

UNIVERSITÉ DE LIÈGE
FACULTÉ DE MÉDECINE
SERVICE DE PHARMACOGNOSIE
(Dir. : Prof. A. DENOËL)

NOUVELLES RECHERCHES
SUR LES ALCALOÏDES
DES STRYCHNOS AFRICAINS

par

Luc ANGENOT

Pharmacien

Docteur en Sciences Pharmaceutiques

Premier Assistant à l'Université

Mémoire présenté
à l'Académie Royale de Médecine de Belgique
en réponse à une question
posée par la V^e Section
(Concours ordinaire 1974-1976)

Déposé en décembre 1976

PLAN DU TRAVAIL

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
Chapitre I	<u>BOTANIQUE et Ethnobotanique</u>
I.1	Généralités 2
I.2.a.	Les poisons de chasse, de pêche et d'ordalies 2
I.2.b.	"Pharmacopée" traditionnelle africaine 3
I.3.	Choix des espèces à étudier en priorité 5
Chapitre II	<u>ISOLEMENT et IDENTIFICATION DES ALCALOÏDES</u>
II.1.	Progrès récents dus aux techniques analytiques 8
II.2.	Diversité chimique des Strychnos africains 9
II.2.a.	Les alcaloïdes indoliniques 10
II.2.b.	Les alcaloïdes indoliques 15
Chapitre III	<u>PHARMACOLOGIE DES ALCALOÏDES DES STRYCHNOS</u>
III.1.	Principes convulsivants 20
III.2.	Principes paralysants et curarisants 21
III.3.	Activités d'autres alcaloïdes des Strychnos 23
III.4.	Conclusions 24
Chapitre IV	<u>PARTIE EXPERIMENTALE (Recherches personnelles récentes sur le <u>S. usambarensis</u>)</u>
IV.1.	Généralités 26
IV.2.	Akagérine (alcaloïde des racines) 28
IV.3.	Extraction des alcaloïdes tertiaires des feuilles 33
IV.4.A.	Strychnofoline 37
IV.4.B.	Isostrychnofoline 42
IV.5.	Usambaridines et dérivés 45
IV.5.A.	Usambaridine "Vi" 46
IV.5.B.	Usambaridine "Br" 50
IV.5.C.	18,19 Dihydro-usambaridines 53
IV.5.D.	Strychnobaridine 54
IV.6.A.	Strychnopentamine 56
IV.6.B.	Iso-strychnopentamines A et B 60
IV.7.	Strychnophylline 63
IV.8.A.	Usambarine 66
IV.8.B.	18,19 Dihydro-usambarine 73
	<u>CONCLUSIONS</u> 77
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u> 79

NOUVELLES RECHERCHES SUR LES ALCALOÏDES DES STRYCHNOS AFRICAINS

par

Luc ANGENOT

Docteur en Sciences Pharmaceutiques

INTRODUCTION

Il pourrait paraître étonnant que des recherches chimiques et pharmacologiques soient encore consacrées aux représentants du genre *Strychnos*, soumis depuis deux siècles à de nombreuses investigations. Cependant, quand on fait un bilan, on constate rapidement que le sujet n'est guère épuisé. Ce qui explique la nouvelle vague d'intérêt que suscite l'étude des *Strychnos* et plus particulièrement celle des *Strychnos* africains. Depuis quelques années, en effet, ces végétaux sont examinés dans les laboratoires de plusieurs universités européennes (Uppsala, Londres, Paris, Rome, Leyde et Liège). Les causes de ce regain d'intérêt seront envisagées dans les chapitres suivants. Le premier d'entre eux établira que peu d'espèces ont été jusqu'à présent étudiées; le second chapitre traitera de la diversité chimique des principes actifs dont les structures sont plus facilement établies que par le passé; nous envisagerons ensuite les effets pharmacologiques que l'on peut espérer découvrir pour ces nouvelles molécules. Pour clore ce travail, une partie expérimentale relatara l'isolement et la détermination de structure d'une dizaine de nouveaux alcaloïdes.

Chapitre I. BOTANIQUE et ETHNOBOTANIQUE

I.1. Les Strychnos appartiennent à la famille des Loganiaceae qui comprend 28 genres, couvrant de 550 à 600 espèces d'herbes, arbrisseaux, lianes et arbres croissant dans les régions tropicales et sous-tropicales du globe. Le genre le plus important de cette famille est sans conteste le genre Strychnos LINNE, puisqu'avec environ 200 membres, il représente à lui seul, le tiers des espèces.

En ce qui concerne plus particulièrement les Strychnos africains, 300 noms avaient été proposés dans la littérature, la plupart au début du siècle par BAKER, DE WILDEMAN et GILG, ensuite plus récemment par DUVIGNEAUD. Au terme d'une révision taxinomique détaillée (1), le botaniste néerlandais LEEUWENBERG a ramené leur nombre à 75.

De cette façon, il est maintenant permis de travailler des plantes soigneusement identifiées, ce qui rend possible l'exploitation des résultats obtenus.

I.2.a. Les poisons de chasse, de pêche et d'ordalies

L'utilisation la plus remarquée des Strychnos est sans doute leur incorporation dans les poisons de chasse: qu'il s'agisse des "curares" sud-américains ou des "ipohs" asiatiques (2,3,4) Pour l'Afrique, c'est à la fin du siècle passé que l'on apprit l'emploi du "m'boundou" (Strychnos icaja BAILLON) lors des épreuves judiciaires pratiquées en Afrique Centrale (Congo, Zaïre, Gabon, République Centre-Africaine) ainsi que dans la préparation de poisons de flèches principalement du Haut-Ituri au Zaïre (5,6,7).

Récemment, nous avons observé au Rwanda, dans le Sud-Est du Parc de l'Akagéra, que les Banyambo choisissaient les racines et les feuilles du Strychnos usambarensis GILG pour préparer leur poison de chasse, de la même façon que les curares sud-américains, c'est-à-dire par simple extraction aqueuse, suivie d'une concentration par ébullition (8). L'intérêt majeur que présente l'étude des poisons de flèches pour la pharmacologie, la toxicologie et la thérapeutique est évident et il n'est pas nécessaire de le développer dans ce travail(9)

Signalons de plus que les fruits de certaines espèces (S.* aculeata SOLERED.; S. camptoneura GILG et BUSSE, S. icaja BAILL.; S. potatorum L.f.; S. samba DUVIGN. et S. spinosa LAM.) ont été utilisés comme piscicides. Cette activité est attribuée aux saponines et alcaloïdes mais les principes actifs n'ont pas encore été isolés.

Il convient encore de ne pas oublier les nombreux accidents éventuellement mortels observés lors de la consommation de fruits non comestibles de Strychnos.

Enfin, certaines espèces, quand elles sont mélangées à la nourriture ou à un appât, servent à préparer des poisons destinés à éliminer un adversaire ou un animal dangereux.

I.2.b. "Pharmacopée" traditionnelle africaine

La révision botanique a ouvert la voie à une recherche des données ethnobotaniques. Cet inventaire est, aux dires de son auteur, le chercheur britannique BISSET (10), très incomplet, car il fournit beaucoup moins de renseignements pour les espèces forestières que pour celles de savanes qui sont évidemment des endroits beaucoup plus accessibles aux enquêteurs.

