



## **INSTITUT MALGACHE DE RECHERCHES APPLIQUEES**



**IMRA**

**LABORATOIRE DE CHIMIE DES SUBSTANCES MARINES ET  
AQUATIQUES**

# **SUBSTANCES NATURELLES ET DECOUVERTE DE MEDICAMENTS**

**Dina RAKOTONDRAMANANA, Ramanandraibe.V, Ramanitrahasimbola D. ,Ruphin F.**

**INSTITUT MALGACHE DE  
RECHERCHES APPLIQUEES**



**1957**

**DEPARTEMENT DE RECHERCHES  
FONDAMENTALES**

**DEPARTEMENT D'ANALYSES  
MEDICALES**

Laboratoires de :

- phytochimie et standardisation
- biothérapeutique
- biodiversité et physiologie végétale
- cancérologie expérimentale
- analyses des huiles essentielles
- pharmacodynamie
- de chimie des plantes antiparasitaires
- recherche sur la récolte et les traitements post-récoltes
- **Laboratoire de chimie des substances marines et aquatiques**



**2006**

**SOAMADINA: société de  
production de  
phytomédicaments**



Depuis la création de l'Institut en 1957, le Pr. Albert RAKOTO RATSIMAMANGA a toujours montré un intérêt constant à l'égard des plantes médicinales, richesses des forêts malgaches.



**Plante de l'Est**



**Forêt du Sud-Est**



**Plante de l'Est**



**Savane du Sud**





## Les éponges marines



A partir de **2006**, la biodiversité marine et continentale a été explorée. Ainsi, les investigations sur les organismes marins et sur les plantes aquatiques ont été confiées au LCSM.



# CIBLES

Substances naturelles à propriétés:

- Antiasthmatiques: broncho-relaxante;
- Anti-inflammatoires;
- Antihypertenseurs: vaso-relaxante;
- Antipaludiques;
- Antimicrobiennes;
- Cytotoxiques.

# Objectifs des études

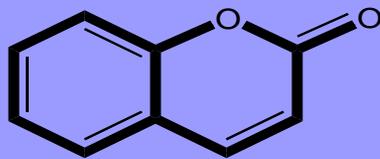
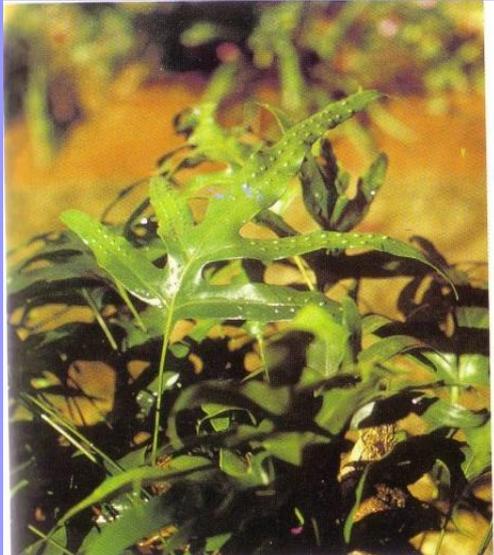
## A court terme:

- Etudes chimiques et pharmacologiques des matériels végétaux ou animaux qui possèdent les vertus recherchées: isolement et identification du principe actif, recherche des activités par les tests biologiques;
- Etudes des mécanismes d'action: relation structure-activité
- Etudes écologiques et physiologiques si nécessaires

## A long terme:

- Exploitation des résultats: vulgarisation, développement de phytomédicaments voire d'un nouveau médicament
- Valorisation du matériel et donc de la biodiversité
- Contribution à la protection et à la conservation des espèces rares et menacées.

