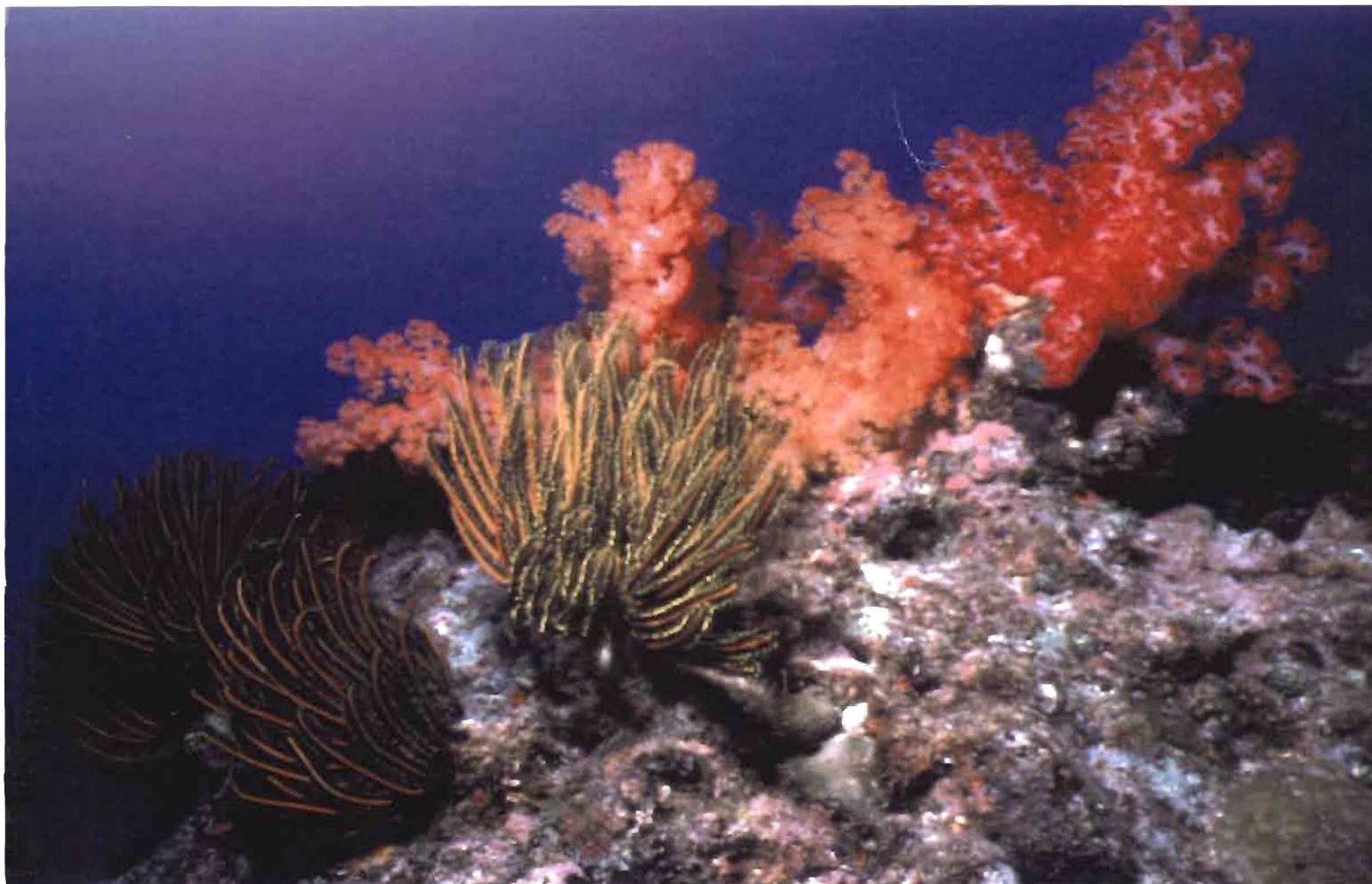


Substances naturelles marines bioactives en Nouvelle-Calédonie, le bilan de 20 ans de recherches

Dominique LAURENT



CENTRE DE NOUMÉA

**Substances naturelles marines bioactives
en Nouvelle-Calédonie,
le bilan de 20 ans de recherche**

Dominique LAURENT

SOMMAIRE

1) Introduction	7
2) Algues	8
3) Ascidies	8
4) Echinodermes	10
4 – 1) Crinoïdes	10
4 – 2) Étoiles de mer	10
4 – 2 – 1) Étoiles du lagon	12
4 – 2 – 2) Étoiles profondes	12
4 – 3) Holothuries	18
5) Cnidaires	18
5 – 1) Alcyonaires	18
5 – 2) Gorgones	18
5 – 3) Pennatulaires	21
6) Spongiaires	21
6 – 1) Éponges du lagon	21
6 – 2) Éponges profondes	27
7) Mollusques	33
8) Microorganismes	33
8 – 1) Bactéries	33
8 – 2) Champignons	33
9) Conclusion	36
10) Références	37

Mise en page - Fabrication

Jean Pierre MERMOUD

Reprographie IRD Nouméa

Photos : Pierre LABOUTE, Georges BARGIBANT, Jean-Louis MENOU

Mots clés : BIBLIOGRAPHIE, SUBSTANCE NATURELLE, MILIEU MARIN / NOUVELLE CALEDONIE

© IRD, 1999

1) INTRODUCTION

La Nouvelle Calédonie se situe sur la rive est de la plaque continentale australienne, aux environs de 165°E et 21°30'S et à 1 500 km de la côte du Queensland.

Un système de récifs complexe, comprenant toutes les formations existantes (récif frangeant, isolé, barrière ou atoll) s'étend de part et d'autre de la Grande Terre sur environ 1 000 km du Nord au Sud, autour des îles coralliennes proches (Îles Loyauté et île des Pins), l'archipel des Chesterfield inclus. Plusieurs monts sous-marins ont aussi été récemment découverts dans la zone économique de la Nouvelle Calédonie.

La recherche de substances naturelles marines en Nouvelle-Calédonie a débuté en 1977 au centre ORSTOM par le programme SNOM (Substances Naturelles d'Origine Marine) à l'initiative de Pierre Potier. Ce programme tripartite qui réunissait Rhône Poulenc, le CNRS et l'ORSTOM a duré 5 ans. Il s'est poursuivi par le programme SMIB (Substances Marines d'Intérêt Biologique) qui est avant tout un programme pluridisciplinaire, regroupant industriels et chercheurs de la plupart des instituts de recherche nationaux (ORSTOM, CEA, CNRS, INSERM, MNHN), et universitaires français et étrangers. Ces collaborations permettent de tendre au développement pharmaceutique des substances originales ayant révélé une activité biologique concurrentielle de celle des témoins de référence. Les substances originales dont le développement n'est pas envisageable sont toutefois intéressantes au titre de modèles expérimentaux.

Lors de ces deux programmes, un inventaire important de la faune du lagon néo-calédonien a été réalisé par les biologistes du laboratoire d'Océanographie et du Muséum National d'Histoire Naturelle (MNHN) de Paris, la plupart des récoltes étant effectuées en plongée autonome par une équipe de plongeurs biologistes professionnels. Valorisant toutes les données obtenues lors de ces plongées de prospection ou de récolte, des guides taxonomiques ont été réalisés sur différents groupes, échinoderme¹, ascidie², éponge³ et gorgone (en préparation). Cet inventaire a été étendu à la faune profonde de la région (Zone Économique de la Nouvelle Calédonie). Les premiers dragages en eau profonde effectués par les biologistes du laboratoire d'Océanographie (campagnes Musorstrom décrites dans les Mémoires du MNHN ; le 21^{ème} volume va être publié) ont permis l'étude d'échantillons divers et abondants récoltés entre 200 et 2 000 m, le plus souvent aux environs de 400 m. Etant donné l'intérêt de ces échantillons, le SMIB a mené ensuite ses propres campagnes de dragages profonds sur les N/O de l'ORSTOM, le Vauban, puis l'Alis. L'originalité de ce programme de pharmacochimie marine SMIB vient en grande partie de l'étude de ces invertébrés profonds ; en effet, dans leur grande majorité, les organismes récoltés sont considérés comme des fossiles vivants, c'est à dire des organismes qui, depuis leur apparition sur la planète, ont traversé le temps sans modifications majeures.

Ce rapport est une synthèse bibliographique des résultats obtenus en chimie des substances naturelles à partir des organismes marins traités lors de ces différents programmes de pharmacochimie marine.

2) ALGUES



Caulerpa sp.

Quelques années avant que l'algue *Caulerpa taxifolia* ne soit en pleine actualité, il a été montré que la caulerpine et la caulerpicine, deux métabolites assez communs de ces algues du genre *Caulerpa*, ne sont pas les substances responsables de la toxicité rencontrée chez certaines espèces⁴.

3) ASCIDIES



Didemnidae

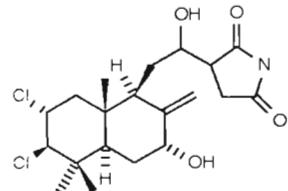
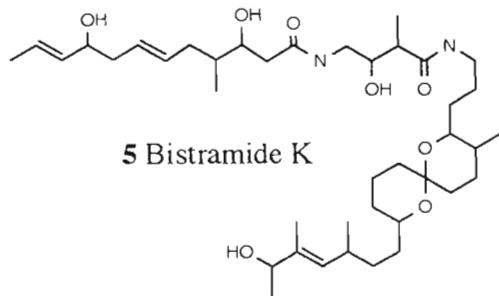
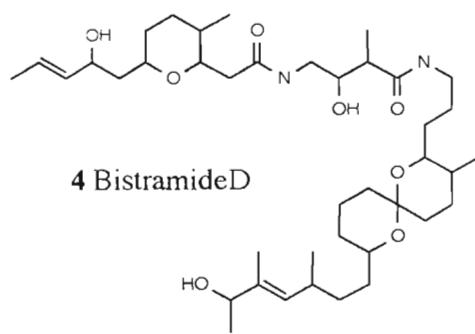
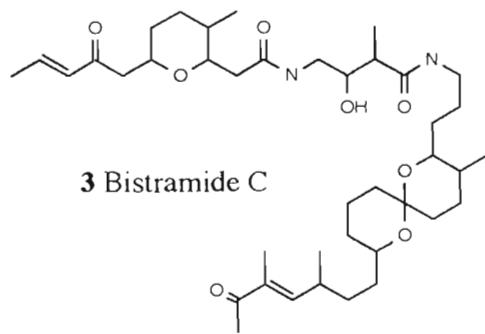
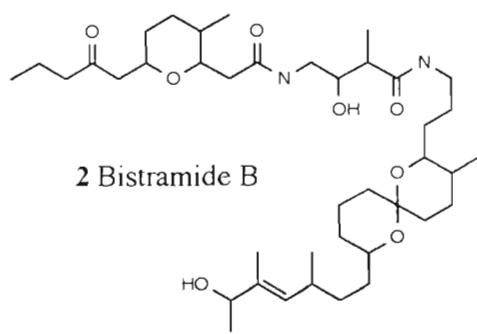
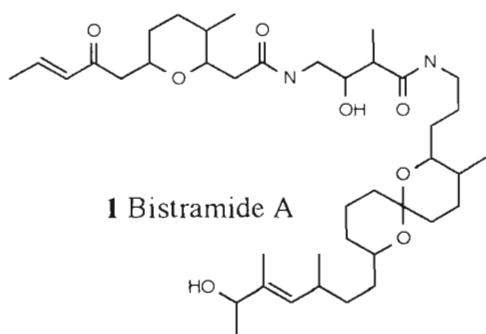
Les ascidies ou tuniciers forment un groupe assez évolué dans lequel plusieurs composés hautement cytotoxiques ont déjà été identifiés. Avec celui des spongaires, il semble que ce groupe soit une source particulièrement intéressante de substances bioactives.

Deux cas d'intoxication humaine ont été enregistrés à la suite de la manipulation de la poudre lyophilisée de *Lissoclinum bistratum*. La responsabilité en a été attribuée à un dilactame polyéther, la bistramide A 1⁵ ou bistratene A⁶, dont les études toxicologiques ont montré des effets sur le système nerveux central. Cette substance manifeste aussi des effets cytotoxiques marqués sur cellules cancéreuses Kb ($IC_{50} = 2,2 \cdot 10^{-8}$ M) et P388 ($IC_{50} = 2,0 \cdot 10^{-8}$ M)⁷ et un effet antiprolifératif sur des cellules de

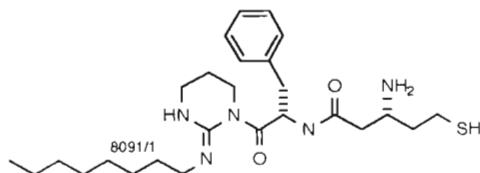
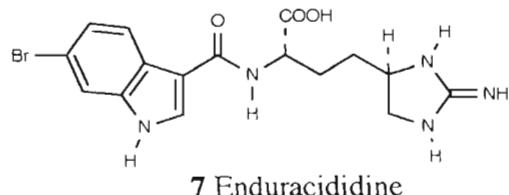
carcinome bronchopulmonaire humain NSCLC-N6⁸. Par la suite, d'autres polyéthers cycliques bioactifs, les bistramides B 2, C 3, D 4 et K 5, ont été isolés de *L. bistratum*⁹. Les bistramides D et surtout K sont moins toxiques que les bistramides A, B et C et sont ainsi plus efficaces *in vivo* sur la lignée carcinomiale. Des études électrophysiologiques ont montré que la bistramide A inhibait le canal sodium à la fois au repos et dans l'état inactivé, et occupait un site qui n'est pas localisé sur la porte d'inactivation¹⁰. Elle agit aussi sur la sensibilité au calcium du muscle cardiaque chez la grenouille¹¹. L'origine de la bistramide A a été recherchée dans les prochlorons, algues symbiotiques de l'ascidie mais cette implication n'a pu être confirmée¹². La bistramide A a des propriétés immunomodulatrices en inhibant la prolifération des cellules T et en stimulant la prolifération des cellules B¹³. Un autre composé cytotoxique, le dichlorolissoclimide 1 6, a été purifié d'un extrait éthanolique de *Lissoclinum voeltzkowi*¹⁴. Sa structure cristalline et sa stéréochimie absolue ont été déterminées¹⁵. Sa forte activité cytotoxique se manifeste sur cellules de carcinome humain Kb ($IC_{50} = 14$ ng/ml) et cellules leucémiques P388 ($IC_{50} = 1$ ng/ml) et sur une lignée cellulaire à carcinome bronchopulmonaire NSCLC-N6¹⁶. Le lissoclimide a par la suite été identifié dans cette même ascidie¹⁷. De l'extrait cytotoxique de *Leptoclinides dubius*, six dérivés d'aminoacides dont le très rare L-enduracididine 7, ont été isolés et identifiés¹⁸. Les minalemines A-F 8-13 sont de nouveaux composés à guanidine isolés de *Didemnum rodrieguesi*. Les minalemines D – F sont les dérivés à l'acide sulfamique des minalemines A – C et constituent le premier exemple de la présence d'un tel groupe fonctionnel dans un organisme marin¹⁹.

La caledonine 14 est un peptide naturel bolaphile qui possède un nouveau β-aminoacide, un groupe cycloguanidine et un fort pouvoir complexant en liant les ions Zn^{++} et Cu^+ . Ce composé est

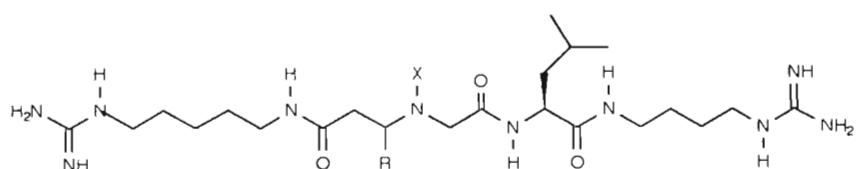
Métabolites isolés d'ascidies



6 Dichlorolissoclimide



Minalemine X R



8	A	H	C7H15
9	B	H	C8H17
10	C	H	C9H19
11	D	SO ₃ H	C7H15
12	E	SO ₃ H	C8H17
13	F	SO ₃ H	C9H19

biosynthétisé par un tunicier *Didemnum rodiguesi*²⁰. L'alcaloïde minoritaire produit par l'ascidie *Eudistoma fragum* est une tétrahydro β-carboline que l'on a dénommé woodinine **15**; le composé majoritaire correspond à la 5-bromo N,N-diméthylamino-éthyltryptamine **16** préalablement isolé d'une éponge du genre *Smenospongia*. Ces deux alcaloïdes manifestent une faible activité antibactérienne sur *Staphylococcus aureus* et *Escherischia coli*²¹. Trois autres β-carbolines ont été extraites d'*Eudistoma album*. Deux d'entre elles, l'eudistomine E déjà connue pour sa forte activité antivirale, et un nouveau composé, l'eudistalbine A **17**, manifestent une activité cytotoxique *in vitro* sur cellules cancéreuses Kb (ED₅₀ < 5 ng/ml et 3,2 µg/ml respectivement); le troisième composé, l'eudistalbine B **18**, est un nouveau produit naturel inactif²². De l'extrait chlorométhylénique cytotoxique de *Pseudodistoma arborescens*, quatre alcaloïdes indoliques bromés ont été purifiés, les arborescidines A – D **19-22**²³. Parmi ceux-ci, seul l'arborescidine D manifeste une légère activité sur cellule Kb *in vitro* (IC₅₀ = 3 µg/ml). La configuration absolue de l'arborescidine C a été déterminée par diffraction aux rayons X²⁴.

Ritterella rete est un des rares tuniciers récoltés en profondeur (300 m). L'étude de son extrait méthanolique cytotoxique a conduit à l'isolement de six nouveaux sesquiterpènes de type dendrolasine, quatre étant caractérisés par la présence d'une partie furanique **23-26** et les deux autres par un cycle γ-butyrolactone **27-28**²⁵.

4) ECHINODERMES

Les échinodermes sont un des plus anciens groupes du règne animal. Ils sont bien représentés dans le lagon néo-calédonien. Sur les pentes récifales des monts sous marins autour de la Nouvelle-Calédonie, les échinodermes, crinoïdes, oursins, étoiles de mer ou holothuries existent en abondance ; seules, quelques espèces ont été étudiées.

4 – 1) Crinoïdes



Gymnochirus richeri

Gymnochirus richeri est un crinoïde « fossile vivant » qui a été récolté par dragage à 520 m de profondeur. Il contient 5 nouveaux pigments violets : des phénanthropérylenequinone bromés appelés gymnochromes A, B, C, D **29-32** et isogymnochrome D **33** dont les trois derniers sont sulfatés²⁶. Sa composition en stérol a aussi été déterminée²⁷. L'activité antivirale *in vitro* sur le virus de la dengue des gymnochromes B et D et de l'isogymnochrome D a été observée ; la présence de sulfate sur les deux derniers composés peut être une explication de leur plus forte activité (RF₅₀ % < 1 µg/ml)²⁸.

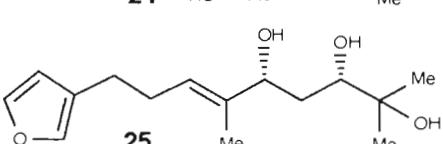
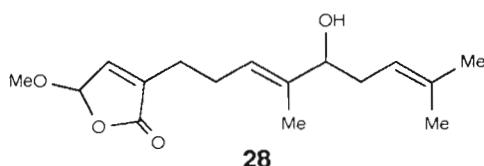
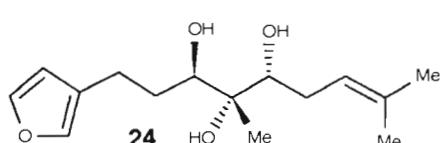
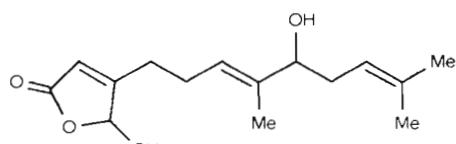
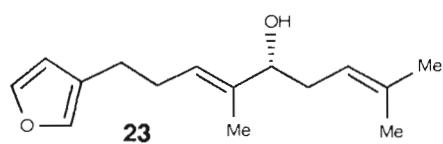
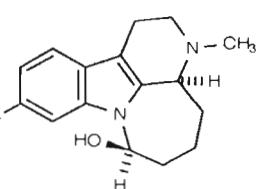
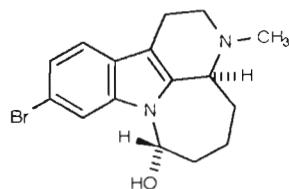
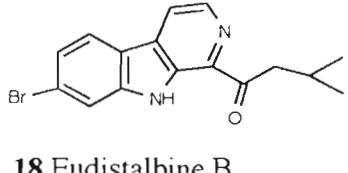
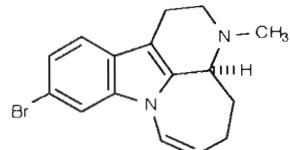
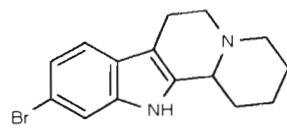
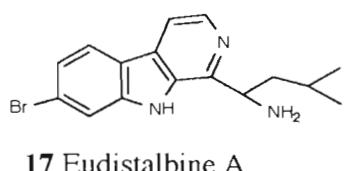
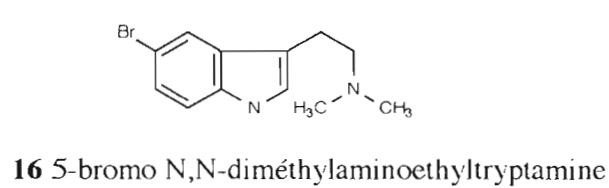
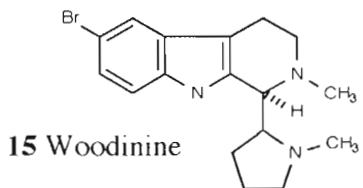
4 – 2) Étoiles de mer



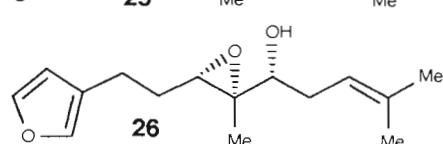
Protoreaster nodosus

Les étoiles de mer sont bien connues pour leur composition en saponines stéroidiques et en stérols hautement hydroxylés. Le lagon calédonien étant très riche en étoiles de mer, un inventaire de ces composés a été effectué. Lors de ce travail, quelques alcaloïdes cytotoxiques ont aussi été découverts.

