

Article original

Phytothérapie expérimentale

Iboga : entre mythe et réalité*

R. Paškulin

Institut OMI, Trnovska 8, 1000 Ljubljana, Slovénie

Correspondance : roman.paskulin@siol.net ; URL : www.omi.si

Résumé : L'iboga (*Tabernanthe iboga*) est une plante de la forêt tropicale de l'Afrique centrale utilisée en tant que remède lors d'une convalescence, après une infection pour combattre la cachexie et comme stimulant lors d'une fatigue générale. L'iboga a, par ailleurs, une place importante dans le contexte social dans des rituels spirituels, facilitant l'introspection du subconscient. Dans les décennies récentes, les propriétés anti-addictives et détoxifiantes de l'iboga vis-à-vis de la nicotine, de l'alcool, des opiacées et des médicaments stimulants ont attiré l'intérêt des professionnels et du corps scientifique. Ces effets ont été confirmés sur des animaux de laboratoire, mais des essais cliniques contrôlés n'ont pas encore pu être conduits.

Mots clés : Iboga – *Tabernanthe iboga* – Détoxification – Addiction – Psychothérapie – Métabolisme énergétique

Iboga: between mythe and reality

Abstract: Iboga (*Tabernanthe iboga*) is a rainforest plant from Central Africa that has been used for centuries as a remedy in convalescence, after an infection, for fighting cachexia and as a stimulant in times of general fatigue. In addition, iboga has an important place socially in spiritual rituals, facilitating communication with the subconscious. In recent decades, the anti-addictive and detoxifying properties of iboga with respect to nicotine, alcohol, opiates and stimulant drugs has attracted the interest of health professionals and scientists in the West. These effects have been confirmed on laboratory animals, but controlled clinical trials have yet to take place.

Keywords: Iboga – Detoxification – Addiction – Psychotherapy – Energy metabolism

Introduction

L'ibogaïne est un alcaloïde indolique présent dans les racines du *Tabernanthe iboga*. L'attention qui lui a été portée ces dernières décades, par les scientifiques autant que par les non scientifiques, est due à son effet anti-addictif contre la nicotine, l'alcool, les opiacés et les stimulants [5, 10].

Les communautés tribales d'Afrique l'utilisent lors de rites pour des raisons spirituelles depuis des siècles [9]. Localement, on considère que c'est une substance accroissant la perception qui rend l'utilisateur capable d'atteindre les profondeurs du subconscient.

Certaines de ces propriétés, catalysant l'introspection, sont utilisées par des psychothérapeutes [19]. L'effet est aigu, de 12 à 24 heures, et peut être expliqué par la liaison de l'ibogaïne sur des récepteurs ou des enzymes.

On retrouve sur le Net de nombreux rapports anecdotiques d'utilisateurs spirituels et de sujets souffrant d'addiction ainsi que des articles écrits par des non-professionnels, mais de multiples actions de l'ibogaïne ont également été décrites dans la littérature scientifique : inhibition de la monoamine-oxydase (MAO), action agoniste sur l'hydroxytryptamine 2A (5-HT_{2A}), récepteurs opioïde kappa, sigma-1 et 2, modulation du ligand liant au récepteur opioïde micron, antagonisme des transporteurs de la dopamine et du 5-HT, antagonisme du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et des récepteurs nicotiques [4, 11, 16]. La pharmacodynamique de l'ibogaïne est intéressante, car certains de ses effets persistent plus longtemps qu'un modèle pharmacodynamique est capable de le supporter. Le plus important, l'effet d'élévation de l'humeur, apparaît un ou deux jours après la prise, à un moment où les concentrations tissulaires d'ibogaïne sont réduites à des taux déjà minimales. L'effet

* Conférence présentée lors du dixième Symposium de phytoaromathérapie et plantes médicinales, Grasse 2008, et traduite par le docteur Paul Goetz.

persiste de plusieurs jours à des semaines, quand la substance ou ses métabolites ne sont plus présents à des quantités mesurables [14]. Une longue demi-vie de l'ibogaïne ou de son métabolite actif, la noribogaïne, qui serait causée par une solubilité haute aux lipides et deux compartiments cinétiques, en serait responsable, mais elle n'est pas en mesure de supporter la durée d'action observée sur des semaines par une prise unique d'une dose [6].

