

## A la recherche de nouveaux alcaloïdes antipaludiques à partir du genre *Strychnos*.

M. Frédérick<sup>1,2</sup>, P. De Mol<sup>1</sup> et L. Angenot<sup>2</sup>.

(1) Laboratoire de Microbiologie Médicale, Université de Liège, CHU, B23 et (2) Laboratoire de Pharmacognosie, Université de Liège, CHU, B36, B-4000 LIEGE.

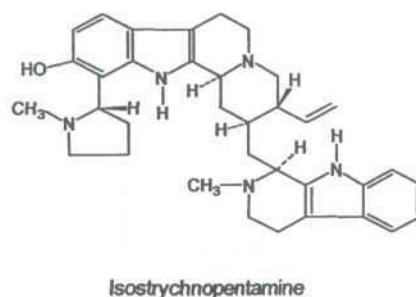
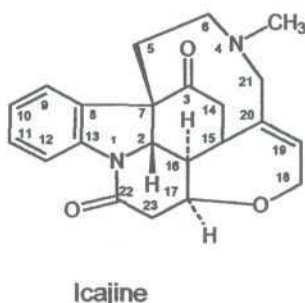
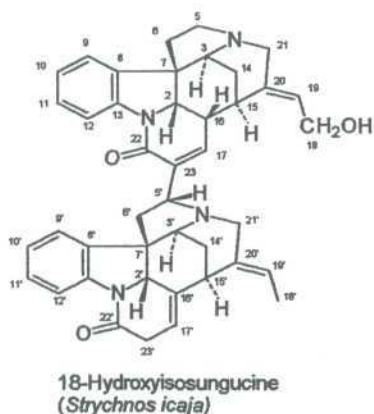
Le paludisme reste l'une des maladies les plus dévastatrices de notre planète. En effet, il provoque plus d'un million de morts par an et c'est environ un cinquième de l'humanité qui s'y trouve exposé (OMS, 1999). Suite à l'émergence des chimiorésistances, principalement à la chloroquine, mais aussi aux différents autres antipaludiques (antimétabolites, méfloquine, halofantrine,...), on observe, depuis une trentaine d'années, une forte recrudescence de la malaria, et ce, principalement en Afrique. Dès lors, la découverte de nouvelles substances à potentialité antipaludique s'avère primordiale, parallèlement à la poursuite des efforts entrepris pour la réalisation d'un vaccin. Dans cette optique, la recherche de nouvelles substances actives d'origine naturelle se révèle une voie prometteuse. En effet, une revue récente a montré qu'approximativement 60% des agents antitumoraux et antiinfectieux commercialisés ou en expérimentation clinique sont des produits d'origine naturelle<sup>1</sup>. Deux des médicaments actuellement les plus utiles en thérapeutique antimalarique, la quinine et l'artémisinine, font d'ailleurs partie de ce groupe. Enfin, de nombreuses publications décrivent ces dernières années les propriétés antiplasmodiales de divers composés d'origine naturelle et plus particulièrement de divers types d'alcaloïdes à noyau bisbenzylisoquinoléinique, furoquinoléinique, acridone, naphthylisoquinoléinique ou encore indoloquinoléinique (cryptolépine).

Il y a une quinzaine d'années, les propriétés antimicrobiennes, antifongiques et amoebicides de certains alcaloïdes indoliques quasi-dimériques ont été démontrées (ochrolifuanines, cinchophyllines, dérivés de l'usambarensine)<sup>2,3</sup>. Nous avons alors, en collaboration avec le Professeur Phillipson de Londres, montré que certains alcaloïdes indoliques provenant de diverses espèces de *Strychnos* (principalement *S. usambarensis*) possédaient des propriétés antiprotozoaires et plus particulièrement antiplasmodiales intéressantes<sup>4</sup>. Nous avons ensuite réalisé à Liège un screening de 21 extraits totaux provenant de 13 espèces différentes de *Strychnos*, et nous avons testé une trentaine de nouveaux alcaloïdes indoliques<sup>5</sup>. Deux espèces de *Strychnos* ont montré une activité antiplasmodiale intéressante : le *S. usambarensis* (racines et feuilles) et le *S. icaja* (racines). Parmi tous les alcaloïdes testés, ce sont les alcaloïdes quasi-dimériques du *Strychnos usambarensis*, principalement la dihydrousambarensine (CI<sub>50</sub> : 0.03 à 1 µM) et l'isostrychnopentamine (CI<sub>50</sub> : 0.05 à 0.2 µM) qui se sont montrés les plus actifs. Nous avons par la suite porté notre attention principalement sur le *S. icaja* dont aucun alcaloïde connu jusqu'alors ne possédait d'activité digne d'intérêt. Le fractionnement de la plante, guidé par des tests biologiques, nous a permis à ce jour d'isoler 5 nouveaux alcaloïdes, dont deux possèdent une activité antiplasmodiale appréciable (CI<sub>50</sub> : 0.08 à 1 µM)<sup>6</sup>. La sélectivité d'action de certains de ces alcaloïdes a également été déterminée.