Cette réserve faite, on constatera que les racines représentent la partie de la plante la plus utilisée (40 %) dans les

* S. signifie Strychnos

remèdes connus. Viennent ensuite les feuilles (27 %) et enfin les écorces de troncs et les fruits (16 %). Les parties souterraines servent surtout à préparer les médicaments destinés à l'usage interne (macérés, décoctés, infusés), tandis que les feuilles sont plutôt utilisées en usage externe (cataplasmes, poudres). A ce propos, les "screenings" réalisés démontrent que les feuilles renferment moins de principes actifs alcaloïdiques que les racines: ce qui pourrait expliquer l'empirisme des indigènes. Nous avons repris et traduit de l'excellente revue du Dr BISSET, le tableau I relatant tantôt les types de maladies soignées par les médicaments à base de Strychnos, tantôt les vertus de ces plantes. Les chiffres indiquent le nombre de citations rencontrées dans la littérature.

Tableau I

maladies vénériennes; aphrodisiaque; abortif	19
maladies stomacales et intestinales	14
maladies pulmonaires	11
alexipharmaque (contre les morsures de serpents)	10
fébrifuge (anti-malaria)	10
vermifuge	9
analgésique	9
cicatrisant	8
troubles oculaires	8
émétique	7
troubles oto-rhino-laryngologiques	6
purgatif	5
anti-épileptique	4

Il est vraisemblable qu'une partie seulement de ces propriétés soit imputable aux alcaloïdes car, en effet, les Strychnos ne sont pas dépourvus de saponines, flavonoïdes, acides-phénols, iridoïdes et autres dérivés qui peuvent contribuer aux propriétés recherchées.

Ceci est d'autant plus vrai que certains des *Strychnos* utilisés sont dépourvus d'alcaloïdes ou n'en renferment que de très faibles quantités. A ce propos, on consultera les résultats des recherches préliminaires ("screenings") cités ci-après ainsi que notre travail consacré au *Strychnos innocua* DEL. (11).

I.3. Choix des espèces à étudier en priorité

Seules quelques espèces ont fait l'objet d'une étude de leurs alcaloïdes (*S. icaia* BAILL., *S. henningsii* GILG, *S. splendens* GILG, *S. camptoneura* GILG et BUSSE, *S. usambarensis* GILG, *S. dolichothyrsa* GILG) et, dans ces espèces, certaines parties n'ont pas été étudiées, par exemple, les racines de toutes les espèces précitées, à l'exception du *S. usambarensis*.

La plupart du temps, ce sont précisément les racines qui renferment la plus grande quantité d'alcaloïdes; or elles ont été négligées dans les "screenings", principalement ceux effectués à partir d'échantillons d'herbier. Ce ne fut cependant pas le cas de la première étude systématique des *Strychnos* africains, qui fut réalisée à Liège, au cours des années 1948 à 1953, dans le laboratoire de Pharmacognosie auquel nous appartenons et que dirigeait déjà le Prof. DENOËL (12).

A cette époque, l'Institut de Pharmacie de Liège a collaboré à une expédition envoyée au Congo belge en vue de prospector des plantes à vocation thérapeutique. Cette expédition subsidiée par l'I.R.S.I.A. et dirigée par les Professeurs BACQ et DUVIGNEAUD a récolté de nombreux *Strychnos* dont certains échantillons importants existent toujours. Malheureusement, l'identification botanique laissa à désirer: c'est ainsi que certaines espèces différentes portaient le même nom et qu'une même espèce se vit attribuer différents noms! Nous avons réexaminé les échantillons conservés dans le laboratoire sur la base des

Parmi les 25 espèces récoltées à cette époque, il n'y en avait que 10 - renseignées par un astérisque - qui renfermaient au moins 0,5 % d'alcaloïdes dans une partie de la plante, le plus souvent l'écorce des racines. De plus, il n'y en a que trois qui aient livré une partie de leurs secrets: il s'agit des S. henningsii, S. icaja et S. usambarensis. Une quatrième espèce, le S. variabilis, est en cours d'étude dans le laboratoire. Nous espérons que les 6 autres seront d'ici peu examinées car nous avons remarqué la stabilité alcaloïdique de plusieurs *Strychnos* africains dont nous avons pu comparer des échantillons récoltés soit en 1948 soit en 1971 (cas des S. variabilis et usambarensis); ce phénomène de stabilité dans les tissus végétaux secs, alors que les alcaloïdes isolés sont instables en solution, a également été observé dans le cas du S. icaja à propos d'échantillons récoltés au Gabon à la fin du siècle passé (34).

Ces dernières années, d'autres études préliminaires systématique ont été réalisées à l'étranger,

- par BOUQUET dans les laboratoires français de l'O.R.S.T.O.M.
(13 à 18)

- par BISSET et PHILLIPSON à Londres (19) et

- par SANDBERG et ses collaborateurs en Suède (20 à 23).

Elles concernent des espèces dont l'identification botanique est assurée et elles ont permis soit de confirmer les résultats antérieurs soit de déceler des espèces douées de propriétés le plus souvent paralytiques.

Les résultats de toutes ces enquêtes ethnobotaniques, chimiques et pharmacologiques permettent de choisir, parmi les espèces récoltées, celles qu'il convient d'étudier en priorité.

Chapitre II. ISOLEMENT et IDENTIFICATION DES ALCALOÏDES

II.1. Progrès récents dus aux techniques analytiques

Avant l'avènement de la chromatographie et des techniques spectrales, les travaux phytochimiques réalisés sur les Strychnos étaient tellement laborieux qu'ils monopolisèrent les efforts de plusieurs générations de chercheurs.

Un premier exemple démontrera le prodigieux intérêt des techniques chromatographiques qui permettent la séparation de mélanges complexes de produits à structure parfois très voisine.

Depuis le début du 19^{ème} siècle, on savait que des espèces de Strychnos entraient dans la préparation de certains poisons sud-américains (curares en Calebasses et en pots); par contre il fallut attendre le milieu de ce siècle, c'est à dire l'application de la chromatographie à l'étude de ces poisons pour en isoler les principes actifs purs. Ce fut l'oeuvre des professeurs WIELAND de Francfort, KARRER et SCHMID de Zurich. Les structures de tous les principes curarisants ne sont néanmoins pas encore élucidées car les Strychnos et les poisons qui en découlent renferment très souvent plusieurs dizaines d'alcaloïdes dont il est très malaisé d'obtenir la séparation en quantités permettant une étude ultérieure (structure-activité).

