

## Résultats récents sur la pharmacodynamie d'alcaloïdes de *Strychnos* malgaches

Philippe Rasoanaivo, Suzanne Ratsimamanga-Urverg,  
François Frappier

Le genre *Strychnos* (famille des Loganiacées) est pantropical et comprend environ deux cents espèces réparties en trois groupes géographiques bien distincts : celui des *Strychnos* africains et de l'océan Indien avec soixante-quinze espèces, celui des *Strychnos* latino-américains avec soixante-treize espèces et, enfin, celui des *Strychnos* asiatiques et d'Océanie avec quarante-quatre espèces. La spécification des espèces selon les continents est totale, à l'exception de *Strychnos potatorum* L. qu'on rencontre en Afrique et en Asie. Les premiers travaux sur le genre *Strychnos* ont été orientés vers la recherche des principes actifs responsables de l'action tétanisante des graines de *Strychnos nuxvomica* L., connue en Asie depuis la Haute Antiquité, et de l'action paralytante de différents *Strychnos* latino-américains utilisés par les Indiens pour confectionner les poisons de leurs

flèches, pour aboutir à la découverte de la strychnine dans les *Strychnos* asiatiques et des alcaloïdes curarisants dans ceux d'Amérique latine. Ces travaux ont également montré la grande richesse en alcaloïdes des *Strychnos* asiatiques et latino-américains [1, 2]. En revanche, les *Strychnos* africains ont souffert d'une longue période d'oubli. Presque toutes les propriétés chimiques et pharmacologiques, par exemple les activités relaxantes et/ou contracturantes, anticancéreuses, antimicrobiennes et anti-hypertensives des alcaloïdes des *Strychnos* africains ont été découvertes durant les vingt-cinq dernières années [3, 4]. À Madagascar, le genre *Strychnos* est représenté par quatorze espèces parmi lesquelles cinq sont endémiques [5]. Ce qui distingue certains *Strychnos* malgaches de ceux des autres continents est leur utilisation empirique comme adjuvant de la chloroquine dans le traitement du paludisme chronique. D'ailleurs, la découverte de constituants potentialisateurs de la chloroquine dans ces espèces malgaches a suscité leur étude d'un point de vue phytochimique et pharmacodynamique.

Cet article présente un bilan des recherches qui ont été faites dans ce domaine et dresse les grandes lignes des travaux à effectuer afin d'amener les principes actifs et/ou leurs dérivés aux essais cliniques standardisés.

### Ethnobotanique des *Strychnos* malgaches

Les espèces de *Strychnos* présentes à Madagascar ont des utilisations diverses en médecine et en pharmacopée traditionnelles (tableau 1). Mais le point le plus saillant, révélé par de récentes enquêtes ethnobotaniques effectuées sur le terrain, est l'emploi d'une décoction de trois espèces de *Strychnos* comme adjuvant de la chloroquine dans le traitement du paludisme [6]. L'histoire remonte aux années 80, époque où la malaria a réapparu à Madagascar avec une telle intensité que la population locale a cru être en présence d'une nouvelle maladie qu'elle a appelée *bemangovitra* (maladie des grands frissons). La pénurie en médicaments de première nécessité, due à la dégradation catastrophique de l'économie malgache à cette période, a contraint la population locale, notamment celle vivant dans les campagnes, à se rabattre massivement vers les plantes médicinales. Parmi les recettes empiriques relevées, une a particulièrement attiré l'attention : l'association d'un ou de deux comprimés de chloroquine (dose infra-thérapeutique supposée favoriser la chimiorésistance) à une infusion de plantes médicinales, de préférence au goût amer. Trois espèces de *Strychnos*

P. Rasoanaivo, S. Ratsimamanga-Urverg : Institut malgache de recherches appliquées, département de Phytochimie-Pharmacologie, BP 3833, 101-Antananarivo, Madagascar.

F. Frappier : Muséum national d'histoire naturelle, laboratoire de Chimie des substances naturelles, URA CNRS 401, 63, rue Buffon, 75231 Paris cedex 05, France.