À côté d'effets aigus sur les sites de récepteurs ou les sites enzymatiques, plus de modifications des complexes biochimiques ou neuroendocriniens et des modifications structurales et fonctionnelles, en termes de plasticité du cerveau, ont été suggérées [1, 13]. Des transductions ou modulations notables de l'expression des gènes pourraient être la base de telles adaptations [2, 20]. Depuis que l'on sait que l'effet anti-addictif dure plus longtemps que la présence d'ibogaïne dans le corps, de profondes modifications métaboliques du niveau d'expression des protéines sont attendues.

Matériel et méthodes

Douze rats Wistar mâles d'un poids de 200 à 250 g ont été maintenus dans un cycle de lumière sombre (lumière allumée de 7 heures du matin à 19 heures le soir) avec une chambre à température contrôlée de 22 à 24° C, avec un accès libre à des boulettes pour rongeurs et à l'eau courante. Chaque rat avait une cage séparée. Ces animaux ont été traités selon la directive European Communities Council Directive du 24 novembre 1986 (86/609 (86/609/EEC) et le National Veterinary Institute Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.

L'hydrochloride d'ibogaïne (fourni par Sacrament of Transition, Maribor, Slovénie) a été dissous dans de l'eau stérile à 10 mg/ml. Les rats ont été répartis de manière randomisée en quatre groupes, de trois rats chacun. Deux groupes de rats ont été traités avec 20 mg/kg de poids et 72 heures après administration. Les deux groupes témoins ont reçu des injections i.p. d'eau et sacrifiés au même moment que les rats traités. L'ensemble du cerveau a été prélevé rapidement, congelé immédiatement avec de la glace sèche et conservé à une température de -80° C avant utilisation. L'ensemble du tissu cérébral (0,5 g) a été refroidi avec de l'azote liquide, moulu dans un mortier et réduit en poudre fine avant d'être ajouté à un échantillon de substance tampon : 20 mM de tris, 9 M d'urée, 4 % de (w/v) 3-[(3-cholamidopropyl) diméthyl-ammonio]-1-propanesulfonate (CHAPS), 10 mM de dithiothréitol (DTT), 1 mM d'acide éthylènediamine-tétracétique (EDTA) contenant un cocktail d'inhibiteurs de la protéase (Complete-Mini-Roche) [une tablette par 10 ml de tampon]. L'homogénat a été soumis à une sonication en 30 secondes et centrifugé à 25 000 g pendant une heure pour récupérer la fraction cytosolique [18]. La concentration en protéine du supernatant a été déterminée par la méthode de Bradford [7].

Une électrophorèse bidimensionnelle a été réalisée selon la méthode de Görg (1991).

Les gels 2-D ont été colorés en argent, selon un protocole compatible, avec un spectromètre de masse par temps de volume (MALDI-TOF MSTM) [27]. Les gels 2-D ont été enregistrés en utilisant un scanner Artixscan 1800 f (Microtek). L'analyse de l'image du gel a été réalisée avec un logiciel 2-D *Dimension version 2,02 (Syngene)*. Des gels, qui sont réalisés en triplicatas, ont été conformés pour créer un gel moyen avec des outils logiciels. Les gels moyens des groupes témoins ou testés ont été comparés.

Pour le calcul de chaque repère d'intensité, des valeurs de volume normalisé ont été utilisées. Les résultats sont exprimés comme étant le rapport du volume de repère de protéine pour les rats traités par l'ibogaïne, divisé par le volume de repère de protéine normalisé pour les rats témoins. Les amas de protéine qui montrent des changements significatifs d'intensité comparés à ceux des témoins ont été excisés des gels et analysés par un spectromètre MALDI-TOF MSTM, à l'aide d'un instrument Voyager-DETM STR au centre Aberdeen Proteome Facility (university of Aberdeen, Aberdeen, Scotland). Le logiciel Mascot a été utilisé pour la banque de données NCBIInr. Les paramètres de recherche suivants ont été appliqués :

- *rattus norvegicus* sp ;
- les points isoélectriques appropriés ;
- la ligne de poids moléculaire qui dépendent :
 - de la localisation dans le gel ;
 - du digeste triptyque avec un nombre maximal d'un clivage manquant ;
 - des masses de peptide mono-isotopique.