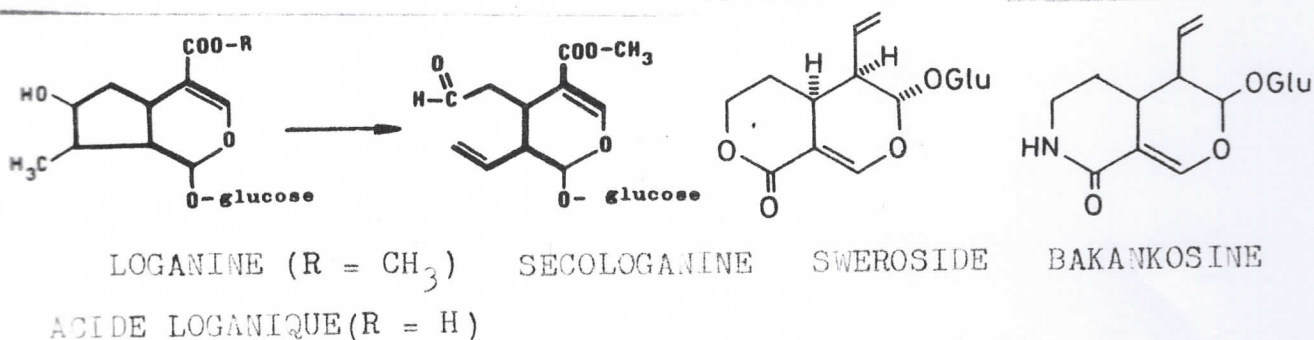
Un autre exemple illustrera les progrès réalisés précisément dans la détermination de structure. C'est ainsi que PELLETIER et CAVENTOU isolèrent en 1818 et 1819 la strychnine et la brucine de diverses drogues asiatiques: la noix-vomique (graines de S. nux-vomica L.), la fève de St Ignace (graines de S. ignatii BERG.) et le bois de couleuvre (racines de S. nux-vomica ou S. lucida R. Br., ou S. wallichiana STEUD)!

Or, la structure de ces alcaloïdes ne fut élucidée qu'en 1947, au terme de recherches menées indépendamment l'une de l'autre par l'anglais ROBINSON et l'américain WOODWARD. Quelques années plus tard, les preuves de ces structures furent apportées par une étude cristallographique aux rayons X, et par synthèse.

A titre de comparaison, la structure de la strychnopentamine (voir fin du travail) a été établie moins de trois mois après l'isolement de quelques cristaux du produit. Si de tels progrès peuvent être enregistrés, c'est grâce à l'éclosion et au développement des techniques modernes d'identification structurale: spectrophotométrie dans l'ultra violet, le visible et l'infra-rouge, spectrométrie de masse à haute résolution, résonance magnétique nucléaire, diffraction aux rayons X; cette dernière technique n'est toutefois applicable qu'aux produits cristallisés dans des systèmes déterminés.

II.2. Diversité chimique des Strychnos africains

Les alcaloïdes isolés jusqu'à présent contiennent quasi tous, un noyau indolique. En addition à cette partie dérivée de l'acide aminé tryptophane, via la tryptamine, ils possèdent une partie non indolique, qui est le plus souvent constituée d'une unité à 9 ou 10 atomes de carbone; cette unité monoterpénique est fournie par des glucosides iridoïdes du type de la loganine et de l'acide loganique fréquemment rencontrés dans les Strychnos (24).



Chapitre III. PHARMACOLOGIE DES ALCALOÏDES DES STRYCHNOS

III.1. Principes convulsivants

Le modèle en est la strychnine, poison tétanisant dont les symptômes sont bien connus des médecins et des pharmaciens. A dose élevée, sa toxicité est mise à profit pour éliminer des animaux nuisibles (rats, loups, renards...). A dose modérée, c'est un tonique, utilisé en thérapeutique, car il augmente le tonus des muscles du squelette. La façon dont la strychnine exerce son activité n'est pas encore éclaircie de façon définitive et cet alcaloïde constitue toujours un réactif pharmacologique utilisé par les neurophysiologistes dans l'exploration du système nerveux central, notamment dans les études des analeptiques, telles la picrotoxine et la bicuculline, antagonisant l'acide γ -amino-butérique (GABA). SANDBERG et KRISTIANSOEN ont comparé les doses léthales et convulsivantes moyennes de plusieurs alcaloïdes de Strychnos (68); ce qui se traduit par les résultats exprimés dans le tableau 3.

Tableau 3

	<u>LD 50</u>	<u>CD 50'</u>
STRYCHNINE	0,47	0,42
12-HYDROXY-STRYCHNINE	0,55	0,54
β -COLUBRINE	8,70	8,28
BRUCINE	60	55
GENOSTRYCHNINE	80	78,7
PSEUDOSTRYCHNINE	1,21	1,10
ICAJINE	60	46
VOMICINE	74	42
DIABOLINE	200 (CD20)	

Doses léthales (LD50) et convulsivantes (LD50) moyennes exprimées

La lecture du tableau fait apparaître la toxicité élevée de la strychnine et de la 12-hydroxystrychnine, extraites des racines du S. icaja et de la pseudostrychnine des feuilles de cette même espèce. Les alcaloïdes de la série N-méthyl pseudo (icajine, vomicine) sont cent fois moins actifs. Quant à la diaboline, elle ne semble pas aussi toxique que son nom l'indique, puisque la dose de 200 mg/Kg ne tue qu'un animal d'expérience sur cinq.

Les "screenings" pharmacologiques cités précédemment ont révélé que les Strychnos africains à propriétés tétanisantes étaient rarissimes et que seul le S. icaja possédait ces propriétés de façon nette. D'autres contiennent un mélange de principes convulsivants et paralysants; la plus grande partie enfin ne manifeste que des effets paralysants (12, 20 à 23). Il convient donc de rectifier la littérature où les Strychnos africains sont assimilés aux Strychnos asiatiques. C'est ainsi que PELIETIER dans un ouvrage important publié récemment divise catégoriquement les Strychnos en américains à propriétés curarisantes d'une part, et en asiatiques et africains à propriétés tétanisantes, d'autre part (69):

III.2. Principes paralysants et curarisants

Dans la zone orientale de la forêt amazonienne et dans la savane du Matto Grosso, les tribus indiennes préparent le curare au moyen de divers Strychnos. Les principes actifs de ces plantes sont des alcaloïdes dimères symétriques diquaternaires insolubles dans le chloroforme mais très solubles dans l'eau. Ces alcaloïdes interviennent à la jonction neuro-musculaire, en entrant en compétition avec l'acétylcholine pour les récepteurs situés sur les plaques motrices. Ils ont été assez peu utilisés en thérapeutique. Néanmoins, ils ont servi de modèle pour l'hémisynthèse de l'Alloférine (Alcuronium^R),

qui présente de nombreux avantages sur la d-tubocurarine.

Jusqu'en 1973, ces alcaloïdes bis-indoliques diquatéraux n'avaient jamais été rencontrés dans une plante croissant en dehors de l'Amérique tropicale. C'est alors que nous avons pu démontrer que les principes responsables de la toxicité des écorces de racines du S. usambarensis du Rwanda étaient de ce type (48 à 50).

Cependant, ce n'était pas la première fois que l'on entendait parler de Strychnos curarisant africain. En 1951, déjà, lors de l'étude de systématique des Strychnos congolais, le Professeur DENOËL et ses collaborateurs avaient isolé du S. angolensis une fraction alcaloïdique brute à action curariforme vraie sur le chat (70). Cette fraction étant soluble dans le chloroforme en milieu ammoniacal ne ressemble pas aux alcaloïdes diquatéraux classiques insolubles dans ces conditions. Par manque de matériel végétal, les recherches durent être interrompues à cette époque.