Tirés à part : P. Rasoanaivo

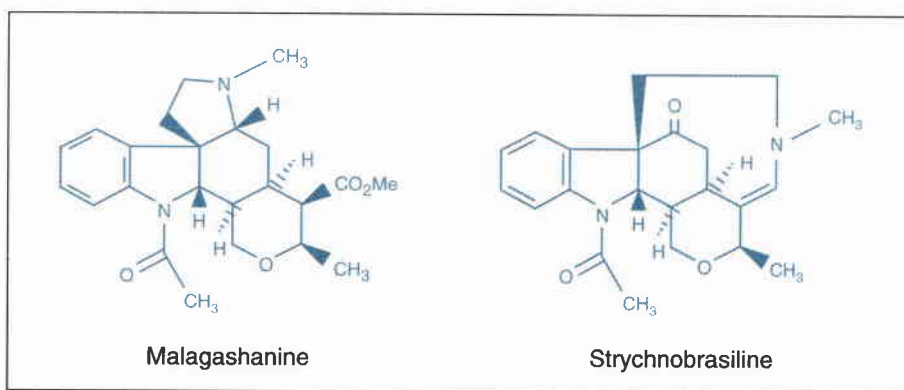


Figure 1. Structure de la malagashanine et de la strychnobrasiline.

Figure 1. Structure of malagashanine and strychnobrasiline.

ont été largement utilisées à cette fin : *Strychnos mostueoides* dans la région d'Ambatondrazaka (est de Madagascar), *Strychnos myrtoïdes* dans la région de l'Ambongo (ouest de Madagascar) et *Strychnos diplotricha* dans la région d'Antalaha (nord-est de Madagascar).

## Chimie et pharmacodynamie

Les premières études chimiques et pharmacodynamiques ont porté sur *S. mostueoides*. Huit alcaloïdes indoliques, dont deux nouveaux dénommés respectivement malagashanine et malagashine, ont été isolés des écorces des tiges [7]. Les tests pharmacodynamiques ont été orientés exclusivement vers la mise en évidence de l'activité antipaludique intrinsèque car les premières informations recueillies auprès des tradipraticiens faisaient état d'activité antipaludique propre. Ces tests ont montré une activité antiplasmodiale *in vitro* modérée pour l'extrait alcaloïdique, avec une concentration inhibitrice de la croissance de 50 % des parasites (CI<sub>50</sub>) de 8,5 µg/ml [8]. Plus tard, l'étude des alcaloïdes de *S. myrtoïdes* a été entreprise avec, cette fois-ci, comme objectif la mise en évidence d'une activité potentialisatrice de la chloroquine suivant les informations fournies en particulier par un botaniste/ethnobotaniste doté d'une remarquable expérience de terrain. Les tests pharmacodynamiques ont montré que l'extrait alcaloïdique est dépourvu d'activité antipaludique intrinsèque *in vitro* (CI<sub>50</sub> = 57,6 µg/ml). Cependant, combiné à la chloroquine à des doses allant de la moitié au dixième de sa CI<sub>50</sub>, l'extrait potentialise, *in vitro*, l'action de la chloroquine vis-à-vis de la souche chloroquinorésistante *Plasmodium falciparum* FCM/29 du Cameroun et, *in vivo*, vis-à-vis de la souche *Plasmodium yoelii* N67 [9]. Le fractionnement bioguidé a permis d'identifier deux alcaloïdes majoritaires responsables de l'activité potentialisatrice *in vitro*, la strychnobrasiline et la malagashanine (figure 1). La structure de la malagashanine antérieurement établie a été révisée partiellement grâce à l'interprétation de son spectre de corrélation <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC [10], puis élucidée complètement par l'analyse directe aux rayons X [11]. La malagashanine constitue un nouveau sous-type d'alcaloïde de *Strychnos* ren-

