

RAPPORT D'ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE 2014

This section features a metabolic pathway diagram and various botanical images. The diagram shows a linear sequence of amino acids: Trp → D-Asn → Asp → Thr → Kyn → MeGlu → D-Ser → Gly → Asp → D-Ala → Orn → Asp → Gly. A long-chain fatty acid is shown entering the pathway at the Trp step. The pathway is surrounded by botanical images: a rock with orange lichen, a purple flower, a sliced tomato, a green leaf, a cannabis leaf, a brown leaf, and a brown root.

<http://aferp.fr>

A chromatogram is shown at the bottom right, displaying several peaks. The peaks are labeled with their retention times: B2a, B1a, A2a, B1b, A1a, B2b, A2b, and A1b. The x-axis represents time in minutes, ranging from 0 to 15.

SOMMAIRE

Angers	1
Besançon	8
Bordeaux.....	13
Bruxelles	17
Clermont-Ferrand	19
Dijon	23
Gif-sur-Yvette.....	28
Liège	32
Lille.....	37
Limoges	43
Lyon.....	48
Marseille	54
Montpellier	60
Nancy.....	64
Nantes.....	69
Paris Descartes	75
Poitier	83
Reims	88
Rennes	96
Rouen	103
Strasbourg	106
Toulouse.....	117
Tours	124
Valencia.....	134

ANGERS

SONAS Substances d'origine naturelle et analogues structuraux

UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé, 16 bd Daviers, 49045 ANGERS CEDEX 01

Directeur : Pr. Pascal Richomme

E-mail : pascal.richomme@univ-angers.fr ; Tél. 02 41 22 66 67 ; Fax 02 41 22 66 34

COMPOSITION DU LABORATOIRE SONAS EN 2014/2015

- 3 professeurs : O. Duval (Chimie thérapeutique), P. Richomme (Pharmacognosie), D. Séraphin (Chimie organique)
- 8 maîtres de conférences dont 2 HDR : I. Baglin (Chimie thérapeutique), S. Derbré (Pharmacognosie), D. Guilet (Chimie analytique, HDR), J.-J. Helesbeux (Chimie organique), A. Landreau (Botanique, HDR), A. Schinkovitz (Pharmacognosie), A.-M. Le Ray (Pharmacognosie), S. Mallet (Chimie analytique)
- 2 ingénieurs d'étude : M.-C. Aumond, D. Bréard (1,2 ETP)
- 1 technicienne : P. Blanchard (0,2 ETP)
- 7 doctorants en 2014
- 7  tudiants en master 2 en 2014

ENSEIGNANTS EN PHARMACOGNOSIE/BOTANIQUE/MYCOLOGIE EN 2013/2014

Pascal RICHOMME, PR Pharmacognosie	pascal.richomme@univ-angers.fr
Séverine DERBRE, MCU Pharmacognosie	severine.derbre@univ-angers.fr
Anne LANDREAU, MCU Botanique	anne.landreau@univ-angers.fr
Anne-Marie Le RAY, MCU Pharmacognosie	anne-marie.leray@univ-angers.fr
Andréas SCHINKOVITZ, MCU Pharmacognosie	andreas.schinkovitz@univ-angers.fr

ENSEIGNEMENTS DES ENSEIGNANTS EN PHARMACOGNOSIE/BOTANIQUE/MYCOLOGIE (NUMERUS CLAUSUS 2014 ANGERS = 75)

Au niveau de l'U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques et ingénierie de la santé d'Angers, les services de pharmacognosie et botanique ont la responsabilité des Enseignements suivants en 2014-2015 (heures enseignants) :

	Eq TD
- Pharmacognosie (FCB) (Niveau L3 : 22,5 h CM ; 7,5 h ED ; 18 h TP)	208 H
- Pharmacognosie (Enseignements coordonnés) (Niveau L3 et M1S2)	178 H
(ED de préparation des TP coordonnés 2 h, TP coordonnés 20 h, CM dans les modules Cancérologie 1 h 30, Douleur-Fièvre-Inflammation 5 h, Hépatogastro-entérologie 2 h, Infectiologie 1 h 30 et Immunosuppresseurs 1 h)	
- Botanique (PACES)	20 H
- Biodiversité (Niveau L2)	33 H
- Mycologie (18 h niveau L3, 66 h niveau M1, 12 h Master 2 VPO)	96 H
- Phytothérapie/phytotoxicologie/aromathérapie (M1S1 spé OFF : 11 h CM ; 4 h ED ; Master 2 Valorisation de la Pratique Officinale VPO : 6 h CM ; 4 h ED; 4 h Conseil à l'officine des thérapeutiques alternatives ; 3 h Reconnaissances de plantes toxiques et médicinales)	54 H
- U.E. optionnelles Mycologie L2S3	28,5 H
- U.E. optionnelles Plantes, santé, bien-être Partie 1 L2S4	28,5 H
- U.E. optionnelles Plantes, santé, bien-être Partie 2 L3S6	20 H
et participation aux Enseignements en M1 :	
- Biologie et Technologie du Végétal (BTV)	22 H
- Physiopathologie des maladies transmissibles	2H
et participation aux Enseignements en M2 :	
- Polymères et principes actifs d'origine naturelle (P ² AON) :	84 H
- Altération des Systèmes Biologiques (ASB)	4,5 H
- Sciences Techniques et Ingénierie de la Santé (STIS)	9 H
- Chimie Fine, Matériaux Fonctionnels et NANosciences (CHIMANA)	18 H

THESES D'EXERCICE SOUTENUES EN 2014 SOUS LA DIRECTION D'ENSEIGNANTS CHERCHEURS EN PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE OU MYCOLOGIE

- Laëtitia Barlier, Etat des lieux de l'utilisation des huiles essentielles au CHU d'Angers (de 2000 à 2013) Sous la direction d'Anne Landreau. Angers: Université Angers, 2014.
- Bérengère Haroche, Automédication par les plantes : quels risques d'interactions avec les traitements médicamenteux ? Sous la direction de Séverine Derbré. Angers: Université Angers, 2014.
- Jean Nicolaÿ. Perspectives d'avenir en Apithérapie à l'officine. Sous la direction d'Anne-Marie Le Ray. Angers: Université Angers, 2014.
- Grégoire Sevaux, Compléments alimentaires et allégations santé : Evolution législative et réglementaire. Sous la direction d'Anne-Marie Le Ray. Angers: Université Angers, 2014.

ACTIVITES DE RECHERCHE

Au sein de la SFR 4207 Qualité et Santé du Végétal (QUASAV) et avec un fort adossement au pôle de compétitivité Vegepolys, les activités de recherche sont centrées sur la valorisation *sensu lato* des métabolites secondaires d'origine végétale et fongique. Ceci se traduit concrètement par différentes actions menées dans la recherche/caractérisation de nouvelles entités :

- antiglycoxydantes [développement méthodologique (tests), criblages et fractionnements bioguidés (Clusiaceae)...] et évaluation de leur potentiel thérapeutique, notamment dans le domaine des pathologies vasculaires inflammatoires.
- exploitables dans des systèmes alternatifs de protection des cultures [concepts de stimulateurs et/ou de potentialisateurs de défenses naturelles (antifongiques), nouveaux bactéricides et herbicides, mise au point d'un criblage insecticide automatisé par FRET...]
- antimicrobiennes en collaboration avec le GEIHP (métabolites secondaires fongiques)

Ces thématiques sont plus particulièrement développées dans le cadre :

- d'études phytochimiques ciblées
- de synthèses (alcaloïdes, dérivés du phloroglucinol) et hémisynthèses organiques (tocotriénols)

THESES DE DOCTORAT SOUTENUES EN 2014

Bach Tai Dang, Doctorat de l'Université d'Angers (ED VENAM, 11 juillet 2014): "Contribution à l'étude phytochimique et biologique de *Mammea neurophylla* (Schltr.) Kosterm", Directeur D. Séraphin, co-encadrante: S. Derbré.