Le problème de ces principes paralysants solubles dans le chloroforme a rebondi lors des screenings réalisés en Suède. Ceux-ci ont en effet permis de déceler de nombreuses espèces de Strychnos à principes myorelaxants se trouvant plutôt dans la phase chloroformique que dans la phase aqueuse (20 à 23). S'agit-il d'alcaloïdes tertiaires paralysants qui évoqueraient les alcaloïdes tertiaires des Erythrina (Leguminosae) ou encore d'alcaloïdes monoquatéraux ("hybrides" ou non) légèrement solubles dans le chloroforme ou enfin de traces d'alcaloïdes diquatéraux très actifs entraînés dans la phase chloroformique? La question n'est pas résolue car aucun principe actif n'a été isolé et identifié à ce jour.

qui présente de nombreux avantages sur la d-tubocurarine.

Jusqu'en 1973, ces alcaloïdes bis-indoliques diquatéraux n'avaient jamais été rencontrés dans une plante croissant en dehors de l'Amérique tropicale. C'est alors que nous avons pu démontrer que les principes responsables de la toxicité des écorces de racines du S. usambarensis du Rwanda étaient de ce type (48 à 50).

Cependant, ce n'était pas la première fois que l'on entendait parler de *Strychnos curarizans* africain. En 1951, déjà, lors de l'étude de systématique des *Strychnos* congolais, le Professeur DENOËL et ses collaborateurs avaient isolé du S. angolensis une fraction alcaloïdique brute à action curariforme vraie sur le chat (70). Cette fraction étant soluble dans le chloroforme en milieu ammoniacal ne ressemble pas aux alcaloïdes diquatéraux classiques insolubles dans ces conditions. Par manque de matériel végétal, les recherches durent être interrompues à cette époque.

Le problème de ces principes paralysants solubles dans le chloroforme a rebondi lors des screenings réalisés en Suède. Ceux-ci ont en effet permis de déceler de nombreuses espèces de *Strychnos* à principes myorelaxants se trouvant plutôt dans la phase chloroformique que dans la phase aqueuse (20 à 23). S'agit-il d'alcaloïdes tertiaires paralysants qui évoqueraient les alcaloïdes tertiaires des Erythrina (Leguminosae) ou encore d'alcaloïdes monoquatéraux ("hybrides" ou non) légèrement solubles dans le chloroforme ou enfin de traces d'alcaloïdes diquatéraux très actifs entraînés dans la phase chloroformique? La question n'est pas résolue car aucun principe actif n'a été isolé et identifié à ce jour.

III.3. Activités d'autres alcaloïdes des Strychnos

- III.3.1. La macusine B (LD50 = 53 mg/Kg) a une action pharmacologique qui ressemble à celle des alcaloïdes de l'ergot de seigle (71). Elle bloque les récepteurs α -adrénergiques et stimule tant in vivo qu'in vitro les récepteurs β ; elle bloque partiellement la réponse de la pression sanguine du chat à la tyramine. C'est de plus un inhibiteur compétitif de la sérotonine sur l'iléon de cobaye.
- III.3.2. La diaboline est le constituant majeur des alcaloïdes du S. potatorum qui provoquent une hypotension chez le chien. Cette hypotension est attribuée d'une part à une action centrale et d'autre part, à un effet dépressif sur le coeur. Les alcaloïdes secondaires potentialiseraient l'action hypotensive de la diaboline (72).
- III.3.3. L'alstonine et la serpentine sont douées de propriétés hypotensives et adrénolytiques. L'alstonine a d'abord été rencontrée dans Alstonia constricta F. MUELL (Apocynaceae) connu comme fébrifuge et antimalarique. Quant à la serpentine, elle fut isolée du Rauwolfia serpentina BENTH. utilisé comme sédatif et hypotenseur. C'est lors de la découverte des propriétés de la réserpine que ces alcaloïdes ont été étudiés d'un point de vue pharmacologique (73).
- III.3.4. L'usambarensine agit sur les muscles lisses, en diminuant les effets du carbachol sur l'iléon isolé de rat. Ces propriétés antagonistes de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques sont quantitativement inférieures à celles de l'atropine: alcaloïde non indolique de

Solanaceae (49,50).

III.3.5. L'harmane et les alcaloïdes contenant une partie harmane ou harmaline dans leurs structures (usambarensine et dérivés) possèdent une activité inhibitrice de la monoamine-oxydase (M.A.O.)(48).

III.4. Conclusions

Les résultats relatés ci-avant démontrent que les Strychnos ne doivent pas seulement être étudiés en fonction de leurs actions convulsivantes et/ou curarisantes mais doivent également être situés dans le cadre plus général des alcaloïdes indoliques qui ont fourni à la matière médicale quelques-uns des plus beaux succès de l'après-guerre et dont nous rappelons ci-après les plus importants:

- la réserpine pour son action sédatrice et hypotensive
- la vincalécoblastine et la tabernamine (74), pour leurs actions antitumorales et cytotoxiques
- la raubasine (tetrahydroserpentine) et la vincamine pour leur activation de la circulation périphérique, notamment cérébrale.

Outre ces propriétés, il conviendrait de rechercher une activité contre la dysenterie amibienne, dans le cas des dérivés de l'usambarensine, qui présentent une analogie de structure étonnante avec les alcaloïdes isoquinoléiniques de l'ipéca (Rubiaceae) formés de deux unités "tyramine" et d'une unité monoterpénique.

Enfin, les usages renseignés en ethnobotanique devraient être envisagés car l'empirisme des indigènes est loin d'être toujours empreint de superstition, comme d'aucuns se l'imaginent.

Néanmoins, le principal écueil à un vaste screening pharmacologique consistera souvent en la faible quantité d'alcaloïdes obtenus dans les laboratoires universitaires où les chercheurs ne disposent pas d'un équipement industriel qui leur permettrait d'obtenir des rendements suffisants.

*
* *

CONCLUSIONS

La Pharmacognosie a toujours été un secteur essentiel de la recherche pharmaceutique. Ce qui était déjà vrai au siècle passé, l'est d'autant plus aujourd'hui, que les résultats peuvent être exploités sur une base plus scientifique et ce, grâce aux méthodes modernes de séparation et d'identification des constituants, ainsi qu'aux prouesses de la synthèse qui puise souvent dans les produits naturels une inspiration bien justifiée.

Dans ce mémoire, nous avons tenté de démontrer l'intérêt que présentent les recherches actuelles consacrées aux *Strychnos* africains (*Loganiaceae*). Elles ont en effet permis l'isolement d'une série d'alcaloïdes dont certains jouissent de propriétés pharmacologiques intéressantes. C'est ainsi que nous avons personnellement isolé plus de vingt nouveaux alcaloïdes. Ce résultat inimaginable au siècle passé car irréalisable sans la chromatographie et les techniques spectrales et cristallographiques, a été obtenu à partir du *Strychnos usambarensis*, auquel nous avons consacré la plus grande partie de notre temps depuis 1970.