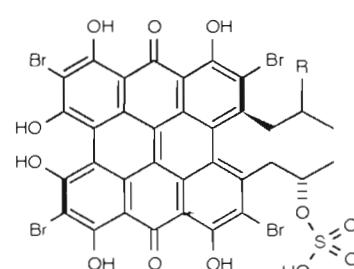
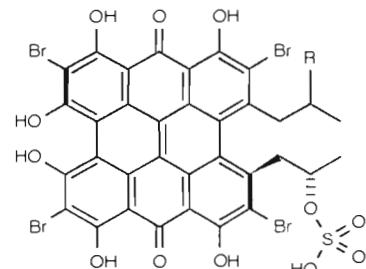
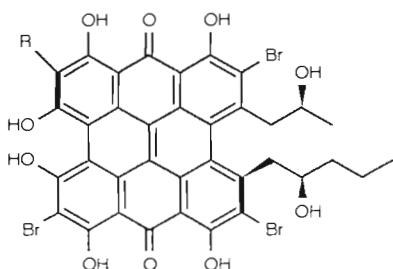
Métabolites isolés d'ascidies (suite)



Sesquiterpènes type dendrolasine



Métabolites isolés de crinoides



4 – 2 – 1) Étoiles du lagon

La composition en stérols polyhydroxylés a été étudiée chez *Protureaster nodosus* **34-39**^{29, 30} et *Luidia maculata* **40-42**³¹. Sept nouveaux stérols hautement hydroxylés **43-49** parmi lesquels quatre ont un squelette 27-norcholestane ont été identifiés dans *Archaster typicus*³². Un groupe de 3 β ,21-dihydroxystéroïdes sulfatés **50-55** a été mis en évidence dans l'étoile de mer *Euretaster insignis*³³. Deux nouveaux stérols polyhydroxylés **56-57** ont été extraits de *Halityle regularis*³⁴ et deux autres **58-59** de *Gomophia watsoni*³⁵.

De nouveaux glycosides stéroidiques ont été isolés de *Halityle regularis* **60-67**³⁴, de deux étoiles du genre *Nardoa* (*N. novaecaledonia* et *N. gomophia*)³⁶, de *Gomophia watsoni* **68-69**³⁵, de *Poraster superbus* **70-72**³⁷, de *Thromidia catalai* **73**³⁸ et de *Choriaster granulatus* **74-75**³⁹. Une nouvelle classe de glycoside stéroidique cyclique : le luzonicoside **76** a été isolée de *Echinaster luzonicus*⁴⁰. Un glycoside stéroidique cytotoxique, le nodososide **77** a été caractérisé dans *Protureaster nodosus*⁴¹, *Acanthaster planci* et *Linckia laevigata*⁴². Par la suite, l'isonodososide **78** et son dérivé 5-déoxy **79** ont été identifiés dans *Acanthaster planci*⁴³. Puis son isomère le 6-épinodososide **80** a été isolé de *Pentaceraster alveolatus*⁴⁴. Neuf nouveaux glycosides stéroidiques cytotoxiques nommés monilosides A – I **81-89** ont été mis en évidence dans un extrait acétonique de *Fromia monilis*. Quatre d'entre eux sont des mono-glycosides, deux des di- et trois des tri-glycosides ; c'est la première fois que des tri-glycosides de stéroïdes polyhydroxylés sont isolés d'étoiles de mer⁴⁵.

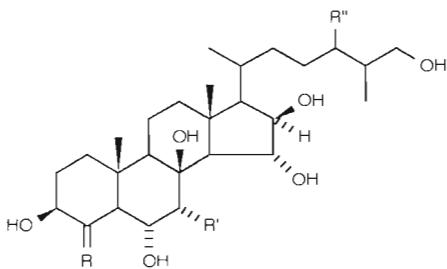
Les compositions en glycosides stéroidiques sulfatés de *Luidia maculata*⁴⁶ et de *Linckia laevigata* **90**⁴⁷ ont été déterminées. De nouvelles astérosaponines sulfatées, le protoréastéroïde **91** dans *Protureaster nodosus* et *Pentaceraster alveolatus*⁴⁸ et un 22,23-époxystéroïde glycoside sulfaté **92** dans *Halityle regularis*⁴⁹ ont été découvertes.

Des alcaloïdes à guanidine hautement cytotoxiques ont été isolés de deux étoiles *Fromia monilis* et *Celerina effernani*. Ils ont été nommés crambescidine 800 **93**, ptilomycaline A **94**, celeromycaline **95** et fromiamycaline **96**. Ce type de composé est typique des métabolites d'éponge et n'avait encore jamais été trouvé dans les étoiles de mer⁵⁰.

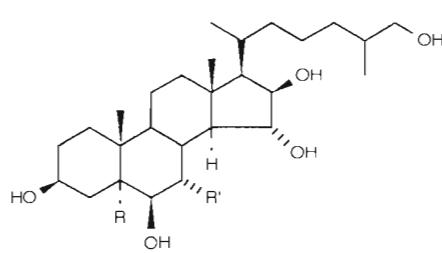
4 – 2 – 2) Étoiles profondes

L'étoile de mer profonde du genre *Rosaster* (récoltée à 400 m) contient trois nouveaux stérols polyhydroxylés **97-99** dont l'un le (25S)-5 α -cholestane-3 β ,4 β ,6 β ,7 α ,8,15 α ,16 β ,26-octol manifeste une activité antifongique⁵¹. Autre étoile profonde collectée à 530 m, *Tremaster novaecaledonae* produit trois stéroides polyhydroxylés nommés tremasterol A – C **100-102** et dont l'un à la particularité d'avoir une fonction phosphate⁵². Par la suite, neuf autres constituants stéroidiques **103-111** dont un est relié au tremasterol avec la même fonction 6-O-phosphate, ont été isolés de cette étoile⁵³. Un nouveau groupe de trois polyhydroxystéroïdes nommés carolisterols A – C **112-114** a été identifié dans *Stylocaster caroli*, une éponge récoltée à 2000 m de profondeur⁵⁴. Par la suite, dix autres polyhydroxystéroïdes **115-124** ont été identifiés dans cette étoile^{55, 56}.

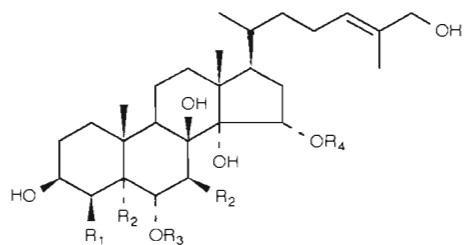
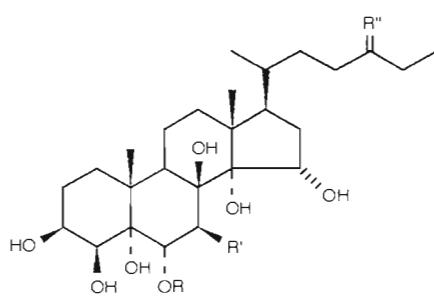
Stéroides isolés d'étoiles de mer



- 34**: R = R' = OH R'' = H
35: R = H R' = OH R'' = H
36: R = H R' = H R'' = H
37: R = R' = H R'' = H
38: R = H R' = H R'' = Me
39: R = OH R' = H R'' = Me

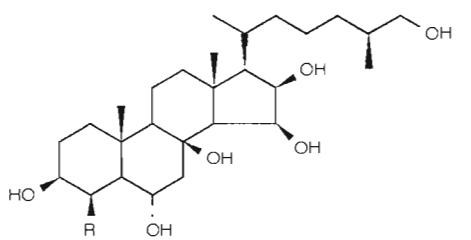


- 40**: R = OH, R' = H
41: R = H, R' = OH
42: R = R' = OH

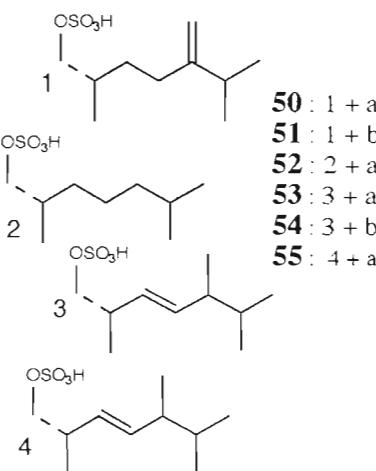
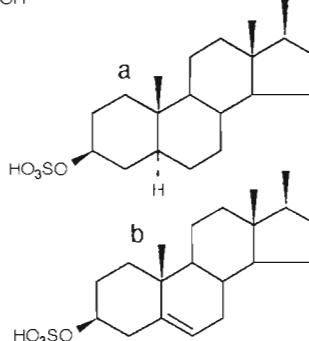


- 47**: R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = SO₃Na
48: R₁ = OH, R₂ = R₃ = H, R₄ = SO₃Na
49: R₁ = R₂ = OH, R₃ = SO₃Na, R₄ = H

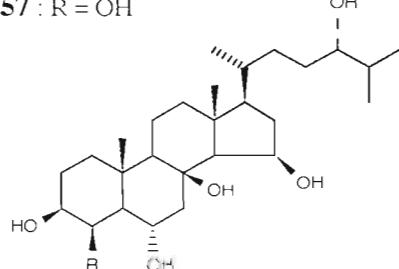
- 43**: R = H, R' = OH, R'' =
44: R = SO₃Na, R' = OH, R'' =
45: R = H, R' = H, R'' =
46: R = H, R' = H, R'' = O



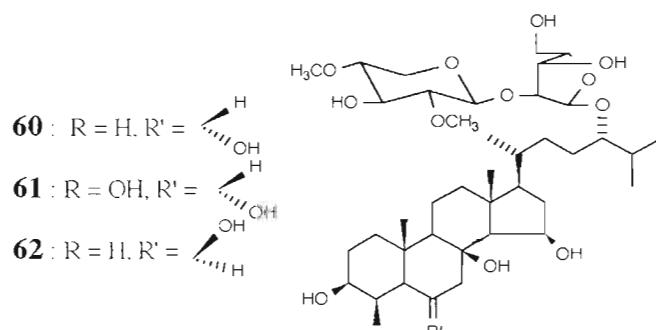
- 56**: R = H
57: R = OH



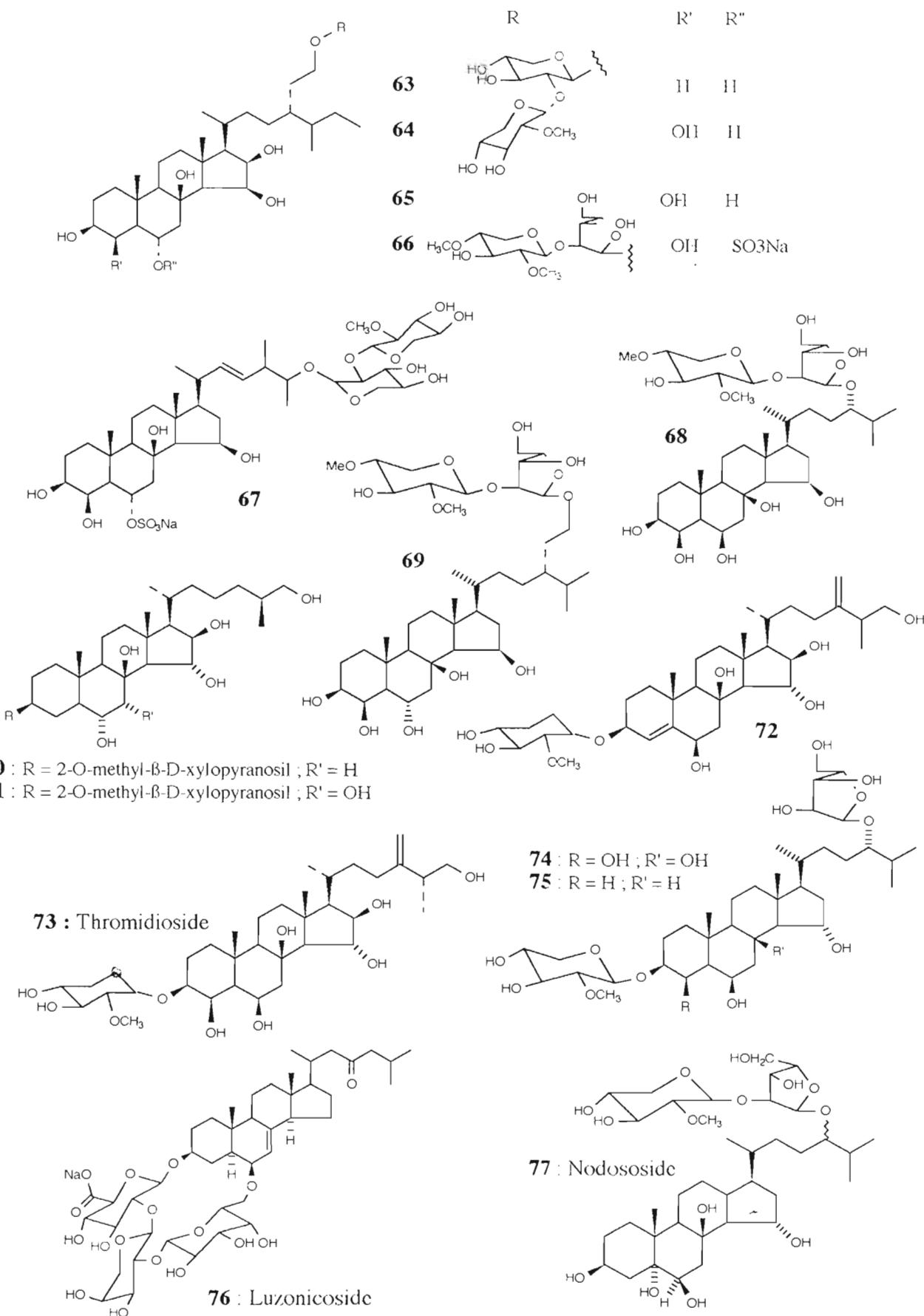
- 50**: 1 + a
51: 1 + b
52: 2 + a
53: 3 + a
54: 3 + b
55: 4 + a



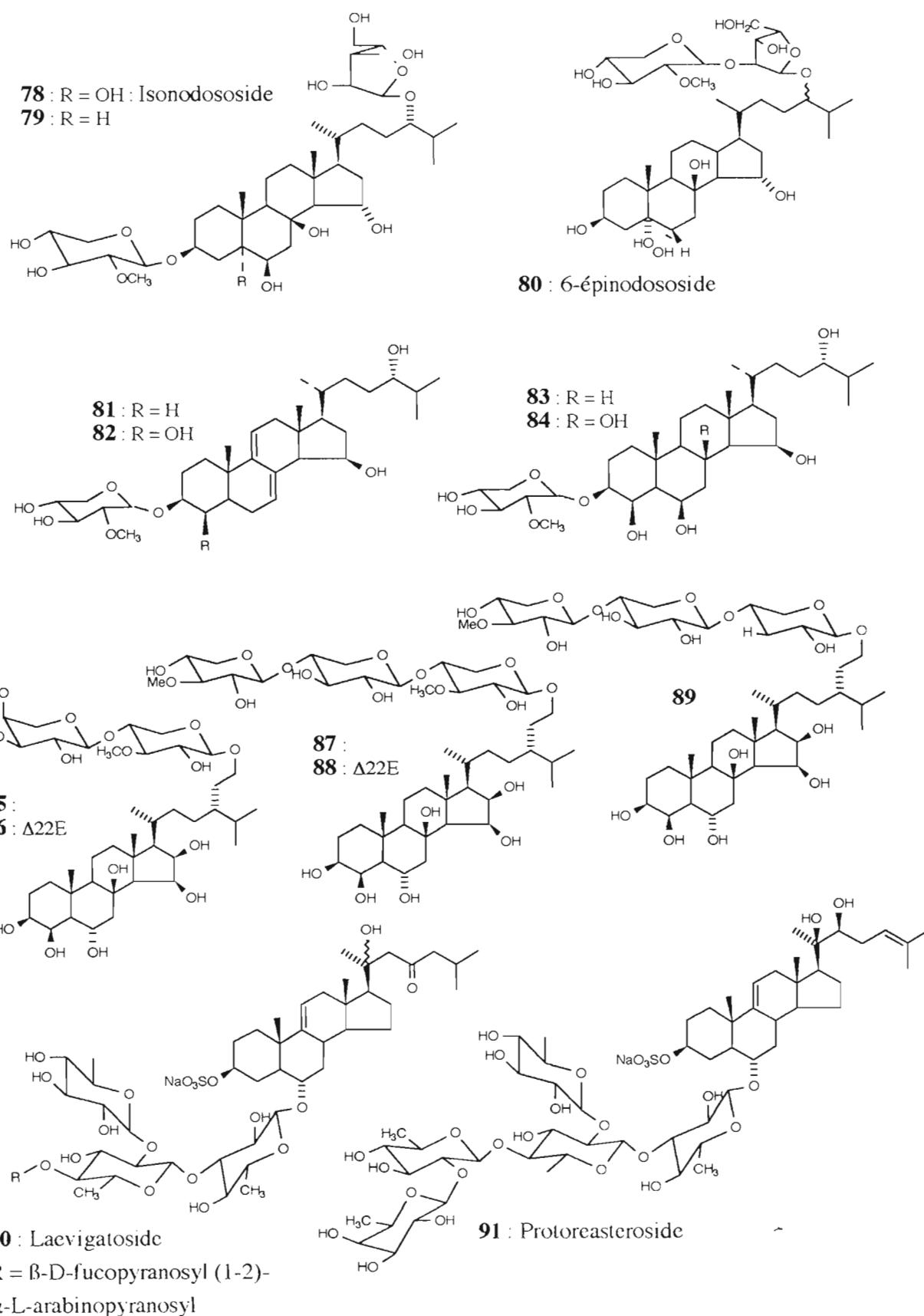
- 58**: R = H
59: R = OH



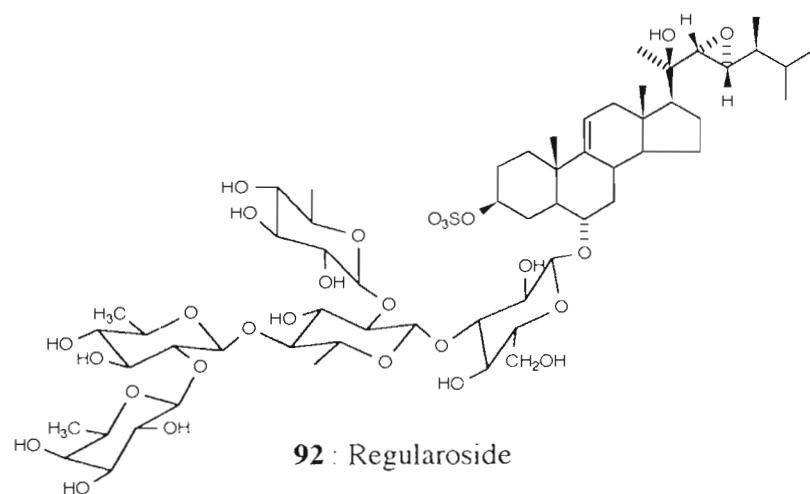
Stéroides isolés d'étoiles de mer (suite)



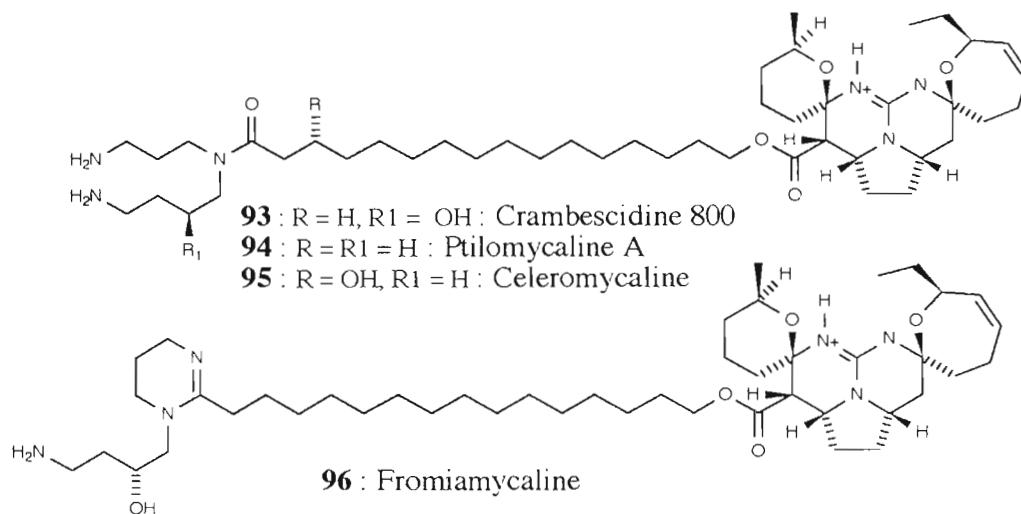
Stéroides isolés d'étoiles de mer (suite)



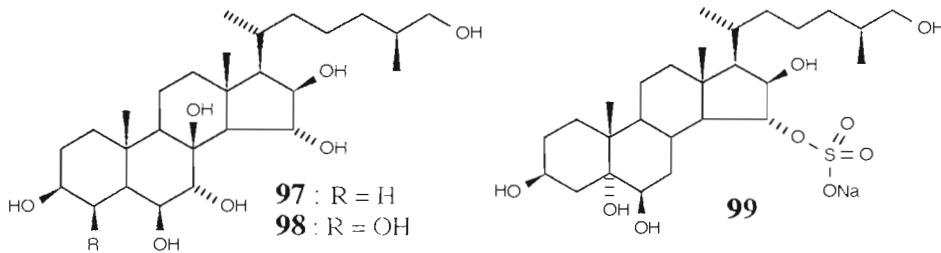
Stéroides isolés d'étoiles de mer (suite)



