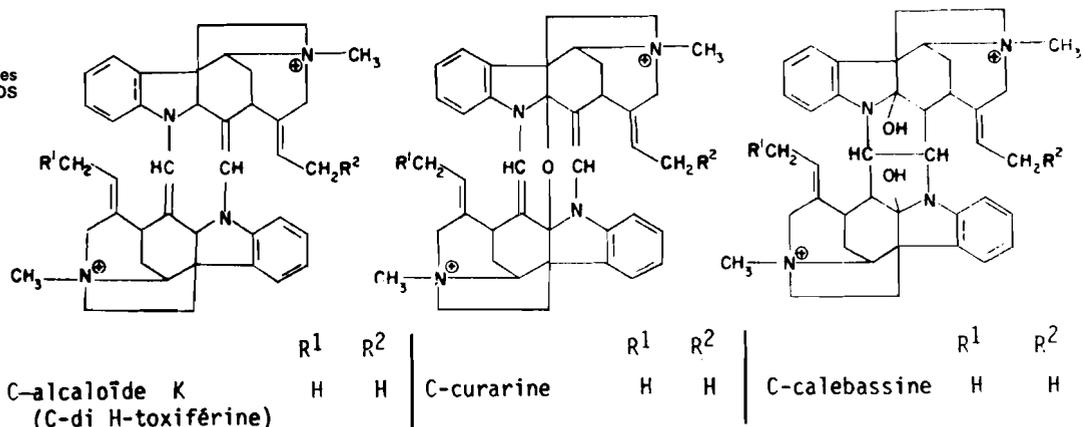
Il est intéressant à ce sujet de noter que dans l'un et l'autre continent, et sans possibilité de contact entre des régions aussi éloignées et perdues que celles de l'Akagera et des confins de l'Amazonie, les indigènes ont recours, comme ingrédients, aux mêmes plantes à latex (**Ficus**, Euphorbiacées, etc.), dans le but de fixer le poison sur les pointes de flèches ou d'en exalter l'activité (certains piments de Solanacées, des Euphorbiacées ou encore d'autres plantes comme les **Fagara**).

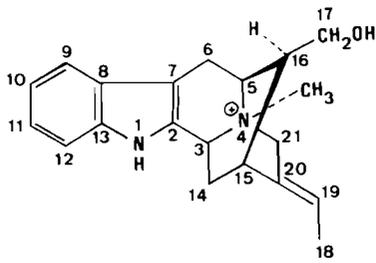
De plus, on peut établir une comparaison entre les Banyambo habitant la savane de l'est africain et les Nambikwara de la savane du Matto Grosso brésilien (VELLARD). Ces deux tribus vivant dans le même biotope utilisent les **Strychnos** de savanes pour la réalisation d'un poison curarisant dont ils enduisent ensuite de grandes flèches pour la chasse à l'arc.

Une étude chimique a donc été entreprise sur les racines du **Strychnos usambarenis**, qui se sont révélées être les parties les plus toxiques de la plante. Parmi la soixantaine d'alcaloïdes que l'on peut dénombrer sur les chromatogrammes, une vingtaine ont été isolés et analysés.

Quatre d'entre eux avaient déjà été isolés des **Strychnos** et curares sud-américains (macusine B, C-curarine, C-dihydrotoxiferine et C-calebassine) (figures 3, 4).

Fig. 3. — Principaux alcaloïdes curarisants du **STRYCHNOS USAMBARENSIS**.





Structure de la Macusine-B

Fig. 4.

Des expériences pharmacologiques ont confirmé que l'action curarisante était due aux alcaloïdes dimères biquaternaires (ANGENOT) et non à la macusine B, douée de propriétés adrénolytiques (LEONARD).

Les autres alcaloïdes sont nouveaux et ont fait preuve d'actions pharmacologiques variées dans les tests réalisés jusqu'à présent. L'usambarensine (figure 5) est atropinique. L'akagérine (figure 6) est légèrement convulsivante.