Le critère utilisé pour identifier les protéines incluait la comparaison entre le poids moléculaire théorique et celui observé, et les points isoélectriques, le score probable, le nombre de peptides conformés et la couverture séquentielle.

Résultats

Les protéines induites dans les cerveaux des rats traités à l'ibogaïne, en relation avec les échantillons de contrôle, ont été étudiées avec des enzymes métaboliques que l'on trouve dans la glycolyse et le cycle de Krebs.

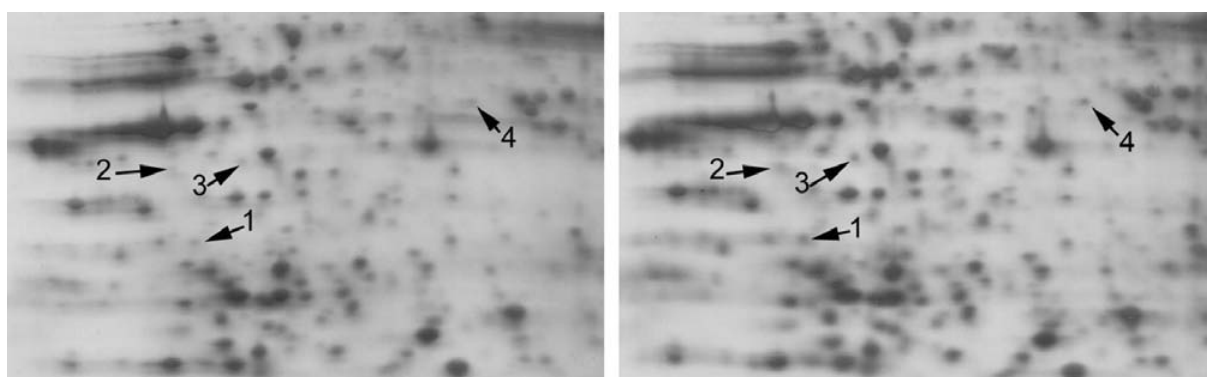
Les modifications de l'expression protéinique ont été, pour la plupart, significatives 72 heures après l'administration d'ibogaïne. L'intensité des spots des enzymes glycolytiques : glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase, aldolase A et pyruvate kinase a été augmentée, respectivement de 3,2 ; 2,5 et 2,9 fois. La quantité d'une enzyme du cycle de Krebs, le malate déshydrogénase, a été augmentée de 3,6 fois (Tableau 1, Fig. 1). Vingt-quatre heures après l'administration d'ibogaïne, les niveaux de ces enzymes ne se sont révélés que faiblement au-dessus du niveau des valeurs du contrôle, entre 1,1 et 1,4 fois (Tableau 1).

Discussion

L'ibogaïne est connue pour atténuer le syndrome de sevrage dans les modèles animaux d'addiction aux morphiniques [4]. Puisque les effets anti-addictifs durent plus longtemps que la

Tableau 1. Identification de protéines induites 24 et 72 heures après l'administration d'ibogaïne

Spot enzyme	Nombre d'accession	Perte de contrôle 24 heures	Perte de contrôle 72 heures	Théorique Mr (Da)/pl	Résultats	Peptides assorties	Couverture de séquence (%)
1. Glycéraldéhyde-3-phosphate déhydrogénase	Q9QWU4	1,13	3,21	36 090/8,14	62	9	36
2. Malate déhydrogénase	42 476 181	1,42	3,64	36 117/8,79	54	9	30
3. Aldolase A	6 978 487	1,23	2,45	39 783/8,05	60	9	24
4. Pyruvate kinase	206 205	1,38	2,94	58 314/7,19	70	10	26

**Fig. 1.** Images partielles de gel 2-D de protéome du cerveau de rat, représentatives d'un contrôle simple (à gauche) et 72 heures après traitement de l'animal (à droite). Détails pour chaque spot listé dans le Tableau 1

présence dans l'organisme de l'ibogaïne, il est raisonnable de vérifier s'il y a des altérations de l'expression des protéines dans les cellules cérébrales, après son administration. Les protéines cérébrales ont été séparées par une électrophorèse en gel bidimensionnelle. La spectrométrie de masse a été utilisée pour les différencier. L'analyse comparative montre des amas protéiniques entre les images 2-D du contrôle et celles des animaux traités à l'ibogaïne qui a été réalisée et démontre l'induction des enzymes liées au métabolisme énergétique.