## Summary

### Recent results on the pharmacodynamics of alkaloids from *Strychnos* in Madagascar

P. Rasoanaivo, S. Ratsimamanga-Urverg, F. Frappier

Investigation of *Strychnos* (Loganiaceae) shrubs and trees was initiated by their traditional uses of their inherent poisons on arrows: this led to the discovery of strychnine and curare alkaloids. Subsequently, phytochemical investigation of several *Strychnos* species has shown great structural diversity of the alkaloid constituent which also display various biological effects, i.e. convulsive and relaxant effects on muscles, and antimicrobial, antitumor and antihypertensive properties. Ethnobotanical field work conducted in different regions of Madagascar revealed that infusion of three *Strychnos* species, *S. mostueoides*, *S. myrtoïdes* and *S. diplotricha*, is used in association with subcurative doses of chloroquine to treat chronic malaria. Bioassay fractionation led to the isolation of two major bioactive components, strychnobrasiline and malagashanine. Whereas strychnobrasiline is a previously known chemical compound, malagashanine is the first in a series of a new subtype of *Strychnos* alkaloids. These two alkaloids are devoid of intrinsic antimalarial effects, both *in vitro* (IC<sub>50</sub> = 73.0 µg/ml for strychnobrasiline and 69.1 µg/ml for malagashanine) and *in vivo* (10 mg/kg conferred a 5% suppression of parasitemia). When these alkaloids are combined with chloroquine at doses much lower than required for antiplasmodial effects, they greatly enhance the chloroquine action in a dose dependent manner as seen by the isobologram method. Several minor alkaloids structurally related to malagashanine were also isolated from Madagascan *Strychnos*. They all enhance, to greater or lesser degrees, the chloroquine effectiveness. Interestingly, there is a positive correlation between the ethnomedical use of the three *Strychnos* species as chloroquine adjuvants and the chloroquine-potentiating effects of malagashanine and strychnobrasiline isolated from them. After preliminary toxicological studies, infusion of stem barks of *S. myrtoïdes* in association with chloroquine was successfully evaluated in a clinical setting. Additional chemical, pharmacological and toxicological work is being conducted on these alkaloids with the aim of developing purified and standardized extracts for clinical trials. These trials will be carried out in the chloroquine-resistant regions of Madagascar which are in need of inexpensive and efficient drugs for the treatment of chloroquine-resistant malaria.

Cahiers Santé 1996; 6: 249-53.

## Tableau 1

### Les espèces de *Strychnos* poussant à Madagascar: répartition géographique, utilisations traditionnelles

Nom botanique	Répartition géographique	Utilisations traditionnelles
<i>S. bifurcata</i> Leeuwenberg	Endémique	Sans utilisation traditionnelle à Madagascar
<i>S. decussata</i> (Pappe) Gilg	Afrique de l'Est et du Sud, Madagascar	La racine agit comme anti-inflammatoire sur les plaies et les abcès; les feuilles en infusion sont utilisées contre les maux de ventre et comme succédané de la chloroquine en traitement prophylactique du paludisme chez l'enfant
<i>S. diplotricha</i> Leeuwenberg	Endémique	Sert pour traiter les plaies, la lèpre; l'infusion de tige râpée est utilisée seule ou en association avec la chloroquine pour combattre le paludisme en traitement prophylactique ou curatif
<i>S. floribunda</i> Gilg	Afrique de l'Ouest, Afrique Centrale, Madagascar	Sans utilisation traditionnelle à Madagascar
<i>S. henningsii</i> Gilg	Zaïre, Angola, Afrique de l'Est et du Sud, Madagascar	La décoction des feuilles sert à traiter le paludisme et les coliques; l'infusion d'écorce de tige est utilisée pour soigner les maux de ventre et les vomissements; les fruits verts sont consommés sous forme de tisane pour traiter la dysenterie et les vomissements
<i>S. madagascariensis</i> Poiret	Afrique de l'Est et du Sud, Madagascar	L'écorce en décoction sert à soigner les maladies vénériennes; les feuilles ou les écorces de tige broyées sont utilisées en application externe pour soigner les plaies, la gale et comme hémostatique; l'infusion sert d'antipaludique; la poudre d'écorce de tronc en friction sur le corps est tonique
<i>S. mitis</i> S. Moore	Angola, Afrique de l'Est: du Soudan et de l'Éthiopie jusqu'en Afrique du Sud (Transvaal) et aux Comores	Sans utilisation traditionnelle à Madagascar
<i>S. mostueoides</i> Leeuwenberg	Endémique	L'infusion d'écorce de tige est employée en association avec la chloroquine pour traiter le paludisme chronique
<i>S. myrtoïdes</i> Gilg & Busse	Tanzanie, Mozambique et Madagascar	La décoction de feuilles sert à soigner les coliques, le paludisme en traitement prophylactique et curatif; l'infusion d'écorce de tige est utilisée en association avec la chloroquine pour le traitement du paludisme chronique
<i>S. panganensis</i> Gilg	Afrique de l'Est et Madagascar	Sans utilisation traditionnelle à Madagascar
<i>S. pentantha</i> Leeuwenberg	Endémique	Sans utilisation traditionnelle à Madagascar
<i>S. potatorum</i> Linné f.	Afrique de l'Est et du Sud-Est, Inde, Madagascar, Sri-Lanka, Birmanie	Sans utilisation traditionnelle à Madagascar
<i>S. spinosa</i> Lamarck	Afrique tropicale, Afrique du Sud, Madagascar, Mascareignes et Seychelles	Les racines, tiges et feuilles sont utilisées en décoction comme antiblennorragique; les feuilles infusées sont employées en bain contre les affections cutanées, surtout la gale
<i>S. trichoneura</i> Leeuwenberg	Endémique	Sans utilisation traditionnelle à Madagascar