Boisard Séverine, Doctorat de l'Université d'Angers (ED VENAM, 10 décembre 2014): "Caractérisation chimique et valorisation biologique d'extraits de propolis", Directeur P. Richomme, co-encadrante: A.-M. Le Ray.

MEMOIRES DES ETUDIANTS EN MASTER 2 P²AON EN 2014

Balde Mamadou Aliou: "Etude phytochimique et biologique des feuilles de *Calophyllum tetrapterum*. Miq (Calophyllaceae)"

Bennouna Djawed: "Etude métabolomique de *Scedosporium apiospermum*, champignon pathogène de l'homme, dans le contexte de la mucoviscidose"

Bodero Lizeth: "Analysis of Advanced Glycation End-Products (AGEs) through HPLC coupled with fluorometric Detection"

Camara Aissata: "Chimie sur extraits de millepertuis: Intérêt pour la découverte de nouvelles molécules anti-rejet de greffes et anti-AGEs"

Said Hassane Charifat: "Criblage d'une chimiothèque d'alcaloïdes isoquinoléiques ciblant les canaux sodium sensibles au potentiel de membrane avec une méthode utilisant la technologie de fluorescence Voltage Sensor Probes"

Suor Cherer Sorphon: "Développement d'une voie d'accès aux analogues du δ -amplexichromanol par hémisynthèse"

Tran Kien: "Synthèse de chalcones et étude de leur affinité vis à vis d'ERalpha"

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES PARUES EN 2014

1. Taillebois, E., Langlois, P., Cunha, T., Seraphin, D., Thany, S. H. (2014): "Synthesis and biological activity of fluorescent neonicotinoid insecticide thiamethoxam", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24 (15), 3552-3555.
2. Schinkovitz, A., Kaur, A., Urban, E., Zehl, M., Pachnikova, G., Wang, Y. H., Kretschmer, N., Slaninova, I., Pauli, G. F., Franzblau, S. G., Krupitza, G., Bauer, R., Kopp, B. (2014): "Cytotoxic constituents from *Lobaria scrobiculata* and a comparison of two bioassays for their evaluation", *J. Nat. Prod.* 77 (4), 1069-1073.
3. Rouger, C., Derbre, S., Litaudon, M., Awang, K., Charreau, B., Richomme, P. (2014): "Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of polyphenolic compounds from Clusiaceae/Calophyllaceae: A focus on coumarins", *Planta Med.* 80 (16), 1411-1412.
4. Mejri, H., Derbre, S., Richomme, P., Mahjouba, F. H., Jedya, A., Limama, F., Saidani-Tounsia, M., Jean, L. (2014): "Combined anti-glycation and antioxidant activities of different solvent extracts of *Solanum elaeagnifolium* Cav (solanaceae) fruits at ripening stages, related their phytochemical compositions", *Fundam. Clin. Pharmacol.* 28, 109-109.
5. Magadula, J. J., Masimba, P. J., Tarimo, R. B., Msengwa, Z., Mbwambo, Z. H., Heydenreich, M., Breard, D., Richomme, P. (2014): "Mammea-type coumarins from *Mammea usambarensis* Verdc.", *Biochem. Syst. Ecol.* 56, 65-67.
6. Louaar, S., Zellagui, A., Gherraf, N., Medjroubi, K., Derbré, S., Seguin, E., Laouer, H., Akkal, S. (2014): "Antiradical activity of flavonoids from the Algerian native plant: *Centaurea microcarpa* Coss. et Dur.", *Journal of Biologically Active Products from Nature* 4 (249-253).
7. Houda, M., Derbre, S., Jedy, A., Tlili, N., Legault, J., Richomme, P., Limam, F., Saidani-Tounsi, M. (2014): "Combined anti-AGEs and antioxidant activities of different solvent extracts of *Solanum elaeagnifolium* Cav (Solanacea) fruits during ripening and related to their phytochemical compositions", *Excli J.* 13, 1029-1042.
8. Dang, B. T., Génny, C., Blanchard, P., Rouger, C., Tonnerre, P., Charreau, B., Rakolomalala, G., Randriamboavonjy, J. I., Loirand, G., Pacaud, P., Litaudon, M., Richomme, P., Séraphin, D., Derbré, S. (2014): "Advanced glycation inhibition and protection against endothelial dysfunction induced by coumarins and procyanidins from *Mammea neurophylla*", *Fitoterapia* 96 (0), 65-75.
9. Budan, A., Bellenot, D., Freuze, I., Gillmann, L., Chicoteau, P., Richomme, P., Guilet, D. (2014): "Potential of extracts from *Saponaria officinalis* and *Calendula officinalis* to modulate *in vitro* rumen fermentation with respect to their content in saponins", *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 78 (2), 288-295.

10 .Boisard, S., Le Ray, A.-M., Gatto, J., Aumond, M.-C., Blanchard, P., Derbré, S., Flurin, C., Richomme, P. (2014): "Chemical composition, antioxidant and anti-AGEs activities of a French poplar type propolis", *J. Agric. Food Chem.*

11. Boels, D., Landreau, A., Bruneau, C., Garnier, R., Pulce, C., Labadie, M., de Haro, L., Harry, P. (2014): "Shiitake dermatitis recorded by French Poison control centers - New case series with clinical observations", *Clin. Toxicol.* 52 (6), 625-628.

12. Boels, D., Landreau, A., Bruneau, C., Garnier, R., Pulce, C., de Haro, L., Caubet, A., Harry, P. (2014): "Flagellate dermatitis due to raw shiitake consumption: A French poison control centre study", *Clin. Toxicol.* 52 (4), 382-383.

CHAPITRE D'OUVRAGE 2014

Schinkovitz A., Séraphin D., P. Richomme P. : "New Developments of Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry in Plant Analysis", in 'Handbook of Chemical and Biological Plant Analytical Methods', John Wiley & Sons, Chichester, UK, 411-424 (2014)

BREVETS 2014

Guillemette T., Richomme P., Helesbeux J.-J., Simoneau P. : "Potentiating agents for protecting plants from fungal infections", WO/2014/012766 (2014)

Derbré S., Morel S., Richomme P., Touré A. K. : "Anti-glycation agent comprising a *Garcinia kola* extract or fraction", JP2014101365 et US20140142171 (2014)

CONFERENCES INVITEES 2014

Derbré, S. et al., (2014): "Anti-AGE natural products : screening and valorization" - 22^e GP2A meeting of the "Groupement des Pharmacochimistes de l'Arc Atlantique, IICiMed, Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Faculté de pharmacie, Nantes.

Derbré, S. et al., (2014): "Valorisation des produits d'origine végétale anti-AGEs" Université Mentouri, Constantine, Algérie.