Ce *Strychnos* se caractérise par la diversité chimique de ses molécules alcaloïdiques. Nous avons en effet découvert que la plupart d'entre-elles (usambarensine, akagérine, strychnofoline, strychnopentamine, strychnophylline) étaient bâties sur des squelettes originaux dont des éléments évoquaient parfois les principes actifs découverts dans d'autres familles végétales (*Rubiaceae*, *Apocynaceae*). Est-il besoin de citer à ce propos les alcaloïdes des *Rauwolfia*, *Catharanthus*, *Vinca*, *Cinchona*, qui continuent à fournir

à la thérapeutique des remèdes appréciés?

Néanmoins, nous sommes tout autant conscients des limites de notre travail car, au fur et à mesure que nous progressons, nous constatons que le chemin à parcourir reste long. Mais n'est-ce point là notre destinée?

*
* *

BIBLIOGRAPHIE

1. LEEUWENBERG, A.J.M. (1969) The Loganiaceae of Africa VIII, Strychnos III, Mededelingen Landbouwhogeschool Wageningen, Nederland 69: 316 p.
2. PERROT, E. et E. VOGT (1913) Poisons de flèches et poisons d'épreuves, Paris, éd. Vigot Frères: 367 p.
3. LEWIN, L. (1923) Die Pfeilgifte, Leipzig, J.A. BARTH: 517 p. - Reprographischer Nachdruck der Ausgabe Leipzig 1923, Verlag Dr H.A. GERSTENBERG, Hildesheim, 1971.
4. BISSET, N.G. et M.C. WOODS (1966) The Arrow and Dart Poisons of South East Asia, Lloydia, 29: 1-18; 172-195.
5. PARKE, T.H. (1891) My Personal Experiences in Equatorial Africa, Sampson Low, Marston and Co, Ltd, éd. London: 300-314.
6. SCHEBESTA, P. (1939) Die Pfeilgifte, Ciba Zeitschrift, 7: 2495-2502.
7. BISSET, N.G. et A.J.M. LEEUWENBERG (1968) The Use of Strychnos Species in Central African Ordeal and Arrow Poisons, Lloydia, 31: 208-222.
8. ANGENOT, L. (1971) De l'existence en Afrique Centrale d'un poison de flèche curarisant africain, issu du S. usambarensis GILG, Annales Pharmaceutiques Françaises, 29: 353-364.
9. ANGENOT, L. (1976) Des poisons de flèches aux réactifs pharmacologiques de pointe. Recueil des Conférences du Cercle Scientifique des Anciens Elèves de l'Institut A. Gilkinet, Université de Liège 91-122.
10. BISSET, N.G. (1970) The African Species of Strychnos I. The Ethnobotany, Lloydia, 33: 201-243.
11. ANGENOT, L. et J.N. WAUTERS (1974) Note sur le Strychnos innocua DELILE (Loganiaceae), Pl. médecin. Phytoth., 8: 314-317.
12. DENOËL, A., F. JAMINET, G. DETILLEUX, M. VAN SUMSEN et L. MERVEILLE (1953) Contribution à l'étude chimique des Strychnos du Congo Belge Ministère des Colonies, Bruxelles: 208 p.
13. BOUQUET, A. (1968) Recherches chimiques préliminaires sur quelques plantes médicinales du Congo-Brazzaville, Médecine Tropicale, 28: 49-58.

14. BOUQUET, A. (1972) Plantes médicinales du Congo-Brazzaville, Travaux et Documents de l'ORSTOM n° 13, Paris.
15. BOUQUET, A. (1962) Les Loganiacées de la Côte d'Ivoire. Note préliminaire ORSTOM: 35 p., Adiopodoumé.
16. BOUQUET, A. et M. DEBRAY (1974) Plantes médicinales de la Côte d'Ivoire, Travaux et Documents de l'ORSTOM n° 32, Paris.
17. BOUQUET, A. et A. FOURNET (1975) Recherches chimiques préliminaires sur les plantes médicinales du Congo-Brazzaville, Fitoterapia, 46: 175-191.
18. BOUQUET, A. et A. FOURNET (1975) Recherches récentes sur les plantes médicinales congolaises, Fitoterapia, 46: 243-246.
19. BISSET, N.G. et J.D. PHILLIPSON (1971) The African Species of *Strychnos*. Part II The Alkaloids, Lloydia, 34: 1-60.
20. SANDBERG, F., E. LUNELL et K.J. RYRBERG (1969) Pharmacological and Phytochemical investigations of African *Strychnos* species, Acta Pharm. Suecica, 6: 79-102.
21. SANDBERG, F., R. VERPOORTE et A. CRONLUND (1971) Screening of African *Strychnos* species for convulsant and muscle-relaxant effects, Acta Pharm. Suecica, 8: 341-350.
22. BOHLIN, L., Y. ALI et F. SANDBERG (1974) Idem, Acta Pharm. Suecica, 11: 233-238.
23. VERPOORTE, R. et L. BOHLIN (1976) Idem, Acta Pharm. Suecica, 13: 245-250.
24. ANGENOT, L. et A. DENOËL (1973) Découvertes récentes dans la chimie des alcaloïdes du *S. usambarensis*, Pl. médicin. Phytoth. 7: 284-291.
25. a) BOURQUELOT, E. et H. HERISSEY (1907) Sur un nouveau glycoside hydrolysable par l'émulsine, la bakankosine, retiré des graines d'un *Strychnos* de Madagascar, J. Pharm. Chimie (Paris) 25: 417-423
- b) BÜCHI, G. et R.E. MANNING (1960) Structure of verbenalin, Tetr. Letters: 5-12.
26. KOCH, M. (1965) Gentianine et Swertiamarine de l'*Anthocleista procera* LEPRIEUR (Loganiaceae) Thèse de Doctorat, Université de Paris.
27. PHILLIPSON, J.D., S.R. HEMINGWAY, N.G. BISSET, P.J. HOUGHTON et E.J. SHELLARD (1974) Angustine and related Alkaloids from species of *Mitragyna*, *Nauclea*, *Uncaria* and *Strychnos*, Phytochemistry 13: 973-8.