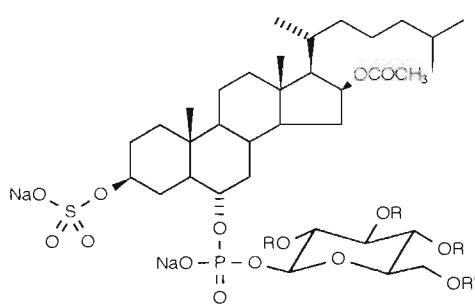
Autres métabolites isolés d'étoiles de mer



Stéroides d'étoiles de mer profondes



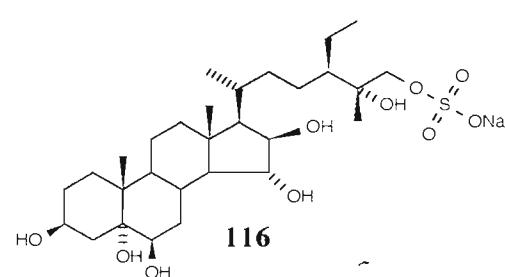
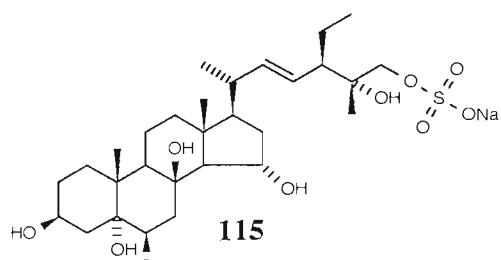
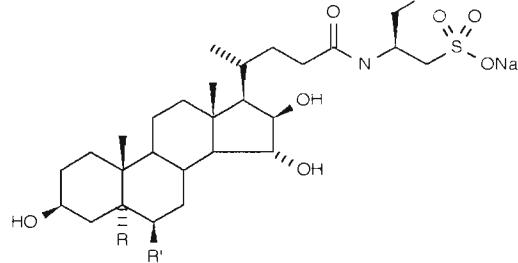
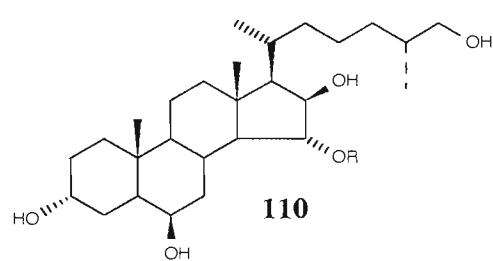
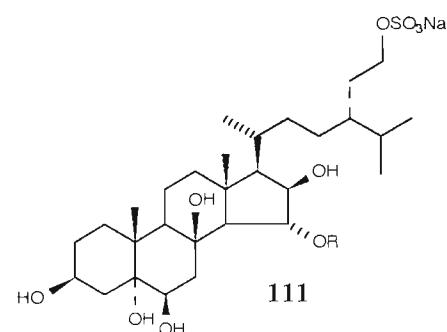
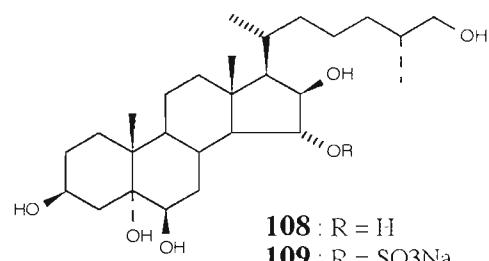
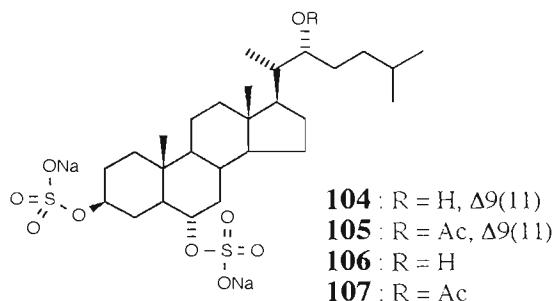
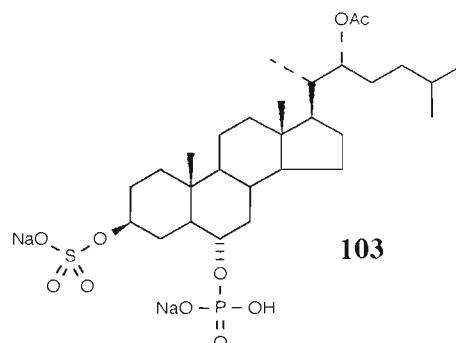
Stéroides d'étoiles de mer profondes (suite)



100 : R = R' = H

101 : R = R' = Ac

102 : R = H ; R' = Ac



4 – 3) Holothuries

Les holothuries contiennent aussi des saponines mais l'aglycone est un terpène et non pas un stérol comme dans les étoiles de mer.



Actinopyga flammea

Les organes de Cuvier de l'holothurie *Bohadshia vitiensis* ont fourni, après extraction et hydrolyse acide, quatre sapogénines dont l'une a une structure nouvelle proche de la seychellogénine **125**⁵⁷. Une holothurie très ichthyotoxique, *Actinopyga flammea*, à l'origine d'une très forte intoxication à l'aquarium de nouméa, a permis la description de quatre nouvelles saponines **126-129** parmi les neuf isolées⁵⁸. Le principal composant glycosidique de *Neothysonidium magnum* est une saponine triterpénique sulfatée, le neothysonidioside **130**⁵⁹.

5) CNIDAIRES

En général, les cnidaires et en particulier les octocoralliaires, sont de grands producteurs de composés terpéniques. Les alcyonaires étudiés ont confirmé cette règle ; par contre des molécules plus originales ont été isolés des gorgones et des pennatulaires.

5 – 1) Alcyonaires



Xenia sp.

La havannahine **131** et la désoxyhavannahine **132**, deux nouveaux diterpènes, ont été caractérisées par RMN et diffraction aux rayons X dans un corail mou *Xenia membranacea*⁶⁰. Par la suite, on a isolé de cet organisme deux autres stéréoisomères 11,19 de la havannahine **133-134**⁶¹, quatre diterpènes appelés havannachlorhydrines **135-138**⁶², et vingt et un nouveaux diterpènes de type xeniane **139-154**⁶³. La structure d'un métabolite **155** isolé de *Xenia garciae* a été établie par diffraction aux rayons X comme ayant la configuration opposée en C7 à la havannahine. Ce xenicane diterpène inhibe la croissance de l'algue *Ceramium codii*, organisme benthique commun dans le processus de « fouling »⁶⁴.

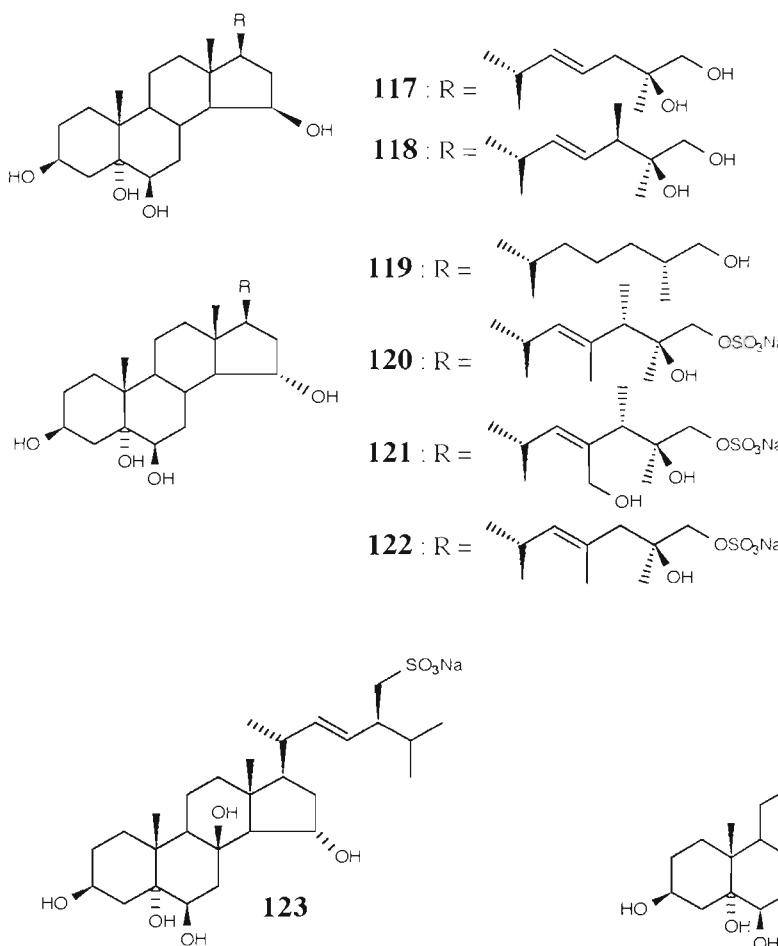
5 – 2) Gorgones



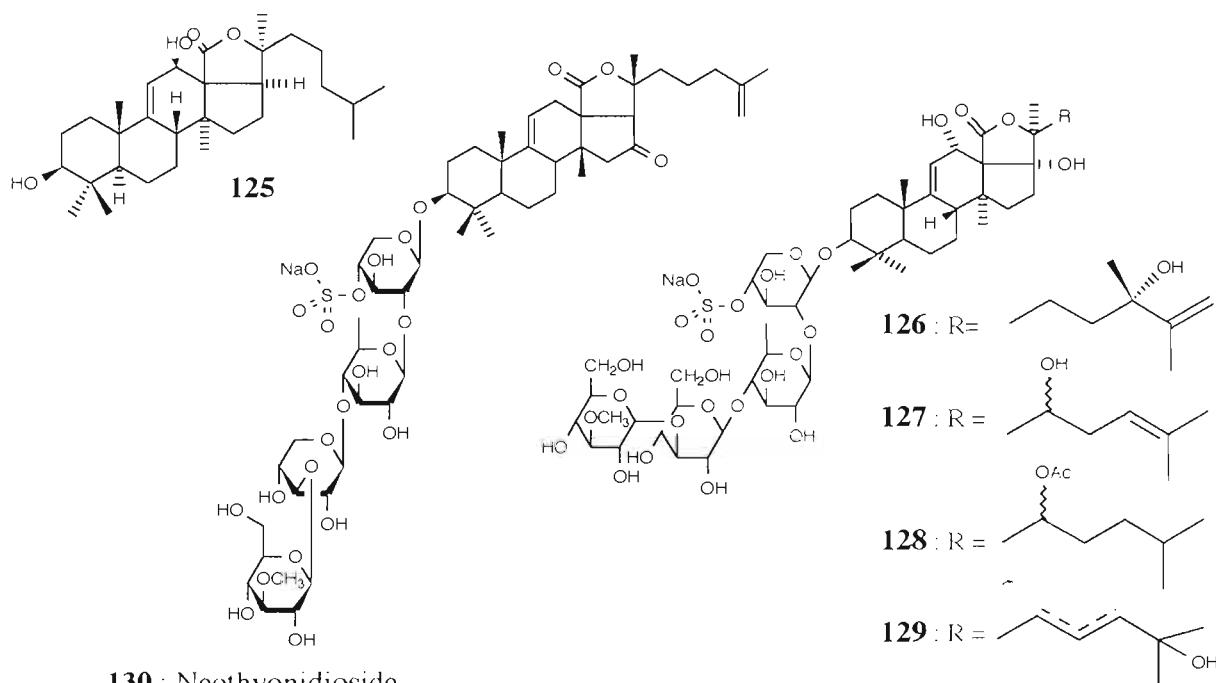
Melithaea cf *stormii*

Deux nouveaux alcaloïdes indoloquinolizidiniques, les villogorgines A **156** et B **157**, ont été isolés parallèlement à la caféine, la tryptamine, la Nb-méthyltryptamine et une 1,2,3,4-tétrahydrocarboline à partir de la gorgone *Villogorgia rubra*⁶⁵. La villogorgine A manifeste une activité antagoniste à l'acetylcholine. Un nouveau peptide inhibiteur d'élastase a été caractérisé dans un extrait hydrométhanolique acide de *Melithaea* cf *stormii*⁶⁶. La gorgone *Ctenocella* sp. produit un stérol **158** cytotoxique sur cellules Kb ($IC_{50} = 0,23 \mu\text{g/ml}$) et sur cellules NSCLC-N6 ($IC_{50} = 2,9 \mu\text{g/ml}$)⁶⁷.

Stéroides d'étoiles de mer profondes (suite)

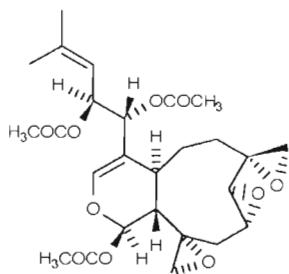


Stéroides isolés d'holothuries

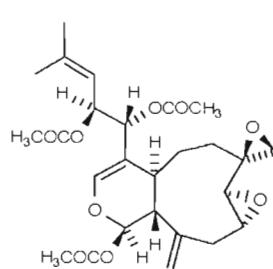


130 : Neothyonidioside

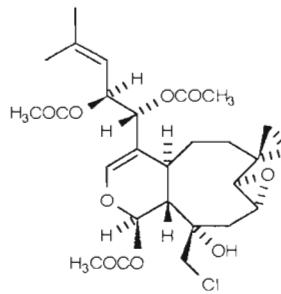
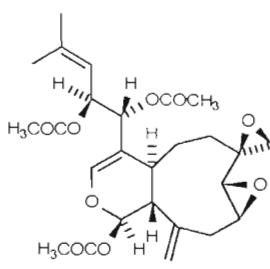
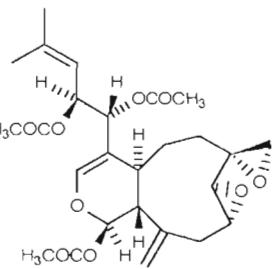
Métabolites isolés d'alcyonaires



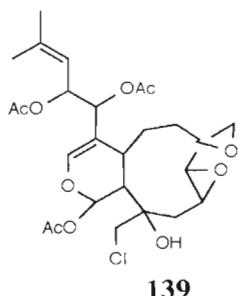
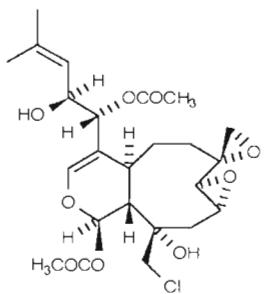
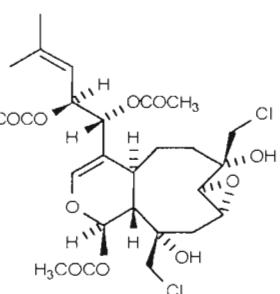
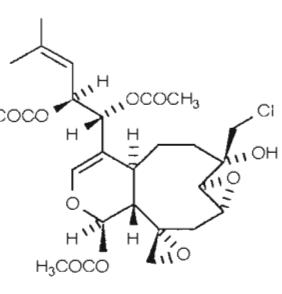
131 : Havannahine



132, 133, 134 : Desoxyhavannahine



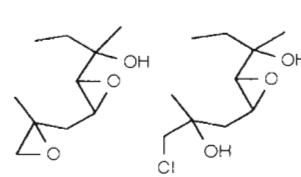
135, 136, 137, 138 : Havannachlorhydrine



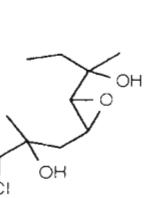
139



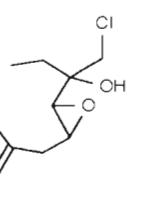
140



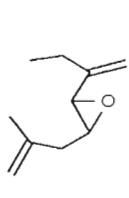
141



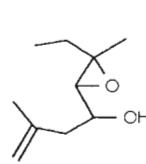
142



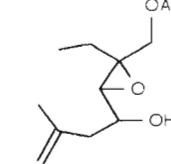
143



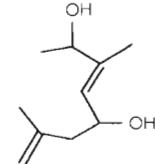
144



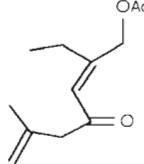
145



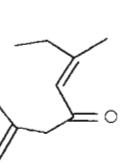
146



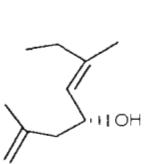
147



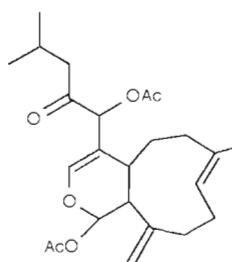
148



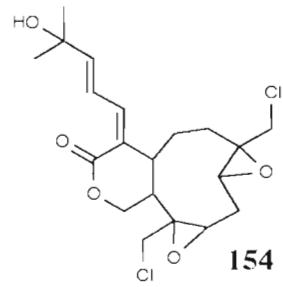
149



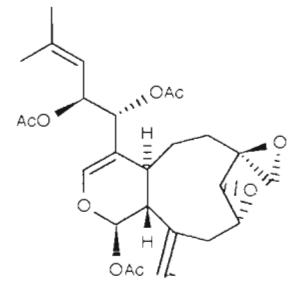
150



151 : R = OH
152 : R = OMe
153 : R = H



154



155

5 – 3) Pennatulaires



Lituaria australasiae

Trois nouveaux diterpènes reliés au stylatulide et à la briareine A ont été isolés d'un pennatulaire du lagon, *Pteroides laboutei*; il s'agit de la pteroidine **159**, de la 12-O-déacétyl, 12-O-benzoyl pteroidine **160** et du labouteine **161**⁶⁸. Du même type, le cavernuline **162**, le 14-O-déacétyl, 14-O-propionyl cavernuline **163** et le cavernulinine **164** ont été identifiés dans un autre pennatulaire *Cavernulina grandiflora*⁶⁹.

Une nouvelle classe de macrocycliques lactones, les lituarines A **165**, B **166** et C **167**, a été identifiée dans un pennatulaire *Lituaria australasiae*. Ces substances manifestent des activités antifongiques sur champignons phytopathogènes et cytotoxique (IC_{50} de 1 à 6 $10^{-3} \mu\text{g/ml}$)⁷⁰.

6) SPONGIAIRES

Les éponges forment sans conteste le groupe le mieux étudié en Nouvelle-Calédonie, que ce soit dans le lagon ou dans la zone bathyale. Deux raisons à cela : ce groupe d'invertébré est bien connu pour sa diversité chimique et ainsi pour sa bioactivité variée et c'est, avec celui des échinodermes, un des groupes les mieux représentés dans les eaux profondes sur les pentes récifales des monts sous-marins.

6 – 1) Éponges du lagon

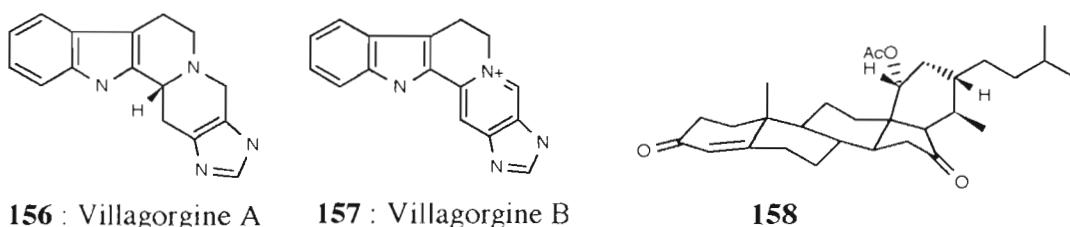


Cymbastela cantharella

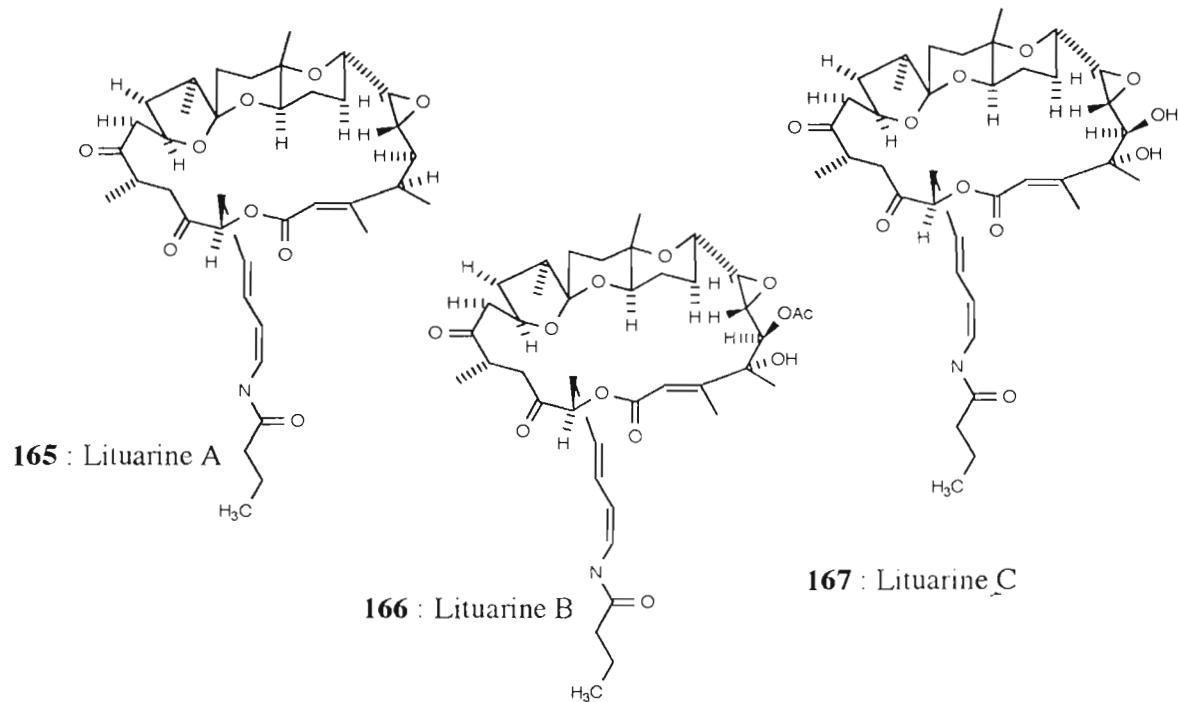
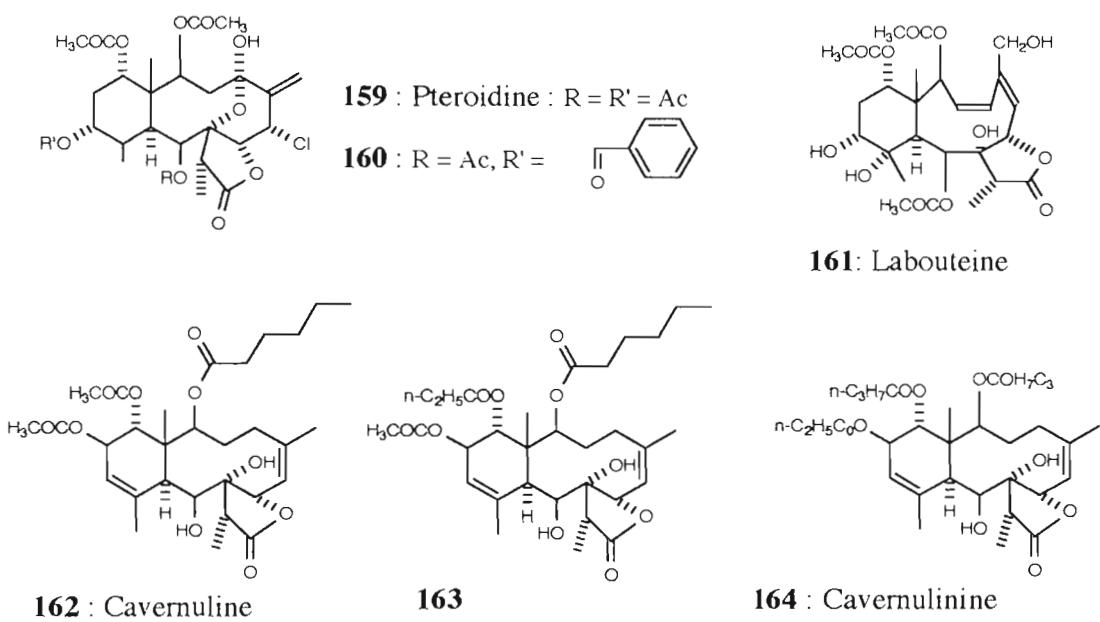
Parmi la grande variété de substances chimiques connues pour être des métabolites secondaires des éponges, de nombreux composés azotés ont été identifiés dans les organismes du lagon. L'éponge *Pseudadaxinysa cantharella* fut à l'origine d'un grand espoir de découverte d'un nouveau médicament dans le domaine du cancer avec la girolline **168**, substance antitumorale active sur la leucémie P388 *in vitro* et *in vivo*^{71, 72}. Malheureusement, l'étude de son activité fut arrêtée en clinique au stade II pour cause d'effets secondaires trop prononcés. La configuration absolue de cette molécule a été établie par diffraction des rayons X⁷³ et sa synthèse chimique totale a été réalisée⁷⁴. Quatorze autres composés non stéroïliques furent identifiés à partir de cette éponge ; parmi eux, neuf dont quatre originaux **169-172**, sont des dérivés pyrroliques bromés ou non, trois des dérivés pentabromés, un la taurine, et un dernier de structure encore inconnue⁷⁵. La pyraxinine **173**, un nouveau composé nitrogéné, a aussi été décrit comme métabolite de cette éponge dont la nouvelle appellation est maintenant *Cymbastela cantharella*⁷⁶.

