

UNIVERSITE D'ANTANANARIVO



UNIVERSITE D'ANTANANARIVO
FACULTE DES SCIENCES



DEPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE ANIMALE ET DE PHARMACOLOGIE

Laboratoire de Pharmacologie Générale et de Pharmacocinétique

MEMOIRE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETUDES APPROFONDIES (D.E.A)
Option : PHARMACOLOGIE

ETUDE DE L'ACTIVITE CURARISANTE DE L'APY-F₃

Présenté par

NOMENJANAHARY Olitiana Abrahama

Maître - ès - Sciences

Soutenu publiquement le 27 Décembre

Devant la commission d'examen composée de :

Président : RANDRIANTSOA Adolphe

Professeur Titulaire

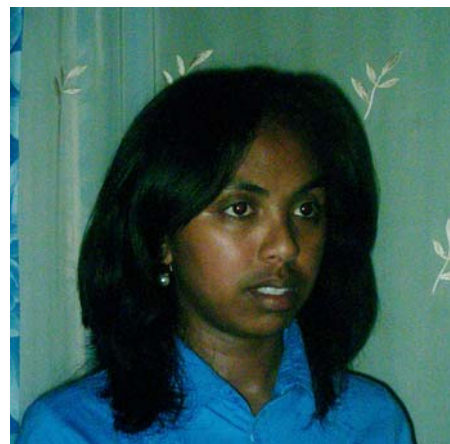
Rapporteur : RANDIMBIVOLOLONA Fanantenainrainy

Professeur Titulaire

Examineur : Docteur RANDRIANAVONY Patricia

Maître de Conférences

Nom: NOMENJANAHARY
Prénoms: Olitiana Abrahamama
Date et lieu de naissance : 11 août 1983 à Mandialaza Ankadifotsy
Adresse: lot II P 14 Besarety
Antananarivo 101
Adresse électronique : nomtina 83 @. fr
Carte d'étudiant : NOM. O. 830811. 02



ETUDE DE L'ACTIVITE CURARISANTE DE L'APY-F3

Année universitaire : 2005-2006
Option : PHARMACOLOGIE

Rapporteur: Professeur RANDIMBIVOLOLONA Fanantenainirainy

Laboratoire : Laboratoire de Pharmacologie Générale et de Pharmacocinétique

Département de Physiologie Animale et de Pharmacologie

B.P.: 8357

e-mail : frandim@simicro.mg

Faculté des Sciences

Université d'Antananarivo

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	5
<i>A/ PARTIE CHIMIQUE</i> :	5
I/ MATERIEL VEGETAL :	5
II/ CRIBLAGE CHIMIQUE :	5
 <i>B/ PARTIE BIOLOGIQUE</i> :	7
I/ ANIMAUX D'EXPERIENCE :	7
II / REPARTITION DES ANIMAUX EN LOTS ET PREPARATION DES PRODUITS :	7
III/ ETUDE IN VIVO DE L'EXTRAIT APY-F3.....	8
1/ Effet de l'APY chez la souris suspendue à une barre fixe :	8
2/ Effet de l'extrait d'APY sur la préparation nerf- muscle du rat.....	10
3/ Effet de l'extrait d'APY chez la souris placée sur le plan incliné :	11
4/ Toxicité aiguë :	13
 <i>C/ ANALYSE DES RESULTATS</i>	14
RESULTATS	15
<i>A/ PARTIE CHIMIQUE</i> :	15
 <i>B/ PARTIE BIOLOGIQUE</i> :	16
I/ Effet de l'extrait sur la durée de suspension chez la souris :	16
II/ Action de l'extrait APY-F3 sur la préparation nerf- muscle chez le rat.....	18
III/ Effet de l'extrait sur le temps mis par la souris à rester sur le plan incliné :	21
IV/Toxicité aiguë :	23
DISCUSSION	26
CONCLUSION	29
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	30
RESUME	36

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Résumé des différents tests utilisés pour détecter les familles chimiques présentes dans l'extrait (FONG et coll., 1977).....	6
Tableau II : Caractérisation des différentes familles chimiques rencontrées dans l'extrait d'APY-F3	15
Tableau III : Tableau récapitulatif montrant les signes d'intoxication ainsi que le pourcentage des animaux atteints	25

LISTE DES FIGURES

Fig.1 : Anatomie de la jonction neuromusculaire d'après ROSS et al.(1977).....	2
Fig.2 : Photo montrant une souris suspendue à la barre de 45 cm de longueur et tendu à 60cm du sol.	9
Fig.3 : Photo montrant une souris placée sur un plan incliné de 60 cm de longueur et réglé à 60° d'inclinaison.	12
Fig.4 : Photo montrant la paralysie des pattes postérieures de la souris traitée par APY-F3.....	24
Fig.5 :Photo montrant l'apnée pendant la respiration de Cheyne stoke de la souris traitée par APY-F3	24
Fig.6 : Effet de l'administration orale de l'extrait d'APY-F3 et du Pancuronium® sur la durée de suspension à la barre fixe ($X \pm e.s.m$, $n=5$, $p<0.05^*$, $p<0.01^{**}$, $p<0.001^{***}$)	17
Fig.7 : Exemples de mécanogrammes illustrant les contractions du muscle gastrocnémien enregistrées après stimulation électrique du nerf sciatique avec un courant carré : durée : 1msec, tension : 5V, fréquence : 1Hz	19
Fig.8 : Variation de l'amplitude de contraction musculaire après l'administration orale de l'APY-F 3 et du Pancuronium® ($X \pm e.s.m$, $n=5$, $p<0.05^*$, $p<0.01^{**}$, $p<0.001^{***}$)	20
Fig.9 : Variation du temps mis par les souris traitées par APY-F3 et Pancuronium® pour rester sur le plan incliné avant de glisser ($X \pm e.s.m$, $n=5$, $p<0.05^*$, $p<0.01^{**}$, $p<0.001^{***}$)	22

LES SIGLES ET LES ABREVIATIONS

- **coll.** : collaborateurs
- **e. s. m.** : erreur standard à la moyenne
- **g /kg** : gramme/kilogramme
- **mg/kg** : milligramme/kilogramme
- **V** : volt
- **Hz** : hertz
- **msec** : milliseconde
- **n** : nombre d'animaux utilisés
- **p** : seuil de signification
- **SOTRAMEX** : Société de Transformation Malgache et d'Exportation.
- **X** : Valeur moyenne

REMERCIEMENTS

Au terme de mon mémoire de D.E.A, je tiens à exprimer mes sincères remerciements :

*A Monsieur le Professeur **RANDIMBIVOLOLONA Fanantenainy** qui m'a accueillie dans son laboratoire.*

Pour vos conseils, pour votre contribution à la réalisation de ce travail, pour le souci constant et permanent de ma formation, veuillez recevoir toute ma considération et ma profonde gratitude.

*A Monsieur le Professeur **RANDRIANTSOA Adolphe** qui m'a formée depuis le premier cycle, m'a faite un grand honneur en acceptant de présider ce mémoire.*

Permettez-moi d'exprimer ma reconnaissance et mes profonds respects.

*A Madame le Professeur **RAHARISOLALAO Amélie** qui m'a acceptée avec gentillesse dans son laboratoire pour la réalisation de la partie chimique.*

Je tiens à vous adresser toute ma gratitude et mon admiration.

*A Monsieur **LOISEAU Alain** qui nous a fourni l'Extrait APY-F3.*

*Au Docteur **RANDRIANAVONY Patricia** qui a bien voulu accepter de juger ce travail.
Nous sommes très honorés par votre présence dans ce jury.*

Je vous en suis très reconnaissante.

