



ACTIVITÉ ANTIPALUDIQUE DE LA CÉDRONINE ISOLÉE DE *SIMABA CEDRON* PLANCHON

Michel SAUVAIN, C. MORETTI, V. MUÑOZ, C. DEBITUS¹, C. JARDEL¹,
P. TIMON DAVID et M. GASQUET²

ORSTOM - Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA), La Paz, Bolivie

1. ORSTOM, Nouméa, Nouvelle Calédonie

2. Faculté de Pharmacie de Marseille, France

Introduction

Les quassinoïdes possèdent de nombreuses propriétés biologiques: antinéoplasiques, antivirales, anti-amibiennes, antipaludiques (1). Les quassinoïdes ayant la plus forte activité antipaludique et antivirale, comme la Brucéantine, le Simalikalactone D, le Sergéolide, ont un squelette carboné en C₂₀ et montrent aussi une activité significative *in vivo* sur la leucémie murine P388 (1), (2). Cependant, des résultats récents montrent qu'il n'y aurait pas nécessairement parallélisme entre l'activité antipaludique et l'activité antitumorale, et qu'il est possible de trouver des quassinoïdes ayant un rapport dose toxique / dose efficace plus favorable (3).

Il nous a donc paru intéressant de vérifier l'activité antipaludique de quassinoïdes possédant d'autres types de squelette carboné, généralement moins toxiques. Nous avons entrepris l'étude des propriétés antiparasitaires des quassinoïdes de *Simaba cedron*, une espèce utilisée dans toute l'Amérique tropicale comme antipaludique (4), dont ont été isolées par Polonski en 1960 la Cédronoline et la Cédronine (5), possédant un squelette à 19 atomes de carbones.

Partie expérimentale

A- Essais biologiques

Les essais antipaludiques *in vitro* ont été réalisés au laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Pharmacie de Marseille, France. Ils ont consisté en une mesure de l'inhibition de la prolifération en culture continue sur une période de 48 heures de deux souches de *Plasmodium falciparum*, souche FCC2 chloroquino-sensible et souche FZR8 chloroquino-résistante suivant le protocole défini par Trager et Polonsky(6).

Les essais *in vivo* ont été réalisés à l'IBBA, La Paz, Bolivie. Les composés ont été testés sur le paludisme expérimental de la souris Swiss infectée par *Plasmodium vinckei* souche 279 BY suivant la méthode de Peters (7). La toxicité des composés est mesurée dans le même test sur quatre jours de traitement.

Les essais *in vitro* sur cellules tumorales KB ont été réalisés au Centre ORSTOM de Nouméa.

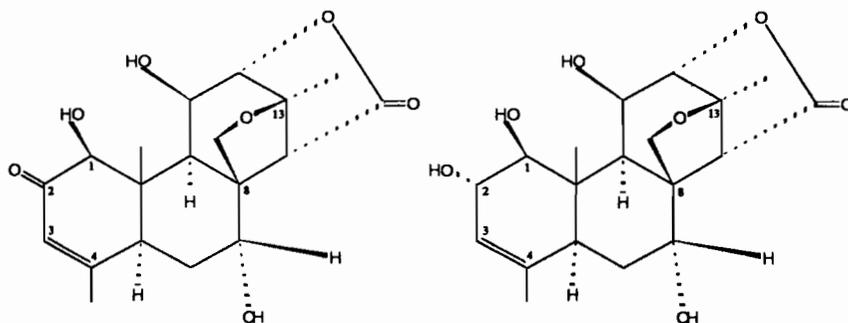
B - Extraction et isolement des Quassinoides

Les quassinoïdes ont été isolés d'un échantillon récolté en Guyane française; un herbier de référence est déposé à l'herbier du Centre ORSTOM de Cayenne, Guyane Française, sous le numéro Moretti 1120.

8.4 kg d'écorces de racines sont dégraissées à l'hexane. Le marc est ensuite extrait



plusieurs fois à l'eau chaude. Les extraits aqueux réunis et concentrés sous vide sont extraits en continu par du chloroforme. Après évaporation du solvant, l'extrait chloroformique sec (3.4 g) est soumis à plusieurs chromatographies sur colonne de silice avec comme éluant le chloroforme auquel on ajoute des quantités croissantes de méthanol.



(1) Cédronine

(2) Cédronline

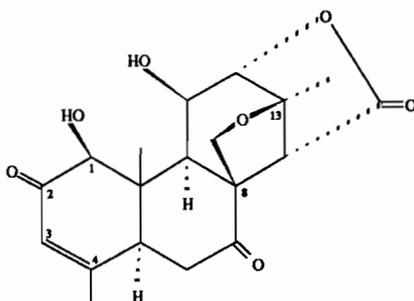
Le quassinolide le moins polaire **1** est recristallisé dans un mélange méthanol-acétate d'éthyle. Ses caractéristiques physiques et spectrales correspondent à ceux de la Cédronine (**8**). Le quassinolide le plus polaire est recristallisé dans l'acétone. Il n'a pas d'absorption en UV au delà de 220 nm ; ses caractéristiques physiques et spectrales ainsi que l'interprétation des spectres RMN 2D confirment qu'il s'agit de la Cédronline **2**.