A coté de trois xetospongines déjà connues, on a isolé deux alcaloïdes nouveaux, le déméthylxetosponge B **174** et un dérivé tétrahydrocarboline **175**, d'une éponge du genre *Xetospongia*⁷⁷. Les trois macrocycles montrent une activité cytotoxique sur cellules Kb mais ne manifestent pas d'activité *in vivo* contre la leucémie P388. Ces composés agissent sur le récepteur de la somatostatine ($IC_{50} = 12 \mu\text{M}$ [$K_i = 13,4 \mu\text{M}$])⁷⁸. Une série de nouveaux alcaloïdes type naamidine **176-180**, a été découverte dans une éponge calcaire du genre *Leucetta*. Le premier exemple de complexe métallique

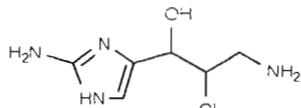
Métabolites isolés de gorgones



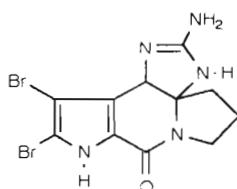
Métabolites isolés de pennatulaires



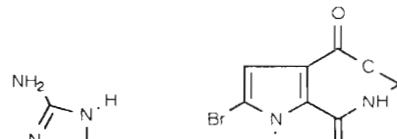
Métabolites isolés de spongiaires



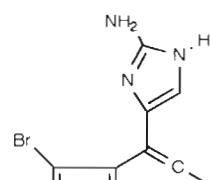
168 : Giroline



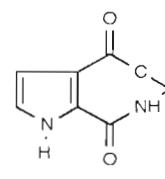
169 : Dibromocantharelline



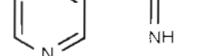
171



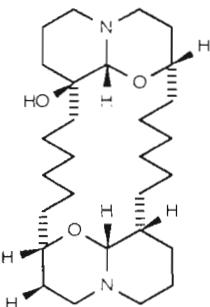
170 : Odiline



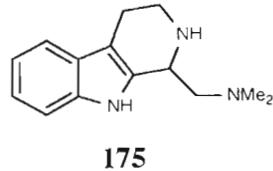
172



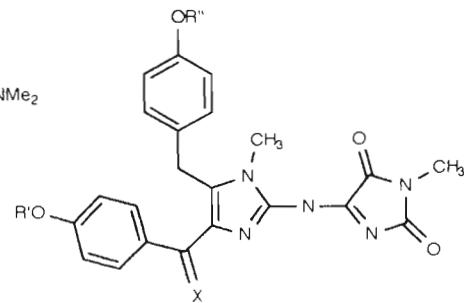
173 : Pyraxinine



174 : Demethylketospongeine B



175



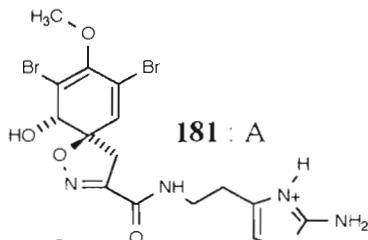
176 : R' = Me ; R'' = H ; X = H,OH

177 : R' = R'' = Me ; X = H,OH

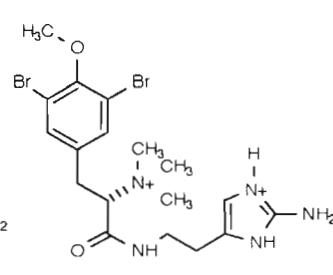
178 : R' = Me ; R'' = H ; X = H, MeO

179 : R' = R'' = Me ; X = H,MeO

180 : R' = R'' = Me ; X = O

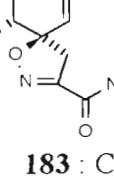


181 : A

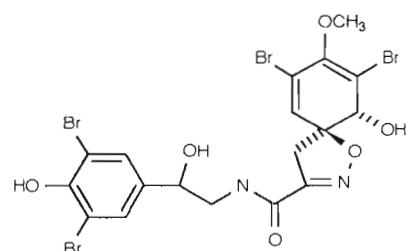


182 : B

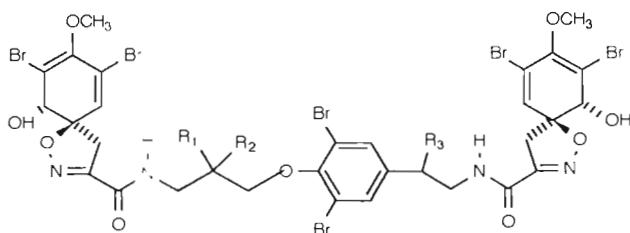
Pseudoceratinines



183 : C



184 : Hemifistularine-3



185 : R1 = OH ; R2 = R3 = H

186 : R1 = R2 = O ; R3 = H

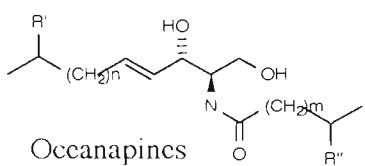
d'origine marine avec le zinc est ainsi reporté⁷⁹. Deux spécimens de *Pseudoceratina verrucosa* récoltés sur des côtes d'îles éloignées de la Nouvelle-Calédonie ont donné trois alcaloïdes nouveaux de type bromotyrosine. Les pseudoceratinines A **181** et B **182** ont été isolées du spécimen des îles Chesterfield tandis que l'extraction de celui de l'île Walpole, a donné les pseudoceratinines B et C **183**. Parallèlement, dans les deux échantillons, les alcaloïdes déjà connus, aplysamine-1, aplysamine-2, purealine et purealidines A et B ont été inventoriés⁸⁰. L'hémifistularine 3 **184** contenu dans une éponge du genre *Verongia* correspond à la moitié droite de la fistularine 3 ou de l'oxofistularine 3, également produit par cette éponge. A partir de ce dernier composé, il est possible d'obtenir l'hémifistularine 3 par dégradation basique. La question se pose de savoir si ce composé est un peptide dégradé biogénétiquement ou s'il s'agit plutôt d'un précurseur biogénétique élaboré. Deux autres nouveaux dérivés ont aussi été isolés, le 19-déoxyfistularine **185** et le 19-déoxy-11-oxofistularine **186**⁸¹.

Des composés possédant des fonctions amides ont aussi été découverts. L'Haposcleride *Oceanapia* cf. *tenuis* contient une série de céramides, les oceanapines A – F **187-192**, qui sont uniques car branchées à la fois sur des sphingosines et des acides gras⁸². *Leucascandra caveolata*, éponge calcaire de la côte est, produit le premier métabolite puissamment bioactif de ce groupe. Ce nouveau type de macrolide, leucascandrolide A **193**, est fortement antifongique sur les champignons phytopathogènes et sur levure pathogène pour l'homme et cytotoxique sur cellules Kb ($IC_{50} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) et sur P388 ($IC_{50} = 0,25 \mu\text{g/ml}$)⁸³. D'une éponge Lithistide du genre *Callipelta*, un glycoside macrolide cytotoxique d'un nouveau type, le callipeltoside A **194**, a été purifié. Il manifeste une activité modérée sur cellules NSCLC-N6 et P388 mais agit de manière particulière en bloquant la prolifération cellulaire *in vitro* au niveau de la phase G1 ou par inhibition de l'enzyme, ou encore en induisant la différenciation cellulaire terminale⁸⁴. Par la suite, les callipeltosides B et C ont été purifiés ; ils ont le même macrolide mais diffèrent par leur partie sucre⁸⁵. Les bengamides A **195** et B **196** et cinq nouveaux dérivés d'acides aminés **197-201** reliés à ces deux composés ont été isolés de *Jaspis carteri*⁸⁶.

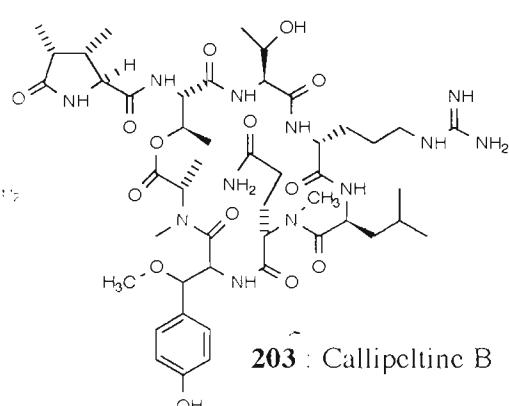
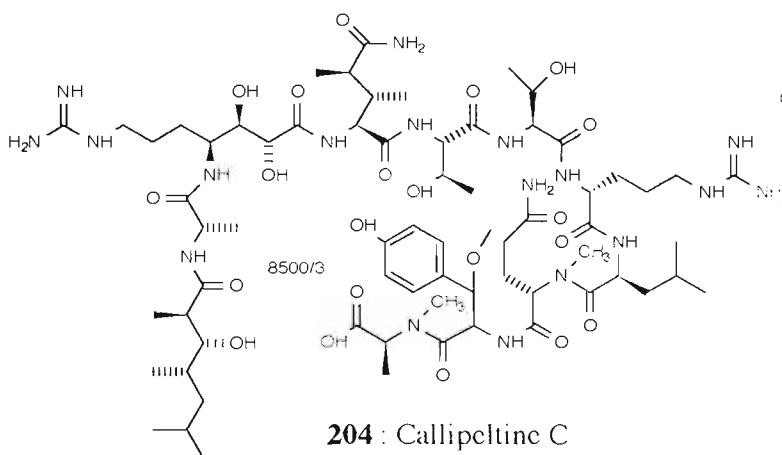
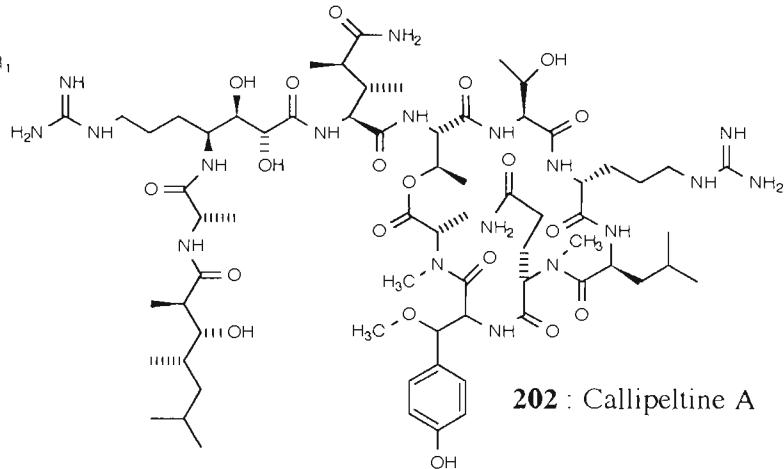
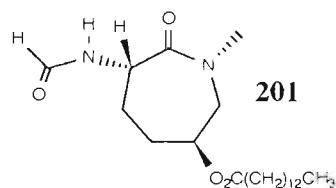
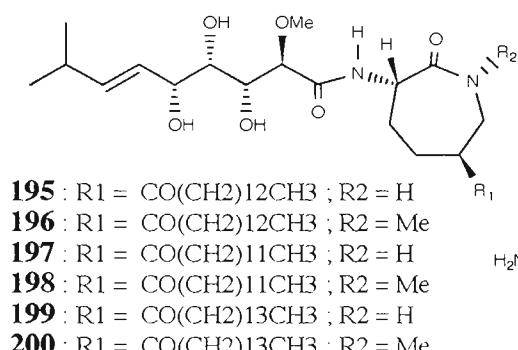
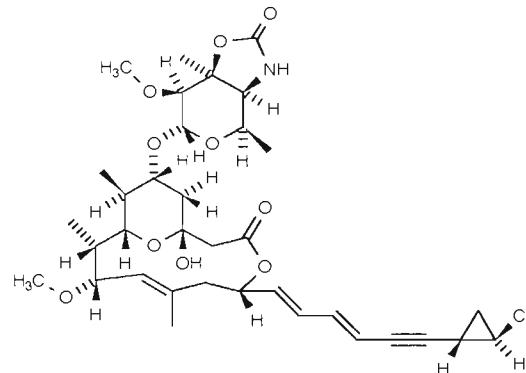
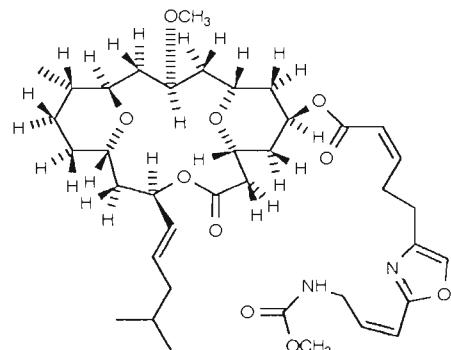
La callipeltine A **202** est un depsipeptide cyclique qui a été isolé de l'éponge *Callipelta* sp. Ce composé est actif sur *Candida albicans* (30 mm d'inhibition pour 100 µg sur un disque de 6 mm) et manifeste une activité antivirale sur HIV ($CD_{50} = 0,29 \mu\text{g/ml}$ et $ED_{50} = 0,01 \mu\text{g/ml}$; référence : AZT, $CD_{50} = 50 \mu\text{M}$ et $ED_{50} = 30\text{nM}$)⁸⁷. Par la suite, deux autres callipeltines, B **203** et C **204**, ont été découvertes, la C étant acyclique. L'importance du macrocycle dans la cytotoxicité est suggérée par la plus forte activité des callipeltines A et B par rapport à la C. Les callipeltines B et C sont par contre inactives sur HIV⁸⁸.

Des terpènes ont été également isolés. La stylotelline **205**, nouveau sesquiterpène isocyanide, a été extraite d'une éponge du genre *Stylotella*⁸⁹. Trois nouveaux sesterterpènes proches des manoalides, les faciospongides A – C **206-207**, ont été identifiés dans une Thorectide du genre *Faciospongia*. Malheureusement, étant donné le faible taux en faciospongides de cette éponge, leur activité antiinflammatoire préalablement mise en évidence dans les manoalides, n'a pu être étudiée⁹⁰. L'extrait méthanolique d'une Dictyoceratide *Hyrtios erecta* contient un nouveau tétracarbocyclique sesterterpène nommé 12-épi-heteronemine **208**⁹¹. Du même genre, *Hyrtios* sp., deux autres sesterterpènes de la famille des manoalides, le nouveau thorectolide **209** et le thorectolide monoacétate **210**, ont été isolés. Le premier est plus cytotoxique que le second alors que seul le thorectolide est actif à la fois sur le nucleocapside de l'HIV1 et l'intégrase à 10 et 20 ppm respectivement⁹². De la même éponge, un nouveau dimère rouge de la puitehenone, la dipuitehedione **211**, a été isolé et son activité cytotoxique a été estimée sur cellules Kb ($IC_{50} = 3 \mu\text{g/ml}$)⁹³. Six sesquiterpènes drimanes, dont cinq nouveaux **212-216**, ont été extraits de *Dysidea fusca*⁹⁴. L'éponge Dictyoceratide *Petrosaspongia nigra* renferme huit sesterterpènes nouveaux, les petrosaspongiolides C-J **217-224**, et deux nor-sesterterpènes nouveaux, les petrosaspongiolides K et L **225-226**, qui manifestent des activités cytotoxiques modérées sur les cellules

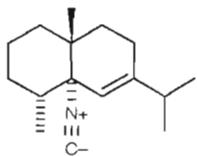
Métabolites isolés de spongiaires (suite)



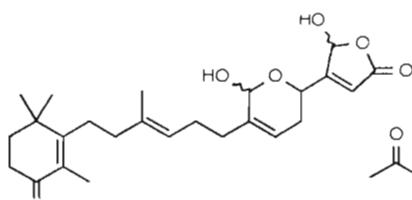
- 187** : A : n = 9 ; m = 19 ; R' = H ; R'' = Me
188 : B : n = 9 ; m = 19 ; R' = R'' = Me
189 : C : n = 9 ; m = 20 ; R' = Me ; R'' = H
190 : D : n = 10 ; m = 19 ; R' = R'' = Me
191 : E : n = 10 ; m = 19 ; R' = Et ; R'' = H
192 : F : n = 10 ; m = 19 ; R' = Et ; R'' = Me



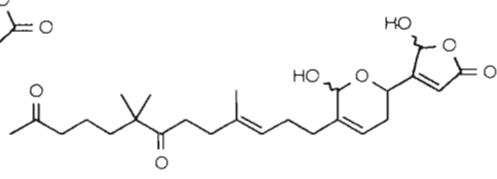
Métabolites isolés de spongiaires (suite)