Une autre voie de recherche dans la lutte contre le paludisme, est de permettre la réutilisation de la chloroquine, antipaludique bon marché et très efficace. Ainsi, certaines substances comme le vérapamil<sup>7</sup> ou la désipramine possèdent la propriété de renverser (« réverser ») la résistance à la chloroquine (malheureusement, ces deux produits sont trop toxiques aux doses efficaces *in vivo*). D'autres substances, comme certains alcaloïdes bisbenzylisoquinoléiniques<sup>8</sup> ou encore les extraits totaux du *S. myrtoïdes*, utilisés traditionnellement à Madagascar comme adjuvant de la chloroquine possèdent également cette propriété. Le *S. myrtoïdes* a beaucoup été étudié ces dernières années et deux de ses alcaloïdes

principaux, la strychnobrasiline et la malagashanine, ont montré une activité potentialisatrice de la chloroquine<sup>9</sup> *in vitro* et *in vivo* sur les souches résistantes (il a également été montré que la malagashanine potentialise d'autres antipaludiques). Nous nous sommes alors intéressés à certains alcaloïdes indoliques monomères que nous possédions dans notre laboratoire. Parmi ceux-ci, nous avons montré, à l'aide de la technique des isobologrammes, que l'icajine et l'isorétuline, deux alcaloïdes monoindoliques de structures différentes, possèdent également des propriétés de « réversion » de la résistance à la chloroquine et à la méfloquine *in vitro*.

Ces deux pistes de recherche se révèlent donc prometteuses. L'activité de plus de quarante alcaloïdes indoliques différents a été testée sur plusieurs souches de *Plasmodium falciparum*. Nous avons pu ainsi mieux cerner les propriétés antiplasmodiales de ces différents alcaloïdes (CI<sub>50</sub> et CI<sub>90</sub>) et séparer les produits actifs en trois groupes de substances possédant des profils semblables : type usambarensine, type strychnopentamine et type isosungucine. En comparant les différentes substances actives, nous avons établi les premières relations structure/activité; celles-ci pourraient être affinées, non seulement par la découverte ou l'hémisynthèse de substances analogues, mais également en testant d'autres types d'alcaloïdes indoliques. L'étude des modes d'action possibles ainsi que des essais *in vivo* devraient être réalisés dans les prochaines années.



1. Shu, Y. Z. *J Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053-1071.
2. Caron, C.; Hoizey, M. J.; Men-Olivier, L.; Massiot, G.; Zeches, M.; Choisy, C.; Le Magrex, E.; Verpoorte, R. *Planta Med.* **1988**, *54*, 409-412.
3. Keene, A. T.; Phillipson, J. D.; Warhurst, D. C.; Koch, M.; Seguin, E. *Planta Med.* **1987**, *53*, 201-206.
4. Wright, C. W.; Bray, D. H.; O'Neill, M. J.; Warhurst, D. C.; Phillipson, J. D.; Quetin-Leclercq, J.; Angenot, L. *Planta Med.* **1991**, *57*, 337-340.
5. Frederich, M.; Hayette, M. P.; Tits, M.; De Mol, P.; Angenot, L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 2328-2331.
6. Frederich, M.; Depauw-Gillet, M. C.; Llabres, G.; Tits, M.; Hayette, M. P.; Brandt, V.; Penelle, J.; De Mol, P.; Angenot, L. *Planta Med.* **2000**, *66*, 262-269.
7. Martin, S. K.; Oduola, A. M.; Milhous, W. K. *Science* **1987**, *235*, 899-901.
8. Frappier, F.; Jossang, A.; Soudon, J.; Calvo, F.; Rasoanaivo, P.; Ratsimamanga-Urverg, S.; Saez, J.; Schrevel, J.; Grellier, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 1476-1481.
9. Rasoanaivo, P.; Ratsimamanga-Urverg, S.; Milijaona, R.; Rafatro, H.; Rakoto-Ratsimamanga, A.; Galeffi, C.; Nicoletti, M. *Planta Med.* **1994**, *60*, 13-16.