The *Strychnos* species which grow in Madagascar: geographical distribution and traditional uses

## Tableau 2

### Constituants alcaloïdiques des espèces de *Strychnos* poussant à Madagascar

Nom botanique	Constituants alcaloïdiques*
<i>S. bifurcata</i> Leeuwenberg	Non étudié
<i>S. decussata</i> (Pappe) Gilg	Gluco-alcaloïde (F), akagérine, 17-O-méthyl-akagérine, 10-hydroxy-17-O-méthyl-akagérine, 10-hydroxy-21-O-méthyl-kribine, 10-hydroxy, épi-21-O-méthyl-kribine, 10-hydroxy-akagérine, akagérine lactone, décussine, 3,14-dihydro-décussine, 10-hydroxy-3,14-dihydro-décussine, rouhamine, bisnordihydrotoxiférine, macusine B, O-méthylmacusine, macusine A ou C, malindine (ET)
<i>S. diplotricha</i> Leeuwenberg	Strychnobrasiline, strychnofendérine, malagashanine et 4 dérivés apparentés (ET)
<i>S. floribunda</i> Gilg	Angustine (F), akagérine, décussine, strychnocarpine, désacétyl-isorétuline, bisnordihydrotoxiférine, isorobiline, rouhamine (ET)
<i>S. henningsii</i> Gilg	Holstiline, condensamine, rétuline, rindline, diaboline, henningsamine, henningsoline, O-acétyl-henningsoline, 11-méthoxy-diaboline, 2,16-déhydro-diaboline, 2,16-déhydro-11-méthoxy-diaboline, tsilanine, 10-méthoxy-tsilanine (ET), O-déméthyl-tsilanine, O-déméthyl, 10-méthoxy-tsilanine (F), tsilanimbine, N <sub>a</sub> -désacétyl-isorétuline, 18-hydroxy-isorétuline, N <sub>a</sub> -désacétyl, 18-hydroxy-isorétuline, N <sub>a</sub> -désacétyl, 18-hydroxy-17-O-méthyl-isorétuline, O-acétyl-rétuline (brindilles)
<i>S. madagascariensis</i> Poiret	16(S)-E-isositsirikine, 9-méthoxy-16(S)-E-isositsirikine, 9-méthoxy-16(R)-E-isositsirikine, normacusine B (F, ET, ER), 16(R)-E-isositsirikine
<i>S. mitis</i> S. Moore	Cantleyine, tétrahydrocantleyine, strychnovoline, tubotaiwine (F, ET, ER), O-nicotinoyl-7-tétrahydrocantleyine (F, ER), 16(S)-E-isositsirikine, 16(R)-E-isositsirikine (ER), tubotaiwine N-oxyde (F)
<i>S. mostueoides</i> Leeuwenberg	Strychnobrasiline, malagashanine, malagashine, W.G. aldéhyde, strychnofendérine, normacusine B, désacétyl-strychnobrasiline, spermostrychnine (ET)
<i>S. myrtoïdes</i> Gilg & Busse	Strychnobrasiline, malagashanine et 5 nouveaux dérivés apparentés (ET)
<i>S. panganensis</i> Gilg	Non étudié
<i>S. pentantha</i> Leeuwenberg	Non étudié
<i>S. potatorum</i> Linné f.	Angustine, angustidine (F), diaboline, acétyl-diaboline (F, ET, G)
<i>S. spinosa</i> Lamarck	Akagérine (F, ET), 10-hydroxy-akagérine, kribine (F), 11-méthoxy-diaboline (ET), cantleyine, tétrahydrocantleyine, 4-méthoxycarbonyl-1-méthyl-2,7-naphtyridine, 5-méthoxycarbonyl-4-méthyl-2,7-naphtyridine, scaevodimérine, O-nicotinoyl-7-tétrahydrocantleyine, 3-méthoxycarbonyl-5-(1-hydroxyéthyl)-pyridine, 3-méthoxycarbonyl-4-méthyl-5-(1-hydroxyéthyl)-pyridine, 11-méthoxy-diaboline, 11-méthoxy-12-hydroxy-diaboline, 11-méthoxy-henningsamine, 12-hydroxy-11-méthoxy-henningsamine (ER)
<i>S. trichoneura</i> Leeuwenberg	Angustine, angustidine, angustoline (F)