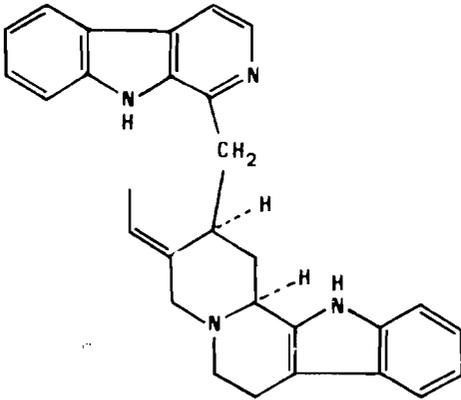
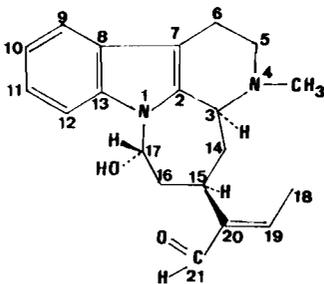


Fig. 5. — Usambarensine.



La molécule d'akagérine, avec la numérotation atomique conventionnelle des alcaloïdes indoliques.

Fig. 6.

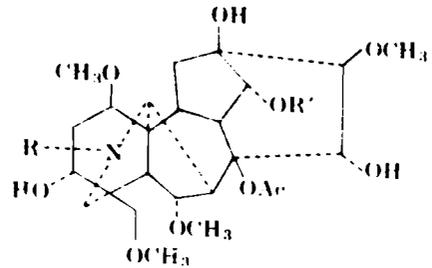
Il convient aussi de signaler que les écorces de racines de *Triclisia dictyophylla* DIELS (syn. : *Triclisia gillettii* STANER) de la famille des Ménispermacées, sont utilisées au nord du Zaïre, dans la région de Dundusana (ANGENOT) et dans le sud-ouest de la République Centrafricaine, lors de l'élaboration des poisons de chasse.

Des recherches pharmacologiques et chimiques réalisées en Suède ont permis de préciser que les racines contenaient un alcaloïde biquaternaire dérivé de la coclaurine : la N-N'-diméthylphaeanthine. Ce produit possède des propriétés curarisantes 20 fois plus faibles que celles de la d-tubocurarine, dérivé de la bisbenzylisoquinoléine, isolée des Ménispermacées sud-américaines et constituant bien connu des curares en tube depuis les recherches classiques de KING et DUTCHER, mais constitue néanmoins un autre exemple de convergence entre les poisons africains et américains (KRONLUND et al.).

Enfin, ayant surtout évoqué des poisons inconnus au début de ce siècle, je terminerai cet exposé par les Aconites dont la toxicité est connue de longue date et « mise à profit » non seulement en Europe mais également en Inde, en Chine et dans tout le Pacifique Nord, comme vient de le rappeler le Dr BISSET dans une publication remarquable.

C'est ainsi que dans l'île de Hokkaido (au nord du Japon), les Aïnous l'utilisaient encore au début de ce siècle !

La composition chimique des Aconites a stimulé de nombreuses recherches qui ont mis en évidence les alcaloïdes esters, de structure diterpénique (figure 7) que l'on pensait jusqu'il y a peu, être les seuls principes actifs de ces plantes. Or, il y a quelques mois, des chercheurs japonais ont mis en évidence dans les racines d'*Aconitum japonicum* THUMB., la présence supplémentaire de l'higénamine (figure 8), alcaloïde isoquinoléique dont la forme lévogyre est responsable des propriétés cardiotoniques, à des doses comparables à celles des cardénolides.

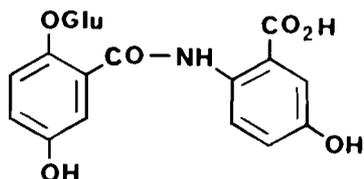


Aconitine: R = Et, R' = Bz
 Jesuaconitine: R = Et, R' = As
 Mesaconitine: R = Me, R' = Bz

Fig. 7.



Higenamine
(dl-Demethylcoclaurine)



Yokonoside

Fig. 8

Un glucoside, le yokonoside, stabilise la base en formant un sel et en agissant comme antioxydant.