28. DENOËL, A. (1950) Le Strychnos icaia BAILLON du Congo Belge, J. Pharm. Belg. n° 3-4: 1-19.
29. SANDBERG, F., K. ROOS, K.J. RYRBERG et K. KRISTIANSON (1969) The Pharmacologically active alkaloids of Strychnos icaia BAILL. Acta Pharm. Suecica, 6: 103-108.
30. JAMINET, F. (1953) La microchromatographie de partage sur papier dans l'analyse phytochimique. Application à l'étude de quelques Strychnos congolais, J. Pharm. Belg., 8: 449-473.
31. BISSET, N.G., M. DEJESTRET et P.E. FOUCHE (1969) Applications de la chromatographie en phase gazeuse à l'étude des alcaloïdes de quelques Strychnos, Annales Pharmaceutiques Françaises, 27: 145-157.
32. BISSET, N.G. (1968) Epoxy-N-méthyl-sec.pseudo brucine, an alkaloid from S. icaia. An unusual case of cis-opening of an epoxide ring, Tetr. Letters: 3107-3110.
33. BISSET, N.G. (1968) Alkaloids of Some African species of Strychnos. Thesis. University of London, 184 p.
34. BISSET, N.G. et A.A. KHALIL (1976) New Alkaloids from S. icaia, Phytochemistry, sous presse.
35. BOSLY, J. (1951) Contribution à l'étude des alcaloïdes du S. holstii GILG, var. reticulata, fo. condensata, J. Pharm. Belg.: 1-51.
36. GARNIER, J., M. KOCH et M. PLAT (1972) Loganiacées de la Côte d'Ivoire. Alcaloïdes du S. camptoneura GILG, Annales Pharmaceutiques Françaises, 30: 299-306.
37. KOCH, M., E. FELLION et M. PLAT (1976) Cinq alcaloïdes nouveaux de S. henningsii, Phytochemistry, 15: 321-324.
38. ANGENOT, L., N.G. BISSET et M. FRANZ (1975) La désacétyl-rétuline extraite du S. variabilis, Phytochemistry, 14: 2519-2520.
39. SARFATI, R., M. PAÏS et F.X. JARREAU (1970) Nouveaux alcaloïdes isolés d'un S. henningsii d'origine malgache, Phytochemistry, 9: 1107-1113.
40. BISSET, N.G., J. BOSLY, B.C. DAS et G. SPITELLER (1975) Alkaloids from S. henningsii: Revised structures for holstiine and rindline proposed structure for holstiline, Phytochemistry, 14: 1411-141
41. SINGH, H., V.K. KAPOOR, J.D. PHILLIPSON et N.G. BISSET (1975) Diaboline from S. potatorum, Phytochemistry, 14: 587-588.
42. OCCOLOWITZ, J.L., K. BIEMANN et J. BOSLY (1965) The structures of the Strychnos alkaloids. Condensamine and Retuline, Il Farmaco e.s. 20: 751-756.

43. VERPOORTE, R. et A. BAERHEIM-SVENDSEN (1974) 11 methoxy-diaboline in S. malacoclados, *Phytochemistry*, 13: 2011.
44. BOHLIN, L. (1976) Communication personnelle à R. VERPOORTE (51).
45. KOCH, M., M. PLAT, B.C. DAS et J. LE MEN (1966) Loganiacées de la Côte d'Ivoire III. Alcaloïdes du S. splendens GILG: isolement et structure de la strychnosplendine, *Tetr. Letters*: 2353-2359.
46. KOCH, M., M. PLAT, B.C. DAS, E. FELLION et J. LE MEN (1969) Loganiacées de la Côte d'Ivoire VI. Alcaloïdes des écorces et des fruits de S. splendens GILG, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 27: 229-238.
47. HESSE, M. (1964) Indolalkaloide in Tabellen, éd. Springer-Verlag, Berlin: 212 p.;Ergänzungswerk: 249 p. (1968).
48. ANGENOT, L. (1973) Contribution à l'étude du S. usambarensis GILG, principal constituant d'un poison de flèche curarisant africain, Thèse de Doctorat, Université de Liège. Diss. Abstr. Intern. (1974), 34B n° 11, 338.
49. DUBOIS, M., C. GINION, L. ANGENOT, W. VAN DORSSER et A. DRESSE (1974) Caractères chimiques et propriétés pharmacologiques de plusieurs alcaloïdes extraits de S. usambarensis, *Arch. Internat. Physiol. Bioch.*, 82: 823-830.
50. ANGENOT, L., DUBOIS, M., C. GINION, W. VAN DORSSER et A. DRESSE (1975) Chemical Structure and Pharmacological (Curarizing) Properties of Various Indole Alkaloids Extracted from an African Strychnos, *Arch. Internat. Pharmacodyn. Thér.*, 215: 246-258.
51. VERPOORTE, R. (1976) Pharmacognostical Studies of some African Strychnos species. Thèse de Doctorat. Université de Leyde.
52. ANGENOT, L., N.G. BISSET et A. DENOËL (1973) Alcaloïdes des Loganiacées. Sur l'isolement de l'harmane à partir du S. usambarensis GILG, *Pl. méd. Phytothér.*, 7: 33-36.
53. ANGENOT, L. et A. DENOËL (1973) Alcaloïdes des Loganiacées. Sur l'isolement d'un nouvel alcaloïde (6,7-dihydroflavopéridine) à partir du Strychnos usambarensis, *Planta Medica*, 24: 226-232.
54. VERPOORTE, R. et F. SANDBERG (1971) Alkaloids of S. camptoneura. *Acta Pharm. Suecica*, 8: 119-122.
55. ANGENOT, L. (1975) De nouveaux alcaloïdes quaternaires du S. usambarensis, *Planta Medica*, 27: 24-30.
56. BISSET, N.G. et J.D. PHILLIPSON (1974) Antirhine and antirhine metho-salt from the leaves of S. camptoneura, *Phytochemistry*, 13: 1265-67.

57. AU, T.Y., H.T. CHEUNG et S. STERNHELL (1973) New Corynanthé Alkaloids from S. angustiflora, J. Chem. Soc. Perkin I: 13-16.
58. ANGENOT, L. et N.G. BISSET (1971) Isolement et structure de nouveaux alcaloïdes du S. usambarensis, J. Pharm. Belg.: 585-588.
59. ANGENOT, L. et A. DENOËL (1971) Contribution à l'étude des alcaloïdes du S. usambarensis, Planta Medica, 21: 96-110.
60. KOCH, M. et M. PLAT (1971) Structure de l'usambarine, nouvel alcaloïde isolé du S. usambarensis GILG, C.R. Acad. Sci. Paris, 273C: 753-4.
61. KOCH, M., E. FELLION et M. PLAT (1973) Loganiacées de la Côte d'Ivoire. XI. Alcaloïdes du S. usambarensis GILG, Annales Pharmaceutiques Françaises, 31: 45-48.
62. DIDEBERG, O., L. DUPONT et L. ANGENOT (1975) Détermination de la structure cristalline et de la configuration absolue d'un dérivé de l'usambarensine, Acta Crystallographica, 31B: 1571-5.
63. YAMADA, K., K. AOKI et D. UEMURA (1975) Synthesis and Stereochemistry of (+) 3'-4' Dihydrousambarensine, J. Org. Chem. 40: 2572-2573.
64. PEUBE-LOCOU, N., M. KOCH, M. PLAT et P. POTIER (1971) Alcaloïdes des plantes de Nouvelle-Calédonie - Structure des Ochrolifuanines A et B, alcaloïdes extraits des feuilles de l'Ochrosia lifuana GUILL. (Apocynacées), C.R. Acad. Sci. Paris, 273C: 905-906.
65. GUILHEM, J. (1974) La structure cristalline et moléculaire d'un alcaloïde: l'isocinchophyllamine, Acta Crystallographica, B30: 742-747.
66. TIMMINS, P. et W.E. COURT (1975) Leaf alkaloids of Rauwolfia obscura, Planta Medica, 27: 105-111.
67. AHOND, A. (octobre 1976) I.C.S.N. Gif-sur-Yvette, Communication personnelle.
68. SANDBERG, F. et K. KRISTIANSON (1970) A comparative study of the convulsant effects of Strychnos alkaloids, Acta Pharm. Suecica, 7: 329-336.
69. PELLETIER, S.W. (1970) Chemistry of the Alkaloids, Van Nostrand Reinhold Co. 795 p. New York.
70. DENOËL, A., F. JAMINET, E. PHILIPPOT et M.J. DALLEMAGNE (1951) Contribution à l'étude chimique et pharmacologique des alcaloïdes du Strychnos angolensis, Arch. Intern. Physiologie, 59: 341-347.
71. LEONARD, B.E. (1965) An investigation of the pharmacology of Macusine B, J. Pharm. Pharmacol., 17: 566-576.