\* F: feuilles; ET: écorce des tiges; ER: écorce des racines; G: graines.

Alkaloidal constituents of the species of *Strychnos* which grow in Madagascar (F: leaves; ET: bark from the stem; ER: bark from the roots; G: grains)

contré pour la première fois dans les *Strychnos* malgaches. L'investigation des constituants minoritaires a conduit à l'identification de cinq alcaloïdes nouveaux, de structure apparentée à celle de la malagashanine [12]. Tous potentialisent *in vitro*, à différents degrés, l'action de la chloroquine. Ces résultats intéressants ont stimulé l'étude de la troisième espèce de *Strychnos*: *S. diplotricha*. Des travaux préliminaires ont montré la présence de malagashanine et de strychnobrasiline dans les écorces des tiges [13].

## Discussion

Malgré l'ampleur des moyens mis en œuvre pour le contrôler, le paludisme demeure la première endémie mondiale (de 300 millions à 500 millions de cas et de 1,5 million à 2,7 millions de décès par an [14]). Une des causes de sa recrudescence est la montée rapide de la chimiorésistance à tous les médicaments antimalariques. À Madagascar, où plus de 80 % de la population est rurale, la chloroquine reste le médicament de choix dans le traitement des accès palustres grâce à sa rapidité d'action, à sa bonne tolérance, à sa souplesse d'utilisation pour un traitement prophylactique ou curatif et à son coût modique. Les nouveaux antipaludiques comme la méfloquine et l'halofantrine sont hors de portée de budget familial et peuvent donner lieu à de sérieux effets secondaires [15, 16].

Un phénomène paradoxal de la dernière décennie est le désengagement des groupes pharmaceutiques et des institutions nationales et internationales en matière de recherche de nouveaux antipaludiques, malgré l'aggravation alarmante de la malaria dans les pays en développement. Ceci s'explique en grande partie par le coût extrêmement élevé de la mise au point et du développement d'un médicament et par la difficulté de rentabiliser l'investissement, le médicament étant surtout vendu dans des pays pauvres. De plus, l'apparition prévisible d'une rapide chimiorésistance n'encourage pas les groupes pharmaceutiques à s'engager dans la recherche de nouveaux antipaludiques.