Mes chaleureux remerciements s'adressent également à :

- mes parents et mes tantes*
- mon ami Rija*
- la famille Lalaina Hajaina, la famille Ndriamandika, Madame Vola*
- toute l'équipe de LPGP et à tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin à la réalisation de ce travail*

INTRODUCTION

L'anesthésie est une suppression de la sensibilité. Elle peut être locale ou générale. L'anesthésie générale connut des périodes bien difficiles. Il était difficile voire impossible de trouver un produit idéal capable en même temps d'assurer une perte de conscience, une perte de sensation douloureuse et une bonne résolution musculaire. C'est alors qu'apparut l'idée de combiner plusieurs drogues parmi lesquelles le narcotique, l'analgésique et le curare. Cette technique, alors appelée anesthésique balancé, permit le développement prodigieux de l'anesthésie moderne (LAWEN C., 1912 ; GRIFFITH H. et JONHSON G., 1942 ; BOWMAN W., 1990 ; FOLDES, 1993)

L'histoire du curare commença à la fin du XVI^{ème} siècle par la découverte, par Sir Walter Raleigh, d'un poison dans lequel les indiens d'Amérique du Sud trempaient leurs flèches. Les Indiens connaissaient depuis fort longtemps l'effet paralysant d'extraits végétaux issus d'une plante tropicale. Ils se servaient de cette action paralysante des curares pour chasser (MEISTELMAN C. et coll. 1998 ; BESSET M., 2001). CLAUDE B. (1856) situait le mécanisme d'action des curares au niveau de la jonction neuromusculaire et LAWEN C., en 1912, décrivait son utilisation en anesthésie comme décontractant de muscle. La D-Tubocurarine, première molécule isolée et utilisée par GRIFFITH H. et JONHSON G. (1942) en anesthésiologie- réanimation permettait une révolution dans cette spécialité de la médecine (WIERDA J. et coll., 1991 ; SCHWANDER D., 1998).

Les médicaments utilisés sous le nom de curare sont des molécules qui bloquent la transmission neuromusculaire en agissant sur les récepteurs post synaptiques au niveau de la jonction neuromusculaire pour provoquer une relaxation des musculatures striées. (CLAUDE B., 1856 ; COLQUOHUM D. et coll. , 1987, ROLE L., 1992)

Du point de vue anatomique, chaque synapse est composée de deux éléments : **élément nerveux** qui comprend un axone recouvert par une gaine de myéline synthétisée par les cellules de Schwann et interrompue par des zones amyéliniques ou nœud de Ranvier. Dans la terminaison de l'axone se trouvent des vésicules contenant de l'Acétylcholine. L'**élément musculaire** ou **plaque**, un renforcement au niveau de la fibre musculaire tapissé de replis

comportant de nombreux récepteurs à l'Acétylcholine ou récepteurs post synaptiques (ROSS et coll., 1977, SCHWANDER D., 1998).

L'espace qui sépare les éléments nerveux et musculaire est **la fente synaptique** (figure 1).

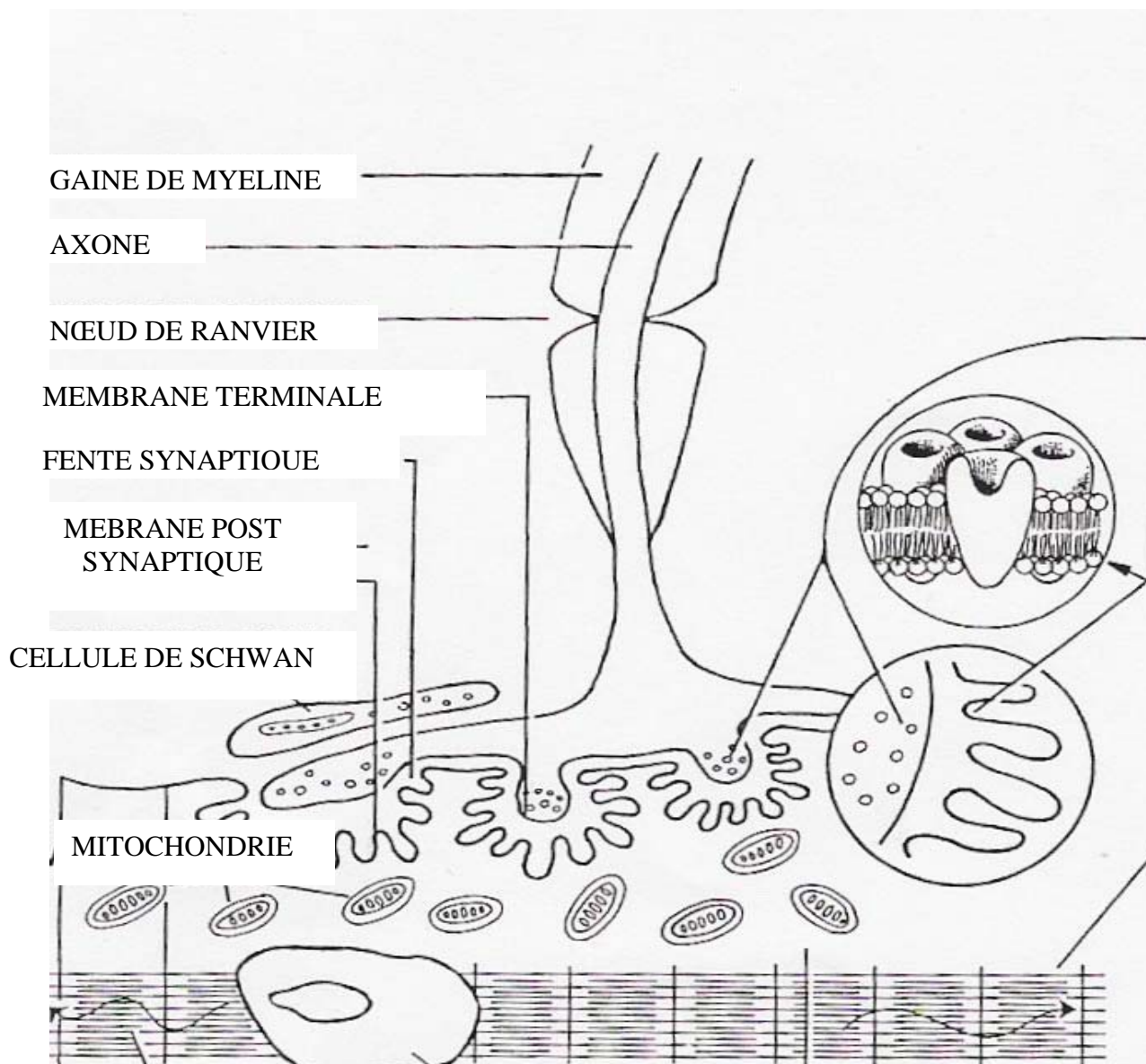


Fig.1 : Anatomie de la jonction neuromusculaire d'après ROSS et al.(1977)

L'Acétylcholine synthétisée dans la cellule nerveuse à partir de la choline et de l'Acétyl- co-enzyme A, est stockée dans les vésicules pré-synaptiques (TASSONY et coll., 1975 ; HOLLANDER A., 1987 ; HALL L. et coll., 1991). A l'arrivée de l'influx nerveux à la jonction neuromusculaire, la terminaison nerveuse déverse d'importantes quantités d'Acétylcholine dans la fente synaptique. Les molécules d'Acétylcholine libérées se fixent sur les récepteurs cholinergiques post-synaptiques conduisant à l'ouverture des canaux ioniques permettant l'entrée des ions Na^+ et la sortie d'ions K^+ (TASSONY et coll., 1975 ; HOLLANDER A., 1987). Ces mouvements ioniques sont à l'origine d'une dépolarisation membranaire post-synaptique. Il en résulte un potentiel d'action qui va provoquer une ouverture des canaux calciques au niveau de la fibre musculaire laissant l'entrée du calcium qui favorise l'interaction actine-myosine d'où la contraction musculaire.(TASSONY et coll., 1975). Très rapidement, l'Acétylcholine libérée dans la fente synaptique est hydrolysée en choline et acétate par l'Acétylcholinestérase (LLINAS R. et coll., 1992 ; HARLOW D. et coll., 2001)

La transmission neuromusculaire peut être interrompue de nombreuses façons telles que l'inhibition de l'ouverture des canaux sodiques (SCHIMITT H., 1987), la diminution de la libération de l'Acétylcholine. (BOWMAN W., 1990).

Une autre voie consiste à la dépolarisation continue et permanente de la membrane post-synaptique qui provoque un relâchement musculaire (HOLLANDER A., 1987 ; HALL L. et coll., 1991). La dernière hypothèse physiologique consiste à l'occupation des mêmes récepteurs que l'Acétylcholine au niveau de la membrane post- synaptique entraîne une baisse progressive du potentiel d'action de la plaque motrice. A partir du moment où le potentiel d'action ne peut plus atteindre le seuil, il n'apparaît plus de potentiel d'action ni de contraction (TAYLOR P.,1998).