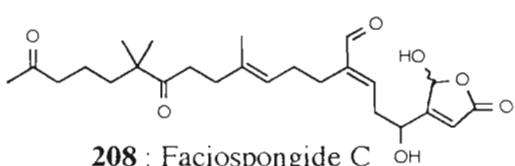
205 : Stylostelline



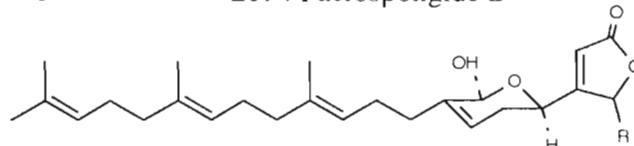
206 : Faciospongide A



207 : Faciospongide B

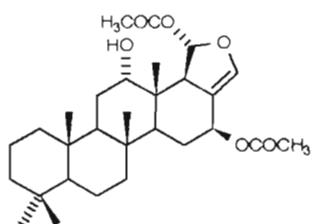


208 : Faciospongide C

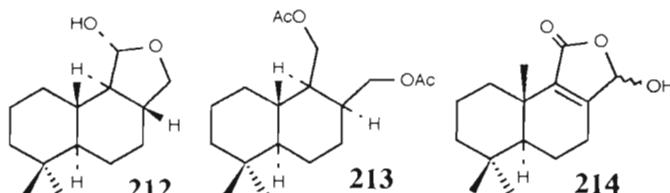


209 : R = OH : Thorectolide

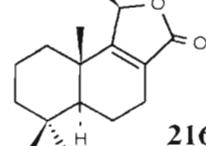
210 : R = OCOMe : Thorectolide acetate



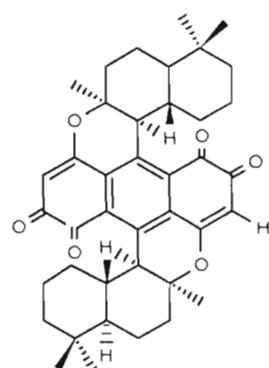
208 : 12-epi-heteronemine



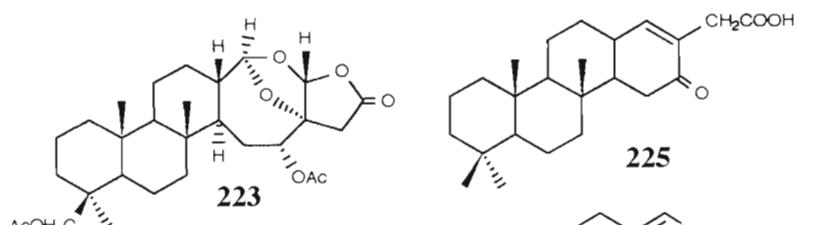
215



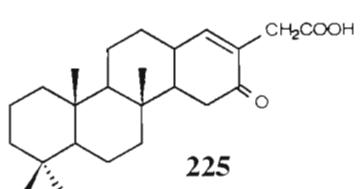
216



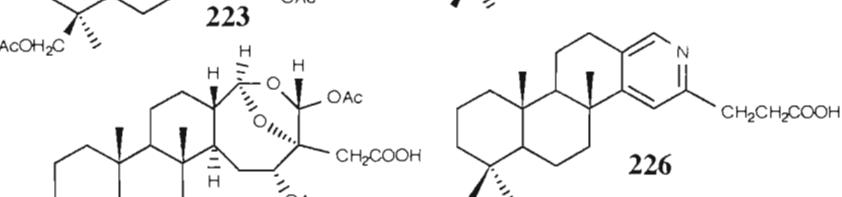
211 : Dipuuphedione



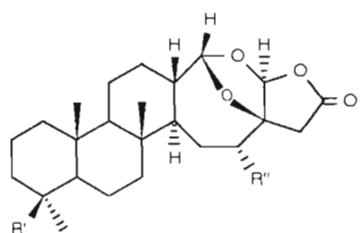
224



225



226



217 : R' = CH₂OAc ; R'' = OAc

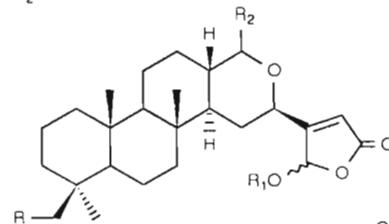
218 : R' = CH₂OH ; R'' = OAc

219 : R' = CHO ; R'' = OAc

220 : R' = COOH ; R'' = OAc

221 : R' = CH₂OH ; R'' = OH

222 : R' = COOH ; R'' = OH

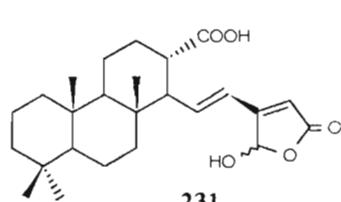


227 : R = R₁ = H ; R₂ = OAc

228 : R = OAc ; R₁ = H ; R₂ = OAc

229 : R = R₁ = H ; R₂ = OH

230 : R = OAc ; R₁ = H ; R₂ = OH



231

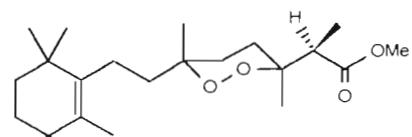
NSCLC-N6⁹⁵. Par la suite, les petrosaspongiolides M-R **227-231** ont été isolées; ils inhibent tous différentes préparations de phospholipases A₂ (PLA₂) par un blocage irréversible de ces enzymes avec des valeurs d'IC₅₀ de l'ordre de la micromole. Le plus puissant de ces composés, le petrosaspongiolide M, (IC₅₀ de 1,6 et 0,6 μM pour les enzymes PLA₂ synoviales humaines et de venin d'abeille) est légèrement plus actif que le manoalide (IC₅₀ de 3,9 et 7,5 μM) sous certaines conditions expérimentales⁹⁶. Une série d'épodioxy-terpènes **232-239** possédant une activité cytotoxique sur des lignées cellulaires de tumeur humaine a été découverte dans une Hadromeride *Diacarnus levii*⁹⁷. Ces composés, et en particulier le méthyl 3-épinuapapuanoate **233**, sont actifs sur une souche résistante à la chloroquine du parasite de la malaria, *Plasmodium falciparum*⁹⁸.

Enfin on a pu identifier des stéroïdes et des lipides. Onze stérols, de type hydroxyméthyl-3β nor-A cholestane **240-250**, ont été séparés à partir d'un extrait de *Pseudadaxinyssa cantharella*⁹⁹. Les compositions en stérol de l'éponge *Cinachyrella* aff. *schulzei* ainsi que de deux autres éponges du même genre provenant des côtes du Sénégal ont été examinées¹⁰⁰. Sa composition en acides gras phospholipidiques a aussi été recherchée¹⁰¹. Dix nouveaux polyhydroxylés 9,11-secostérols ont été isolés d'un extrait polaire cytotoxique et antihistaminique d'une Dysideide du genre *Euryspongia*. Ces composés ont été classés en deux séries, les euryspongiols A1 – A5 **251-255** et B6 – B10 **256-260** et deux d'entre eux inhibent fortement le relâchement d'histamine dans les macrocystes de rat¹⁰². La Demosponge *Echinocalina mollis* contient des acides gras insaturés en relativement grande quantité; trois d'entre eux étant identifiés pour la première fois dans un invertébré marin **261-263**¹⁰³. L'extrait lipidique cytotoxique d'une Nepheliospongide du genre *Petrosia* contient l'aztequinol A **264**, le premier polyacétylene C-branché et son dérivé, l'aztequinol B **265**. Aucun de ces deux composés n'est responsable de la cytotoxicité de l'extrait brut¹⁰⁴.

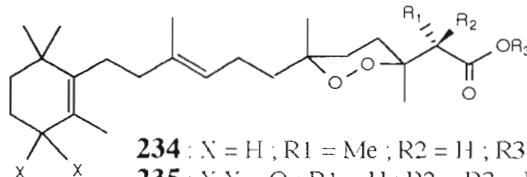
6 – 2) Éponges profondes

La famille des éponges Lithistides est très bien représentée sur les monts sous marins et a permis d'isoler de nombreuses molécules bioactives. Deux composés polynitrogénés, la 1-méthyl-ptéridine-2,4-dione **266** et la corallistine **267** ont été extraits de *Corallistes fulvodesmus*, une éponge récoltée par dragage à 500 m de profondeur. La nouvelle structure de la corallistine a été déterminée par diffraction aux rayons X¹⁰⁵. La 1-méthyl-ptéridine-2,4-dione a aussi été trouvée dans une autre éponge de profondeur *Corallistes undulatus* en compagnie d'une nouvelle ptéridine. Cette éponge contient aussi des stéroïdes typiques des plantes terrestres ainsi que des dérivés du tryptophane, tels que les 3-acrylates et la serotonin¹⁰⁶. Isolée d'une autre Lithistide profonde du genre *Corallistes*, la corallistine A **268** est le second exemple d'une porphyrine libre dans un organisme vivant. Ce composé est actif sur cellules cancéreuses Kb mais inactifs vis à vis de cultures de cellules leucémiques et de tumeurs solides¹⁰⁷. Par la suite, les corallistines B **269**, C **270**, D **271** et E **272** ont été identifiées. Ces substances pourraient être utilisées comme agents photothérapeutiques dans le traitement du cancer¹⁰⁸. La Lithistide fossile profonde (récoltée à 500 m), *Neosiphonia supertes*, contient du 24(28)-déhydroaplystérol et un nouveau stéroïde : le (25S)-26-méthyl-24-méthylenecholest-4-en-3-one **273**¹⁰⁹. Trois nouveaux macrolides **274-276** et le sphinxolide en ont aussi été isolés. Ces composés sont hautement cytotoxiques envers différentes lignées carcinomiales humaines¹¹⁰. Par la suite, deux autres macrolides ont été extraits de cette éponge, le superstolide A **277** extrêmement cytotoxique (IC₅₀ = 0,02 μg/ml sur Kb et 0,003 μg/ml sur P388)¹¹¹ et le superstolide B **278** également fortement cytotoxique (IC₅₀ = 0,005 μg/ml sur Kb et 0,003 μg/ml sur P388)¹¹². Un nouveau cyclodepsipeptide, le neosiphoniamolide **279**, proche du jaspamide et des geodiamolides, a été isolé de cette éponge; il inhibe la croissance de champignons phytopathogènes¹¹³. Autre Lithistide profonde (500 m), *Reidispongia coerulea* contient des macrolides

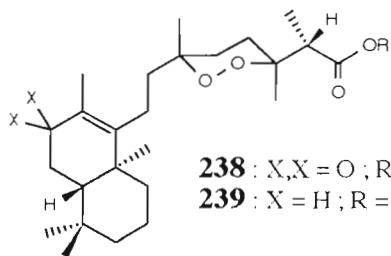
Métabolites isolés de spongiaires (suite)



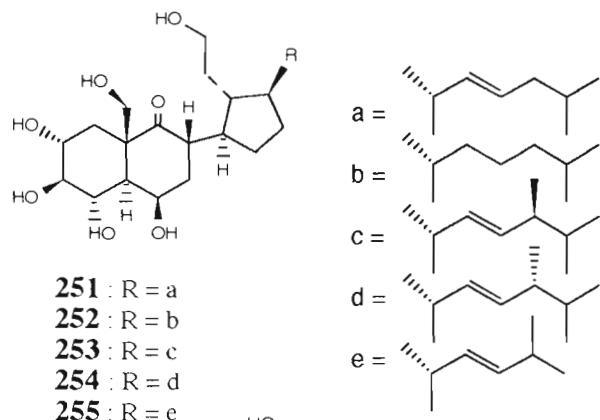
232 : X,X = O
233 : X = H



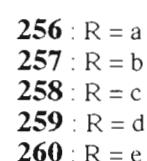
234 : X = H ; R₁ = Me ; R₂ = H ; R₃ = PhCH₂
235 : X,X = O ; R₁ = H ; R₂ = R₃ = Me
236 : X,X = O ; R₁ = R₃ = Me ; R₂ = H
237 : X = H ; R₁ = H ; R₂ = Me ; R₃ = PhCH₂



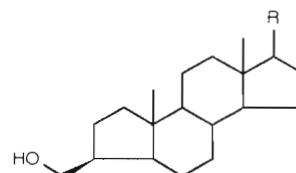
238 : X,X = O ; R = Me
239 : X = H ; R = CH₂Ph



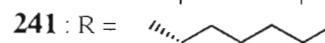
251 : R = a
252 : R = b
253 : R = c
254 : R = d
255 : R = e



256 : R = a
257 : R = b
258 : R = c
259 : R = d
260 : R = e



240 : R = ... ; Δ15



241 : R = ...



242 : R = ...



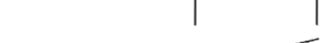
243 : R = ...



244 : R = ...



245 : R = ...



246 : R = ...



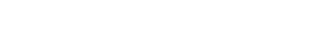
247 : R = ...



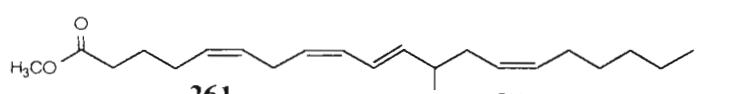
248 : R = ...



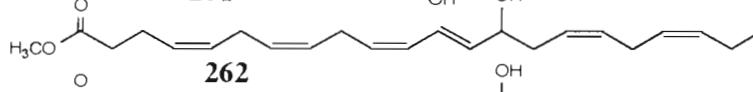
249 : R = ...



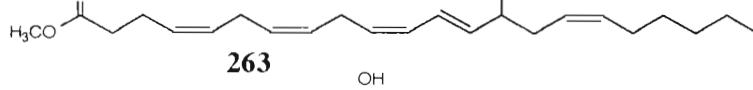
250 : R = ...



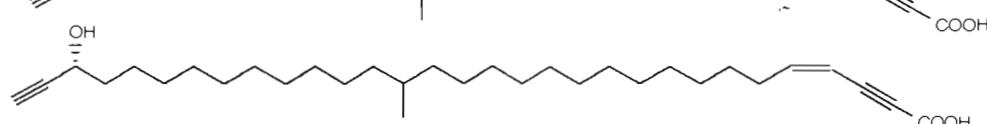
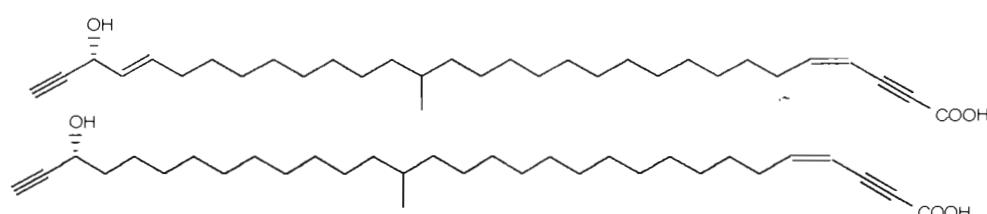
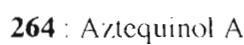
261



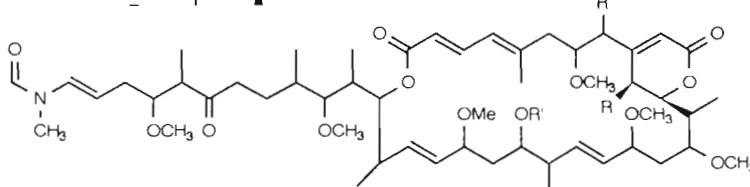
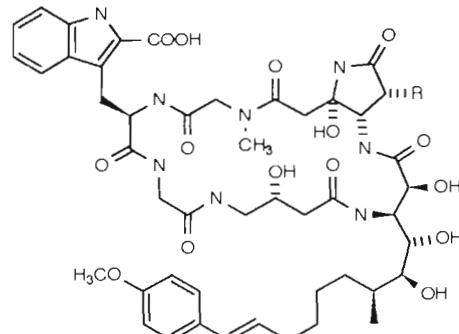
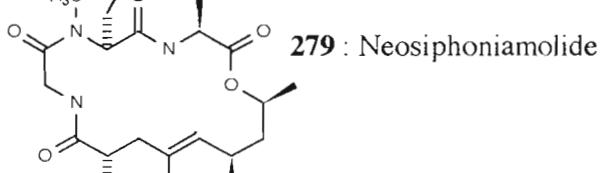
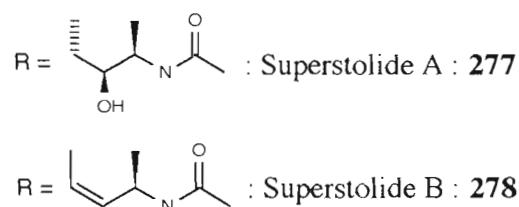
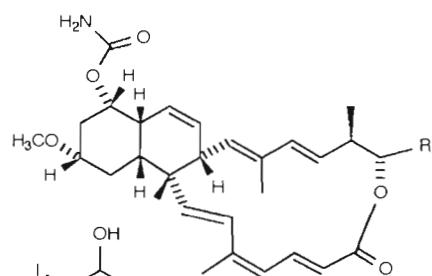
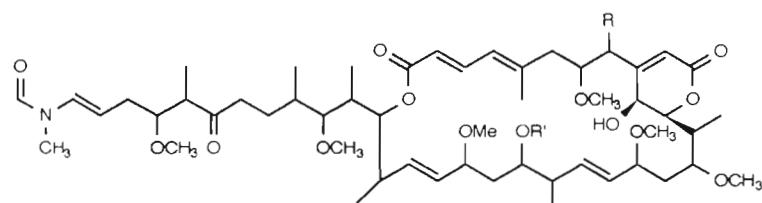
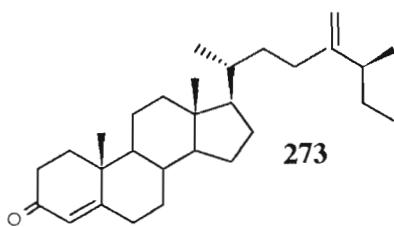
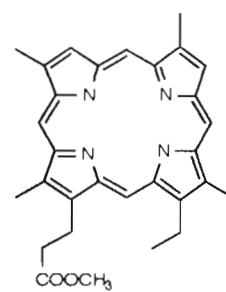
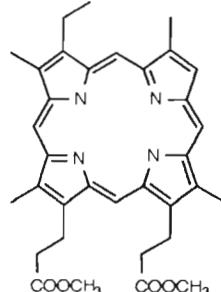
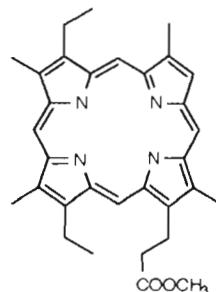
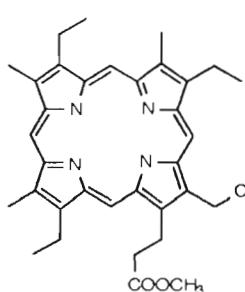
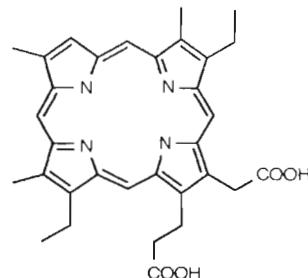
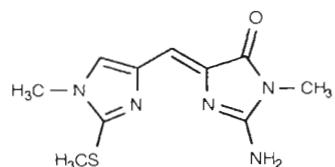
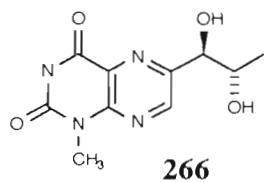
262



263



Métabolites isolés d'éponges profondes



reliés aux sphinxolides. Ces composés, les reidispongiolides A et B **280-281**, sont extrêmement cytotoxiques *in vitro* envers diverses lignées cellulaires de carcinome humain¹¹⁴. *Microscleroderma* sp. récoltée par dragage à une profondeur de 1000 m le long de la Ride de Norfolk. Le biofractionnement de son extrait aqueux antifongique a conduit à l'isolement de deux peptides cycliques, les microsclerodermines A et B **282-283**, actifs sur *Candida albicans* à 2,5 µg par disque¹¹⁵.

Plusieurs éponges de la famille des Axinellidae ont aussi été étudiées. L'agelastatine A **284** est un nouvel alcaloïde cytotoxique de la famille des oroidines ; il est métabolisé par *Agelas dendromorpha*, récoltée à 260 m¹¹⁶. Sa préférence conformationnelle et sa configuration absolue ont été déterminées¹¹⁷. Diverses manipulations chimiques ont été effectuées sur l'agelastatine pour déterminer les centres actifs de ce composé pour la cytotoxicité¹¹⁸. Autre espèce, *Agelas novacaledoniae* (200 m) contient deux alcaloïdes connus, la sceptrine **285** et l'ageliferine **286**, qui manifestent une forte activité sur les récepteurs de la somatostatine et d'un peptide vasoactif intestinal⁷⁷. Une nouvelle structure alcaloïdique de la famille des nortopsentines, la D **287** et un précurseur biogénétique possible, le 4-méthyl-1-H-imidazol-2-amine **288**, ont été isolés d'une Axinellide profonde (300 m) du genre *Dragmacidon*. La nortopsentine D est inactive sur cellules Kb alors que le composé transformé chimiquement (par perméthylation) est fortement cytotoxique¹¹⁹.

D'autres alcaloïdes nouveaux ont été isolés :

- deux alcaloïdes bromoindoliques, le 6-éthyl 3-bromo indolcarboxylate **289** et le 3-haploscleride-6-bromoindole **290** à partir de *Pleroma menoui*, éponge récoltée à 500 m de profondeur¹²⁰ ;
- les phloeodictines A **291** et B **292**¹²¹ puis les phloeodictines A1 – A7 **293-299** et C1 – C2 **300-301** dans une éponge du genre *Phloeodictyon* (235 m)¹²²; ce sont des sels d'amidinium bicycliques qui manifestent une activité antibactérienne *in vitro* sur des bactéries gram + et gram – et une activité cytotoxique moyenne sur cellules Kb ;

- deux alcaloïdes indoliques diastéréomères, les gelliusines A et B **302** ; ils ont été extraits d'une Hapocleride profonde (300 m), *Gellius* sp. (ou *Orina* sp.). Faiblement cytotoxiques, ces composés sont actifs sur le récepteur sérotonique¹²³. Par la suite, plusieurs alcaloïdes bis et tri-indoliques **303-307** ont été identifiés dans *Orina* sp (appellation maintenant reconnue) ; ils présentent des activités anti-serotonine et une forte affinité pour les récepteurs somatostatine et neuropeptide Y dans les tests de ligand¹²⁴ ;

- enfin le premier système thermochromique d'origine marine a été mis en évidence dans une Poeciloscleride *Zyssa massalis* (235 m). La zyzzine **308**, imidazolthione, doit être considérée comme le seul produit naturel ; les deux autres produits isolés, imidazolone et imidazolinone, sont des artefacts¹²⁵.

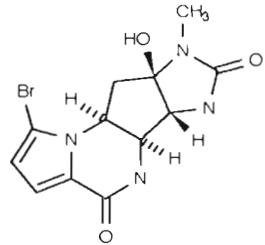
L'extrait chlorométhylénique d'une éponge profonde (450 m) du genre *Ircinia* inhibe aussi spécifiquement le récepteur neuropeptidique Y et manifeste une cytotoxicité sur les cellules Kb. Les principes actifs sont des prénylhydroquinones sulfatées; ils inhibent aussi les enzymes tyrosine-protéine-kinase et HIV-intégrase et sont accompagnés d'un mélange de chromanols et de chroménols prénylés et sulfatés, de prénylhydroquinones et de leurs quinones et chroménols correspondantes. Une heptaprénylhydroquinone hydroxylée, active contre la tyrosine protéine kinase, a aussi été isolée et identifiée comme étant un nouvel alcool furanoterpénique sulfaté en C₃₁ nommé ircinol sulfate **309**¹²⁶.