72. SINGH, H. et K.V. KAPOOR(1976) IV. Pharmacological studies of Alkaloids of S. potatorum, *Planta Medica*, 29: 226-233.
73. DENOËL, A. (1958) *Matière médicale végétale*, 2 vol., 1157 p. Presses Universitaires de Liège.
74. KINGSTON, D.G.I., B.B. GERHART et F. IONESCU (1976) Isolation, structural elucidation and synthesis of tabernamine, a new cytotoxic bis-indole alkaloid from Tabernaemontana johnstonii, *Tetr. Letters*: 649-652.
75. ANGENOT, L., O. DIDEBERG et L. DUPONT (1975) Isolation and structure of akagerine: a new type of indole alkaloid, *Tetr. Letters*: 1357-58.
76. DUPONT, L., O. DIDEBERG et L. ANGENOT (1975) Structure cristalline et moléculaire d'un nouvel alcaloïde indolique; l'akagerine: $C_{20}H_{24}N_2O_2$, *Acta Crystall.* 31B: 2378-2383.
77. VERPOORTE, R., A. BAERNHEIM-SVENDSEN et F. SANDBERG (1975) Alkaloids of S. camptoneura, *Acta Pharm. Suecica*, 12: 455-460.
78. F. SANDBERG, Communication personnelle du 9.11.1976.
79. LE MEN, J. et W.I. TAYLOR (1965) A Uniform Numbering System for Indole Alkaloids, *Experientia*, 21: 508-510.
80. BATTERSBY, A.R. (1971) Biosynthesis II. Terpenoid Indole Alkaloids dans "The Alkaloids - Specialist Periodical Reports", The Chemical Society, London, 1: 31-47.
81. GUARNACCIA, R., L. BOTTA et C.J. COSCIA (1974) Biosynthesis of Acidic Iridoid Monoterpene Glucosides in Vinca rosea, *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 7079-7084.
82. Mc KILLOP A. (1969) An Introduction to the Chemistry of the Alkaloids, 212 p. Butterworths, éd., London.
83. KLYNE, W. et J. BUCKINGHAM (1974) Atlas of Stereochemistry - Absolute Configurations of Organic Molecules, 311 p. CHAPMAN and HALL, éd., London.
84. HESSE, M. (1974) Indolalkaloide Teil 1: Text, 271 p. Teil 2: Spektren, 98 p., *Progress in Mass Spectrometry*, Ed. H. BUDZIKIEWICZ, Verlag Chemie, Weinheim.
85. SÄDTLER RESEARCH LABORATORIES (1974) Nuclear Magnetic Resonance Spectra.
86. BINDRA, J.S. (1973) Oxindole alkaloids in *The Alkaloids Chemistry and Physiology*, Ed. R.H.F. MANSKE, vol. XIV, Academic Press - New York-London, p. 84-122.

87. SAXTON, J.E. (1973) Alkaloids of Mitragyna and related genera in The Alkaloids, Chemistry and Physiology, vol. XIV, Academic Press, New York-London, p. 123-156.
88. JOULE, J.A. (1975) Indole Alkaloids in "The Alkaloids - Specialist Periodical Reports", vol. 5, p. 182-227, The Chemical Society, ed. London.
89. SCOTT, A.I. (1964) Interpretation of the Ultra-violet Spectra of Natural Products, Pergamon Press, p. 172-179 et 287-303.
90. ANGENOT, L. (1970) Essais phytochimiques sur quelques plantes médicinales du Rwanda oriental, Pl. médecin. Phytoth., 4: 263-275.
91. GABETTA, B. et G. MUSTICH (1975) Spectral data of indole alkaloids 449 p. Inverni della Beffa, éd., Milan.
92. DIDEBERG, O., J. LAMOTTE-BRASSEUR, L. DUPONT, H. CAMPSTEYN, M. VERMEIRE et L. ANGENOT (1977) Structure cristalline et moléculaire d'un nouvel alcaloïde bis-indolique: la strychnofoline: $C_{30}H_{34}N_4O_2$ Acta Cryst. (sous presse)
93. DUPONT, L., J. LAMOTTE-BRASSEUR, O. DIDEBERG, H. CAMPSTEYN, M. VERMEIRE et L. ANGENOT (1977) La structure cristalline et moléculaire d'un nouvel alcaloïde bis-indolique: la strychnopentamine: $C_{35}H_{43}N_5O$, Acta Cryst. (sous presse).
94. KOCH, M., M. PLAT et N. PREAUX (1973) Structure et hémisynthèse des ochrolifuanines A et B, Alcaloïdes d'Ochrosia lifuana GUILL. (Apocynacées), Pl. médecin. Phytoth. 7: 241-246; Bull. Soc. Chim. Fr. : 2868.
95. VANVACAS, C., W.V. PHILIPSBORN, E. SCHLITTLER, H. SCHMID et P. KARRER (1957) Über die Konstitution des Melinonins-B, Helvetica Chimica Acta, 40, 1793-1808.
96. KOCH, M.C., M.M. PLAT, N. PREAUX, H.E. GOTTLIEB, E.W. HAGAMAN, F.M. SCHELL et E. WENKERT (1975) Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Naturally Occuring Substances, XXXIII. The Ochrolifuanines and Emetine, J. Org. Chem., 40, 2836-38.
97. TRAGER, W.F., C.M. LEE et A.H. BECKETT (1967) Corynantheidine Type Alkaloids I Establishment of physical criteria for the normal, pseudo, allo and epiallo configurations by conformational analysis Tetrahedron, 23, 365-374.
98. LEE, C.M., W.F. TRAGER et A.H. BECKETT (1967) Corynantheidine Type Alkaloids II Absolute configuration of mitragynine, speciociliatine, mitraciliatine and speciogynine, Tetrahedron, 23, 375-385.

in Bulletin et Mémoires de l'Académie Royale de Médecine de Belgique (1977)

Rapport de la Commission chargée d'examiner les mémoires déposés en réponse aux questions des concours ordinaires, régulier et supplémentaire, organisés par la V^e section pour la période 1974-1976

La Commission, composée de MM. P. Dumont, C.L. Lapière, J. Reuse s'est réunie le 30 avril et le 21 mai 1977. Trois mémoires ont été soumis à son appréciation, répondant chacun à l'une des questions des concours ordinaires, régulier et supplémentaire, posées par la V^e section pour la période 1974-1976.