Richomme, P. et al., (2014): "Alkaloids: from New Analysis to Potential Applications"-10^a. Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, Merida, Mexique.

Richomme, P. et al., (2014): "MALDI-TOF Mass Spectrometry and Natural Products Analysis": Natural Products and Drug Discover-Future Perspectives", Vienne, Autriche.

COMMUNICATIONS ORALES 2014

Boisard, S. *et al.*, (2014): "Chemical Composition Antioxidant and Anti-AGEs Activities of a French BFA Propolis"-10^a. Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, Merida, Mexique. (Prix de la SFR QUASAV)

Rouger C. *et al.*, (2014): "From dereplication and anti-inflammatory screening of Clusiaceae and Calophyllaceae species to novel immunomodulatory coumarins from *Mesua lepidota*"- 22^e GP2A meeting of the "Groupement des Pharmacochimistes de l'Arc Atlantique, IICiMed, Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Faculté de pharmacie, Nantes.

AUTRES PUBLICATIONS 2014

1. Rouger C., Derbré S.: "Proposer les solutions de phytothérapie adaptées pour combattre les troubles du sommeil" *Actual. Pharm.* 2014, 541, 47-52.

2. Geneslay A., S. Derbré S.: "Place des compléments alimentaires à base de plantes dans le régime amaigrissant" *Actual. Pharm.* 2014, 536, 49-53.

3. Derbré S., Leclerc M.-V.: "Prise en charge des vomissements, diarrhées et constipation par les thérapeutiques complémentaires et alternatives" *Actual. Pharm.* 2014, 534, 47-52.

4. Launay F., Stalder J.-F., Derbré S.: "Dermatite atopique et éducation thérapeutique" *Actual. Pharm.* 2014, 534 (Suppl.), 16-20.

5. Derbré S., Launay F.: "Place des thérapeutiques complémentaires et alternatives dans les dermatites atopiques" *Actual. Pharm.* 2014, 534 (Suppl.), 12-15.

6. Launay F., Stalder J.-F., Derbré S.: "Prise en charge officinale de la dermatite atopique. *Actual. Pharm.*" 2014, 534 (Suppl.), 4-11.

7. Launay F., Stalder J.-F., Derbré S.: "La dermatite atopique : quelques généralités. *Actual. Pharm.*" 2014, 534 (Suppl.), 1-3.

BESANÇON



19, rue Ambroise Paré – Bâtiment Socrate
25030 Besançon cedex

Composition du Laboratoire en 2014

Enseignants-chercheurs :

- Françoise Bévalot, Professeur (retraite en avril 2014 puis professeur émérite)
francoise.bevalot@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 61
- Corine Girard-Thernier, Maître de conférences nommée Professeur en septembre 2014
corine.girard-thernier@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 59
- Frédéric Muyard, Maître de Conférences, HDR (Vice-président CFVU)
frederic.muyard@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 60
- Simon Bordage, ATER
simon-pierre.bordage@univ-fcomte.fr / 03 81 6 55 37

Personnel Technique :

- Andy Zedet, Adjoint technique
andy.zedet@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 37

Doctorant :

- Thanh-Nhat Pham
thanhata1@yahoo.com / 03 81 66 55 37

Equipe de recherche

Equipe d'accueil : EA 4267 "Fonctions et Dysfonctions Epithéliales"
Directeur : Pr. Céline Demougeot

École Doctorale

Ecole Doctorale n° 554 "Environnements-Santé" Bourgogne Franche-Comté

Crédits : Université, Région, Ecole doctorale, Ministère

Activité Scientifique :

1. Thèmes de recherche

◆ Intérêt des substances naturelles dans la prévention et le traitement de la dysfonction endothéliale

Dans le but d'identifier des composés naturels qui améliorent la fonction endothéliale, de valoriser la biodiversité végétale, et de valider l'usage de plantes utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement des pathologies cardiovasculaire, nous réalisons, dans le cadre de collaborations avec la Thaïlande, la Chine, le Cameroun et la Roumanie, des études ethnopharmacologiques et phytochimiques sur des plantes à visée anti-hypertensive. Nos travaux chez l'animal ont permis de valider l'utilisation traditionnelle de plusieurs de ces plantes. Les études phytochimiques, par le biais d'un fractionnement bioguidé sur anneaux aortiques isolés de rat, permettent d'identifier les **principaux composants actifs impliqués dans ces effets**, dont certains agissent *via* une interaction avec l'endothélium. Ces études permettent également quelquefois l'identification de **marqueurs chimiotaxonomiques**. Les compétences de notre EA en matière de métabolisme hépatique des xénobiotiques permettent également l'évaluation des interactions potentielles de ces plantes ou composés purifiés, avec le **cytochrome P450 3A**

◆ Recherche de molécules d'origine naturelle ou hémisynthétique à propriétés inhibitrices d'arginase.

Suite à l'établissement de la preuve de concept chez l'animal de l'intérêt des inhibiteurs d'arginase pour la prévention du risque CV dans diverses pathologies, plusieurs études ont été réalisées chez l'Homme, en utilisant une administration locale d'inhibiteur. Ces études ont unanimement confirmé la capacité de ce mécanisme d'action à restaurer une fonction endothéliale normale en cas d'HTA, de pathologies coronaires ou de diabète de type 2. Ces inhibiteurs possèdent également un intérêt dans le traitement de maladies parasitaires, telles que les trypanosomiasés ou leishmaniosés, dont les parasites agissent sur l'activité arginase. Cependant, l'administration systémique des 3 inhibiteurs d'arginase de référence, disponibles dans le commerce est inenvisageable aujourd'hui en raison d'effets toxiques potentiels et de propriétés pharmacocinétiques défavorables, d'où la nécessité de découvrir **de nouvelles molécules utilisables en clinique**, ce qui constitue un des axes de notre projet de recherche, qui repose sur plusieurs stratégies :

- le criblage, sur un test utilisant l'arginase bovine, d'extraits (plantes antihypertensives ou anti-parasitaires) et de composés naturels de structures variées permettant l'identification de têtes de série, point de départ de la conception par hémisynthèse de molécules actives,

- le développement d'un nouveau test de screening *in vitro* utilisant les **arginases humaines** recombinantes de type I et II et permettant donc d'apporter plus de prédictivité et de sélectivité par rapport à chaque isoforme, sur lequel les meilleurs candidats issus du premier test seront étudiés,

- la modélisation moléculaire par amarrage moléculaire ou « docking », réalisées en collaboration avec l'école de Pharmacie d'Ho Chi Minh Ville au Viet-Nam (Dr Thai), ayant pour but de rationaliser la conception de molécules actives, de mettre en place un criblage virtuel et à terme de prédire l'affinité des ligands pour les différentes isoformes de l'enzyme. L'efficacité pharmacologique des composés retenus est destinée à être évaluée *ex vivo* sur nos modèles de vaisseaux isolés, puis *in vivo* sur nos modèles animaux de dysfonction endothéliale.