Des composés inactifs ont aussi été mis en évidence dans différentes éponges :

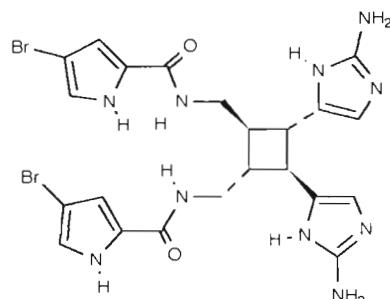
- les premiers stérols et stérones marins de type stigmast-24(25)-ene **310** ont été isolés d'une éponge du genre *Stelletta* sp. draguée à 700 m dans la mer de Corail. Ces stérols, les seuls isolés de cette éponge, étant généralement des phytostéroïdes, il est vraisemblable que ces stigmastanes prennent part à l'organisation paroi/cellules dans cet organisme¹²⁷ ;

- la composition en stéroides d'une éponge récoltée à 600 m de profondeur, *Stelodoryx chlorophylla*, a été étudiée et 22 composés dont 7 nouveaux **311-317** ont été identifiés¹²⁸ ;

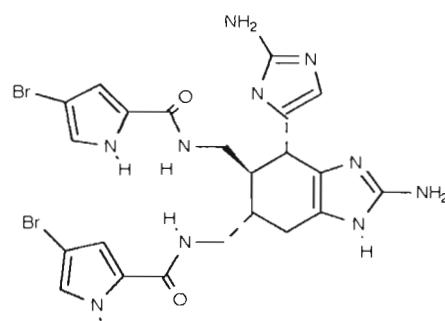
Métabolites isolés d'éponges profondes (suite)



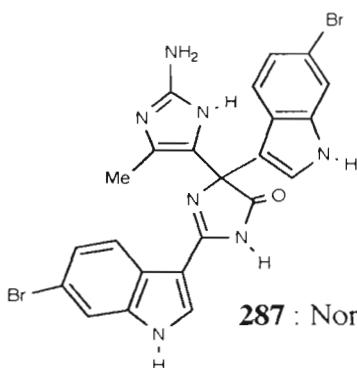
284 : Agelastatine A



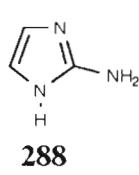
285 : Sceptrine



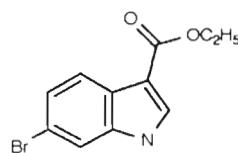
286 : Ageliferine



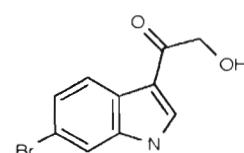
287 : Nortopsentine D



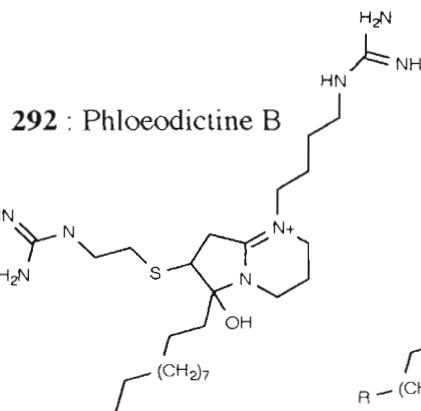
288



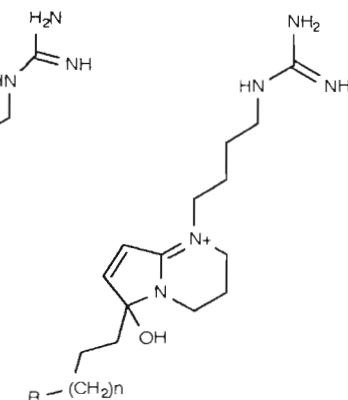
289



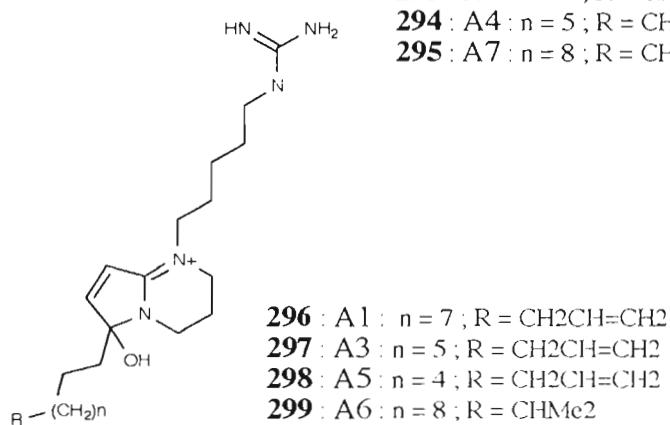
290



292 : Phloedictine B



300 : Phloedictine C1

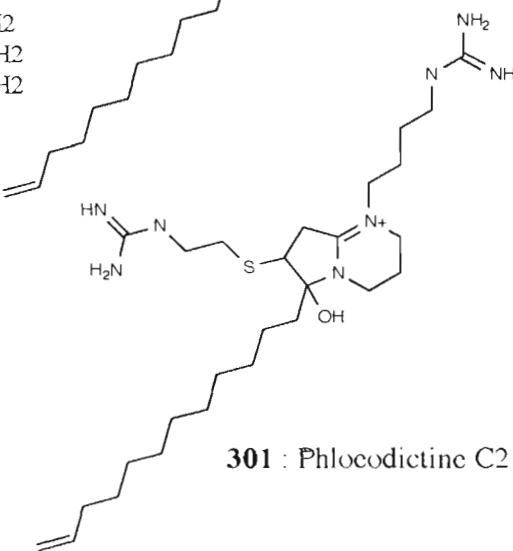


291 : A : $n = 9$; $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

293 : A2 : $n = 7$; $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

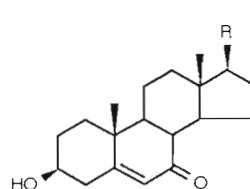
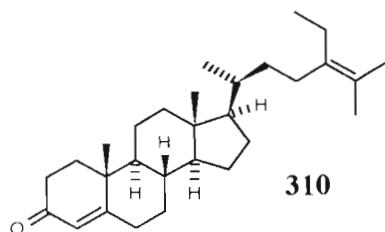
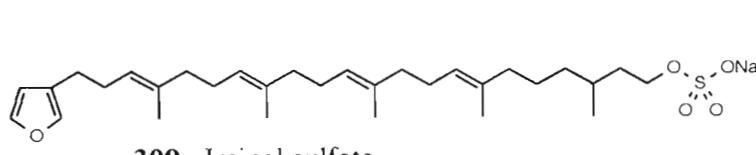
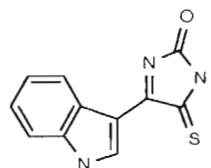
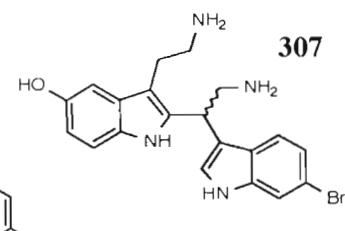
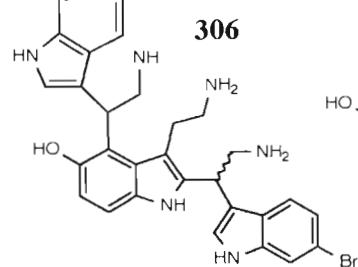
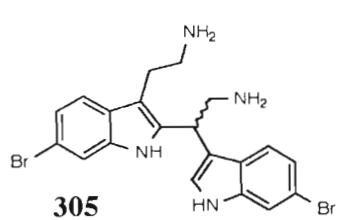
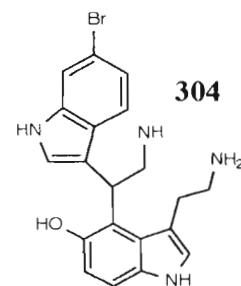
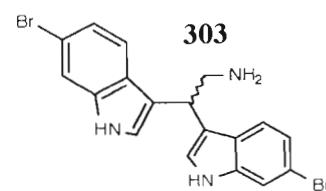
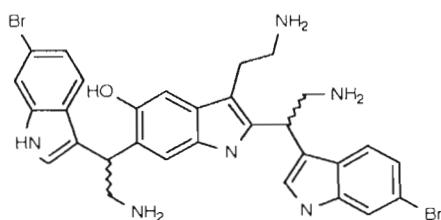
294 : A4 : $n = 5$; $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

295 : A7 : $n = 8$; $R = \text{CHMe}_2$



301 : Phloedictine C2

Métabolites isolés d'éponges profondes (suite)

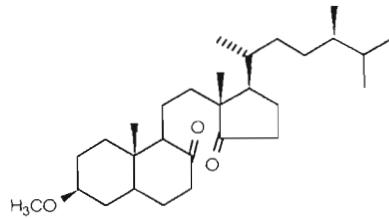
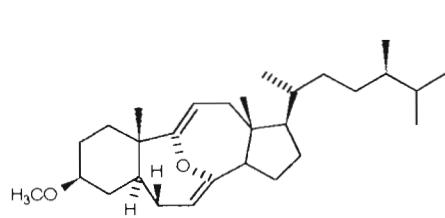
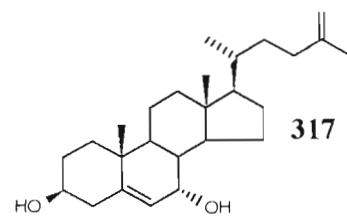
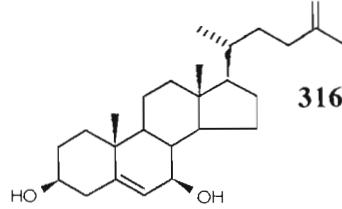
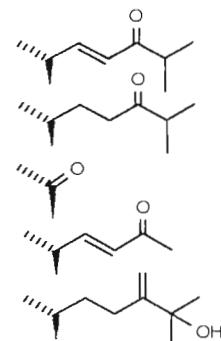


312 : R =

313 : R =

314 : R =

315 : R =



- deux nouveaux 3β -méthoxy secostéroïdes, nommés jereistérol A et B **318-319**, ont été obtenus à partir d'un extrait lipidique de l'éponge *Jereicopsis graphidiophora*, récoltée à 225 m de profondeur¹²⁹. Quinze 3β -méthoxystéroïdes ont aussi été purifiés de cet extrait qui ne contient, par contre, aucun 3β -hydroxystéroïde conventionnel¹³⁰ ;

- la structure de deux oligoglycosides triterpéniques **320-321** isolés d'une éponge du genre *Erylus*, récoltée à 500 m de profondeur, a été établie par spectroscopie RMN bidimensionnelle¹³¹ ;

- l'éponge profonde *Cladocroce incurvata* contient deux polyketides, la cladocrocine A **322** et l'acide cladocroïque **323** qui sont apparemment des dérivés biosynthétiques des acides gras via la voie des polyketides¹³².

7) MOLLUSQUES



Onchidium sp.

Dans notre recherche de substances bioactives, quelques mollusques rares ont été étudiés. Parmi eux, *Onchidium* sp. est un mollusque pulmoné qui a été récolté aux îles Chesterfield, à 450 km au nord ouest de la Nouvelle-Calédonie. Cet organisme mou, hautement vulnérable aux prédateurs, biosynthétise des esters dérivés du polypropionate. La saponification de ces esters conduit à deux triols nommés onchitriol 1 et 2 **324-325**. Ces esters sont actifs sur les cellules Kb et P388 et manifestent une activité antivirale vis à vis du virus de l'*Herpes simplex* type 1 (HSV1) et contre le virus *Vesicular stomatitis* (VSV). Leurs

stéréochimies absolues ont été déterminées par la méthode de Mosher-Trost¹³³. Huit autres esters ont ensuite été identifiés **326-333**¹³⁴. Par la suite, de cet organisme a été isolé un depsipeptide nommé onchidine **334**, qui contient un nouveau β -aminoacide, le 3-amino-2-méthyl-oct-7-ynoïc. Ce composé est légèrement cytotoxique *in vitro* sur P388 ($IC_{50} = 8 \mu\text{g/ml}$)¹³⁵. Dernièrement, l'onchidine B **335** a été obtenu par fractionnement bioguidé par des tests de cytotoxicité¹³⁶.

8) MICROORGANISMES

Il a été avancé l'hypothèse que certains composés trouvés dans des éponges étaient en fait métabolisés par des microorganismes symbiontes. Aussi l'étude de bactéries mais aussi de champignons marins a-t-elle été entreprise.

8 – 1) Bactéries

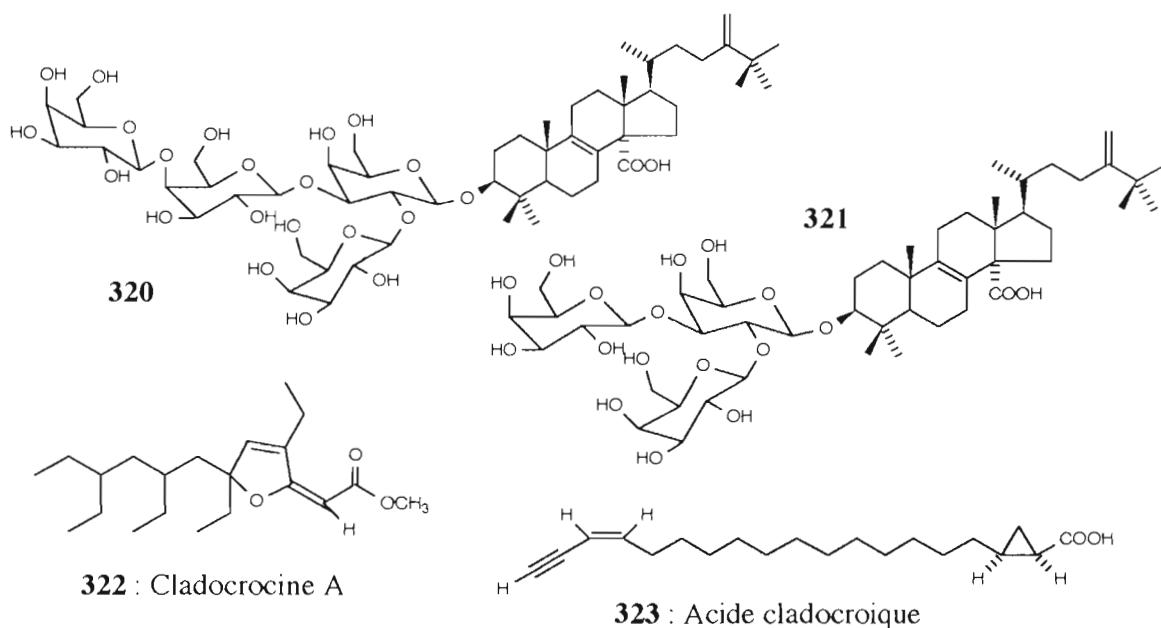
La souche bactérienne *Micrococcus luteus*, collectée sur une éponge *Xetospongia* sp. produit le lutoside **336**, un acyl-1-(acyl-6'-mannobiosyl)-3-glycérol¹³⁷.

Une bactérie identifiée comme une souche de Pseudomonade a été collectée sur son hôte, l'éponge *Suberea creba*. Cette bactérie donne en culture des quinolones **337-343** qui ne sont pas retrouvées dans l'extrait de son hôte¹³⁸.

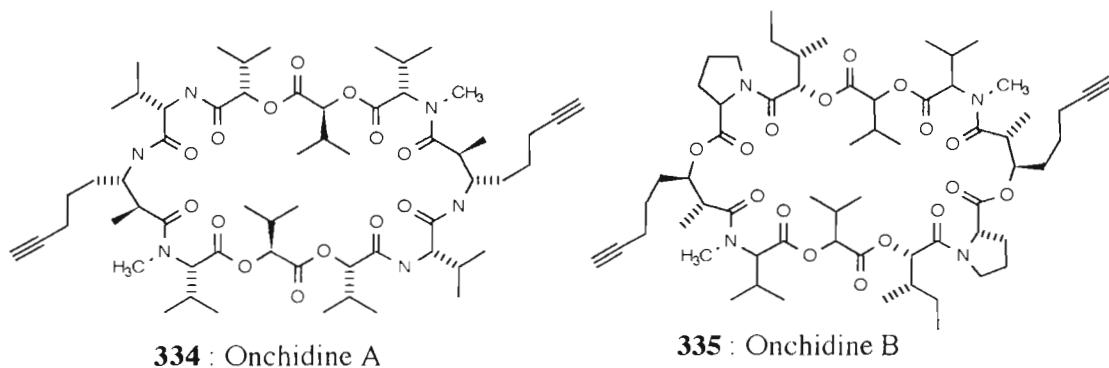
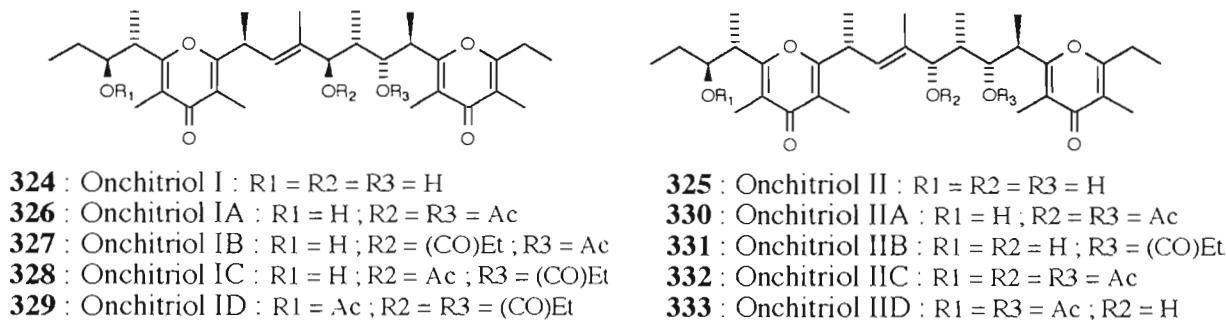
8 – 2) Champignons

Un nouveau trichothécène non-macrocyclique, le verrol 4-acetate **344**, a été isolé d'une culture d'un nouveau champignon « marin » de la famille des Moniliaceae, parasitant un morceau de bois

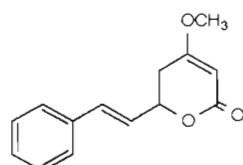
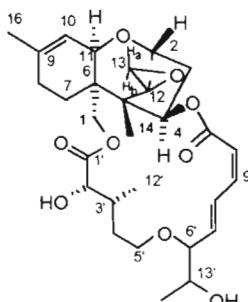
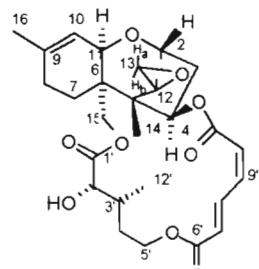
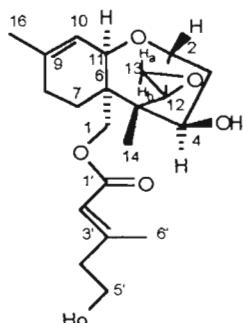
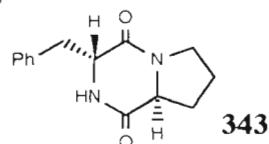
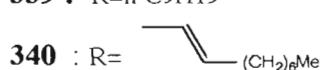
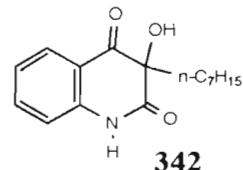
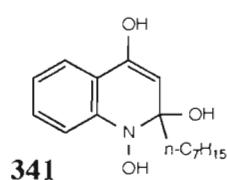
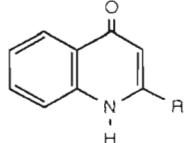
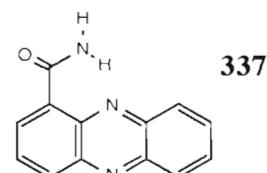
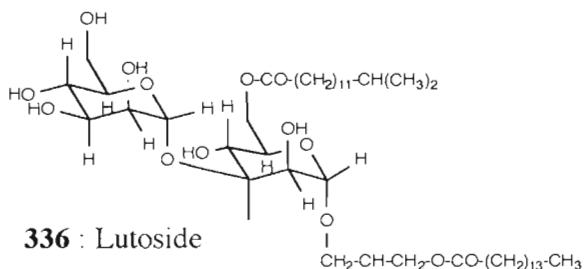
Métabolites isolés d'éponges profondes (suite)



Métabolites isolés de mollusques



Métabolites de microorganismes marins



dérivant en fond de baie. Il était accompagné d'autres puissantes toxines connues comme la verrucarine A 345 et l'isororidine A 346 et de composés d'intérêt médicinal comme les styrylpyrones : kawain 347, 7,8-dihydrokawain et 5,6-déhydrokawain, qui sont rencontrés dans le breuvage traditionnel du kava en Mélanésie¹³⁹.

9) CONCLUSION

La Nouvelle-Calédonie avec son vaste lagon et les monts sous-marins de sa zone économique renferme une magnifique biodiversité, extrêmement variée, que l'on pourrait rapprocher de celle de l'Australie pour la faune peu profonde et de celle de la Nouvelle Zélande pour la faune profonde.

Cette biodiversité marine a été relativement bien étudiée sur un plan pharmacochimique en ce qui concerne les invertébrés de taille supérieure à quelques centimètres et de relative abondance permettant des récoltes de l'ordre du kilogramme. Après 20 ans de recherche de substances naturelles bioactives, le bilan est positif même si le but ultime, la découverte de nouvelles substances utilisables en pharmacologie, n'a pas encore été atteint. La récolte et l'étude de plus de 600 organismes ont favorisé une meilleure connaissance de la biodiversité marine locale. Plus de 130 articles ont été publiés dans des revues internationales et quelques 350 molécules nouvelles ont été découvertes avec l'aide de nos partenaires français et européens.

Mais en deux décennies, la recherche en pharmacochimie a beaucoup évolué. De récoltes par plongée autonome, nous sommes passés au dragage profond permettant d'atteindre des organismes très originaux. Les méthodes de fractionnement chimique bénéficient maintenant d'appareils de chromatographie liquide à haute pression (HPLC) liés à des spectrographes de masse. Les appareils permettant l'analyse structurale des produits purifiés sont aussi beaucoup plus performants et nécessitent des quantités de produits beaucoup plus faibles. Les tests biologiques ne sont plus les facteurs limitants avec l'apparition de tests robotisés à haut flux grâce aux progrès effectués en robotique, en miniaturisation et en biologie moléculaire. Les cibles biologiques ayant évolué par rapport à nos recherches initiales, il est tout à fait envisageable maintenant d'étudier de nouveau les activités pharmacologiques des organismes traités lors de notre premier programme de pharmacochimie marine. Ceci ne nous empêche pas de continuer à étudier en parallèle la biodiversité des îles environnantes, tel l'archipel du Vanuatu où nous menons une étude similaire sur les éponges et les ascidies à travers un programme européen MAST III (Bioactive natural products in the field of antitumoral, antiviral and immunomodulatory activity).