Le mémoire de M. Luc Angenot, Docteur en Sciences pharmaceutiques, déposé en vue du concours ordinaire régulier s'intitule « Nouvelles recherches sur les alcaloïdes des strychnos africains ». Il constitue une importante contribution originale à l'étude phytochimique du genre strychnos, au cours de laquelle l'auteur s'est consacré à l'isolement et à la caractérisation chimique des alcaloïdes présents dans le Strychnos usambarensis. La Commission a reconnu la haute qualité de ce travail et la maîtrise avec laquelle ont été surmontées les difficultés liées à la diversité des molécules isolées, et à leur complexité. Elle a en outre particulièrement apprécié le mérite qu'a eu l'auteur de faire appel dans sa démarche aux méthodes physico-chimiques les plus modernes d'analyse organique. Aussi propose-t-elle à l'unanimité que le prix de l'Académie pour le concours ordinaire régulier soit attribué à M. Luc Angenot.

En réponse à la deuxième question du concours ordinaire supplémentaire « On demande des recherches sur la défense des êtres vivants vis-à-vis des substances chimiques exogènes », un mémoire a été déposé par M. Marcel Roberfroid, Docteur en Sciences pharmaceutiques, et intitulé : « La modification des enzymes microsomales, premier événement de la cancérogenèse par agents chimiques ». Ce travail se distingue à la fois par la rigueur avec laquelle il a été conduit et par l'apport qu'il constitue dans la compréhension du mécanisme d'action de certains cancérogènes au niveau moléculaire. La Commission, unanime, estime que ce mémoire constitue une contribution originale et de qualité au problème de la cancéro-

gène chimique et propose en conséquence d'attribuer à M. Marcel Roberfroid le prix de l'Académie pour le concours ordinaire supplémentaire.

Une autre question figurant au concours ordinaire supplémentaire a suscité un mémoire, intitulé « Contribution à l'étude électrochimique des composés iodés de contraste. Application à l'analyse pharmaceutique ». Tout en reconnaissant la qualité de ce travail, la Commission n'a pu malheureusement le considérer comme recevable, en raison des dispositions qui réglementent l'attribution des prix de l'Académie.

Enfin la Commission recommande la publication, dans le Bulletin, des mémoires de MM. L. Angenot et M. Roberfroid, moyennant certains allègements de leur texte et de l'iconographie.

Ce rapport est adopté à l'unanimité et MM. L. Angenot et M. Roberfroid sont proclamés lauréats des Concours ordinaires de l'Académie.

lauréat des Concours ordinaires de la IV^e section de notre Compagnie, M. Butzler a apporté une importante contribution à notre connaissance de la campylobactériose humaine. Il a confirmé que celle-ci peut être due, soit à *Campylobacter fetus*, agent de la septicémie, qui chez la femme enceinte conduit à l'avortement, soit à une espèce différente, appelée « related *Campylobacter* » par King, qui provoque une entérite, principalement chez les nourrissons. Grâce à une méthode originale d'isolement par filtration, il a réussi à isoler le germe des selles diarrhéiques, alors que précédemment « related *Campylobacter* » n'avait jamais été isolé que par hémoculture et il a décelé chez les patients des anticorps spécifiques, mis en évidence par la fixation du complément. Il a apporté des arguments solides à l'appui de la thèse selon laquelle la campylobactériose humaine est une infection intestinale, qui envahit secondairement l'organisme. L'origine animale de l'infection est probable, mais la transmission interhumaine de « related *Campylobacter* » dans les crèches paraît indéniable. Récemment, l'attribution du Prix Van Beneden à M. Butzler a confirmé la valeur de ses travaux.

* * *

REMISE DES PRIX LE 18 FÉVRIER 1978

Présentation de MM. L. ANGENOT et M. ROBERFROID,
lauréats des Concours ordinaires de l'Académie
(V^e Section, période 1974-1976)

par

P. DUMONT, Membre titulaire

Une heureuse conjoncture nous permet d'accueillir en ce jour, deux jeunes et talentueux chercheurs dont les travaux, distincts par la discipline dont ils procèdent, la pharmacognosie pour l'un, la toxicologie biochimique pour l'autre, se rejoignent dans le souci constant d'une approche fondamentale des problèmes et d'une rigueur scientifique sans faille.

C'est en 1973 que Luc Angenot est proclamé par l'Université de Liège, Docteur en Sciences pharmaceutiques avec la plus grande distinction. Se voit ainsi consacrée une recherche précocement féconde sur les alcaloïdes d'un strychnos africain, conduite dans le laboratoire de notre regretté Collègue le Professeur Albert Denoël. Comment ne pas reconnaître à travers les mérites de l'élève, l'exceptionnelle personnalité du Maître qui les a fait épanouir. Cette orientation vers la pharmacognosie, le Docteur Angenot

la veut complète : botaniste, il prospectera à deux reprises en 1969 puis en 1970 la savane rwandaise; organicien, il aborde avec succès l'élucidation de structures moléculaires de haute complexité en faisant appel aux méthodes physico-chimiques les plus modernes qui ont nom de spectrométrie de masse, de spectrométrie de résonance magnétique nucléaire, de diffraction de rayons X, de dispersion rotatoire.

Ses travaux lui valent de séjourner en 1971, puis en 1974, dans le département de pharmacognosie du « Chelsea College of Science » (Professeur E.J. Shellard) de l'Université de Londres. Nommé premier assistant en 1974, il assume depuis 1976 en qualité de Chargé de Cours suppléant, une partie des enseignements que dispensait le Professeur Denoël.

* * *

Marcel Roberfroid conquiert en 1968, à l'Université catholique de Louvain, avec la plus grande distinction, le diplôme de Docteur en Sciences pharmaceutiques.

Assistant de 1963 à 1968 au laboratoire de chimie thérapeutique, il y affirme rapidement sa forte personnalité et son attrait vers les disciplines biologiques, qui s'allient à des dons peu communs de chercheur. Après un séjour prolongé au département de pharmacologie chimique du « National Institute of Health » (Docteur B.B. Brodie), il revient en 1969 à son Alma Mater où il est chargé de l'enseignement de la biochimie générale au niveau de la candidature en sciences pharmaceutiques. Promu Professeur en 1975, le Docteur Roberfroid anime désormais au sein du laboratoire de toxicologie de l'École de Pharmacie, une équipe nombreuse et enthousiaste.

Auteur de nombreuses publications, la plupart dans des revues internationales de renom, le Professeur Roberfroid a très tôt orienté ses recherches vers l'étude du mécanisme d'action des toxiques à l'échelle cellulaire et subcellulaire. Dans le mémoire soumis à l'Académie, il met en lumière le caractère spécifique et sélectif des modifications que manifestent certaines enzymes microsomaux sous l'effet de substances cancérigènes.

Fruit d'un labeur opiniâtre, ce travail se distingue à la fois par la maîtrise des techniques qui le sous-tendent et l'originalité des conclusions auxquelles il aboutit.

* * *