Selon leur mécanisme d'action, les curares sont classés en deux grandes familles. Les curares non dépolarisants qui influencent à la fois l'électrophysiologie des membranes pré-synaptique et post-synaptique. Ces molécules occupent les mêmes récepteurs post -synaptiques que l'Acétylcholine mais n'engendrent aucun effet biologique. La dépolarisation de la membrane disparaît et le muscle devient flasque (BOWMAN W., 1990 ; TAYLOR P., 1998)

Les curares dépolarisants se lient avec les récepteurs cholinergiques et entraînent une dépolarisation persistante de la plaque motrice qui rend la membrane musculaire inexcitable et causant le blocage de la transmission neuromusculaire (HOLLANDER, 1987 ; HALL L. et coll., 1991). Le curare idéal serait caractérisé par une rapide installation d'action et une durée d'action brève.

Dans le monde, 80% de la population dépend des médicaments extraits à partir des plantes (WHO, 1996). Plusieurs plantes telles que *Delphinium sp.* (SUZUKI et coll., 1999), *Inula mayelena* (MANCHANDA R. et coll., 2000) ont été étudiées en tant que curarisantes et ont donné des résultats encourageants. Il existe des plantes qui méritent d'être exploitées parmi elles la plante que nous avons codée sous la dénomination APY -F3. Cette étude a pour objectif d'évaluer les effets de l'extrait sur la relaxation des muscles striés *in vivo* en utilisant des souris et des rats comme modèle expérimental.

MATERIELS ET METHODES

A/ PARTIE CHIMIQUE :

I/ MATERIEL VEGETAL :

L'extrait APY-F3 a été fourni par la SOTRAMEX, elle se présente sous forme de poudre verte, hydrosoluble.

Des études préliminaires, portant sur l'extrait nous ont permis de retenir la fraction acétate-butyl (F3) de l'APY, car elle a présenté le meilleur résultat sur la relaxation musculaire.

II/ CRIBLAGE CHIMIQUE :

Le criblage chimique a pour but de déterminer les différentes familles chimiques présentes dans l'extrait.

Les tests sont basés sur l'utilisation des réactifs spécifiques et la présence d'une famille chimique est caractérisée par l'apparition d'un précipité et/ ou d'un changement de couleur.

Pour quantifier les familles chimiques observées, les signes : -, +, ++, +++ ont été utilisés dont :

- : absence de changement de couleur ou de précipité.

+ : présence à faible concentration.

++ : présence à moyenne concentration.

+++ : présence à forte concentration.

Tableau I : Résumé des différents tests utilisés pour détecter les familles chimiques présentes dans l'extrait (FONG et coll., 1977)

Familles Chimiques à déterminer	TESTS	SOLVANT	REACTIFS	REACTION POSITIVE
Alcaloïdes	-Dragendorff -Hager -Marme -Mayer -Wagner	Eau distillée	(NO ₂) ₂ BI/IK Acide picrique I ₂ c.d./IK HgCl ₂ /IK I ₂ /IK (2à3 gouttes)	Précipitation
Tannins		Eau distillée	Gélatine salée + FeCl ₃	Précipitation bleue verte (tanins catéchiques) Précipitation bleue noire (tanins galliques ou hydrolysables)
Coumarines		Eau distillée	Ammoniaques	Fluorescence bleue ou verte à la lampe UV
Hétérosides cyanogéniques	Guinard	Eau distillée	Picrate de sodium	Papier filtre imbibé de picrate de sodium (jaune foncé) vire en rouge brique
Sucres réducteurs		Eau distillée	Liqueur de Fehling A et B	Coloration rouge brique
Saponines	Mousse	Eau distillée		Persistance d'une mousse (3cm d'épaisseur) 30 minutes après agitation
	Hémolytique	Eau distillée		Décoloration du sang
Stéroïdes et Terpenoïdes	Keller-Killiani	Chloroforme	Acide acétique + H ₂ SO ₄ +FeCl ₃	Anneau rouge pourpre (glucosides cardiotoniques)
	Lieberman-Burchardt	Chloroforme	Anhydre acétique + H ₂ SO ₄	Coloration violette ou bleue verte (stéroïdes) Coloration rouge pourpre (triterpénoïdes)
	Badjet-Kedde	Chloroforme	Acide picrique	Coloration rouge (stéroïdes lactoniques)
	Salkowski	Chloroforme	H ₂ SO ₄ concentré	Anneau rouge (stéroïdes insaturés)
Caroténoïdes		Chloroforme	Chlorure d'Antimoine SbCl ₃	Coloration verte
Flavonoïdes et Leucoanthocyanes	Wilstater	Méthanol	HCl concentré+ruban de magnésium	Coloration rouge (flavones) Coloration rouge à pourpre (flavonols)
	BatSmith	Méthanol	HCl concentré+chauffage	Coloration rouge violacée (Leucoanthocyanes) Coloration rouge (anthocyanes)

B/ PARTIE BIOLOGIQUE :

I/ ANIMAUX D'EXPERIENCE :

Des souris pesant entre 20 et 25 grammes et des rats de 200 à 250 grammes, de race SWISS et de deux sexes, élevés au Laboratoire de Pharmacologie Générale et Pharmacocinétique ont été utilisés dans ce travail. Ils ont été nourris avec de la provende Feed- Mill 221® et ont reçu de l'eau à volonté. Les animaux ont été mis à jeun 8 heures avant l'expérience. Pendant cette période, ils ont reçu de l'eau à volonté.

II / REPARTITION DES ANIMAUX EN LOTS ET PREPARATION DES PRODUITS :

Les animaux ont été divisés en cinq lots de cinq souris ou de rats dont un lot témoin, un lot de référence et trois lots traités. Le lot témoin a reçu de l'eau distillée, l'APY-F3 a été administré chez les animaux des lots traités aux doses de 25mg/kg, 50 mg/kg et 100mg/kg tandis que la Bromure de Pancuronium (Pavulon®) qui est un curare non dépolarisant appartenant à la famille des Aminostéroïdes a été utilisé comme produit de référence. Elle a été administrée à la dose de 10 mg/kg (BUCKETT W. et coll. 1968 ; BUDAVARIS S., 1989) au dernier lot.

Les produits à tester ont été dissouts dans de l'eau distillée et administrés par voie orale chez les animaux.

III/ ETUDE IN VIVO DE L'EXTRAIT APY-F3

1/ Effet de l'APY chez la souris suspendue à une barre fixe :

Pour évaluer l'activité myorelaxante de l'APY-F3 chez la souris, le temps mis par les animaux à rester suspendus à une barre fixe a été chronométré.

Les animaux utilisés ont été présélectionnés et seuls ceux qui sont initialement, arrivés à rester suspendus à la barre pendant 30 à 50 secondes ont été retenus. Les souris qui relâchent la barre avant ce temps ont été considérées comme animaux présentant un relâchement musculaire.

La barre de traction est constituée d'un fil de fer de 2 mm de diamètre sur 45 cm de longueur et tendu à 60 cm du sol. Les pattes postérieures de la souris ont été attachées et seules les pattes antérieures ont participé à l'agrippement (COURVOISIER, 1956 ; BOISSIER et SIMON, 1960 ; SUAREZ et coll., 1996 ; MIENTJES et coll., 2004) (fig.2).

Trente minutes après l'administration de l'extrait APY-F3 et le Pancuronium® chez les animaux du lot traité et l'eau distillée chez le lot témoin, les souris ont été de nouveau suspendues à la barre et le temps mis par les animaux avant de tomber de la barre a été chronométré.



Fig.2 : Photo montrant une souris suspendue à la barre fixe

2/ Effet de l'extrait d'APY sur la préparation nerf- muscle du rat.

Une préparation nerf-muscle « *in vivo* » a été utilisée pour étudier l'influence d'APY-F3 sur la transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice.

Une heure après administration orale des produits à tester à différentes doses chez les lots traités et le lot témoin, les rats ont été assommés par un coup sec au niveau de la nuque. Le nerf sciatique et le muscle gastrocnémien ont été dégagés des muscles environnants. Le tendon d'Achille a été relié à un capteur isotonique et le nerf sciatique a été stimulé avec un générateur de courant (Dual Research Stimulator®). Les caractéristiques des ondes de stimulation ont été les suivants : durée : 1 msec, tension : 5V, fréquence : 1Hz (ONO et coll., 1990 ; TIAN et coll., 1992).