Les modes aussi ont changé. La chimie combinatoire montre ses faiblesses. L'ordinateur ne remplace toujours pas la Nature. Les substances naturelles reviennent à la mode comme l'ont démontré les Laboratoires Pierre Fabre avec la création du Centre de Recherche sur les Substances Naturelles à Toulouse. L'IRD, qui a une grande pratique de cette recherche sur les Substances Naturelles, qu'elles soient marines ou terrestres, s'est associé dernièrement avec les Laboratoires Pierre Fabre ; cette alliance, par la mise en commun de l'expérience et des moyens de chacun des deux groupes, doit apporter de nouveaux atouts dans la recherche de molécules originales, facteurs d'avancées thérapeutiques.

10) Références

- 1 - GUILLE A, LABOUTE P. et MENOU J. L. – Guide des étoiles de mer, oursins et autres échinodermes du lagon de Nouvelle-Calédonie, Editions de l'ORSTOM, Collection Faune tropicale N° XXV, 1986, Paris.
- 2 - MONNIOT C., MONNIOT F. et LABOUTE P. – Coral reefs ascidians of New Caledonia, Editions de l'ORSTOM, Collection Faune tropicale N° XXX, 1991, Paris.
- 3 - LEVI C., LABOUTE P., BARGIBANT G. et MENOU J. L. – Sponges of the New Caledonian lagoon, Editions de l'ORSTOM, Collection Faune et flore tropicales N° : XXXIII, 1998, Paris
- 4 - VIDAL J. P., LAURENT D., KABORE S.A., RECHENCQ C. Q., BOUCARD M., GIRARD J. P., ESCALE R. et ROSSI J.C. - Caulerpin, caulerpicin, *Caulerpa scalpelliformis* : comparative acute toxicity study. Bot. Mar., 1984, **28**, 533-537.
- 5 - GOUIFFES D., MOREAU S., HELBECQUE N., BERNIER J.-L., HENICHART J.-P., BARBIN Y., LAURENT D. et VERBIST J.-F. - Proton nuclear magnetic study of bistramide A, a new cytotoxic drug isolated from *Lissoclinum bistratum* Sluiter, Tetrahedron, 1988, **44** (2), 451-459
- 6 - FOSTER M. P., MAYNE C. L., DUNKEL R., PUGMIRE R.J., GRANT D. M., KORNPROBST J.-M., VERBIST J.-F., BIARD J.-F. et IRELAND C. M. - The revised structure of Bistramide A (Bistratene A) : applicatin of a new Program for the automated analysis of 2D INADEQUATE spectra, J. Amer. Chem. Soc., 1992, **114**, 1110-1111
- 7 - GOUIFFES D., JUGE M., GRIMAUD N., WELIN L., SAUVIAT M.-P., BARBIN Y., LAURENT D., ROUSSAKIS C., HENICHART J.-P. et VERBIST J.-F. - Bistramide A, a new toxin from the urochordata *Lissoclinum bistratum* Sluiter, Toxicon, 1988, **26**, 1129-1136
- 8 - ROUSSAKIS C., ROBILLARD N., RIOU D., BIARD J.-F., PRADAL G., PILOQUET P., DEBITUS C. et VERBIST J.-F. - Effects of Bistramide A on a non-small-cell bronchial carcinoma line, Cancer Chemoth. Pharmacol., 1991, **28**, 283-292
- 9 - BIARD J.F., ROUSSAKIS C. , KORNPROBST J.-M., GOUIFFES-BARBIN D., VERBIST J.F., COTELLE P., FOSTER M.P., IRELAND C. et DEBITUS C - Bistramides A, B, C, D and K : a new class of bioactive cyclic polyethers from *Lissoclinum bistratum* J. Nat. Prod., 1994, **57**(10), 1336-1345
- 10 - SAUVIAT M.-P., GOUIFFES-BARBIN D., ECAULT E. et VERBIST J.-F. - Blockage of inactivated sodium channels by bistramide A in Voltage clamped cut-end frog skeletal muscle fibres. Biochem. Biophys. Acta, 1992, **1103**, 109 - 114
- 11 - SAUVIAT M.-P., CHESMAIS J.-M., CHOUKRI N., DIACONON J., BIARD J.-F. et VERBIST J.-F. - The polyether Bistramide A affects the calcium sensitivity of the contractile proteins in frog atrial heart muscle, Calcium cell., 1993, **14**, 301 – 309
- 12 - BIARD J. F., GRIVOIS C., VERBIST J. F., DEBITUS C. et CARRE J. B. - Origin of Bistramide A identified in *Lissoclinum bistratum* (Urochordata) : possible involvment of symbiotic Prochlorophyta, J. Mar. Biol. Ass. U.K., 1990, **70**, 741-746
- 13 - PUSSET J., MAILLERE B. et DEBITUS C. - Evidence that Bistramide A, from the ascidian *Lissoclinum bistratum* Sluiter, has immunomodulating properties *in vitro*, J. Nat. Toxins, 1996, **5** (1), 1-6

- 14 - MALOCHET- GRIVOIS C., COTELLE P., BIARD J.- F., HENICHARD J.- P., DEBITUS C., ROUSSAKIS C. et VERBIST J.-F. - Dichlorolissoclimide, a new cytotoxic labdane derivative from *Lissoclinum voeltzkowi* Michaelson (Urochordata), Tetrahedron Lett., 1991, **32** (46), 6701- 6702
- 15 - TOUPET L., BIARD J. F. et VERBIST J. F. – Dichlorolissoclimide from *Lissoclinum voeltzkowi* Michaelson (Urochordata) – Crystal structure and absolute stereochemistry, J. Nat. prod., 1996, **59**, 1203-1204.
- 16 - MALOCHET- GRIVOIS C., ROUSSAKIS C., ROBILLARD N., BIARD J.- F., RIOU D., DEBITUS C. et VERBIST J.- F. - Effects *in vitro* of two marine substances, chlorolissoclimide and dichlorolissoclimide, on a non-small-cell bronchopulmonary carcinoma line (NSCLC-N6), Anti-cancer Drug Design, 1992, **7**, 493-502
- 17 - BIARD J. F., MALOCHET-GRIVOIS C., ROUSSAKIS C., COTELLE P., HENICHART J.P., DEBITUS C., et VERBIST J. F. – Lissoclimides, cytotoxic diterpenes from *Lissoclinum voeltzkowi* Michaelsen, Nat Prod. Lett., 1994, **4**, 43-50.
- 18 - GARCIA A., VASQUEZ M. J., QUINOA E., RIGUERA R. et DEBITUS C. - New amino acid derivatives from the marine ascidian *Leptoclinides dubius*, J. Nat. Prod., 1996, **59**, 782-785
- 19 - EXPOSITO M. A., LOPEZ B., FERNANDEZ R., VAZQUEZ M., DEBITUS C., IGLESIAS T., JIMENEZ C., QUINOA E. et RIGUERA R. - Minalemines A-F : Sulfamic acid peptide guanidine derivatives isolated from the marine tunicate *Didemnum rodriquesi*., Tetrahedron, 1998, **54**, 7539-7550
- 20 - VASQUEZ M. J., QUINOA E., RIGUERA R., OCAMPO A., IGLESIAS T. et DEBITUS C. - Caledonin, a natural peptide bolaphile with Zn^{II} and Cu^I complexing properties from the Tunicate *Didemnum rodriquesi*, Tetrahedron Lett., 1995, **36** (48), 9953-8856
- 21 - DEBITUS C., PAIS M. et LAURENT D. - Alcaloïdes d'une ascidie néo-calédonienne, *Eudistoma fragum*. J. Nat. Prod., 1988, **51** (4), 799-801
- 22 - ADESANYA S. A., CHBANI M., PAÏS M. et DEBITUS C. – Brominated carbolines from the marine tunicate *Eudistoma album*, J. Nat Prod., 1992, **55** (4), 525-527.
- 23 - CHBANI M., PAÏS M., J.- M. DELAUNEUX et DEBITUS C. - Brominated carbolines from the marine tunicate *Pseudodistoma arborescens*. J. Nat. Prod., 1993, **56** (1), 99-104
- 24 - SCHUBOT F. D., BILAYET HOSSAIN M., van der HELM D., PAIS M. et DEBITUS C.- Crystal structure and absolute configuration of the indole alkaloid arborescidine C, J. Chem. Crystallography, 1998, **28** (1), 23-26
- 25 - LENIS L. A., FERREIRO M. J., DEBITUS C., JIMENEZ C., QUINOA E. et RIGUERA R. - The unusual presence of hydroxylated furanoesquiterpenes in the deep ocean tunicate *Ritterella rete*. Chemical interconversions ans absolute stereochemistry. Tetrahedron, 1998, **54**, 5385-5406
- 26 - DE RICCARDIS F., IORIZZI M., MINALE L., RICCIO R., RICHER DE FORGES B. et DEBITUS C. - The Gymnochromes : novel marine brominated phenanthroperylenequinone pigments from the stalked crinoid *Gymnocrinus richeri*, J. Org. Chem., 1991, **56**, 6781 - 6787
- 27 - DE RICCARDIS F., GIOVANNITTI B., IORIZZI M., MINALE L., RICCIO R., DEBITUS C. et RICHER DE FORGES B., - Sterol composition of the « living fossil » crinoid *Gymnocrinus richeri*, Comp. Biochem. Physiol., 1991, **100B** (3), 647- 651

- 28 - LAILLE M., GERALD F. et DEBITUS C. - *In vitro* antiviral activity on dengue virus of marine natural products, *Cell. Mol. Life Sci.*, 1998, **54**, 167-170
- 29 - RICCIO R., MINALE L., PAGONI S., PIZZA C., ZOLLO F. et PUSSET J. - A novel group of highly hydroxylated steroids from the starfish *Protoreaster nodosus*. *Tetrahedron*, 1982, **38**(24), 3615-3622
- 30 - MINALE L., PIZZA C., RICCIO R., SURRENTINO C., ZOLLO F., PUSSET J. et BARGIBANT G. - Minor polyhydroxylated sterols from the starfish : *Protoreaster nodosus*, *J. Nat. Prod.*, 1984, **47** (5), 790-795
- 31 - MINALE L., PIZZA C., RICCIO R., SQUILLACE GRECO O., ZOLLO F., PUSSET J. et MENOU J.-L. - New polyhydroxylated sterols from the starfish *Luidia maculata*, *J. Nat. Prod.*, 1984, **47** (5), 784-789
- 32 - RICCIO R., SQUILLACE-GRECO O., MINALE L., LAURENT D. et DUHET D. - Highly hydroxylated marine steroids from the starfish : *Archaster typicus*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1986, **1**, 665-667
- 33 - D'AURIA M. V., FINAMORE E., MINALE L., PIZZA C., RICCIO R., ZOLLO F., PUSSET J. et TIRARD P. - Steroids from the starfish *Euretaster insignis*, a novel group of sulphated 3,21 dihydroxysteroids, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1984, **1**, 2277-2282
- 34 - IORIZZI M., MINALE L., RICCIO R., DEBRAY M.-M et MENOU J.-L. - Starfish saponins 23. Steroidal glycosides from the starfish *Halityle regularis*, *J. Nat. Prod.*, 1986, **49**(1), 67-78
- 35 - RICCIO R., D'AURIA M .V., IORIZZI M., MINALE L., LAURENT D. et DUHET D. - Starfish saponins. XXV. Steroidal glycosides from the starfish *Gomophia watsoni*, *Gazz. Chim. Italiana*, 1985, **115**, 405-409
- 36 - RICCIO R., SQUILLACE-GRECO O., MINALE L., DUHET D., LAURENT D., PUSSET J. et CHAUVIERE G. - Starfish saponins 28. Steroidal glycosides from Pacific starfishes of the genus *Nardoa*, *J. Nat. Prod.*, 1986, **49**(6), 1141- 1142
- 37 - RICCIO R., IORIZZI M., SQUILLACE-GRECO O., MINALE L., LAURENT D. et BARBIN Y. - Starfish saponins. XXVI. Steroidal glycosides from the starfish *Poraster superbus*, *Gazz. Chim. Italiana*, 1985, **115**, 505-509
- 38 - RICCIO R., SQUILLACE- GRECO O., MINALE L., LA BARRE S. et LAURENT D.- Starfish saponins, part 36. Steroidal oligoglycosides from the Pacific starfish *Thromidia catalai*, *J. Nat. Prod.*, 1988, **51** (5), 1003- 1005
- 39 - PIZZA C., MINALE L., LAURENT D. et MENOU J.-L. - Starfish saponins. XXVII. Steroidal glycosides from the starfish *Choriaster granulatus*, *Gazz. Chim. Italiana*. 1985, **115**, 585-589
- 40 - RICCIO R., DINI A., MINALE L., PIZZA C., ZOLLO F. et SEVENET T. - Starfish saponins 7. Structure of luzonicoside, a further steroidal cyclic glycoside from the Pacific starfish *Echinaster luzonicus*. *Experientia*, 1982, **38**, 68-69
- 41 - RICCIO R., MINALE L., PIZZA C., ZOLLO F. et PUSSET J. - Starfish saponins 8. Structure of nodososide, a novel type of steroidal glycoside from the starfish *Protoreaster nodosus*, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**(28), 2899-2902
- 42 - MINALE L., PIZZA C., RICCIO R., ZOLLO F., PUSSET J. et LABOUTE P. - Starfish saponins 13. Occurrence of nodososide in the starfish *Acanthaster planci* and *Linckia laevigata*, *J. Nat. Prod.*, 1984, **47** (3), 558
- 43 - PIZZA C., PEZZULO P., MINALE L., BRIETMAIER E., PUSSET J. et TIRARD P. - Starfish saponins 20.

- Two novel steroidal glycosides from the starfish *Acanthaster planci* L., J. Chem. Research, 1985, (5), 76-77
- 44 - ZOLLO F., FINAMORE E., MINALE L., LAURENT D. et BARGIBANT G. - Starfish saponins 29. Steroidal glycosides from the starfish *Pentaceraster alveolatus*, J. Nat. Prod., 1986, **49**(1), 67-78
- 45 - CASAPULLO A., FINAMORE E., MINALE L., ZOLLO F., CARRE J.-B., DEBITUS C., LAURENT D., FOLGORE A. et GALDIERO F. - Starfish saponins 49. New cytotoxic steroidal glycosides from the starfish *Fromia monilis*, J. Nat. Prod., 1993, **56** (1), 105-115
- 46 - MINALE L., RICCIO R., SQUILLACE GRECO O., PUSSET J. et MENOU J.-L. - Starfish saponins 16. Composition of the steroidal glycoside sulfates from the starfish *Luidia maculata*, Comp. Biochem. Physiol., 1985, **80B**(1), 113-118
- 47 - RICCIO R., SQUILLACE-GRECO O., MINALE L., PUSSET J. et MENOU J.-L. - Starfish saponins 18. Steroidal glycoside sulphates from the starfish *Linckia laevigata*, J. Nat. Prod., 1985, **48** (1), 97-101
- 48 - RICCIO R., ZOLLO F., FINAMORE E., MINALE L., LAURENT D., BARGIBANT G. et PUSSET J. - Starfish saponins 19. A novel steroidal glycoside sulphate from the starfishes, *Protoreaster nodosus* and *Pentaceraster alveolatus*, J. Nat. Prod., 1985, **48**(2), 266-272
- 49 - RICCIO R., IORIZZI M., SQUILLACE-GRECO O., MINALE L., DEBRAY M.-M. et MENOU J.-L. - Starfish saponins 22. Asterosaponins from the starfish *Halityle regularis*. A novel 22, 23 epoxysteroidal glycoside sulfate, J. Nat. Prod., 1985, **48**(5), 67-78
- 50 - PALAGIANO E., DE MARINO S., MINALE L., RICCIO R., ZOLL F., IORIZZI M., CARRE J.-B., DEBITUS C., LUCARAIN L. et PROVOST J. - Ptilomycalin A, crambescidin 800 and related new highly cytotoxic guanidine alkaloids from starfishes *Fromia monilis* and *Celerina heffernani*, Tetrahedron, 1995, **51** (12), 3675-3682
- 51 - BRUNO I., MINALE L., RICCIO R., LA BARRE S. et LAURENT D. - Isolation and structure of new polyhydroxylated sterols from a deep- water starfish of the genus *Rosaster*, Gazz. Chim. Ital., 1990, **120** (7), 449- 451
- 52 - DE RICCARDIS F., IORIZZI M., MINALE L., RICCIO R. et DEBITUS C., - The first occurrence of polyhydroxylated steroids with phosphate conjugation from the starfish *Tremaster novaecaledoniae*, Tetrahedron Lett., 1992, **33** (8), 1907- 1100
- 53 - DE RICCARDIS F., MINALE L., RICCIO R., GIOVANETTI B., IORIZZI M. et DEBITUS C. - Phosphated and sulphated marine polyhydroxylated steroids from the starfish *Tremaster novaecaledoniae*, Gazz. Chim. Ital., 1993, **123**, 79 - 86
- 54 - DE RICCARDIS F., MINALE L., RICCIO R., GIOVANETTI B., IORIZZI M., DEBITUS C., DUHET D. et MONNIOT C. - A novel group of polyhydroxycholanic acid derivatives from the deep water starfish *Styrcaster caroli*, Tetrahedron Lett., 1993, **34** (27), 4381 – 4384
- 55 - IORIZZI M., DE RICCARDIS F., MINALE L., PALAGIANO E., RICCIO R., DEBITUS C. et DUHET D. - Eight new polyoxygenated marine steroids from the deep water starfish *Styrcaster caroli*, J. Nat. Prod., 1994, **57**(10), 1361-1373

- 56 - DE RICCARDIS F., IZZO F., IORIZZI M., PALAGIANO E., MINALE L. et RICCIO R. - Two novel polyhydroxysteroids with a 24-ethyl-25-hydroxy-26-sulfoxy side chain from the deep water starfish *Stylocaster caroli*, J. Nat. Prod, 1996, **59**, 386 – 390
- 57 - CLASTRES A., AHOND A., POUPAT C., POTIER P. et INTES A.- Invertébrés marins du lagon néo-calédonien I. Etude structurale d'une nouvelle sapogénine extraite d'une holothurie *Bohadschia vitiensis* Semper, Experientia, 1978, **34**, 973-974
- 58 - BHATNAGAR S., DUDOUET B., AHOND A., POUPAT C., THOISON O., CLASTRES A., LAURENT D. et POTIER P. - Invertébrés du lagon néo-calédonien IX. Saponines et sapogénines d'une holothurie, *Actinopyga flammea*, Bull. Soc. Chim. France, 1985, **1**, 124-129
- 59 - BEDOYA ZURITA M., AHOND A., POUPAT C., POTIER P. et MENOU J.-L. - Invertébrés marins du lagon néocalédonien VII. Etude structurale d'un nouveau saponoside sulfaté extrait de l'holothurie *Neothionidium magnum*, J. Nat. Prod, 1986, **49**(5), 809-813
- 60 - LELONG H., AHOND A., CHIARONI A., POUPAT C., RICHE C., POTIER P., PUSSET J., PUSSET M., LABOUTE P. et MENOU J.-L. - Invertébrés du lagon Néocalédonien 8 : Métabolites terpéniques de *Xenia membranacea*, J. Nat. Prod., 1987, **50** (2), 203-210
- 61 - ALMOURABIT A., GILLET B., AHOND A., BELŒIL J.-C., CHIARONI A., POUPAT C. et POTIER P. - Invertébrés marins du lagon néo-calédonien, XI : les désoxyhavannahines, nouveaux métabolites de *Xenia membranacea*, J. Nat. Prod., 1989, **52**(5), 1080-1087
- 62 - ALMOURABIT A., AHOND A., CHIARONI A., POUPAT C., RICHE C., POTIER P., LABOUTE P. et MENOU J. L. - Invertébrés marins du lagon néo-calédonien, IX. Havannahchlorhydrines, nouveaux métabolites de *Xenia membranacea* : étude structurale et configuration absolue, J. Nat. Prod., 1988, **51**(2), 282-292
- 63 - ALMOURABIT A., AHOND A., POUPAT C. et POTIER P. - Invertébrés marins du lagon néo-calédonien, XII : Isolement et étude structurale de nouveaux diterpènes extraits de l'alcyonaire *Xenia membranacea*, J. Nat. Prod., 1990, **53**(4), 894-908
- 64 - KONIG G. M., COLL J. C., BOWDEN B. F., GULBIS J. M., MAC KAY M. F., LA BARRE S. C. et LAURENT D. - The structure determination of a xenicane diterpene from *Xenia garciae*, J. Nat. Prod., 1989, **52**(2), 294- 299
- 65 - ESPADA A., JIMENEZ C., DEBITUS C. et RIGUERA R. - Villogorgin A and B. A new type of indole alkaloids with acetylcholine antagonist activity from the gorgonian *Villogorgia rubra*, Tetrahedron Lett., 1993, **34**, 7773-7776
- 66 - LA BARRE S., LONGEON A., BARTHÉLEMY M., GUYOT M., LE CAER J.P. et BARGIBANT G. - Characterisation of a novel elastase inhibitor from a coral, C.R. Acad. Sci, Paris, Sciences de la vie, 1996, **319**, 365-70
- 67 - FRETTÉ X. C., BIARD J. F., ROUSSAKIS C., VERBISTJ.F., VERCAUTEREN J., PIENAUD N. et DEBITUS C. - New biologically active pectinoacetal-related sterols from the gorgonians *Ctenocella* sp., Tetrahedron Lett., 1996, **37**(17), 2959-2962
- 68 - CLASTRES A., AHOND A., POUPAT C., POTIER P. et KAN S. K.- Invertébrés marins du lagon néo-calédonien II. Etude structurale de trois nouveaux diterpènes isolés du pennatulaire *Pteroides laboutei*, J. Nat. Prod., 1984, **47** (1), 155-161