Cette découverte démontre, une fois de plus, l'intérêt que présente l'étude des remèdes et poisons naturels, qui constitue toujours un secteur essentiel de la recherche médico-pharmaceutique.

Travail de l'Institut de Pharmacie,
Université de Liège,
5, rue Fusch, 4000 LIÈGE (Belgique)

BIBLIOGRAPHIE

- ANGENOT (L.). — De l'existence en Afrique Centrale d'un poison de flèche curarisant africain, issu du **Strychnos usambarensis** GILG. *Ann. Pharm. Franç.*, 1971, **29**, 353-364.
- ANGENOT (L.), DUBOIS (M.), GINION (C.), VAN DORSSER (W.) et DRESDE (A.). — Chemical structure and pharmacological (curarizing) properties of various indole alkaloids extracted from an african *Strychnos*. *Arch. Internat. Pharmacodyn. et Thérap.*, 1975, **215**, 246-258.
- ANGENOT (L.). — Les poisons de flèches africains. I. - Zaïre, Rwanda et Burundi. *Miscellanea Ethnographica*, Ed. Musée Royal Afrique Centrale, Tervuren, Belgique (sous presse).
- BISSET (N.G.). — Cardiac glycosides - Part. II. Moraceae. *Annales bogorienses*, 1957, **2**, 219-223.
- BISSET (N.G.). — Brazilian Arrow Poisons in Brazilian Indian Archery, edited by E.G. HEATH and VILMA CHIARA, Manchester, 1977.
- BISSET (N.G.). — Hunting Poisons of the North Pacific Region. *Lloydia*, 1976, **39**, 87-124.
- DELAVEAU (P.). — Plantes agressives et poisons végétaux. Ed. Horizons de France, 1974.
- DENOËL (A.). — Prospection de plantes médicinales en Afrique Centrale. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille*, 1972, 7-24.
- FROES (R.L.). — Curare and Curare-like agents, International Symposium at Rio de Janeiro in 1957. Edited by D. BOVET et al. Elsevier, Amsterdam (1959).
- FÜRSTENBERGER (G.), HECKER (E.). — Zum Wirkungsmechanismus cocarcinogener Pflanzeninhaltsstoffe. *Planta Medica*, 1972, **22**, 241-266.
- KOSUGE (T.), YOKOTA (M.). — Studies on Cardiac Principle of Aconite Root. *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, **24**, 176-178.
- KRONLUND (A.), KRISTIANSSON (K.), SANDBERG (F.). — The occurrence of phaeanthine and N-N'-dimethylphaeanthine in *Triclisia dictyophylla* and *T. patens.*, A new simple method for estimation of muscle relaxant effect. *Acta Pharm. Suecica*, 1970, **7**, 279-284.
- LEONARD (B.E.). — An investigation of the pharmacology of Macusine-B. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1965, **17**, 566-576.
- LEWIN (L.). — Die Pfeilgifte, Ed. J.A. BARTH, Leipzig (1923) - Reprographischer Nachdruck der Ausgabe, Leipzig (1923). Ed. Dr H.A. GERSTENBERG, Hildesheim (1971).
- MAITAI (K.). — The Arrow Poisons. East African Literature Bureau, Nairobi (1975).
- MEZEY (K.), URIBE-PIEDRAHITA (C.), PATAKI (J.), HUERTAS-LOZANO (J.). — Niaara : a digitalis-like Columbian arrow poison. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1948, **93**, 223-229.
- PERROT (E.) et VOGT (E.). — Poisons de flèches et poisons d'épreuves. Vigot Frères, Paris (1913).
- PRANCE (G.T.). — Ethnobotanical Notes from Amazonian Brazil. *Econ. Bot.*, 1972, **26**, 221-237.
- SANTESSON (C.G.). — Ein Pfeilgift mit Herzwirkung aus der Neuen Welt. *Skand. Arch. Physiol.*, 1929, **55**, 230-257.
- VELLARD (J.). — Histoire du Curare, Gallimard, Paris (1965).