La plus importante altération de l'expression des protéines a été observée dans les cerveaux de rats, 72 heures après l'administration de l'ibogaïne, alors qu'à 24 heures, il n'y avait qu'un changement mineur. Cela peut expliquer son action prolongée. Les amas de protéines significativement augmentés ont été identifiés comme étant des enzymes métaboliques qui font partie de la glycolyse et du cycle de Krebs. Ce sont les glycéraldéhyde-3-phosphate déhydrogénase, aldolase A et pyruvate kinase (Tableau 1). Ces enzymes participent à une voie métabolique clé centrale par la production de constituants riches en énergie et interférant donc avec le *turnover* métabolique complet.

Plus explicitement, un certain nombre d'états physiologiques ou pathologiques de l'organisme doit ajuster la proportion du flux, à travers des voies cataboliques, pour couvrir la demande en énergie. Une modulation allostérique

de l'activité d'enzymes régulatrices a été considérée dans la littérature comme pouvant être un événement clé dans la régulation de la proportion du flux. Il faut ajouter que l'étude des génomes fonctionnels met en lumière des principes nouveaux de régulation, dont la médiation se fait par le contrôle de l'expression de gènes dont il résulte un contrôle de la quantité d'enzymes. Des niveaux plus élevés d'enzymes ont un effet minime sur l'état d'équilibre stable, puisque la saturation à cinétiques d'ordre zéro n'est pas engagée dans ce cas. Plus encore, leur influence est la mieux perçue dans des phases de demandes à énergie élevée, au cours desquelles elles peuvent soutenir un niveau constant de production, et, dans notre cas, en maintenant une proportion normale d'ATP-ADP au lieu d'une diminution.

Déterminer si la disponibilité d'énergie élevée 72 heures après l'administration est secondaire, comme une compensation d'une possible demande élevée en énergie, durant la phase aiguë des premières heures ou si c'est un phénomène en soi, reste incertain.

L'ibogaïne, en fait, augmente de manière aiguë l'utilisation de glucose au niveau cérébral chez des animaux n'étant pas habitués à une drogue, alors qu'elle le réduit chez les animaux dépendant à la morphine [17]. L'amoncellement d'enzymes du métabolisme énergétique indique que l'effet bénéfique de l'ibogaïne est sous la médiation, du moins en partie, d'une influence sur le métabolisme énergétique du cerveau. Il est

important de noter dans ce contexte que l'exposition chronique à la morphine a, dans le cerveau des rats, un effet opposé de réduction des niveaux de la glycolyse et du cycle de Krebs. Un traitement chronique à la morphine stimule le métabolisme anaérobie et fait augmenter le taux de lactate [23]. La fatigue générale et, spécifiquement, le bâillement comme signe précoce de sevrage, qui est une interprétation physiologique fallacieuse d'une basse disponibilité en énergie comme étant une hypoxie, sont en réalité en cohérence avec ce concept. Si au moins une partie du syndrome de sevrage passe par une déplétion cellulaire en énergie, le mécanisme d'action opposé de l'ibogaïne explique l'atténuation du syndrome de sevrage et du besoin irrésistible ainsi que ses autres effets anti-addictifs. Puisqu'une détoxification par dissipation de l'énergie et une réversion de la tolérance à la drogue demande des modifications sous-jacentes de fonction et de structure dans les cellules nerveuses, un turnover métabolique augmenté les favorise [25].

Une exigence additionnelle d'énergie est aussi attendue puisque des modifications morphologiques dans le cerveau sont concernées, comme le fait suspecter la sécrétion basale de neurotrophine gliale [13]. Les modifications conséquentes de la plasticité cérébrale pourraient être la base de changements du comportement de style de vie. De même, il est raisonnable de supposer que l'induction du métabolisme énergétique influence l'agilité mentale, l'apprentissage et le recouvrement de la mémoire refoulée [21]. Cela facilite la révélation du statut psychique propre à chacun et augmente l'efficacité de l'approche psychothérapique des maladies addictives [9, 19].