La réponse du muscle suite à la stimulation a été ensuite enregistrée avec un oscillographe et l'amplitude des contractions du muscle enregistré a été mesurée.

3/ Effet de l'extrait d'APY chez la souris placée sur le plan incliné :

Les propriétés curaromimétiques des médicaments qui provoquent la relaxation des muscles squelettiques ont été évaluées en mesurant le temps mis par les souris pour grimper le plan incliné et d'y rester avant de glisser après administration des médicaments (fig.3).

Les animaux incapables de grimper sur le plan incliné ont été considérés comme ceux qui présentaient une relaxation musculaire.

Le dispositif est constitué par deux planches lisses dont l'une sert de base et l'autre le plan incliné à 60 °, de 60 cm de longueur (RIVLIN et TATOR, 1971 ; RANDALL et coll., 1973 ; LEELA V. et coll., 2003).

Un test préliminaire a été effectué pour sélectionner les animaux performants. Seules les souris capables de grimper le plan incliné ont été utilisées dans cette étude.

Trente minutes après l'administration des produits à tester à différentes doses chez les lots traités et du solvant chez le lot témoin, chaque souris sélectionnée a été de nouveau placée à la base du plan incliné. Le temps mis par la souris pour grimper et rester sur le plan incliné avant de glisser a été chronométré.



Fig.3 : Photo montrant une souris placée sur un plan incliné.

4/ Toxicité aiguë :

Pour évaluer l'éventuelle toxicité de l'extrait, des souris de race SWISS de deux sexes pesant entre 20 à 30 grammes ont été utilisées. Les animaux ont été repartis en 3 lots de 5 souris : un lot témoin a reçu uniquement de l'eau distillée et chez les deux autres, l'extrait a été administré par voie orale aux doses de 500mg/kg, 1g/kg.

Les signes d'intoxication ainsi que le taux de mortalité ont été observés à 5, 15, 30, 60 minutes puis à 2, 4, 6, 24 heures et à 2, 4, 7 jours après l'administration (MALONE et coll., 1991).

Durant cette période, les animaux ont été nourris avec de la provende Tiko Feed-Mill 221® et ont reçu de l'eau à volonté.

C/ Analyse des résultats

●- Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm e. s. m. Les données ont été analysées par l'analyse de variance suivie par le test paramétrique « t » de Student corrigé avec un degré de signification de $P < 0,05$.

●- Les résultats sont exprimés par rapport au lot témoin et le pourcentage de diminution est calculé par la formule suivante :

$$\frac{\text{Performance du lot témoin} - \text{Performance du lot traité}}{\text{Performance du lot témoin}} \times 100$$

RESULTATS

A/ PARTIE CHIMIQUE :

Les résultats du criblage phytochimique montrent la présence d'une forte concentration en coumarines, en alcaloïdes et en hétérosides cyanogéniques dans l'extrait.

Les tannins et les caroténoïdes sont présents à faible concentration (tableau II).

Tableau II : Caractérisation des différentes familles chimiques rencontrées dans l'extrait d'APY-F3

FAMILLES CHIMIQUES	RESULTATS
Coumarines	+++
Alcaloïdes	+++
Hétérosides cyanogéniques	+++
Sucres réducteurs	++
Caroténoïdes	+
Tannins	+
Steroides et Terpenoides	+
Saponines	-

- : absence du changement de couleur ou de précipité.

+ : présence à faible concentration.

++ : présence à moyenne concentration.

+++ : présence à forte concentration.

B/ PARTIE BIOLOGIQUE :

I/ Effet de l'extrait sur la durée de suspension chez la souris :

Après administration de l'APY-F3 aux doses croissantes ainsi que du Pancuronium® par voie orale, les résultats montrent que la capacité des souris à rester suspendues à la barre fixe diminue.

Chez le lot témoin, l'eau distillée n'a pas d'effet sur la performance de la souris dont la durée moyenne de la suspension à la barre est de 40 ± 5 secondes.

Par rapport à ce lot, le temps mis par les animaux traités à rester suspendus à la barre diminue de $43,21 \pm 2$ % ($p < 0.01$) et $60,30 \pm 1$ % ($p < 0.001$) après administration de APY-F3 aux doses respectives de 25mg/kg et de 50 mg/kg. A la dose de 100mg/kg, la réponse maximale obtenue correspond à une diminution de ce temps égale à 83.43 ± 2 % ($p < 0.001$).

En ce qui concerne le Pancuronium® administré à la dose de 10mg/kg, une diminution de la durée de suspension de 60.4 ± 3 % ($p < 0.01$) a été enregistrée (fig. 4).

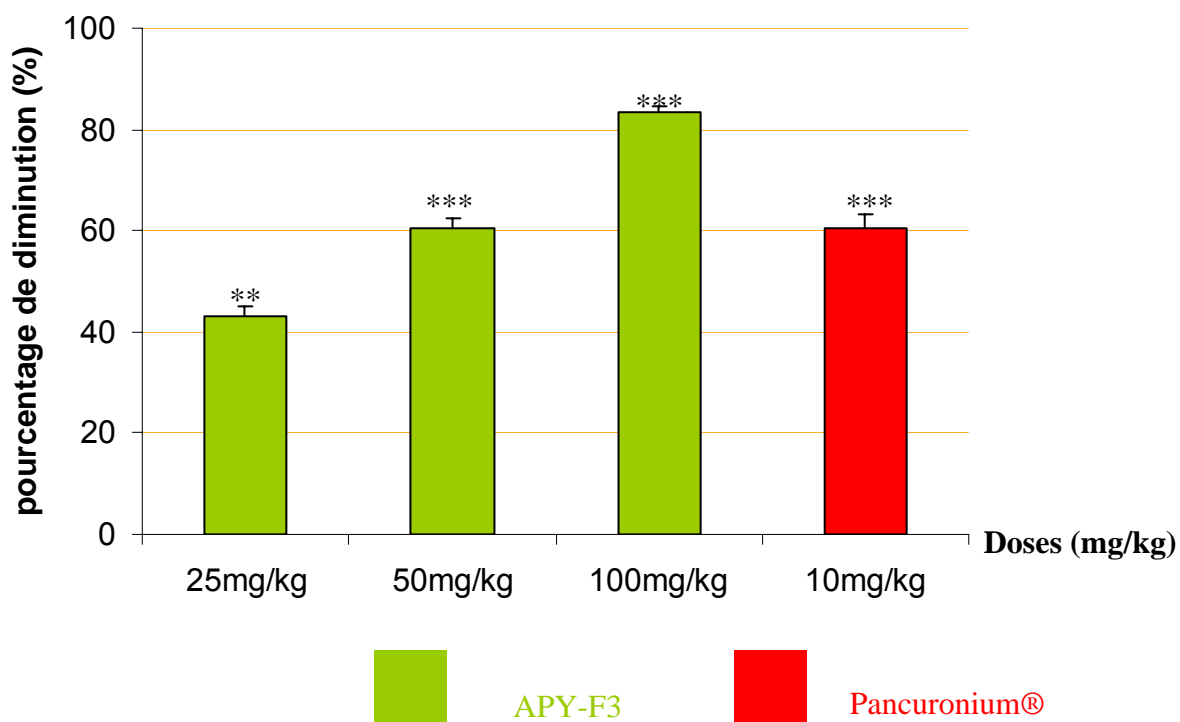


Fig.4 : Effet de l'administration orale de l'extrait d'APY-F3 et du Pancuronium® sur la durée de suspension à la barre fixe ($X \pm e.s.m$, $n=5$, $p<0.05^*$, $p<0.01^{}$, $p<0.001^{***}$)**

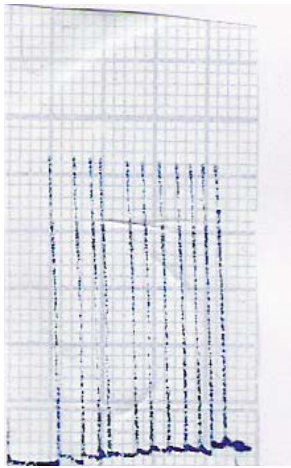
II/ ACTION DE L'EXTRAIT D'APY-F3 SUR LA PREPARATION NERF MUSCLE

Après le traitement des animaux avec l'APY-F3 et le Pancuronium®, l'amplitude de la contraction musculaire suite à la stimulation du nerf diminue. Des exemples de mécanogrammes illustrant la réduction de l'amplitude de contraction musculaire sont représentés dans la figure 5.