2. Collaborations

- Grèce : Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie d'Athènes
(Pr. A.L. Skaltsounis)
- Thaïlande: Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University (Phitsanulok, Thaïlande)
(Dr. K. Ingkaninan, Dr. K. Chootip, Dr. D. Pekthong)
- Chine: Xinjiang Medical University, (Urumqi, Chine)
(Pr. HA. Aisa)
- Cameroun : Département de Biologie et Physiologie Animales (Pr. T. Dimo)
Département de Chimie Organique (Pr J. Mbafor)
Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I (Cameroun)
- Roumanie: Department of Biochemistry and Department of Pharmacology
"Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy (Iasi, Roumanie)
(Pr. R. Cuciureanu)
- Vietnam : Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy
Ho Chi Minh City, Viet Nam
(Dr KM. Thai)

3. Production scientifique

Publications internationales

Ngo Lemba Tom E., **Girard-Thernier C.**, Martin H., Dimo T., Alvergnaz M., Nappey M., Berthelot A., Demougeot C. Treatment with an extract of *Terminalia superba* Engler & Diels decreases blood pressure and improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats.
J. Ethnopharmacol. (2014) 151:372-379.

Communications internationales par affiche

Bourjot M., Zedet A., Demange B., Girard-Thernier C. New natural lignanamides from hempseed cakes (*Cannabis sativa* L.).
Planta Med. (2014) Issue 16; 80 - P1L112 (DOI: 10.1055/s-0034-1394769)
62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (GA) - Guimaraes (Portugal), August 31~September 4, 2014.

Pham T.-N., Guglielmetti A.-S., Fimbel S., Demougeot C., Girard-Thernier C. Arginase inhibitory activity of several natural polyphenols using a novel *in vitro* test on purified bovine arginase.
Planta Med. (2014) Issue 16; 80 - P1L9 (DOI: 10.1055/s-0034-1394667)
62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (GA) - Guimaraes (Portugal), August 31~September 4, 2014.

4. Activités pédagogiques : thèse de doctorat en pharmacie

Loïc DOMAGATA

De la récolte de l'opium à la délivrance de Méthadone gélule®, histoire de dépendance.
Thèse soutenue le 31 janvier 2014

Jules GIRARD

L'abeille et son venin : de la piqûre à une thérapeutique d'avenir.
Thèse soutenue le 19 juin 2014

Anthony CHOURAQUY

Apport des substances d'origine naturelle dans la prise en charge des dyslipidémies.
Thèse soutenue le 4 juillet 2014

Julie SALEZ

Potentiel tératogène des substances naturelles d'origine végétale.
Thèse soutenue le 21 novembre 2014

Alexandre MAIRE

Activités physiques et huile essentielle de Gaulthérie (*Gaultheria procumbens* L.) : intérêts et conseils à l'officine.
Thèse soutenue le 5 décembre 2014

BORDEAUX

UNIVERSITÉ BORDEAUX
Collège des Sciences de la Santé
U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques
Laboratoire de Pharmacognosie

146, rue Léo Saignat – 33076 BORDEAUX cedex

1 – COMPOSITION DE L'ÉQUIPE

Daniel Colombani	Professeur
Bénédicte Berké	Maître de Conférence
Catherine Chèze	Maître de Conférence
Tshilundu Mulamba	Maître de Conférence

2 – THEMES DE RECHERCHE

L'activité de recherche est conduite par le Dr Bénédicte Berké sous la direction du Pr. Nicholas Moore, Département de Pharmacologie, Collège Sciences de la Santé, Université de Bordeaux. Ce projet s'inscrit dans la valorisation de remèdes issus de la médecine traditionnelle.

Suite à des enquêtes ethnopharmacologique et/ou pharmacoépidémiologique, les remèdes utilisées en médecine traditionnelle sont sélectionnés. Le fractionnement chimique guidé par les résultats pharmacologiques vise à identifier les molécules actives. L'extraction et la détermination structurale des substances isolées mettent en œuvre les techniques usuelles de chimie extractive et de chimie structurale.

Les plantes concernées sont d'une part les plantes antidiabétiques de l'Afrique de l'Ouest (Togo) et du Maghreb, ainsi que des plantes de la médecine traditionnelle ouigoure.

Collaborations internationales

- Université Médicale du Xinjiang (Xinjiang IkeDashe), Urumqi, RP Chine : Pr Halmurat Upur, Faculté des Bases Fondamentales : Pr Anwar Umar (Département de Pharmacologie), et Faculté de Médecine Traditionnelle Ouigoure : Dr Nurmemet Amat, Dr Abdiriyim Yusup
- Académie Chinoise des Sciences (Academia Sinica, CAS), Urumqi, Chine : Pr Haji Akber Aisa, Dr Abulimiti Yili (Département des Substances Naturelles)
- Collège de Médecine Traditionnelle Ouigoure, Hotan, Chine : Dr Kaiser Abdukerim

- Université de Constantine 1 (ex U Mentouri), Département de Nutrition INATA, Constantine, Algérie : Dr N. Hamza
- Université de Lomé, Faculté mixte de Médecine et Pharmacie, Département de Pharmacognosie, Lomé, Togo : Dr B Bakoma, Pr. K Eklou-Gadegbeku

Collaborations nationales

- Institut de la Vigne et du Vin, EA 3675, GESVAB, Université Bordeaux, Villenave d'Ornon : Pr. J-M Merillon et Dr. A Badoc
- Institut de la Vigne et du Vin, UMR 1219, Université de Bordeaux, Villenave d'Ornon : Pr. P-L Teissedre et Dr. M Jourdes
- Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène Appliquée, Université de Bordeaux, Bordeaux : Pr. EE Creppy
- Service de Nutrition, Diabétologie et Maladies Métaboliques, USN Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Bordeaux : Pr. H Gin

3 – PRODUCTION SCIENTIFIQUE

3.1 – PUBLICATIONS

- Umar A, Yimin W, Tohti I, Upur H, Berke B, Moore N. Effect of traditional Uyghur medicine abnormal Savda Munziq extract on rabbit platelet aggregation in vitro and rat arteriovenous shunt thrombosis in vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, 159, 184-188, 2014
- Zhou W, Abdurahman A, Umar A, Iskander G, Abdusalam E, Berké B, Bégau B, Moore N. Effects of *Cydonia oblonga* Miller extracts on blood hemostasis, coagulation and fibrinolysis in mice, and experimental thrombosis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 154, 163-169, 2014
- Bakoma B, Berké B, Eklou-Gadegbeku K, Agbonon A, Aklikokou K, Gbeassor M, Moore N. Effect of *Bridelia ferruginea* Benth (Euphorbiaceae) ethyl acetate and acetone fractions on insulin resistance in fructose drinking mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 153, 896-899, 2014

3.2 – COMMUNICATIONS ORALES

A Umar, B Bakoma, N Hamza, N Moore, B Berke. Medicinal plants: Perspectives for ancient knowledge. World Federation of Chinese Medicine Societies Conference, Hotan, China, October, 21-23 2014

4 - THESES D'EXERCICE

Direction : Dr Catherine Chèze

- Le Guarana, *Paullinia cupana* Kunth Var. *sorbilis* (Mart.) Ducke : ses emplois thérapeutiques traditionnels, Aline Ollivon. Directeur de thèse : Catherine Chèze
- Pathologies hivernales et médecines complémentaires : intérêt de la phyto-aromathérapie et de la micronutrition, application au conseil officinal, Anaïs Dumecq. Directeur de thèse : Catherine Chèze
- Cas d'intoxication accidentel et symptomatique par les plantes toxiques chez les enfants de moins de 6 ans ayant fait l'objet d'un appel au Centre antipoison et de toxicovigilance de Bordeaux du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2011 : Cécile Dubourg. Directeur de thèse : Catherine Chèze