Conclusion

Certaines médications, en particulier celles issues de la flore ou du monde animal, semblent avoir un effet de panacée aspécifique qui influence de nombreuses fonctions biochimiques et physiologiques conséquentes, comme également l'état psychologique et l'intégration sociale d'un individu. Un turnover métabolique facilité, soutenu par une disponibilité en énergie agrandie, peut être bénéfique dans différents états pathologiques, et l'ibogaïne pourrait être un adjuvant pharmaceutique utilisé en synergie avec des médications spécifiques de certaines maladies.

Selon l'évaluation actuelle de cette discipline scientifique qu'est la médecine, l'ibogaïne fait partie d'une « sous-culture médicale » qui est reconnue comme une réponse spontanée à un besoin, une offre réactionnelle à une demande d'une population non satisfaite avec un traitement par une substance courante et une tactique de réadaptation. L'ibogaïne est de façon déméritoire connectée avec un réseau de fournisseurs qui n'ont pas de fondement professionnel.

Dans les cinq dernières années, 3 414 traitements ont été documentés en Occident, sans tenir compte des expériences traditionnelles d'Afrique Centrale, ce qui représente une augmentation multipliée par quatre en comparaison

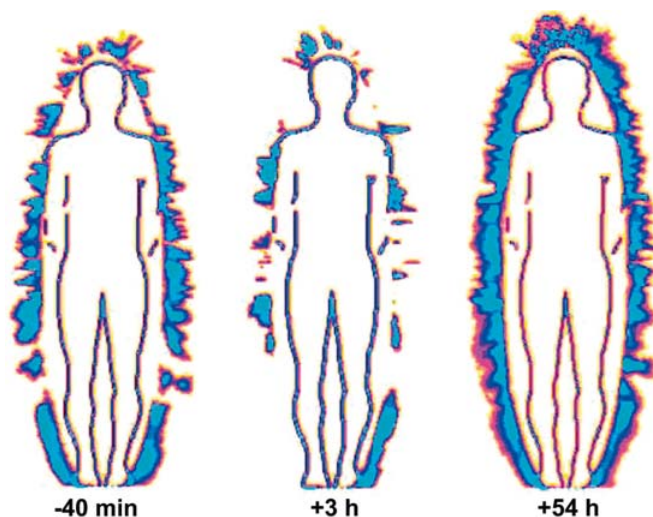


Fig. 2. Effet de l'iboga sur l'aura humaine (avant, entre et après traitement à l'iboga)

des cinq années précédentes ! [3]. La motivation des expérimentateurs est médicale ou spirituelle (si on estime qu'il y a une distinction à faire entre les deux). La communauté religieuse Sacrament of Transition (basée en Slovénie : N.D.L.R) fournit de la matière première, et cette organisation représente une synthèse éclectique entre ces deux attitudes.

Au lieu de placer la « plante des dieux » sur la liste des substances prohibées, démarche souvent politique sans fondement évident en ce qui concerne la nuisance, il faudrait faire un effort dans la direction de l'estimation et l'évitement des risques possibles, sur la base de protocoles sécurisés, d'un monitoring de la situation, d'une information du public et d'une éducation mise à jour des protagonistes de traitements. Des recherches plus avancées sont nécessaires pour mettre en lumière divers aspects de la plante avec son interaction humaine (Fig. 2). L'iboga et les plantes qui lui sont associées ont leur place dans la pharmacopée.

Remerciements / Acknowledgment

The research has been done in collaboration with Faculty of Pharmacy and Biotechnical Faculty, University of Ljubljana and Faculté de Pharmacie, Université Montpellier I Special thanks to Pr. Françoise Bressolle and Pr. Yves Pelissier for their help at the research. Ibogaine was donated by Sacrament of Transition, Slovenia.