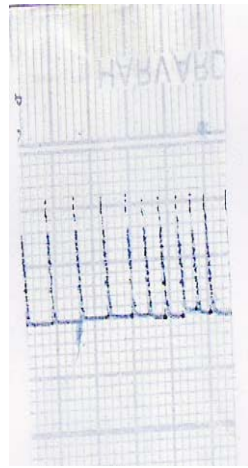
Chez le lot témoin, l'amplitude moyenne de la contraction est de 28 ± 3 mm. Par rapport à ce groupe témoin, l'administration de l'APY-F3 à la dose de 25mg/kg diminue de manière significative ($p < 0.01$) l'amplitude de contraction musculaire avec un pourcentage de 47.47 ± 1 .

L'effet de l'APY-F3 augmente avec la dose utilisée. L'amplitude de contraction chez les souris ayant reçu 50mg/kg d'extrait diminue de $69.0 \pm 1\%$ ($p < 0.001$). Une réduction de $82.0 \pm 1\%$ ($p < 0.001$) de l'amplitude moyenne de contraction est obtenue après l'administration de l'extrait à la dose de 100mg/kg.

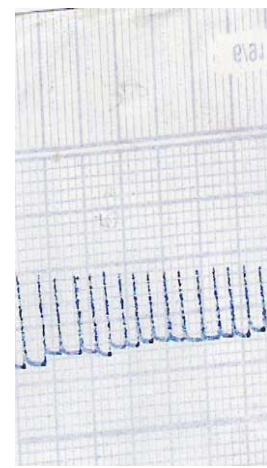
Enfin, chez le lot traité par le Pancuronium® (10mg/kg), l'amplitude de contraction enregistrée diminue de $83.45 \pm 2\%$ ($p < 0.001$) (fig.6).



TEMOIN



APY-F3 (25mg/kg)



APY-F3 (50mg/kg)

Fig.5 : Exemples de mécanogrammes illustrant l'amplitude de contraction du muscle gastrocnémien enregistré après stimulation électrique du nerf sciatique avec un courant carré : durée : 1msec, tension : 5V, fréquence : 1Hz

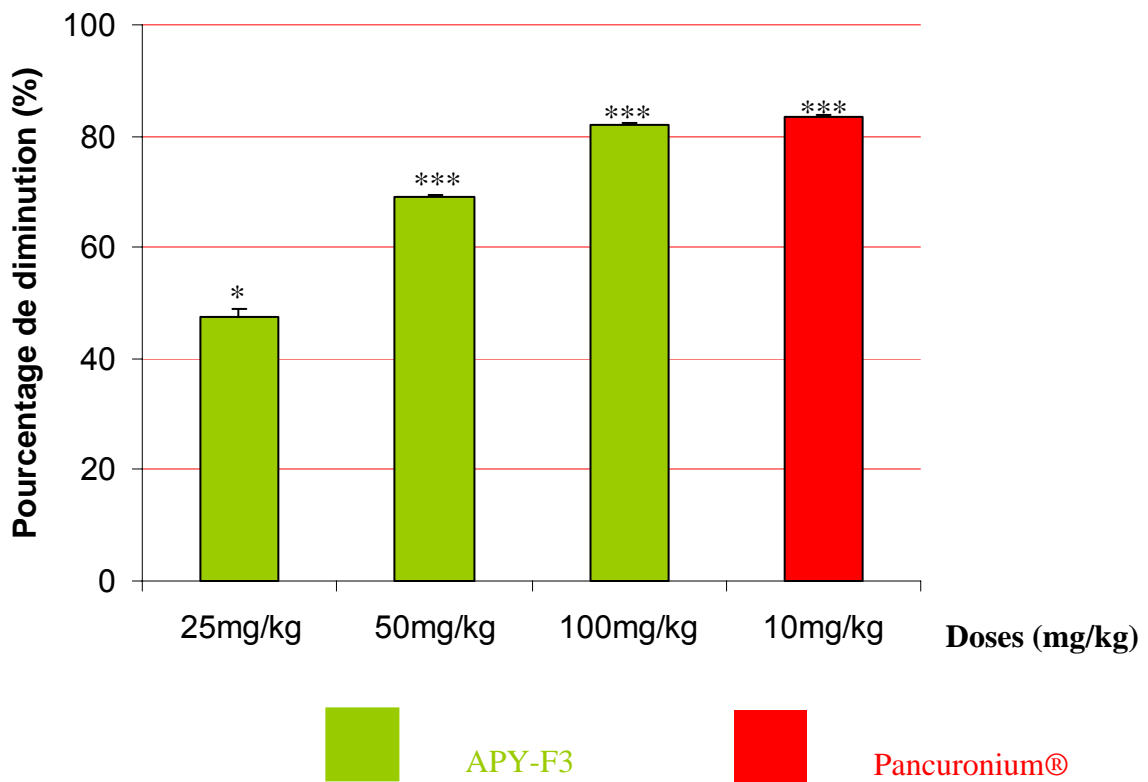


Fig.6 : Effet de l'APY-F3 et du Pancuronium® sur la contraction musculaire après l'administration orale ($X \pm e.s.m$, $n=5$, $p<0.05^*$, $p<0.01^{}$, $p<0.001^{***}$)**

III/ Effet de l'extrait sur le temps mis par la souris pour grimper le plan incliné et d'y rester avant de glisser:

Les résultats obtenus après administration d'APY-F3 et le Pancuronium® montrent que le temps mis par la souris à rester sur le plan incliné avant de glisser diminue.

Aucun changement n'est enregistré après administration de l'eau distillée chez le lot témoin. Les souris glissent après 65 ± 2 minutes.

Par rapport au lot témoin, la diminution du temps mis par la souris à rester sur le plan varie de $25.65 \pm 3\%$ ($p < 0.01$) à $83.60 \pm 1\%$ ($p < 0.001$) pour les doses allant de 25mg/kg à 100mg/kg. A la dose de 50mg/kg, une diminution de $41 \pm 2\%$ ($p < 0.001$) est observée.

En comparaison avec le lot témoin, le Pancuronium® diminue de manière significative la performance des souris avec un pourcentage égal à 93.28 ± 1 ($p < 0.001$) (fig.9).

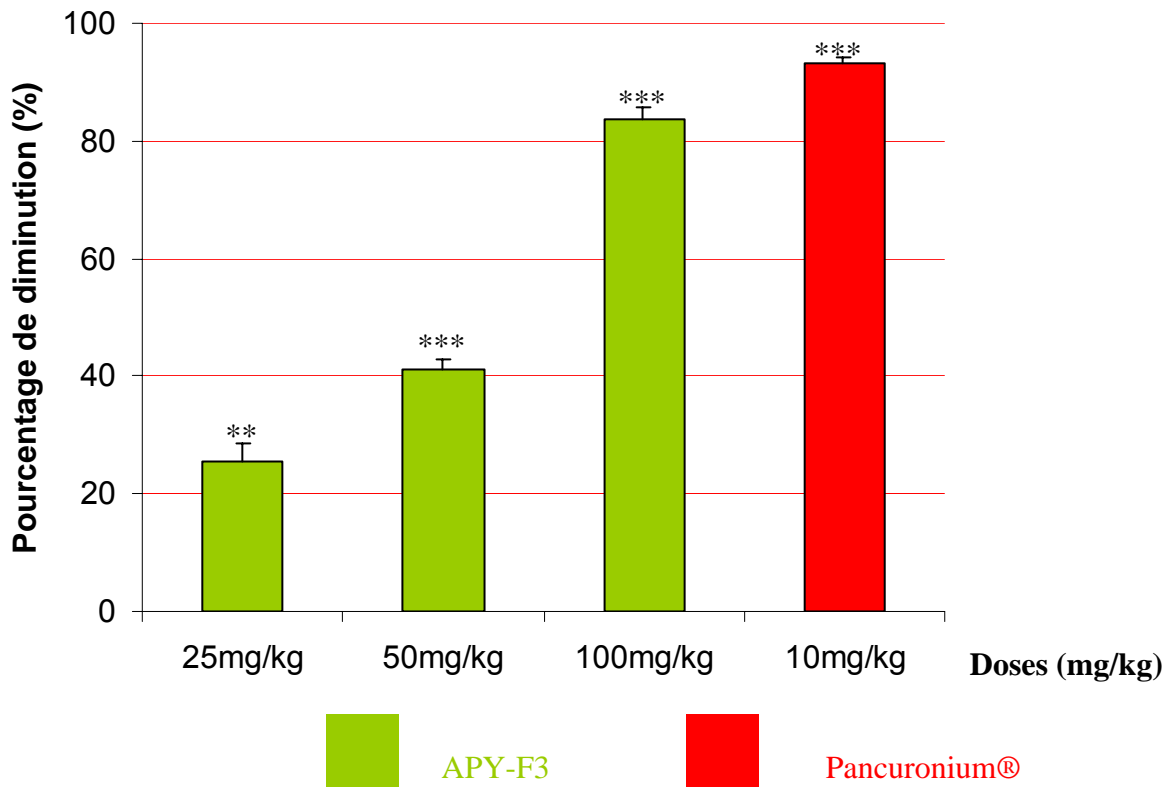


Fig.7 : Variation du temps mis par les souris traitées par APY-F3 et Pancuronium® pour rester sur le plan incliné avant de glisser ($X \pm e.s.m$, $n=5$, $p<0.05^*$, $p<0.01^{}$, $p<0.001^{***}$)**