Parmi les stratégies élaborées pendant la dernière décennie pour combattre la chimiorésistance, l'association d'un antipaludique avec des produits dénommés agents « reversants » a retenu l'attention des chercheurs [17]. Cependant, aucune

de ces substances ne s'est encore avérée efficace pour « reverser » la résistance à la chloroquine *in vivo* chez l'homme [18, 19]. Si on réussit donc à mettre au point des « reverseurs » de la résistance, on pourrait restaurer l'efficacité des antipaludiques actuellement existants, ce qui aurait une grande répercussion pratique [20]. Il est important de souligner que, bien avant la mise en évidence des agents « reversants », les tradipraticiens malgaches avaient déjà associé efficacement la chloroquine à des décoctions de plantes [21]. Mais le point le plus intéressant est la convergence remarquable entre l'utilisation des trois espèces de *Strychnos* comme adjuvant de la chloroquine dans trois régions différentes de Madagascar et la présence systématique de deux principes actifs : la strychnobrasiline et, surtout, la malagashanine (tableaux 1 et 2). Ces deux constituants sont absents des autres espèces de *Strychnos* malgaches ayant fait l'objet d'études phytochimiques.

Après des études de toxicité, la décoction de *S. myrtoïdes* a été soumise à un essai clinique préliminaire selon le protocole utilisé en pharmacopée traditionnelle [22]. Les résultats encourageants ainsi obtenus incitent à approfondir l'étude de la plante, tant sur le plan fondamental qu'appliqué, et à entreprendre, à l'aide de la modélisation moléculaire, l'hémisynthèse d'analogues structuraux afin d'optimiser le rapport activité/toxicité. Le but fixé est d'effectuer, après des compléments d'études toxicologiques, des essais cliniques standardisés sur un extrait de *S. myrtoïdes* purifié et titré en alcaloïdes. Ceci devrait se dérouler dans des régions de Madagascar où il existe un foyer de chloroquinorésistance, régions qui attendent un traitement efficace et peu coûteux contre le paludisme chloroquinorésistant. De plus, il est nécessaire d'avoir en main un outil thérapeutique peu onéreux pour parer à une éventuelle résurgence de souches chloroquinorésistantes de *P. falciparum* comme cela s'est produit il y a une dizaine d'années à Madagascar [23] ■