- Boissons dites "énergisantes" [Ressource électronique] : composition et conséquences sur la santé des consommateurs : Constance Béguerie. Directeur de thèse : Catherine Chèze
- L'immortelle endémique Corse (*Helichrysum italicum ssp. Italicum*) : de l'obtention de son huile essentielle à ses utilisations thérapeutiques : Elodie Landry. Directeur de thèse : Catherine Chèze
- Dioscorea Bulbifera L. : intérêt dans le diabète de type 2 : David Dufrenot. Directeur de thèse : Dr Catherine Chèze
- Les cheveux et les alopécies : cas particulier de la pelade : Caroline Jouandet. Directeur de thèse : Catherine Chèze

BRUXELLES

**Toutes les informations concernant le Laboratoire de Pharmacognosie de l'Université
Libre de Bruxelles (ULB) sont disponibles à l'adresse électronique suivante :**

<http://www.uclouvain.be/en-269738.html>

**CLERMONT-
FERRAND**



UNIVERSITÉ D'AUVERGNE
Laboratoire de Pharmacognosie et Phytothérapie
Faculté de Pharmacie

28, place Henri Dunant
BP 38
63001 CLERMONT-FERRAND CEDEX

Equipe de recherche :

UMR 1019 INRA-UdA « Unité de Nutrition Humaine »

Equipe ECREIN : Microenvironnement cellulaire, immunomodulation et nutrition

Laboratoire de Pharmacognosie et Phytothérapie :

➤ ***ENSEIGNANTS-CHERCHEURS :***

- Catherine FELGINES, Maître de Conférences, HDR, responsable du laboratoire
- François SENEJOUX, Maître de Conférences
- Caroline PEYRODE, Maître de Conférences (pour l'enseignement)

➤ ***CHERCHEUR :***

- Didier FRAISSE, Assistant Ingénieur

➤ ***ETUDIANTS STAGIAIRES :***

- Ahlem BOUSSENNNA : Doctorante
- Naamwin-So-Bawfu Romaric MEDA : Master 2 mention Sciences Pharmaceutiques, spécialité « Polymères et Principes Actifs d'Origine Naturelle (P2AON), Université d'Angers

I. THEMES DE RECHERCHE

Nos travaux de recherche s'intéressent à l'extraction, l'isolement, la détermination structurale et l'évaluation de l'activité biologique de composés d'origine naturelle, notamment de polyphénols.

Dans le cadre d'un projet de valorisation de plantes africaines utilisées en médecine traditionnelle en collaboration avec le Laboratoire de Pharmacologie et de Chimie Thérapeutique de l'Université de Ouagadougou (Burkina Faso), nous avons initié l'étude de différentes plantes endémiques présentant un potentiel antioxydant. Un criblage préalable a mis en évidence l'activité importante d'un extrait méthanolique de feuilles de *Detarium microcarpum* Guill. et Perr., une Fabaceae à la fois médicinale et alimentaire. La mise en place d'une méthode couplant un prétraitement radicalaire de l'extrait à une analyse par CLHP-DAD a ensuite permis une détection directe et efficace des composés responsables de l'effet observé. Six métabolites phénoliques, incluant des acides phénoliques ainsi que des hétérosides de flavonols, ont ainsi pu être isolés et identifiés pour la première fois dans cette espèce.

D'autre part, une partie de nos recherches porte sur les effets protecteurs des polyphénols vis-à-vis de différentes maladies chroniques liées au stress oxydant : maladies cardiovasculaires, maladies inflammatoires chroniques, cancer.... Les premières étapes du développement de ces pathologies étant associées à des processus inflammatoires, nous nous intéressons plus particulièrement à l'activité protectrice des polyphénols vis-à-vis du développement de l'inflammation. Nos études sont réalisées *in vivo* chez le rat en utilisant un modèle d'inflammation colique induite par l'administration de sulfate de dextran sodique (DSS) dans l'eau de boisson. L'impact des polyphénols est déterminé par l'étude des atteintes histologiques au niveau de la muqueuse colique, l'analyse de différents marqueurs de l'inflammation et de la défense oxydante et l'évaluation de l'expression de différents gènes impliqués dans l'inflammation et le stress oxydant.

Nos premiers travaux se sont intéressés à l'effet protecteur d'une consommation régulière d'infusé de feuille de verveine odorante (*Aloysia triphylla* (L'Hérit.) Britton) riche en acides phénoliques complexes (verbascoside et isoverbascoside) et en flavones (lutéoline-7-diglucuronide, diglucuronides de diosmétine et d'apigénine). Nous avons par ailleurs évalué l'absorption intestinale et la biodisponibilité des polyphénols de l'infusé de verveine odorante chez le rat en situation d'inflammation colique ou non.

Dans le cadre d'un partenariat avec le groupe 3inature (convention CIFRE, doctorante : A. Boussenna), nous avons évalué l'effet protecteur d'une consommation préventive d'extraits de marc de raisin rouge riches en polyphénols (anthocyanes, proanthocyanidines...) provenant de différents cépages sur le développement de l'inflammation colique. Nous avons ainsi montré que ces extraits limitent le développement des atteintes coliques en agissant sur différents paramètres impliqués dans l'inflammation et le stress oxydant.

II. COLLABORATIONS

- Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire et Nutrition, Equipe ECREIN, UFR Pharmacie, Université d'Auvergne (Pr M.-P. Vasson)
- Laboratoire des Sciences Végétales et Fongiques Pharmaceutiques, Equipe ECREIN, UFR Pharmacie, Université d'Auvergne (Pr F. Caldefie-Chezet)
- Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (Pr P. Déchelotte), CHU Clermont-Ferrand

- Société Biosphère 99, groupe 3inature (Dr M. Dubourdeaux), 03800 Saint Bonnet de Rochefort : convention CIFRE
- Laboratoire de Pharmacologie et de Chimie Thérapeutique, Université de Ouagadougou, Burkina Faso (Pr. C. Gnoula)

III. PUBLICATIONS

Felgines C., Fraisse D., Besson C., Vasson M.P., Texier O.
Bioavailability of lemon verbena (*Aloysia triphylla*) polyphenols in rats: impact of colonic inflammation.

British Journal of Nutrition, 2014, 111: 1773-1781.

Boussenna A., Goncalves-Mendes N., Joubert-Zakeyh J., Pereira B., Fraisse D., Vasson M.P., Texier O., Felgines C.

Impact of basal diet on dextran sodium sulphate (DSS)-induced colitis in rats.

European Journal of Nutrition, 2014; DOI 10.1007/s00394-014-0800-2.

Meda N.R., Fraisse D., Gnoula C., Peyrode C., Texier O., Senejoux F., Felgines C.
Characterization and quantification of polyphenolic compounds from *Adenium obesum* leaves.

Chemistry of Natural Compounds, 2014; acceptée pour publication.

IV. COMMUNICATIONS

Bertran T., Brachet P., Dosgilbert A., Galmier M.J., Felgines C., Vareille M., Garcin S., Vasson M.P., Tridon A., Evrard B.

Etude des mécanismes d'action du probiotique *Lactobacillus rhamnosus* sur la réponse immunitaire mucoale.

Journée Scientifique du CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, 20 novembre 2014.

V. THESES D'EXERCICE

FIGEAT Anne-Sophie

« Pathologies hivernales respiratoires : prévention et traitement par les plantes. »

Soutenue le 17 mars 2014.