***Phymatodes scolopendria***  
(Polypodiaceae)

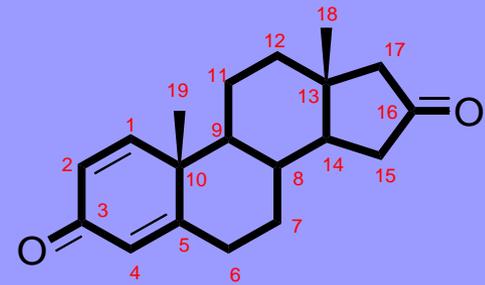
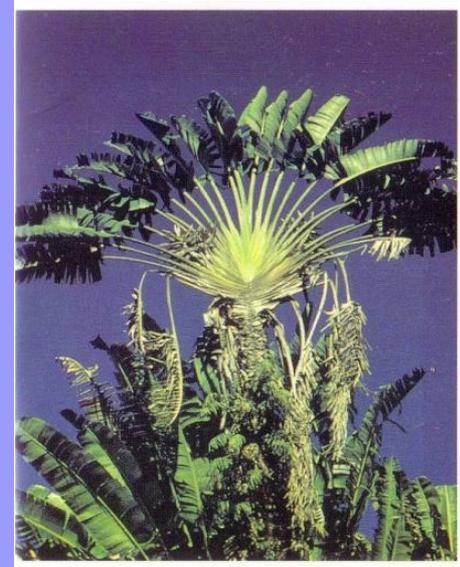


1,2- benzopyrone

**Activité broncho-relaxante** : EC50=35,03±6µg/ml  
Suivie sur trachée isolé de cobaye, pré-  
contractée à l' histamine  
**Rendement : 0,01%**

*Journal of Ethnopharmacology* 2005; 102; 400-407

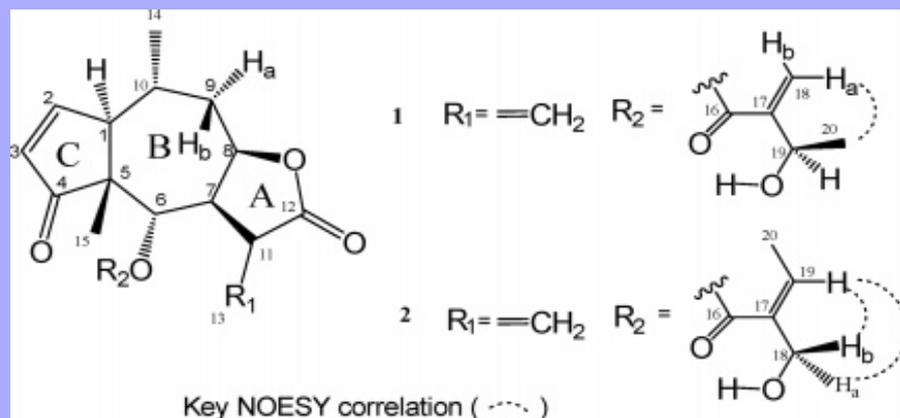
***Ravenala madagascariensis***  
(Musaceae)



Androsta-1,4-dien-3,16-dione

**Activité vaso-relaxante** : EC50= 57,96±5,1µg/ml  
évaluée sur l'aorte isolé de rat, pré-contractée  
à la Phényléphrine  
**Rendement: 0,0001%**

*Vernoniopsis caudata* Drake  
(Asteraceae)



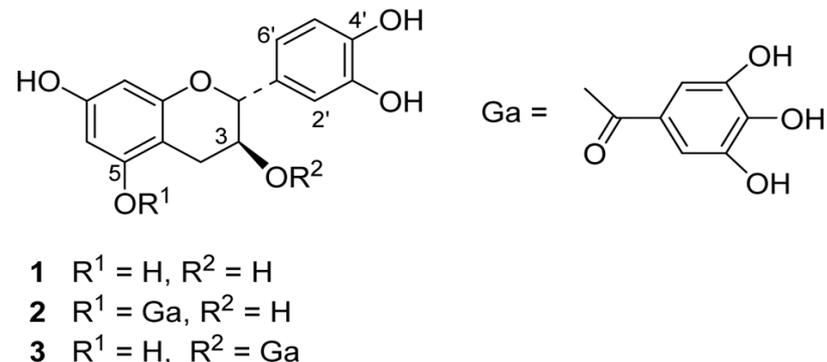
- (1): helenaline-[2-(1-hydroxyethyl)acrylate]; **R= 0,00015%**  
 (2): helenaline-[(2-hydroxyethyl-3-methyl)-acrylate];  
**R= 0,000075%**  
 (3): 11 $\alpha$ ,13-dihydrohelenaline-[2-(1-hydroxyethyl)acrylate];  
**R= 0,00012%**

Activité antipaludique in vitro sur des souches chloroquino-résistantes FcB1

- (1): IC<sub>50</sub>=1±0,26 $\mu$ M  
 (2): IC<sub>50</sub>=0,19±0,04 $\mu$ M  
 (3): IC<sub>50</sub>=0,41±0,07 $\mu$ M  
 Chloroquine IC<sub>50</sub>=0,11±0,05 $\mu$ M

*Journal of Natural Product*, 2005, (68)5,  
803-5.