## Références

- Bisset NG, Phillipson JD. The Asian species of *Strychnos*. Part IV. The alkaloids. *Lloydia* 1976 ; 39 : 263-325.
- Quetin-Leclercq J, Angenot L, Bisset NG. South American *Strychnos* species. *Ethnobotany* (except curare) and alkaloid screening. *J Ethnopharmacol* 1990 ; 43 : 1-52.
- Ohiri FC, Verpoorte R, Baerheim Svendsen A. The African *Strychnos* species and their alkaloids : a review. *J Ethnopharmacol* 1983 ; 9 : 167-223.
- Delaude C, Therpenier P, Jacquier M, Massiot G, Le Men-Olivier L. Contribution à l'étude des *Strychnos* africains. *Bull Soc R Sci Liege* 1992 ; 616 : 429-40.
- Leeuwenberg AJM. *Strychnos* Linné. In : Leroy JF, éd. *Flore de Madagascar et des Comores, 167<sup>e</sup> famille, Loganiacées*. Paris : Muséum national d'histoire naturelle, 1984 : 70-104.
- Rasoanaivo P, Petitjean A, Ratsimamanga-Urverg S, Rakoto-Ratsimamanga A. Medicinal plants used to treat malaria in Madagascar. *J Ethnopharmacol* 1992 ; 37 : 117-27.
- Rasoanaivo P, Galeffi C, De Vicente Y, Nicoletti M. Malagashanine and malagashine : two alkaloids of *Strychnos mostueoides*. *Rev Latinoamer Quim* 1991 ; 22 : 32-4.
- Ratsimamanga-Urverg S, Rasoanaivo P, Le Bras J, Ramiaramanana L, Rakoto-Ratsimamanga A, Coulaud JP. *In vitro* antimalarial activity and cytotoxicity of *Strychnos mostueoides*, *Avicennia marina* and *Urophyllum lyallii*. *Discov Innov* 1991 ; 3 : 81-3.
- Rasoanaivo P, Ratsimamanga-Urverg S, Milijaona R, Rafatro H, Galeffi C, Nicoletti M. *In vitro* and *in vivo* chloroquine potentiating action of *Strychnos myrtoïdes* alkaloids against chloroquine-resistant strains of *Plasmodium* malaria. *Planta Med* 1994 ; 60 : 13-6.
- Rasoanaivo P, Galeffi C, Pallazzino G, Multari G, Nicoletti M. Revised structure of malagashanine : a new series of Nb,C(21)-secocuran alkaloids in *Strychnos myrtoïdes*. *Gazz Ital Chim* (sous presse).
- Caira MR, Rasoanaivo P. Structure of malagashanine, a new alkaloid with chloroquine-potentiating effect. *J Chem Crystallogr* 1995 ; 25 : 725-9.
- Martin MT, Rasoanaivo P, Galeffi C, et al. Minor alkaloids of *Strychnos myrtoïdes* (soumis pour publication).
- Rasoanaivo P et al., travail en cours.
- WHO. World malaria situation in 1992. *Wkly Epidem Rec* 1994 ; 42 : 309-14.
- WHO. Prophylactic and therapeutic use of mefloquine. *Wkly Epidem Rec* 1989 ; 64 : 247.
- WHO. Drug alert : halofantrine. *Wkly Epidem Rec* 1993 ; 68 : 269-70.
- Rasoanaivo P, Ratsimamanga-Urverg S, Frappier F. Reversing agents in the treatment of drug-resistant malaria. *Current Med Chem* 1996 ; 3 : 1-10.
- Björkman A, Willcox M, Kihamia CM, et al. Field study of cyproheptadine/chloroquine synergism in *falciparum* malaria. *Lancet* 1991 ; 336 : 59-60.
- Warsame M, Wernsdorfer WH, Björkman A. Lack of effect of desipramine on the response to chloroquine of patients with chloroquine-resistant *falciparum* malaria. *Trans Soc Trop Med Hyg* 1992 ; 86 : 235-6.
- Olliaro PL, Trigg PI. Status of antimalarial drugs under development. *Bull WHO* 1995 ; 73 : 565-71.
- Rasoanaivo P, Ratsimamanga-Urverg S. Alkaloids from plants of Madagascar in the treatment of drug-resistant *Plasmodium* malaria. *Pure Appl Chem* 1994 ; 66 : 2291-4.
- Ramialiarisoa A, Ranaivoravo J, Ratsimamanga-Urverg S, Rasoanaivo P, Rakoto-Ratsimamanga A. Evaluation en clinique humaine de l'action potentialisatrice d'une infusion de *Strychnos myrtoïdes* vis-à-vis d'antipaludéens. *Rev Med Pharm Afr* 1994 ; 8 : 123-31.
- Lepers JP, Deloron P, Mouden JC, Le Bras J, Coulanges P. Sudden increase in number of isolates of *Plasmodium falciparum* resistant to chloroquine in Madagascar. *Trans Soc Trop Med Hyg* 1989 ; 83 : 491-2.

## Remerciements

La poursuite de ce travail est soutenue par l'Agence francophone pour l'enseignement supérieur et la recherche (AUPELF-UREF) dans le cadre d'une action de recherche concertée du Fonds francophone de la recherche (conventions ARC n° X/7.10.04/Palu.95/IMRA-PR et ARC n° X/7.10.04/Palu.95/MNHN-FF).

## Résumé

Les alcaloïdes de *Strychnos* sont caractérisés par une grande diversité structurale. Bien que les propriétés contracturantes/relaxantes musculaires de ces alcaloïdes aient été les plus étudiées, des activités biologiques variées (antimicrobiennes, anticancéreuses, antihypertensives) ont été mises en évidence par la suite. Par ailleurs, des travaux récents ont montré pour la première fois l'activité potentialisatrice vis-à-vis de la chloroquine d'alcaloïdes isolés de trois espèces de *Strychnos* malgaches : *S. mostueoides*, *S. myrtoïdes* et *S. diplotricha*. Parmi ces alcaloïdes, on peut citer la malagashanine et ses dérivés, qui constituent un nouveau sous-type d'alcaloïde de *Strychnos*. Cet article dresse le bilan des travaux effectués dans ce domaine et donne les grandes lignes des recherches tant fondamentales qu'appliquées à effectuer afin d'amener les principes actifs au stade des essais cliniques dans les foyers de chloroquinorésistance à Madagascar, régions qui attendent un traitement peu coûteux et efficace contre ce type de paludisme.