CHAMBOST Aurélie

« Cystites aiguës récidivantes non compliquées : quelles solutions en dehors de l'antibiothérapie ? »

Soutenue le 23 juin 2014.

DIJON



Laboratoire de Pharmacognosie
EA 4267, FDE-UFC
UFR des Sciences de Santé
UNIVERSITE DE BOURGOGNE
BP 87900, 7, Bd. Jeanne d'Arc
21079 DIJON Cédex, FRANCE

Pr. Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS
Tel: +33-3- 80 39 32 29 ; Fax: +33-3- 80
39 33 00
Email: m-a.lacaille-dubois@u-bourgogne.fr

RAPPORT D'ACTIVITE 2014

1. STATUT DE L'ÉQUIPE

Le Laboratoire de Pharmacognosie regroupe 2 enseignants-chercheurs de Pharmacognosie, 1 assistant ingénieur, 1 adjoint technique, 5 doctorants dont 3 en co-tutelle, et un Master 2 Recherche. Depuis le nouveau contrat d'établissement (2012-2016), ce laboratoire est intégré dans l'équipe EA 4267 "Fonctions et dysfonctions épithéliales", dirigée par le Professeur Alf Lamprecht, puis le Professeur Céline Demougeot. Cette EA est rattachée à l'UFR des Sciences Médicales et Pharmaceutiques (UFR SMP) de l'Université de Franche-Comté (UFC), à Besançon, et est incluse dans le Labex LipSTIC coordonné par le Professeur Laurent Lagrost "Lipoprotéines et Santé: prévention et Traitement des maladies Inflammatoires non vasculaires et du Cancer".

Le laboratoire dijonnais accueille des étudiants du M2 Recherche: " Sciences, Technologies, Santé - mention Sciences des Aliments, spécialité Sciences des Aliments, sensorialité et comportement» (SASC), Université de Bourgogne", Ecole doctorale E2S" Environnement, Santé, Bourgogne-Franche-Comté".

2. COMPOSITION DU LABORATOIRE

Enseignants-chercheurs

Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS, Professeur, m-a.lacaille-dubois@u-bourgogne.fr.

Anne-Claire MITAINE-OFFER, Professeur, acoffer@u-bourgogne.fr.

Personnel chercheur non statutaire:

1 M2 R soutenu et 1 en cours depuis octobre 2014.

5 doctorants dont 3 en co-tutelle.

Personnel technique:

Université: 1 ADT, 1 ASI

3. THÈMES DE RECHERCHE

La thématique de recherche principale porte sur l'extraction, l'isolement, la détermination structurale, et la mise en évidence de propriétés biologiques de composés d'origine naturelle, notamment de saponines triterpéniques et stéroïdiques et de polyphénols.

L'isolement est réalisé grâce aux diverses méthodes de chromatographie liquide préparative (Flash, VLC ; MPLC, HPLC) et les structures sont déterminées principalement par les

méthodes de spectroscopie de masse et de RMN bidimensionnelle à 600 MHz (COSY, NOESY, TOCSY, HMQC, HMBC).

Les activités cytotoxiques sur cellules cancéreuses coliques humaines SW480, DU 145, ETC6, sur des cardiomyoblastes de souris H9c2 et la modulation de la production d'IL-1b par les macrophages stimulés par ATPou LPS sont les principaux domaines d'activité étudiés en collaboration avec la société COHIRO.

L'étude d'espèces de la famille Caryophyllaceae (Thèse M. Manase, et collaboration Turquie), Sapindaceae (thèse E. Galarraga), Zygophyllaceae (thèse S. Bencharif) a conduit à l'isolement de nouveaux saponosides triterpéniques dérivés principalement du squelette oléanane. Les résultats les plus significatifs ont montré que deux dérivés originaux de l'acide zhanique substitués en position 4 du fucose par un dimère de l'acide 2S,3S nilique isolés de *Ganophyllum giganteum* (Sapindaceae) diminuaient significativement la production d'IL-1β à la concentration de 30 µg/ml de 38 % (p=0.039) et 60% (p<0.001), respectivement.

L'étude de diverses espèces d'Asparagaceae (Thèse A. Rezgui) et de Dioscoreaceae (collaboration Cameroun) a conduit à l'isolement de nouveaux saponosides stéroïdiques de type spirostane ou furostane, dont les propriétés cytotoxiques ont été évaluées et ont permis des approches de relation structure/activité.

L'étude entreprise dans le cadre d'un partenariat (accord CMEP dans le cadre d'un projet TASSILI) avec les laboratoires de Nutrition des Facultés de Sciences de Oran et Dijon a montré à mis en évidence les effets des extraits aqueux lyophilisés de *Portulaca oleracea* (Po) ou *Zygophyllum gaetulum* (Zg) sur certains paramètres glucidiques et lipidiques d'une part, et le statut redox d'autre part, chez le rat rendu diabétique par injection de streptozotocine (STZ). Les résultats ont montré que ces extraits exercent des effets anti-hyperglycémiant, hypolipémiant et antioxydant. Par ailleurs, ces extraits pourraient protéger contre l'attaque radicalaire en réduisant la peroxydation lipidique, et en stimulant les systèmes de défense antioxydante (enzymatique et non enzymatique), chez le rat rendu diabétique par injection de STZ.

Afin de pouvoir relier l'activité observée à certains métabolites secondaires, l'étude phytochimique réalisée conduit à l'isolement puis la caractérisation de métabolites secondaires (alcaloïdes, polyphénols, carbohydrates, saponines triterpéniques). Il n'a pas été possible d'administrer aux animaux les composés purs en raison des trop faibles quantités isolées.

MOTS-CLES: Saponines, triterpènes, stéroïdes, flavonoïdes, alcaloïdes, immunostimulant, cytotoxique, antiinflammatoire.

Collaborations:

Société Cohiro, Dijon

Université de Liège, Belgique, Dr. C. DELAUDE

Université de Kyushu, Fukuoka, Japon, Dr. T. MIYAMOTO

Université de Munich, Allemagne, Prof. Dr. Dr. h.c. mult. em. H. WAGNER

Université de Yaoundé 1, Cameroun, Dr. T. TABOPDA, Pr. B. NGADJUI

Université d'Oran, Algérie, Pr. M. BOUCHENAK

Université de Marmaris/Mugla, Turquie, Dr. S. AVUNDUK

4. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

4.1.PUBLICATIONS

- P1** Galarraga EM, Mitaine-Offer AC, Amaro-Luis JM, Paululat T, Delaude C, Pouységu L, Quideau S, Luis B. Rojas LB, Delemeasure S, Dutartre P, Lacaille-Dubois MA
Acylated oleanane-type saponins from *Ganophyllum giganteum*. *Phytochemistry* 2014, 98, 236-42.
- P2.** Rezgui A, Mitaine-Offer A-C, Paululat T, Delemeasure S, Dutartre P, Lacaille-Dubois M-A. Cytotoxic steroidal glycosides from *Allium flavum*, *Fitoterapia* 2014, 93, 123-125.
- P3** Manase MJ, Mitaine- Offer AC, Miyamoto T, Tanaka C, Delemeasure S, Dutartre P, Lacaille-Dubois MA. Triterpenoid saponins from *Polycarpaea corymbosa* Lamk. var. *eriantha* Hochst. *Phytochemistry* 2014, 100, 150-155.
- P4** Pertuit D, Avunduk S, Mitaine-Offer AC, Miyamoto T, Tanaka C, Paululat T, Delemeasure S, Dutartre P, Lacaille-Dubois MA
Triterpenoid saponins from the roots of two *Gypsophila* species, *Phytochemistry* 2014, 102, 182-188.
- P5** Karaket N, Wiyakrutta S, Lacaille-Dubois, MA, Supaibulwatana K
T-DNA insertion alters the terpenoid content composition and bioactivity of transgenic *Artemisia annua*, *Nat Prod Commun* 2014, 9 (3), 363-366.
- P6** Tabopda TK, Mitaine-Offer AC, Tanaka C, Miyamoto T, Mirjolet JF, Duchamp O, Ngadjui BT, Lacaille-Dubois MA
Steroidal saponins from *Dioscorea preussii*, *Fitoterapia* 2014, 97, 198-203.
- P7** Aslan Erdem S, Mitaine-Offer A-C , Miyamoto T , Kartal M , Lacaille-Dubois M-A
triterpene saponins from *Eryngium kotschy*
Phytochemistry 2015, 110, 160-165.
- P8** Rezgui A, Mitaine-Offer AC, Miyamoto T, Tanaka C, Lacaille-Dubois MA
Spirostane-type Saponins from *Dracaena fragrans* « Yellow Coast »
Nat Prod Comm 2015, 10, 37-38
- P9** Pertuit D, Lotfabad TB, Mitaine-Offer AC, Miyamoto T, Tanaka C, Paululat T, Lacaille-Dubois.
Two New Triterpene Saponins from *Acanthophyllum laxiusculum*, *Helv Chim Acta* 2015, 98, 611-617.

4.2. COMMUNICATIONS

Rezgui A, Mitaine-Ofer AC, Miyamoto T, Tanaka C, Paululat T, Lacaille-Dubois MA.
New steroidal saponins from *Dracaena marginata*, *D. fragans* and *Allium flavum*.
62nd International congress and annual meeting of the society for medicinal plant and natural product research-GA 2014 University of Minho, Guimaraes, Portugal, August 32st-September 4th Book of abstract P1L55 p 241.

Rezgui A, Mitaine-Ofer AC, Miyamoto T, Tanaka C, Paululat T, Lacaille-Dubois MA.

Nouveaux glycosides stéroïdiques: saponines cytotoxiques de *Allium flavum*, *Dracaena marginata*, *D. fragans*, 20^{ème} Forum des Jeunes Chercheurs, Dijon, 23-24 juin 2014 (Communication orale)

5. MASTER 2

CHAMPY Anne Sophie. Extraction, purification et analyse structurale de saponines extraites de *Wisteria frutescens*. Master 2 Recherche SASC (Sciences des Aliments, Sensorialité et Comportement) Cohabité Université de Bourgogne / AgroSup Dijon, 17 /6/2014

6. DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

BENCHARIF Soumeia. Isolement et caractérisation de saponosides extraits de deux plantes médicinales *Cyclamen africanum*, *Zygophyllum cornutum* et évaluation de leur activité antiinflammatoire. Thèse de l' Université de Bourgogne et de l'Université de Constantine , 13/10/2014.

REZGUI Abdelmalek. Isolement et caractérisation de saponines extraites de plantes de la famille des Asparagaceae, Amaryllidaceae, et Caprifoliaceae, et évaluation de leurs activités cytotoxiques. Thèse de l'université de Bourgogne, 15/12/2014.

7. THÈSES D'EXERCICE

GAIDI G. Application de l'aromathérapie dans les pathologies parasitaires. 28/3/2014

DEGRIECK M. L'apothicairerie de l'hôtel Dieu de Tournus et sa collection de pots de Pharmacie. 31/3/2014

MAITRE I. Les algues en Oncologie : Propriétés préventives et approche expérimentale dans la recherche de nouveaux traitements. 22/09/14

ZYCH C.. Actualisation des données sur les médicaments à base d'ergot de seigle. 30/01/15

GIF-SUR-YVETTE



ÉQUIPE « PÔLE SUBSTANCES NATURELLES – PLANTES »

Centre de Recherche de Gif
Labex LERMIT et Labex CEBA
Institut de Chimie des Substances Naturelles
CNRS UPR2301
1, avenue de la Terrasse 91198 Gif-sur-Yvette Cedex

Tel : 01 69 82 45 80

Fanny ROUSSI , Chargée de Recherche	fanny.roussi@cnrs.fr
Vincent DUMONTET , Ingénieur de Recherche	vincent.dumontet@cnrs.fr
Marc LITAUDON , Ingénieur de Recherche	marc.litaudon@cnrs.fr
Cécile APEL , Ingénieur d'Étude	cecile.apel@cnrs.fr

1 Ingénieur CDD
7 Doctorants, 3 Masters

L'équipe travaille sur deux thématiques associées à la découverte de nouvelles substances naturelles bioactives d'origine :

1) Isolement de molécules naturelles à potentialité thérapeutique ou autres, à partir de plantes récoltées en Europe ou dans des pays tropicaux (1 Programme européen FP7, 1 ANR, 1 projet FEDER, tous terminés en fin d'année 2014). L'équipe travaille ainsi en collaboration officielle avec divers pays tropicaux (Madagascar, Malaisie, Ouganda, Vietnam) et d'Outre-Mer (La Réunion, Guyane française, la Corse et la Nouvelle-Calédonie, où l'équipe est présente par le Laboratoire des Plantes Médicinales à Nouméa), dans le respect des accords sur la biodiversité. Le Dr. Vincent Dumontet est retourné en Nouvelle-Calédonie en décembre 2014 pour une période de 2 ans, renouvelable une fois. L'Extractothèque de l'équipe, qui fait partie de la Chimiothèque Nationale, est aujourd'hui riche de plus de 14000 extraits provenant d'environ 6500 plantes. L'activité biologique des extraits est évaluée sur différentes cibles miniaturisées (criblage réalisée au sein de l'équipe ou en collaboration avec des collègues biologistes de l'ICSN et extérieurs à l'ICSN).

Ces dernières années, les études phytochimiques bioguidées ont conduit, entre autres, à l'isolement de nouveaux inhibiteurs de Bcl-xL et Mcl-1, d'inhibiteurs de DYRK1A, d'inhibiteurs des virus du Chikungunya et du sida (HIV-I et HIV-II) et d'inhibiteurs de bactéries pathogènes.

2) Synthèse totale de molécules naturelles et chimie médicinale (1 ANR JC terminée fin 2014).

Nous étudions l'hémisynthèse d'hybrides vinblastine-phomopsine et la synthèse totale de sesquiterpènes dimères, isolés dans l'équipe, et inhibiteurs originaux (polycétides pentacycliques, sesquiterpènes dimères et quinochalcones) des protéines anti-apoptotiques Bcl-xL et Mcl-1. Des études de relations structure-activité comprenant l'interaction des molécules naturelles et analogues avec leur cible protéique par RMN et modélisation moléculaire sont également réalisées en collaboration. Le mécanisme d'action de ces molécules et leur activité *in vivo* sont en cours d'étude.

L'équipe appartient depuis 2011 à deux LABEX : LERMIT (Laboratoire de Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique) et CEBA (Centre d'Études de la Biodiversité Amazonienne).