- 69 - CLASTRES A., LABOUTE P., AHOND A., POUPAT C. et POTIER P. - Invertébrés du lagon néo-calédonien III. Etude structurale de trois nouveaux diterpènes isolés du pennatulaire *Cavernulina grandiflora*, J. Nat. Prod., 1984, **47** (1), 162-166
- 70 - VIDAL J.-P., ESCALE R., GIRARD J.-P., ROSSI J.-C., CHANTRAINE J.-M. et AUMELAS A. - Lituarines A, B, and C : a new class of macrocyclic lactones from the new caldedonian sea pen *Lituaria australasiae* J. Org. Chem., 1992, **57**(22), 5857-5860
- 71 - AHOND A., LABOUTE P., LAURENT D., POTIER P., POUPAT C., PUSSET J., PUSSET M. et THOISON O. - Girolline, a new biologically active substance extracted from the sponge *Pseudaxinyssa cantharella*, its preparation, and antitumor compositions containing it, Chem Abstracts, 1987, **107**, 168795q, Patent: Rhône Poulenç Santé
- 72 - AHOND A., BEDOYA ZURITA M., COLIN M., FIZAMES C., LABOUTE P., LAVELLE F., LAURENT D., POUPAT C., PUSSET J., PUSSET M., THOISON O. et POTIER P. - La girolline, nouvelle substance antitumorale extraite de l'éponge, *Pseudaxinyssa cantharella* n. sp. (Axinellidae), C. R. Acad. Sci. Paris, 1988, **307**, série II, 145-148
- 73 - CHIARONI A., RICHE C., AHOND A., POUPAT C., PUSSET M. et POTIER P. - Structure cristalline et configuration absolue de la girolline, C. R. Acad. Sci. Paris, 1991, **312**, série II, 49-53
- 74 - BEDOYA ZURITA M., AHOND A., POUPAT C. et POTIER P. - Première synthèse totale de la girolline, Tetrahedron, 1989, **45**, 6713-6720.
- 75 - DE NANTEUIL G., AHOND A., GUILHEM J., POUPAT C., TRAN HUU DAU E., POTIER P., PUSSET M., PUSSET J. et LABOUTE P. - Invertébrés du lagon Néo-calédonien V. Isolement et identification des métabolites d'une nouvelle espèce de spongiaire *Pseudaxinyssa cantharella*, Tetrahedron, 1985, **41**(24), 6019-6033
- 76 - ALMOURABIT A., PUSSET M., CHTOUROU M., GAIGNE C., AHOND A., POUPAT P. et POTIER P. - Pyraxinine, a novel nitrogenous compound from the marine sponge *Cymbastela cantharella*. J. Nat. Prod., 1997, **60**, 290-291.
- 77 - QUIRION J.-C., SEVENET T., HUSSON H.-P., WENIGER B. et DEBITUS C. - Two new alkaloids from *Xestospongia* sp., a new caledonian sponge, J. Nat. Prod., 1992, **55** (10), 1505-1508
- 78 - VASSAS A., BOURDY G., PAILLARD J.-J., LAVAYRE J., PAÏS M., QUIRION J.-C. et DEBITUS C. - Naturally occurring somatostatin and vasoactive intestinal peptide inhibitors. Isolation of alkaloids from two marine sponges, Planta medica, 1996, **62**, 28-30
- 79 - MANCINI I. , GUELLA G., DEBITUS C. et PIETRA F. - Novel naamidine-type alkaloids and mixed-ligand zinc (II) complexes from a calcareous sponge, *Leucetta* sp., of the Coral Sea, Helv. Chem. Acta, 1995, **78**(5), 1178-1184
- 80 - BENHARREF A., PAIS M. et DEBITUS C. - Bromotyrosine alkaloids from the sponge *Pseudoceratina verrucosa*, J. Nat. Prod., 1996, **59**, 177-180
- 81 - MANCINI I. , GUELLA G., LABOUTE P.. DEBITUS C. et PIETRA F. - Hemifistularin 3 : a degraded peptide or biogenetic precursor ? Isolation from a sponge of the order Verongida from the Coral Sea or generation from base treatment of 11-oxofistularin 3, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1993, **1**, 3121-3125

- 82 - MANCINI I. , GUELLA G., DEBITUS C. et PIETRA F. - 6. Oceanapins A-F, unique branched ceramides isolated from the haplosclerid sponge *Oceanapia* cf. *tenuis* of the Coral Sea, Helv. Chem. Acta, 1994, **77**, 51-58
- 83 - D'AMBROSIO M., GUERRIERO A., DEBITUS C. et PIETRA F. - 6. Leucascandrolide A : a new type of macrolide : the first powerfully bioactive metabolite of calcareous sponges (*Leucascandra caveolata*, a new genus from the Coral sea), Helv. Chim. Acta, 1996, **79**, 51-60
- 84 - ZAMPELLA A., D'AURIA M. V., MINALE L., DEBITUS C. et ROUSSAKIS C. - Callipeltoside A : a cytotoxic aminodeoxy sugar-containing macrolide of a new type from the marine lithistida sponge *Callipelta* sp., J. Am. Chem. Soc., 1996, **118** (45), 11085-11088
- 85 - ZAMPELLA A., D'AURIA M. V., MINALE L. et DEBITUS C. - Callipeltosides B and C, two novel cytotoxic glycosides macrolides from a marine lithistida sponge *Callipelta* sp., Tetrahedron, 1997, **53** (9), 3243-3248
- 86 - D'AURIA M. V., GIANNINI C., ZAMPELLA A., DEBITUS C. et FROSTIN M. - Bengamides and related new aminoacid derivatives from the New Caledonian marine sponge *Jaspis carteri*, J. Nat. Prod., 1997, **60** (8), 814-816
- 87 - ZAMPELLA A., D'AURIA M. V., GOMEZ PALOMA L., CASAPULLO A., MINALE L., DEBITUS C. et HENIN Y. - Callipeltin A, an anti-HIV cyclic depsipeptide from the new caledonian lithistida sponge *Callipelta* sp., J. Am. Chem. Soc., 1996, **118**, 6202-6209
- 88 - D'AURIA M. V., ZAMPELLA A. , GOMEZ PALOMA L., MINALE L., DEBITUS C., ROUSSAKIS C. et LE BERT V. - Callipeltins B and C ; Bioactive peptides from a marne lithistida sponge *Callipelta* sp., Tetrahedron, 1996, **52** (28), 9589-9596
- 89 - PAIS M., FONTAINE C., LAURENT D., LA BARRE S. et GUITTET E. - Stylozelline, a sesquiterpene isocyanide from the sponge *Stylorella* sp., Tetrahedron Lett., 1987, **28**(13), 1409- 1412
- 90 - MONTAGNAC A., PAÏS M. et DEBITUS C. - Fasciospongides A, B, and C, new manoalide derivatives from the sponge *Fasciospongia* sp., J. Nat. Prod., 1994, **57** (1), 186 -190
- 91 - BOURGUET-KONDRACKI M. L., MARTIN M. T., DEBITUS C. et GUYOT M. - 12-epi-heteronemin : new sesterpene from the marine sponge *Hyrtios erecta*, Tetrahedron Lett., 1994, **35** (1), 109-110
- 92 - BOURGUET-KONDRACKI M.-L., DEBITUS C. et GUYOT M. - Biologically active sesterpenes from a new caledonian marine sponge *Hyrtios* sp., J. Chem. Research (S). 1996, 192-193
- 93 - BOURGUET-KONDRACKI M.-L., DEBITUS C. et GUYOT M. - Dipuuphehedione, a cytotoxic new red dimer from a new caledonian marine sponge *Hyrtios* sp., Tetrahedron Lett., 1996, **37** (22) 3861-3864
- 94 - MONTAGNAC A., MARTIN M.-T., DEBITUS C. et PAÏS M. - Drimane sesquipterpenes from the sponge *Dysidea fusca*, J. Nat. Prod., 1996, **59** (9), 766-868
- 95 - PALOMA L. G., RANDAZZO A., MINALE L, DEBITUS C. et ROUSSAKIS C. - New cytotoxic sesterterpenes from the new caledonian marine sponge *Petrosaspongia nigra* (Bergquist), Tetrahedron, 1997, **53** (30), 10451-10458
- 96 - RANDAZZO A., DEBITUS C., MINALE L., GARCIA PASTOR P., ALCARAZ M. , PAYA M. et PALOMA L.G. – Petrosaspongiolides M-R : New potent and selective phospholipase A₂ inhibitors from the New Caledonian marine sponge *Petrosaspongia nigra*, J. Nat Prod., 1998, **61**, 571-575

- 97 - D'AMBROSIO M., GUERRIERO A., DEBITUS C., WAIKEDRE J. et PIETRA F. - Relative contributions to antitumoral activity of lipophilic vs. polar moieties in marine terpenoids, Tetrahedron Lett., 1997, **38**, 6285-6288
- 98 - D'AMBROSIO M., GUERRIERO A., DEHARO E., DEBITUS C., MUÑOZ V., et PIETRA F. - New types of potentially antimalarial agents : Epodioxy-substituted norditerpene and norsesterpenes from the marine sponge *Diacarnus levii.*, Helv. Chim. Acta, 1998, **81**, 1285 – 1292.
- 99 - DE NANTEUIL G., AHOND A., POUPAT C., POTIER P., PUSSET M., PUSSET J. et LABOUTE P. - Invertébrés du lagon Néo-calédonien VI. Isolement et identification des onze stérols de type hydroxyméthyl-3b nor a cholastane du spongiaire *Pseudaxinyssa cantharella*, Tetrahedron, 1985, **41**(24), 6035-6039
- 100 - BARNATHAN G., MIRALLES J., NJINKOUÉ J.-M., MANGONI A., FATTORUSSO E., DEBITUS C., BOURY-ESNAULT N. et KORNPROBST J.-M. - Sterol composition of three marine sponge species from the genus *Cinachyrella*, Comp. Biochem. Physiol., 1992, **103B** (4), 1043-1047
- 101 - BARNATHAN G., DOUMENQ P., NJINKOUÉ J.-M., MIRALLES J., DEBITUS C., LEVI C. et KORNPROBST J.-M. - Sponge fatty acids.3. Occurrence of series of n-7monoenoic and iso-5,9 dienoic long chain fatty acids in the phospholipids of the marine sponge *Cinachyrella* aff. *schulzei* Keller, Lipids, 1994, **29** (4), 297-303
- 102 - DOPESO J., QUINOA E., RIGUERA R., DEBITUS C. et BERGQUIST P. R. - Euryspongiols : ten highly hydroxylated 9,11-secosteroids with antihistaminic activity from the sponge *Euryspongia* sp.. Stereochemistry and reduction. Tetrahedron, 1994, **50**(12), 3813-3828
- 103 - GUERRIERO A., D'AMBROSIO M., PIETRA F., RIBES O. et DUHET D. - Hydroxyicosatetanoic, hydroxyicosapentanoic, hydroxydocosapentanoic, et hydroxydocosahexanoic acids from the sponge *Echinochalina mollis* of the Coral Sea, J. Nat. Prod., 1990. **53** (1), 57- 61
- 104 - GUERRIERO A., DEBITUS C., LAURENT D., D'AMBROSIO M. et PIETRA F. - Aztequinol A, the first clearly defined, C-branched polyacetylene and the analogue aztequinol B. Isolation from the tropical marine sponge *Petrosia* sp., Tetrahedron Lett., 1998, **39**, 6395-6398.
- 105 - DEBITUS C., CESARIO M., GUILHEM J., PASCARD C. et PAIS M. - Corallistine, a new polynitrogen compound from the sponge *Corallistes fulvodesmus* L. et L., Tetrahedron Lett., 1989, **30**(12), 1535- 1538
- 106 - GUERRIERO A., D'AMBROSIO M., PIETRA F., DEBITUS C. et RIBES O. - Pteridines, sterols, and indole derivatives from the deep water sponge *Corallistes undulatus*. J. Nat. Prod., 1993, **56** (11), 1962-1970
- 107 - D'AMBROSIO M., GUERRIERO A., DEBITUS C., RIBES O., RICHER DE FORGES B. et PIETRA F. - 161. Corallistin A, a second example of a free porphyrin from a living organism. Isolation from the demosponge *Corallistes* sp. of the Coral See et inhibition of abnormal cells. Helv. Chimica Acta, 1989, **72**, 1451- 1454
- 108 - D'AMBROSIO M., GUERRIERO A., DEBITUS C., RIBES O. et F. PIETRA F. - On the novel porphyrins Corallistins B, C and E : isolation from the demosponge *Corallistes* sp. of the Coral sea and reactivity of their nickel derivatives (II) complexes toward formylating reagents, Helv. Chim. Acta, 1993, **76**, 1489-1496
- 109 - OGER J.- M., RICHOMME P., BRUNETON J., GUINAudeau H., SEVENET T. et DEBITUS C. - Steroids from *Neosiphonia superstes* Sollas, a marine fossil sponge (Theonellidae), J. Nat. Prod., 1991, **54** (1), 273- 275

- 110 - D'AURIA M. V., GOMEZ PALOMA L., MINALE L., ZAMPELLA A., VERBIST J.-F., ROUSSAKIS C. et DEBITUS C. - Three new potent cytotoxic macrolides closely related to sphynxolide from the new caledonian sponge *Neosiphonia superstes*, Tetrahedron, 1993, **49** (38), 8657-8664
- 111 - D'AURIA M. V., DEBITUS C., GOMEZ PALOMA L., MINALE L. et ZAMPELLA A. - Superstolide A : a potent cytotoxic macrolide of a new type from the new caledonian deep water marine sponge *Neosiphonia superstes*, J. Am. Chem. Soc., 1994, **116**, 6658-6663 et
- 112 - D'AURIA M. V., GOMEZ PALOMA L., MINALE L., ZAMPELLA A. et DEBITUS C. - A novel cytotoxic macrolide, Superstolide B, related to superstolide A, from the new caledonian marine sponge *Neosiphonia superstes*, J. Nat. Prod., 1994, **57** (11) 1595-1597
- 113 - D'AURIA M. V., GOMEZ PALOMA L., MINALE L., ZAMPELLA A. , DEBITUS C. et PEREZ J. - Neosiphoniamolide A, a novel cyclodepsipeptide, with antifungal activityfrom the marine sponge *Neosiphonia superstes*, J. Nat. Prod., 1995, **58** (1) 121-123
- 114 - D'AURIA M. V., GOMEZ PALOMA L., MINALE L., ZAMPELLA A., VERBIST J.- F., ROUSSAKIS C., DEBITUS C. et PATISSOU J. - Reidispongoliode A and B, two new potent cytotoxic macrolides from the new caledonian sponge *Reidispongia coerulea*, Tetrahedron, 1994, **50** (16), 1829-1834
- 115 - BEWLEY C. A., DEBITUS C. et FAULKNER D. J. - Microsclerodermins A and B : antifungal cyclic peptids from the lithistid sponge *Microscleroderma* sp., J. Am. Chem. Soc., 1994, **116**, 7631-7636
- 116 - D'AMBROSIO M., GUERRIERO A., DEBITUS C., RIBES O., PUSSET J., LEROY S. et PIETRA F. - Agelastatin A, a new skeleton cytotoxic alkaloid of the oroidin family. Isolation from the axinellid sponge *Agelas dendromorpha* of the Coral Sea. J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1993, 1305-1306
- 117 - D'AMBROSIO M., GUERRIERO A., CHIASERA G. et PIETRA F. - Conformational preferences and absolute configuration of agelastatin A, a cytotoxic alkaloid of the axinellid sponge *Agelas dendromorpha* from the Coral Sea, Helv. Chem. Acta, 1994, **77** (7), 1985-1998
- 118 - D'AMBROSIO M., GUERRIERO A., RIPAMONTI M., DEBITUS C., WAIKEDRE J. et PIETRA F. - 65. The active centres of agelastatin A, a strongly cytotoxic alkaloid of the coral sea axinellid sponge *Agelas dendromorpha*, as determined by comparative bioassays with semisynthetic derivatives. Helv. Chimica Acta, 1996, **79**, 727-735
- 119 - MANCINI I., GUELLA G., DEBITUS C., WAIKEDRE J. et PIETRA F. - 172. From inactive nortopsentin D, a novel bis (indole) alkaloid isolated from the axinellid sponge *Dragmacidon* sp. from deep waters south of New Caledonia, to a strongly cytotoxic derivative, Helv. Chim. Acta, 1996, **79**, 2075-2082
- 120 - GUELLA G., MANCINI I., DUHET D., RICHER de FORGES B. et PIETRA F. - Ethyl 6- bromo- 3-indolecarboxylate et 3- hydroxyacetal- 6- bromoindole, novel bromoindoles from the sponge *Pleroma menoui* of the Coral Sea, Zeitschrift für Naturforschung, 1989, **44C**, 914- 916
- 121 - KOURANY- LEFOLL E., PAIS M., SEVENET T., GUITTET E., MONTAGNAC A., FONTAINE C., GUENARD D. et DEBITUS C. - Phloeodictynes A et B : new antibacterial et cytotoxic bicyclic aminidium salts from the New Caledonian sponge, *Phloeodictyon* sp., J. Org. Chem., 1992, **57** (14), 3832- 3835
- 122 - KOURANY- LEFOLL E., LAPREVOTE O., SÉVENET T., MONTAGNAC A., PAÏS M. et DEBITUS C. - Phloeodictine A1-A7 and C1-C2, antibiotic and cytotoxic guanidine alkaloids from the new caledonian sponge *Phloeodictyon* sp., Tetrahedron, 1994, **50** (11), 3415-3426

- 123 - BIFULCO G., BRUNO I., MINALE L., RICCIO R., CALIGNANO A. et DEBITUS C. - (\pm) Gelliusines A and B, two diastereoisomeric brominated tris-indole alkaloids from a deep water new caledonian marine sponge (*Gellius* or *Orina* sp.), J. Nat. Prod., 1994, **57** (9) 1294-1299
- 124 - BIFFULCO G., BRUNO I., RICCIO R., LAVAYRE J. et BOURDY G. - Further brominated bis and tris indole alkaloids from the deep water sponge *Orina* sp., J. Nat. Prod., 1995, **58** (8), 1254-1260
- 125 - MANCINI I. , GUELLA G., DEBITUS C., DUHET D. et PIETRA F. - 168. Imidazolone and imidazolinone artifacts of a pivotal imidazolthione, Zyzzin, from the Poecilosclerid sponge *Zyza massalis* from the Coral Sea, the first thermochromic systems of marine origin, Helv. Chem. Acta, 1994, **77**, 1886-1894
- 126 - BIFFULCO G., BRUNO I., MINALE L., RICCIO R., DEBITUS C., BOURDY G. et LAVAYRE J. - Bioactive prenylisoquinone sulfates and a novel C_{31} furanoterpene alcohol sulfate from the marine sponge *Ircinia* sp. J. Nat. Prod., 1995, **58** (9). 1444-1449
- 127 - GUERRIERO A., DEBITUS C. et PIETRA F. - 46. On the first marine stigmastane sterols et sterones having a 24,25- double bond. Isolation from the sponge *Stelletta* sp. of deep Coral Sea, Helv. Chemica Acta, 1991, **74**, 487- 494
- 128 - DE RICCARDIS F., MINALE L., IORIZZI M., DEBITUS C. et LEVI C. - Marine sterols. Side chain oxygenated sterols, possibly of abiotic origin, from the New Caledonian sponge *Stelodoryx chlorophylla*, J. Nat. Prod., 1993, **56** (2), 282 – 287
- 129 - D'AURIA M. V., GOMEZ PALOMA L., MINALE L., RICCIO R. et DEBITUS C. - Jereisterol A et B : two 3β -methoxy- secosteroids from the Pacific sponge *Jereicopsis graphidiophora*, Tetrahedron Letters, 1991, **32** (19), 2149- 2152
- 130 - D'AURIA M.V., GOMEZ PALOMA L., MINALE L., RICCIO R., DEBITUS C. et LÉVI C. - Unique 3β - O- Methylsterols from the Pacific sponge *Jereicopsis graphidiophora*, J. Nat. Prod., 1992, **55** (3), 311- 320
- 131 - D'AURIA M. V., GOMEZ PALOMA L., MINALE L., RICCIO R. et DEBITUS C. - Structure characterization by two- dimensional NMR spectroscopy, of two marine triterpene oligoglycosides from a Pacific sponge of the genus *Erylus*. Tetrahedron, 1992, **48** (3), 491- 498
- 132 - D'AURIA M. V., PALOMA G., MINALE L., RICCIO R., ZAMPELLA A, DEBITUS C. et LEVI C. - Metabolites of the New Caledonian sponge *Cladocroce incurvata*, J. Nat. Prod., 1993, **56** (3), 418 – 423
- 133 - RODRIGUEZ J., RIGUERA R. et DEBITUS C. - New marine cytotoxic bispyrones. Absolute stereochemistry of onchotriols I and II. Tetrahedron Lett., 1992, **33** (8), 1089- 1092
- 134 - RODRIGUEZ J., RIGUERA R. et DEBITUS C. - The natural polypropionate- derived esters of the mollusc *Onchidium* sp., J. Org. Chem., 1992, **57** (17), 4624 - 4632
- 135 - RODRIGUEZ J., FERNANDEZ R., QUINOA E.. RIGUERA R., DEBITUS C. et BOUCHET P. - Onchidin : a cytotoxic depsipeptide with C_2 symmetry from a marine mollusc, Tetrahedron lett., 1994, **35**(49), 9239-9242
- 136 - FERNANDEZ R., RODRIGUEZ J., QUINOA E., RIGUERA R., MUÑOZ L., FERNANDEZ-SUAREZ M. et DEBITUS C. - Onchidin B : a new cyclodepsipeptide from the mollusc *Onchidium* sp., J. Am. Chem. Soc., 1996, **118**, 11635-11643
- 137 - BULTEL PONCE V., DEBITUS C., BLOND A., CERCEAU C. et GUYOT M. - Lutoside : an acyl-1-(acyl-6'-mannobiosyl)-3-glycerol isolated from the *Xetospongia* sponge-associated bacterium *Micrococcus luteus*, Tetrahedron Lett., 1997, **38** (3), 5805-5808

- 138 - DEBITUS C., GUELLA G., MANCINI I., WAIKEDRE J., GUemas J. P., NICOLAS J. L. et PIETRA F.
- Quinolones from a bacterium and tyrosine metabolites from its host sponge, *Suberea creba* from the Coral
Sea. *J. Mar. Biotechnol.*, 1998, **6**, 136-141.
- 139 - LAURENT D., GUELLA G., MANCINI I., FARINOLE F., ROQUEBERT M. F. et PIETRA F. - Drugs
and Mycotoxins from an Undescribed Deuteromycete of the Family Moniliaceae from the New
Caledonian Lagoon, *Phytochemistry*, 1999, à paraître.