*Piptadenia pervillei* Vatke  
(Legumineuses)



(+)-catéchine;

(+)- 5-gallate de catéchine;

**R= 0,00025%**

(+)- 3-gallate de catéchine;

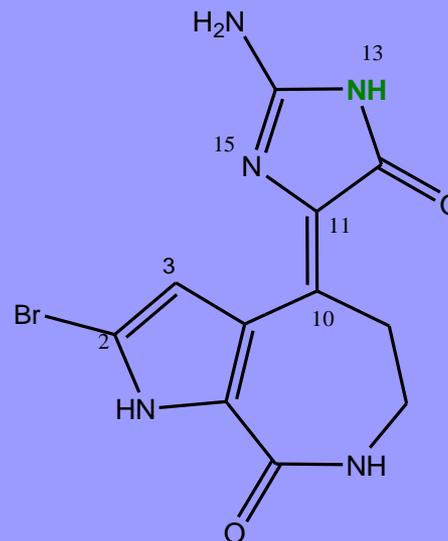
**R= 0,00015%**

Activité antipaludique in vitro sur des souches chloroquino-résistantes FcB1

- (2): IC<sub>50</sub>=1,2±0,2 $\mu$ M  
 (3): IC<sub>50</sub>=1±0,2 $\mu$ M  
 Chloroquine IC<sub>50</sub>=0,12±0,04 $\mu$ M

*Planta Medica*, 2008, 74, 1-5.

## *Stylissa carteri* (éponge marine du Sud de Madagascar)



**(Z)-Hyménialdisine**

**Activités cytotoxiques : 95,71% à 10µg/mL sur des cellules P388**

**Rendement: 1,5 10<sup>-7</sup>%**

11ème symposium ICSN, CNRS de Gif-sur-Yvette, 7-8 juin 2007.

# DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT

- Les molécules naturelles bioactives isolées sont présentes en faible quantité dans la matière première:

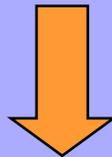
Exemple: Pour *Vernoniopsis caudata*

0,00015% < R < 0,000075% à partir de l'extrait sec  
2,8 Kg de feuilles sèches au moins pour avoir  
20 mg de produits actifs

Pour les organismes marins, la teneur en produits  
actif est très faible

13,33 Kg d'échantillons d'éponge fraîche de  
*Stylissa carteri* pour obtenir 20 mg du produit actif

- Pour qu'une molécule soit candidate au développement d'un nouveau médicament, il faudrait passer à des études plus approfondies sur sa structure:
  - Etude des mécanismes d'action, toxicologies.
  - Détermination de la relation structure-activité: identification du pharmacophore
  - Optimisation de l'activité en analysant les produits dérivés issus de la synthèse organique ou de l'hémisynthèse.
- Jusqu'à présent, les études des produits naturels à Madagascar s'arrête au stade préliminaire: isolement des principes actifs et étude des mécanismes d'action



**NECESSITE D'UN PARTENARIAT/COLLABORATION**

# CONCLUSION

- La chimie des substances naturelles est très exploitée à Madagascar
- Les résultats des travaux de recherche sont prometteurs
- Mais l'exploitation de ces résultats fait appel aux compétences des laboratoires étrangers faute de moyens.
- La mise en place d'un partenariat efficace est une nécessité pour le développement de la filière.