Références

1. Ali SF, Newport GD, Slikker W Jr, et al. (1996) Neuroendocrine and neurochemical effects of acute ibogaine administration: a time course evaluation. *Brain Res* 737: 215-20
2. Ali SF, Thiriet N, Zwiller J (1999) Acute ibogaine injection induces expression of the immediate early genes, *egr-1* and *c-fos*, in mouse brain. *Brain Res Mol Brain Res* 74: 237-41

3. Alper KR, Lotsf HS, Kaplan CD (2008) The ibogaine medical subculture. *J Ethnopharmacol* 115: 9-24
4. Alper KR (2001) Ibogaine: a review. *Alkaloids Chem Biol* 56: 1-38
5. Alper KR, Lotsf HS, Frenken GM, et al. (1999) Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *Am J Addict* 8: 234-42
6. Baumann MH, Pablo JP, Ali SF, et al. (2000) Noribogaine (12-hydroxyibogamine): a biologically active metabolite of the anti-addictive drug ibogaine. *Ann N Y Acad Sci* 914: 354-68
7. Bradford MM (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72: 248-54
8. Cappendijk SL, Dzoljic MR (1993) Inhibitory effects of ibogaine on cocaine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol* 241: 261-5
9. De Rios MD, Grob CS, Baker, JR (2002) Hallucinogens and redemption. *J Psychoactive Drugs* 34: 239-48
10. Glick SD, Maisonneuve IM (2000) Development of novel medications for drug addiction. The legacy of an African shrub. *Ann N Y Acad Sci* 909: 88-103
11. Glick SD, Maisonneuve IM, Kitchen BA, Fleck MW (2002) Antagonism of alpha-3-beta-4 nicotinic receptors as a strategy to reduce opioid and stimulant self-administration. *Eur J Pharmacol* 438: 99-105
12. Görg A (1991) Two-dimensional electrophoresis. *Nature* 349: 545-6
13. He DY, McGough NN, Ravindranathan A, et al. (2005) Glial cell line-derived neurotrophic factor mediates the desirable actions of the anti-addiction drug ibogaine against alcohol consumption. *J Neurosci* 25: 619-28
14. Hough LB, Pearl SM, Glick SD (1996) Tissue distribution of ibogaine after intraperitoneal and subcutaneous administration. *Life Sci* 58: PL119-PL22
15. Leal MB, de Souza DO, Elisabetsky E (2000) Long-lasting ibogaine protection against NMDA-induced convulsions in mice. *Neurochem Res* 25: 1083-7
16. Leal MB, Michelin K, Souza DO, Elisabetsky E (2003) Ibogaine attenuation of morphine withdrawal in mice: role of glutamate N-methyl-D-aspartate receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 781-5
17. Levant B, Pazdernik TL (2004) Differential effects of ibogaine on local cerebral glucose utilization in drug-naive and morphine-dependent rats. *Brain Res* 1003: 159-67
18. Lubec G, Krapfenbauer K, Fountoulakis M (2003) Proteomics in brain research: potentials and limitations. *Prog Neurobiol* 69: 193-211
19. Naranjo C (1973) *The Healing Journey. New approaches to consciousness.* Pantheon Books, New York, NY
20. Onaivi ES, Ali SF, Chirwa SS, et al. (2002) Ibogaine signals addiction genes and methamphetamine alteration of long-term potentiation. *Ann N Y Acad Sci* 965: 28-46
21. Popik P (1996) Facilitation of memory retrieval by the "anti-addictive" alkaloid, ibogaine. *Life Sci* 59: PL379-PL85
22. Rezvani AH, Overstreet DH, Lee YW (1995) Attenuation of alcohol intake by ibogaine in three strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 52: 615-20
23. Sharma SK, Yashpal K, Fundytus ME, et al. (2003) Alternations in brain metabolism by chronic morphine treatment: NMR studies in rat CNS. *Neurochem Res* 28: 1369-73
24. Sherman AD, Mitchell CL (1973) Influence of naloxone and tolerance on citric acid cycle response to morphine and pain. *Neuropharmacology* 12: 363-6
25. Squire LR (2002) *Fundamental Neuroscience.* Second ed. Academic Press, Amsterdam
26. Vastag B (2005) Addiction research. Ibogaine therapy: "a vast, uncontrolled experiment". *Science* 308: 345-6
27. Yan JX, Wait R, Berkelman T, et al. (2000) A modified silver staining protocol for visualization of proteins compatible with matrix-assisted laser desorption-ionization and electrospray ionization-mass spectrometry. *Electrophoresis* 21: 3666-72