Discussion

La Cédronine appartient au groupe peu nombreux des quassinolides ayant un squelette carboné à 19 atomes de carbones. Ce quassinolide possède en revanche la plupart des éléments structuraux nécessaires pour que se manifeste une activité cytotoxique: fonction α -céto dans le cycle A, pont époxyméthylène entre C₈ et C₁₃, lactone dans le cycle D.

Il présente de fait une activité cytotoxique sur cellules KB (IC 50 = 4 $\mu\text{g/ml}$), moins élevée cependant que celle des quassinolides en C₂₀ cytotoxiques.

Ce composé manifeste une activité antipaludique *in vitro* remarquable (IC 50 = 0,23 $\mu\text{g/ml}$ sur FCC2 et 0,25 $\mu\text{g/ml}$ sur FZR8), comparable à celle de l'Eurycomalactone **3**, autre quassinolide en C₁₉, avec lequel il présente de grandes similitudes structurales (**9**).



(3) Eurycomalactone

Cependant la toxicité sélective de la Cédronine sur les *Plasmodium*, comparée à celle sur cellules de mammifère, est moins favorable que celle obtenue avec la chloroquine diphosphate. En effet, le rapport cytotoxicité / activité antipaludique (IC 50 KB / antipaludique IC 50) du premier est égal à 16 alors qu'il est de 347 pour le second (**10**).



La Cédronine est aussi antipaludique *in vivo* (DE 50 = 1,80 mg/kg/4 jours) et présente une toxicité générale (DL 50 = 10 mg/kg/ 4 jours). Le rapport entre son activité antipaludique et sa toxicité générale sur les souris est ici égal à 6.

L'activité antipaludique *in vivo* de la Cédronoline 2 n'a pas été testée car la présence d'une fonction glycol dans le cycle A est connue pour être moins favorable (1,3).

Remerciements : Nous remercions le laboratoire de la Faculté de Pharmacie de Reims - France (Dr. G. Massiot et C. Lavaud) pour la réalisation des spectres RMN 2D.

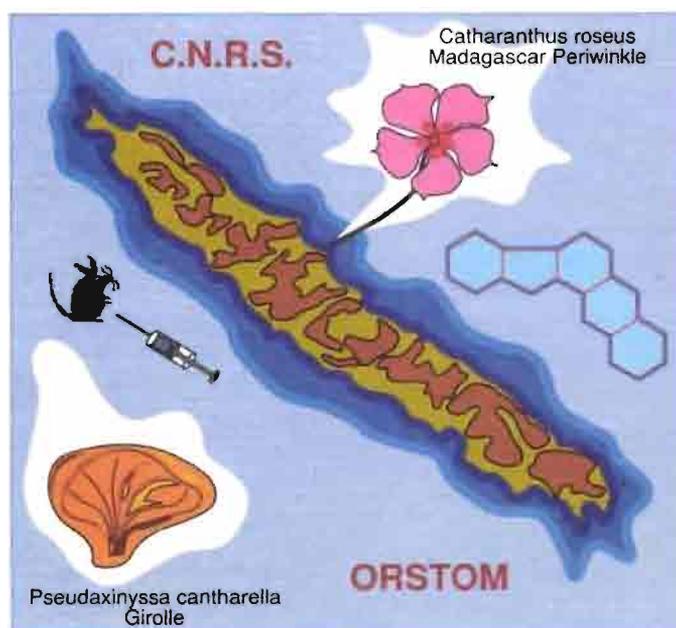
Bibliographie:

1. Polonsky J., *Fortsch. Chim. Naturst*, **47**, 221-247(1985)
2. Fandeur T., Moretti C. et Polonsky J., *Planta Medica* **51**, 20-23(1985)
3. Wright C.W et Phillipson J.D., *Phytother. Res.* **4**, 127-139 (1990)
4. Grenand P., Moretti C. et Jacquemin H., *Mém. ORSTOM*, n°108, 569 p.(1987)
5. Polonsky J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2016-2019 (1960)
6. Trager W. et Polonsky J., *Am. J. Trop. Med.* **30**, 531-535 (1981)
7. Peters W. in : *Malaria, vol.1*, New York : Academic Press, (1980)
8. Jacobs H., Lewis D.E, Sawyer J.F et McLean S., *J. Nat. Prod.* **50**,700-705 (1987)
9. Chan K.L, O'Neill M.J., Phillipson J.D. et Warhurst D.C., *Planta Medica*, 105-107 (1986)
10. Anderson M.M., Kirby G.C, O'Neill M.J., Phillipson J.D. et Warhurst D.C., *Planta Medica* **56**, 649 (1990)

Troisième Symposium sur les substances naturelles d'intérêt biologique de la région Pacifique-Asie

Nouméa, Nouvelle-Calédonie, 26-30 Août 1991

ACTES



Editeurs : Cécile DEBITUS, Philippe AMADE,
Dominique LAURENT, Jean-Pierre COSSON