IV/Toxicité aiguë :

Aux doses utilisées dans ce travail, l'extrait ne provoque aucune mortalité. Par contre, des signes d'intoxication ont été observés aux doses de 500mg/kg et 1g/kg . Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau III.

A la dose de 500 mg/kg, l'extrait provoque une diminution de l'activité motrice, une ptôse et une paralysie des pattes postérieures (fig.8). Ces signes apparaissent respectivement après 5, 15 et 30 minutes après l'administration du produit. Les animaux retrouvent leur état normal 3 heures après l'administration de l'APY-F3.

En plus de la ptôse, la diminution de l'activité motrice et la paralysie des pattes postérieures, la dose de 1g/kg provoque une hypersialorrhée chez 60% des animaux et une respiration de type Cheyne stoke caractérisée par une alternance de période d'hyperventilation et d'apnée chez 100% des animaux (fig. 9). Ces signes se manifestent 15 minutes après l'administration de l'extrait et les animaux retrouvent leur état normal après 5 heures.



Fig.8 : Photo montrant la paralysie des pattes postérieures de la souris traitée par APY-F3

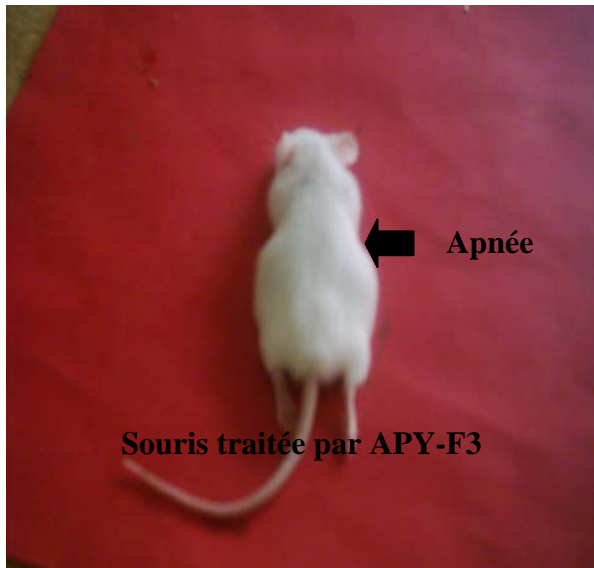


Fig.9 : Photo montrant l'apnée pendant la respiration de Cheyne stoke de la souris traitée par APY-F3

Tableau III : Tableau récapitulatif montrant les signes d'intoxication ainsi que le pourcentage des animaux atteints

DOSES	SIGNES	Début de la manifestation (min)	Durée (min)	% des animaux atteints
500mg/kg	Diminution de l'activité motrice	5 ±2	210	100
	Ptôse	15 ± 2	165	60
	Paralysie des pattes	30± 3	150	100
1g/kg	Diminution de l'activité motrice	5± 2	265	100
	Ptôse	15± 2	270	100
	Hypersialorrhée	15± 1	260	60
	Respiration de Cheyne stoke	15	252	100
	Paralysie des pattes	30 ±3	240	100

DISCUSSION

Les substances curarisantes sont des myorelaxantes. Leur action principale s'exerce sur les muscles striés squelettiques en provoquant une paralysie flasque (TRAOURE A., 1992 ; BESSET M. et coll., 2001). MAURISSEN J. et coll. (2003) ont rapporté que la relaxation musculaire provoque une diminution du temps mis par la souris à rester suspendue à la barre fixe. YEMITAN O. et coll. (2003) ont étudié l'effet de l'extrait de la plante *Dalbergia saxatilis* chez la souris suspendue à la barre fixe. Ils ont montré qu'après l'administration de l'extrait, les souris sont incapables de rester suspendues à la barre fixe et ont conclu que cette plante possède une activité myorelaxante. Dans ce travail, nos résultats montrent que le temps mis par la souris à tenir la barre diminue après l'administration orale de l'extrait APY-F3. Ce qui suggère que l'extrait pourrait avoir également une activité myorelaxante.

D'autres études ont été effectuées chez les souris traitées avec l'extrait de la plante *Bryophyllum pinnatum*. Le temps mis par ces animaux pour grimper le plan incliné et d'y rester diminue après l'administration de l'extrait. Cet effet serait dû à un relâchement des muscles striés (SALAHDEEN H. et coll., 2006). Ce qui pourrait confirmer l'hypothèse sur l'activité de l'APY-F3 car l'étude de l'effet de l'extrait dans ce travail montre que l'administration de l'APY-F3 provoque la diminution du temps mis par la souris à rester sur le plan incliné.

La relaxation musculaire résulte de la diminution du tonus musculaire (SALAHDEEN H., 2006). L'activité myorelaxante de l'APY-F3 pourrait être attribuée à une diminution de la tonicité musculaire.

Il a été rapporté que la dépression respiratoire résulte de la paralysie du muscle du diaphragme dû à un surdosage en curare (TRAOURE A., 1992). La respiration de type Cheyne stoke observée lors de l'étude la toxicité aiguë pourrait être le résultat de l'effet myorelaxant provoqué par l'administration de l'APY-F3 aux doses élevées.

Les études chimiques montrent que le *Bryophyllum pinnatum* contient des flavonoïdes, stéroïdes (MARRIAGE P. et coll., 1971; COSTA S. et coll., 1995). Ces différents composés chimiques sont à l'origine de l'activité myorelaxante de la plante (PAL S. et NAG C., 1999) et comme l'extrait d'APY-F3 contient des flavonoïdes, des stéroïdes et des

glucosides cyanogéniques, une hypothèse pour expliquer son effet myorelaxant serait la présence de ces familles chimiques.

Les travaux de CLAUDE B. en 1856 ont permis d'établir que le curare affecte la conduction nerveuse entre le nerf et le muscle sans affecter le nerf lui-même. L'excitation électrique du nerf provoque une diminution ou une absence de la contraction musculaire. Mais si on stimule directement le muscle sans passer par la voie nerveuse qui utilise l'acétylcholine, on peut obtenir une contraction musculaire. Il a été rapporté que le curarisant non-dépolarisant occupe le récepteur cholinergique, empêche l'acétylcholine de se fixer pour déclencher une contraction alors le muscle devient paralysé (JENNIFER M. et coll., 1995).

Parmi les curares non-dépolarisant appartenant à la famille des aminosteroides, le Pancuronium® est le plus utilisé (BUCKETT et coll., 1968 ; SPEIGHT et AVERY, 1972). Chez le rat, l'administration du Pancuronium® montre qu'en stimulant le nerf, la réponse contractile du muscle diminue (SUZUKI et coll., 1999). Cet effet est attribué à la fixation du Pancuronium® sur les récepteurs nicotiniques au niveau post-synaptique provoquant ainsi le blocage de la transmission entre la terminaison nerveuse et le muscle strié (SCHWANDER D., 1998). Nos résultats montrent que toutes les doses de l'APY-F3 administrées chez les animaux diminuent l'amplitude de contraction musculaire après la stimulation électrique du nerf. Ce qui pourrait suggérer que l'extrait APY-F3 pourrait influencer la jonction neuromusculaire en bloquant la transmission entre le nerf et le muscle.