Laboratoires de recherche  
sur les substances naturelles

**IMRA**

Molécules actives

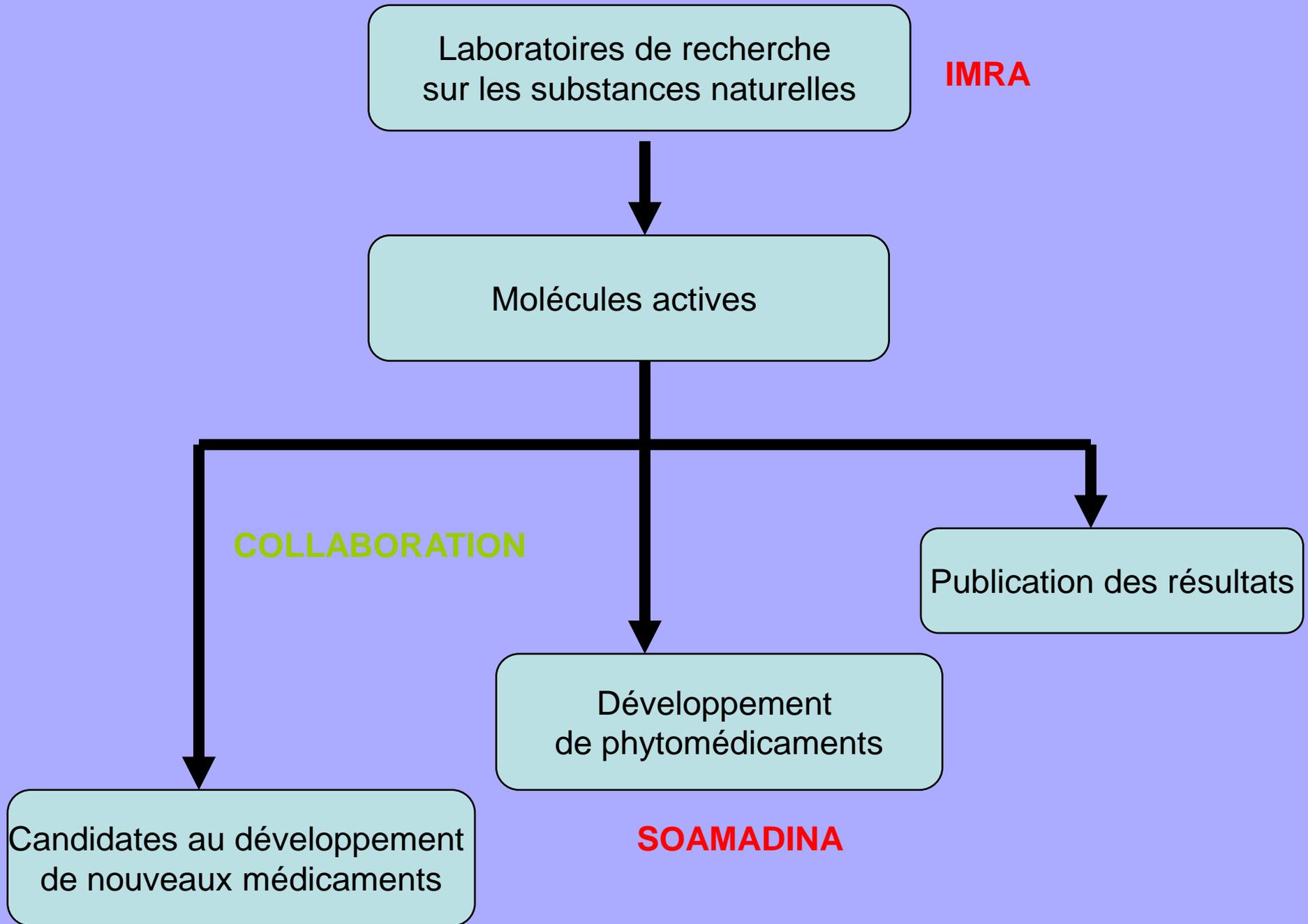
**COLLABORATION**

Publication des résultats

Développement  
de phytomédicaments

**SOAMADINA**

Candidates au développement  
de nouveaux médicaments



# REMERCIEMENTS

*L'organisateur de ce symposium BIOMAD*

*Laboratoire de Chimie et Biochimie des Substances Naturelles, MNHN, Paris:*

Pr. Bernard BODO

Dr. Angèle MAMBU

*Laboratoire de Chimie Marine, MNHN, Paris.*

Dr. Marie-Lise Bourguet-Kondracki

*ICSN, CNRS de Gif-sur-Yvette:*

Dr. Ali Al-Mourabit

Dr. Marie-Thérèse Martin

Olga Rakotonandrasana

*LME / CNRE Madagascar:*

Dr Hanta Andriamantoanina

*Laboratoires de recherche fondamentale de l'IMRA*

Pr. Suzanne Urverg-RATSIMAMANGA

Les chercheurs de l'IMRA

L'équipe du LCSM

**IFS, FSP (MADES)**

**MERCI DE VOTRE AIMABLE ATTENTION**