Tous les curares ont des propriétés voisines de celles des extraits végétaux naturels, certains alcaloïdes extraits de plantes telles que *Inula mayelena* (MACHANDA R. et coll., 2000), *Chondodendron tomentosum* (SCHWANDER D., 1998) à cause de leurs structures, sont capables d'occuper le même récepteur que l'Acétylcholine au niveau de la plaque motrice et diminuent la réponse biologique (HOLLANDER A., 1987). C'est ainsi que l'effet de la *Methyllycaconitine*, un des alcaloïdes contenu dans la plante *Delphinium sp.* a été étudié par NATION et coll., 1982 ; CHEEKE et SCHULL, 1985 ; MANNERS G., 1991 ; OLSEN J., 1995 sur la préparation *nerf-muscle* du rat. Ces auteurs ont conclu que cet alcaloïde agit en tant qu'antagoniste compétitif des récepteurs cholinergiques post-synaptique au niveau de la jonction neuromusculaire.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour déterminer le site d'action du curare au niveau de la plaque motrice. La première serait un effet post-synaptique qui rend la plaque moins

sensible à l'action dépolarisante de l'Acétylcholine (POST R. et coll., 1984) tandis que BERTILSON L. et coll. (1986) ont montré que le blocage de la transmission neuromusculaire serait dû à une action pré-synaptique causant une diminution de la libération de l'Acétylcholine. Par ailleurs, les alcaloïdes sont les composés chimiques présents à forte concentration dans l'extrait APY-F3, ce qui permet d'avancer que les résultats obtenus lors de l'étude de l'effet de l'extrait sur la préparation *nerf- muscle* du rat.

SPECTOR W. (1956) a rapporté que le cyanure provoque une paralysie et une dépression respiratoire. Après absorption, le cyanure est rapidement distribué par le sang dans les organes et les tissus. La concentration de cyanure est deux à trois fois élevée dans le globule rouge que dans le plasma. Ce qui reflète sa tendance à se fixer sur la méthémoglobine (ELLENHORN M.J. et BARCELOUX D.G., 1988). Il inhibe le cytochrome-C- oxydase mitochondriale de la chaîne respiratoire dont l'effet externe serait une hypoxémie aiguë qui entraînerait la mort par asphyxie (HOLLAND D.J., 1983 ; DRESEINBACH R.H. et ROBERTSON W.O, 1987). Les glucosides cyanogéniques, prises à des petites doses, provoquent un effet sédatif et relaxant sur les muscles (HAMMICHE V. et MERAD R., 1987). La présence de ce composé chimique dans l'APY-F3 pourrait être en partie responsable de son activité myorelaxante car il est présent à forte concentration dans l'extrait, cela pourrait être également à l'origine de la respiration de type Cheyne stoke observée lors de l'étude de la toxicité aiguë.

L'étude menée par WIRTH en 1953 sur les curares a rapporté que les intoxications aux curares débutent par une fatigue musculaire suivie d'une sévère faiblesse qui se généralise et atteint le muscle respiratoire. L'administration des curares aux doses élevées augmentent la sécrétion salivaire, bronchique et provoque une dépression respiratoire en diminuant sa fréquence. Ces effets sont dus à une activité anticholinestérasique (GROB D., 1958 ; HOLMDTDT B., 1959). Lors de l'étude de la toxicité aiguë, l'APY-F3 aux doses élevées provoque des signes d'intoxications telles que la ptôse, la respiration de Cheyne stoke et l'hypersialorrhée. Ce qui laisse supposer qu'aux doses élevées, l'APY-F3 possède une activité anticholinestérase.

Les résultats des tests de l'activité curarisante de l'APY-F3 montrent que l'extrait provoque la relaxation musculaire et diminue la force contractile du muscle. Ces effets pourraient être attribués à la présence des différentes familles chimiques contenues dans l'extrait.

CONCLUSION

Les résultats obtenus durant les expériences montrent que l'extrait d'APY possède une activité myorelaxante. Un effet sur la diminution du tonus musculaire et au niveau des récepteurs cholinergiques nicotiques post-synaptique pourrait être les mécanismes d'action possible de l'extrait. La présence d'une forte concentration en alcaloïdes, en flavonoïdes, en stéroïdes serait à l'origine de ces effets.

Des effets secondaires sont observés durant l'étude de la toxicité aiguë mais aucune mortalité a été enregistrée.

Des travaux ultérieurs devraient porter sur le fractionnement des composés chimiques présents dans l'extrait et d'élucider leurs structures, puis de déterminer leurs mécanismes d'action au niveau central et périphérique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BESSET M., VERWAERDE P., AUTEFAGE A. (2001)
Les curares: études bibliographiques.
Rév. Méd. Vét. : 152, **10** :667-680
2. BERTILSON L., TOMSON T. (1986)
Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of Carbamazepine.
Clin. Pharmacokinet., **11** :117-198
3. BOISSIER J.R., SIMON (1960)
L'utilisation de « test de traction » pour l'étude des psycholeptiques.
Thérapie, **15**:1170-1174
4. BOWMAN W.C. (1990)
Pharmacology of neuromuscular functions
London: Wright:1-316
5. BUCKETT W.R, MARJARIBANKS C.R.B., MARKWICK F.A. (1968)
The pharmacology of Pancuronium bromide (Org NA97), a potent steroidal.
Br. J. Pharmacol. Chemother., **32** : 671-682
6. BUVADARI S. (1989)
The merk index: an encyclopedia of chemical, drugs and biological.
Ed.: Centennial, (USA), 1109
7. CHEEKE P.R., SCHULLL.R. (1985)
Natural toxicants in feeds and poisonous plants.
A.V.I. publishing Company, Inc. West port. (USA):1-492
8. CLAUDE B. (1856)
Analyse physiologique des propriétés musculaires et nerveuses au moyen des curares.
Acad. Sci. (Paris), **43** : 825-829
9. COLQUOHUMD., OGDEN D.C, MAHIE A. (1987)
Nicotinic Acetylcholine receptors of nerve and muscle fonctionnal aspect.
Trends. Pharmacol. Sci., **8** : 465-472
10. COSTA S., JOSSANG A., BODO B. (1995)
Propriétés biologiques et phytochimiques des Kalanchoe pinnata.
In Boiteau, allorge Ed ;; Kalanchoe des Madagascar , (Paris):219-235
11. COURVOISIER (1956)
Pharmacodynamic basis of the use of chlorpromazine Psychiatry.
J. Clin. Exp. Psychopath., **17**: 25-37

12. DRESEINBACH R.H. ROBERTSON W.O. (1987)
Handbook of poisoning: prevention, diagnosis and treatment.
12^e edition. Appleton and Lange, Norwalk, CT
13. DOZORTSEVA P. (1959)
The pharmacology of the alkaloid methyllycaconitine.
Pharmacol. Toxicol. **22**:34-38
14. ELLENHORN M.J., BARCELOUX D.G. (1988).
Diagnosis and treatment of human poisoning.
Medical toxicology. Elsevier Science Publishing Company, (New York)
15. FOLDES F. (1993)
Anesthesia before and after curare
Aneesthesiol. Reanim.; 18(**5**) : 128-131
16. FONG H., TINWAN, FARNSWORTH N.R (1977)
Phytochemical screening.
Reviex University of Illinois, (Chicago)
17. GRIFFITH H.R., JONHSON G.E. (1942)
The use of curare in general anesthesia.
Anesthesiology, **3**: 418-420
18. GROB D. (1958)
Myasthenia gravis.
J. Pharmacol.Exp.Ther., **119**: 522-531
19. HALL L.W., CLARKE K.W. (1991)
Relaxation of the skeletal muscles during anesthesia.
In Bailliere Tindall- Veterinary Anesthesia. (London):113-132
20. HAMMICHE V., MERAD R. (1987)
ABC de la phytothérapie Ed. Grancher.
21. HARDICK, BLAGBROUGH I.S., COOPER G. (1996)
Nidicauline an elatine as potent norditerpenoid ligandes at rat neuronal alpha
bungarotoxin binding site.
J. Med. Chem., **39**: 4860-4866
22. HARLOW D., RESS D., STOSCHEK A., MARSHALL R.M. (2001)
The architecture of the active zone material in frog's neuromuscular junction
Nature, **409**:479-484.
23. HOLLAND D.J. (1983).
Cyanide poisoning: an uncommon encounter.
J. Emerg. Nurs., **9** : 138

24. HOLLANDER A., (1987)
Transmission neuromusculaire et curarisation.
Encycl. Méd. Chir.(Paris, France) **10**, **36390A** 10- 11

25. HOLMEDTEDT (1959)
The action of curare.
Pharmacol. Rev., **11**: 567-688.

26. JENNIFER H., HUNTERM. (1995)
New neuromuscular blocking drugs
Drug Therapy ;**332** : 1691-1699

27. LACHLAN M., MARTIN (1981)
Non linear summation of end plate potential in frog and mouse.
J. Physiol., (London), **311**: 307-324

28. LAWEN C. (1912)
Über die verbindung der lokalanaesthesia der narkose über hohe
exaduralanaesthesia und epidurale injektionen anaesthesiender losungen bei
tabischen makekriken.
Beitr. Klin. Chir., **80**:168-190

29. LLINAS R., STEINBERG I.Z., XALTON K. (1992)
Relationship between presynaptic calcium current and post synaptic potential in
squid giant synapse.
Biophys. J., **33**:323-351

30. MALONE M.H., CHESNEY J.D., KOUZI S.A. (1991)
A physiological evaluation of the diterpenesclareol in intact rats.
Fitoterapia, **19**:123-129

31. MANCHANDA R., BHAT S.V, METHA.B, KARUNAKARAN J. (2000)
Neuromuscular blocking effects of an alkaloid extract from *Inula mayeleana*
contractile and electrical studies on amphibian skeletal muscle.
Indian J. Physiol. Pharmacol., **21**:24-27

32. MANNERS D.G, PANTERS K.E, PETELLIER S.W (1995)
Structure- activity relationships of norterpeneoid alkaloids occuring in toxic
larkspur.
J. Natl. Prod., **58**, 863- 869

33. MARRIAGE P.B., WILSO D.G. (1971)
Analysis of the organic acids of *Bryophyllum pinnata*.
Can. J. Biochem., **49**:285-295

34. MAURISSEN J.P, MARABLE B.R. (2003)
Factors affecting grip strength testing.
Neurotoxicol. Teratol. **25**: 543-553

35. MIENTJES E.J., WILLENSMSEN R., KIRKPATRICK L.L. (2004)
Frx I knockout mice show a striated muscle phenotype/ implication for Frx I
function in vivo.
Human Mol. Gen., **13**:1291-1302

36. MEISTELMAN C. (1998)
Pharmacologie des curares.
Encycl. Méd. Chir., Elsevier, (Paris). 336-355

37. LEELA V. (2003)
Neuromuscular blocking drugs
Indian J. Pharmacol., **35**: 379-383

38. NAMBI A., BENN M. (19
The principal toxin of *Delphinium brownii* and its mode of action.
Experientia, **35**:1367-1368

39. NATION P., REN M. (1982)
Clinical sign and studies of the site of action of purified Larkspur alkaloid,
Methyllycaconitine administered parenterally to cleves.
Scient. Comm., 177-197

40. NAWBUIZI C. (2002)
Prophylactic effect of multi-herbal induced in mice.
East. Afri. Méd. J., **79**:343-346.

41. OLSEN J. (1995)
Toxicity of extracts of tall larkspur (*Delphinium sp.*) in mice, hamsters, rat and
sheep
Toxicol. Lett.; **56**: 33-41

42. ONO H., SAITO J.I., KONDOM. (1990)
Effects of new centrally acting muscle relaxant in rats.
Drug. Res., **40**:730-735

43. PAL S., NAG C. (1999)
Neuropsychopharmacological profile of Methanolic fraction of *Bryophyllum
pinnatum*.
J. Pharmacol., **51**:313-318

44. POST R.M., UHDE T.W., BALLENGER J.C. (1984)
The efficacy of CBZ in affective illness.
In: USDIN et al., ed: Frontiers in Biochemical and pharmacological research in
depression. (New York): Raven Press.

45. RANDALL L.O., HEISE G.A., SCHALLEK (1973)
Pharmacological and clinical studies of Valium.
Curr. Ther. Res., **3**:405-425

46. RIVLIN A., TATOR C; (1977)
Objective clinical assesment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat.
J. Neurosurg., **47**:577-585

47. ROLE L. (1992)
Diversity in structure and functin of neuronal nicotinic acetylcholine receptors Channels
Curr. Opin. Neurobiol., **2**; 254-267

48. ROSS M.J., KLYMKOWSKY M.W., AGRD D.A. (1977)
Structural studies of membrane- bound Acétylcholine receptor from Torpedo californica.
J. Mol. Biol., **116**:635-659

49. SALAHDEEN H.M., YEMITAN O.K. (2003)
Neuropharmacological effects of aqueous leaf extract of Bryophyllum pinnatum in mice.
Afr. J. Bioméd. Res., **9** :101-107

50. SCHMITT H. (1980)
Eléments de la pharmacologie
Ed. Flammarion Médecine Sciences, (France), **5** :40-92

51. SCHWANDER D. (1998)
Curarisants.
In Schorderet M. Eds. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Paris: Frison- Roche, 105-118.

52. SPECTORW. (1956)
Toxicity data.
Handbook ot Toxicol.; **1**,Ed.(Saunders Philadelphia): 82-83

53. SPEIGHT T.M., AVERY G.S (1972)
Pancuronium bromide: A review of its pharmacological propreties and clinical application.
Drugs, **4**:163-226

54. SPRENGERS E.D. (2001)
Drug research today.
Eur. J. Anesth., **18** :21-25

55. SUAREZ J., HERRERA M.D., MARHUENDA E., PEREZ G. (1996)
Effect of herperdine and neohesperidin Dihydrochalcone on central nervous system.
Fitoterapia, **67**: 359-363
56. SUZUKI T., NAGAI H., KATOUMATA N., OGAWA S., SUZIKA H. (1999)
Investigation of fading responses induced by non depolarising muscle relaxants in the evoked EMG of gastrocnemian muscle of cat.
Acta. Anaesthesiol. Scand., **43**:658-668
57. TASSONY E., GEMPERLE M., SZAPPANYOS G. (1975)
Physiologie de la plaque motrice et son exploration.
Encycl. . Méd., Chir. « Anesthésie- réanimation », (Paris, France), **12** :6-50
58. TAYLOR P. (1998)
Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia.
In: Hardman J.G., GOODMAN GILMAN A., LIMBORD L.E. eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. (New York): the McGraw-Hill Companies, 177-197
59. TIAN L., MAHTE M.P., PRIOR C. (1992)
Relative pre and postjunctional effects of new vecuronium analogue at rat neuromuscular function.
Br. J. Anaesth., **69**:284-287
60. TRAORE A. (1992)
Etude clinique du vecuronium.
Thèse de médecine (Faculté de Médecine de pharmacie et d'odontostomatologie), Université de Bamako, Mali.
61. WIERDA J. (1991)
The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org9426, a new depolarizing neuromuscular blocking agent.
Can. J. Anesth., **28**:430-435
62. WIRTH W. (1959)
Curare in man.
Arch. Pathol. Pharmacol. , **284**:352-363
63. WHO (1996)
World Health Organisation, WHO Guideline for Assessment of herbal Medicines, WHO expert committee on specification for pharmaceutical preparation.
Technical Report series No 863. Geneva.
64. YEMITAN O.K. (2003)
Anxiolytic and muscle relaxant activity of *Dalbergia saxatilis*.
West Afr. J. Pharmacol. Drug. Res., **19**:42-46

RESUME

L'objectif de la présente étude a été de mettre en évidence l'activité curarisante de la plante codée sous la dénomination APY-F3 par des tests biologiques chez la souris et le rat.

L'administration de l'APY aux doses de 25mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kg provoquent une diminution de la durée de la suspension, du temps mis par la souris à rester sur le plan incliné ainsi que la force de contraction musculaire.

Cette activité curarisante de l'APY-F3, pourrait être attribuée aux flavonoïdes, stéroïdes et aux alcaloïdes présents dans l'extrait

Mots clés : curarisant, diminution de la force de contraction des muscles, plante.

SUMMARY

The objective of this study was to assess the curare-like activity of the plant APY-F3 by biological tests in mice and rats.

The administration of the APY-F3 at doses of 25mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kg leads to a reduction of the duration of the hanging, the time that the mice stay on the inclined surface of board and the muscular contraction.

This curare activity of APY-F3 could be attributed to flavonoids, steroids and the alkaloids.

Keys words: curare, decrease of the force of contraction muscular, plant.