Publications :

- 1 - Sook Yee Liew, Chung Yeng Looi, Mohammadjavad Paydar, Foo Kit Cheah, Kok Hoong Leong, Won Fen Wong, Mohd Rais Mustafa, Marc Litaudon, Khalijah Awang. Subditine, a New Monoterpenoid Indole Alkaloid from Bark of *Nauclea subdita* (Korth.) Steud. Induces Apoptosis in Human Prostate Cancer Cells. PLoS ONE 01/2014; 9(2):e87286.
- 2- Mohamad Nurul Azmi, Charlotte Gény, Aurélie Leverrier, Marc Litaudon, Vincent Dumontet, Nicolas Birlirakis, Françoise Guéritte, Kok Hoong Leong, Siti Nadiyah Abd. Halim, Khalit Mohamad and Khalijah Awang. Kingianic Acids A–G, Endiandric Acid Analogues from *Endiandra kingiana*. Molecules 2014, 19, 1732-1747.
- 3 - Mélanie Bourjot, Pieter Leyssen, Johan Neyts, Vincent Dumontet, Marc Litaudon. Trigocherrierin A, a potent Inhibitor of chikungunya virus replication. Molecules 2014, 19, 3617-3627.
- 4 - Azeana Zahari, Foo Kit Cheah, Jamaludin Mohamad, Syazreen Nadia Sulaiman, Marc Litaudon, Kok Hoong Leong, Khalijah Awang. Antiplasmodial and antioxidant isoquinoline alkaloids from *Dehaasia longipedicallata*. Planta Med. 2014, 80, 599-603.
- 5 - Bach Tai Dang, Charlotte Gény, Patricia Blanchard, Caroline Rouger, Pierre Tonnerre, Béatrice Charreau, Gilbertine Rakolomalala, Joseph Iharinjaka Randriambovonjy, Gervaise Loirand, Pierre Pacaud, Marc Litaudon, Pascal Richomme, Denis Séraphin and Séverine Derbré. Inhibition of advanced glycation end-products and protection against endothelial dysfunction induced by coumarins and procyanidins from *Mammea neurophylla*. Fitoterapia 2014, 96, 65-75.
- 6 - Mehdi A. Beniddir, Erell Le Borgne, Bogdan I. Iorga, Nadège Loaëc, Olivier Lozach, Laurent Meijer, Khalijah Awang, and Marc Litaudon. Acridone alkaloids from *Glycosmis chlorosperma* as DYRK1A inhibitors. J. Nat. Prod. 2014, 77, 1117-1122.
- 7 - Nina Corlay, Leen Delang, Emmanuelle Girard-Valenciennes, Johan Neyts, Patricia Clerc, Jacqueline Smadja, Françoise Guéritte, Pieter Leyssen, Marc Litaudon. Tiglane diterpenes from *Croton mauritanus* as inhibitors of chikungunya virus replication. Fitoterapia, 2014, 97, 87-91
- 8 - Cécile Apel, Charlotte Geny, Vincent Dumontet, Nicolas Birlirakis, Fanny Roussi, Françoise Guéritte, Van Cuong Pham, Huong Doan thi Mai, Van Hung Nguyen, Van Minh Chau, and Marc Litaudon. Endiandric acid analogues from *Beilschmiedia ferruginea*, as dual inhibitors of Bcl-xL/Bak and Mcl-1/Bid Interactions. J. Nat. Prod. 2014, 77, 1430-1437.
- 9 - Louis-Félix Nothias-Scaglia, Pascal Retailleau, Julien Paolini, Christophe Pannecouque, Johan Neyts, Vincent Dumontet, Fanny Roussi, Pieter Leyssen, Jean Costa, and Marc Litaudon. Jatrophanes diterpenes as inhibitors

- of chikungunya virus replication: Structure-activity relationship and discovery of a potent lead. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1505-1512
- 10 – Van Trinh Thi Thanh, Van Cuong Pham, Huong Doan Thi Mai, Marc Litaudon, Françoise Guéritte, V.H. Nguyen, Van Minh Chau. Cytotoxic aryltetralin lignans from fruits of *Cleistanthus indochinensis*. *Planta Med* **2014**, *80*: 1-8.
 - 11 - H. Keskes , M. Litaudon , A. Cherif , S. Belhadj , B. Hamdi , A. El Feki , V. Dumontet, A. Ben Salah, M. Damak & N. Allouche. Antioxidant and α -amylaseinhibitory activities of extract and isolates from *Zygogynum pancheri* subsp. *arrhantum*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2014**, Jul 18: 1-7 DOI:10.1080/10286020.2014.938646
 - 12 - S. Desrat, A. Pujals, C. Colas, J. Dardenne, C. Gény, L. Favre, V. Dumontet, B. I. Iorga, M. Litaudon, M. Raphaël, J. Wiels, F. Roussi. Pro-apoptotic meiogynin A derivatives that target Bcl-xL and Mcl-1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5086-5088.
 - 13 - Mays Khazem, Thomas Gaslonde, Vincent Dumontet, Cyril Poullain, Marc Litaudon, Sylvie Michel. Cytotoxic turrianes from *Kermadecia elliptica*: hemisynthesis and biological activities of kermadecin A derivatives. *Phytochemistry Lett.* **2014**, *10*, 249-254.
 - 14 - Quy Hung Trieu, Huong Doan Thi Mai, Van Cuong Phama, Marc Litaudon, Françoise Guéritte, Pascal Retailleau, Isabelle Schmitz-Afonso, Olinda Gimello, Van Hung Nguyen and Van Minh Chau, Styryllactones and acetogenins from the fruits of *Goniothalamus macrocalyx*. *Nat. Prod. Commun.*, **2014**, *9*(4), 495-498.
 - 15- S. Desrat, C. Remeur, C. Geny, G. Rivière, C. Colas, V. Dumontet, N. Birlirakis, B. Iorga, F. Roussi* : From Malaysian Biodiversity to the Total Synthesis of Dual Inhibitors of Bcl-xL and Mcl-1 Anti-apoptotic Proteins, *Chem Comm*, **2014**, *50*, 8593-8596
 - 16- O. Gherbovet, C. Coderch, M. C. Garcia Alvarez, J. Bignon, S. Thoret, F. Guéritte, F. Gago, F. Roussi* : One-Pot Synthesis of Vinca Alkaloids-Phomopsin Hybrids, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5470-5476.

Chapitre de livre :

Pieter Leyssen, Jacqueline Smadja, Philippe Rasoanaivo, Ameenah Gurib-Fakim, Mohamad Fawzi Mahomoodally, Bruno Canard, Jean-Claude Guillemot, Marc Litaudon and Françoise Guéritte. Biodiversity as a Source of Potent and Selective Inhibitors of Chikungunya Virus Replication. JohnWiley & Sons, Ltd. Published **2014** by JohnWiley & Sons, Ltd. A paraître.

LIÈGE

UNIVERSITE DE LIEGE
Laboratoire de Pharmacognosie et de Chimie Structurale
Institut de Pharmacie - Faculté de Médecine
C.H.U. - Tour 4 - Bâtiment B36 Avenue de l'Hôpital, 1
B-4000 LIEGE
http://www.facmed.ulg.ac.be/cms/c_395385/fr/pharmacognosie

RAPPORT D'ACTIVITES - Année 2014

1. Composition de l'équipe

Responsables:

Dr Michel FREDERICH, Professeur, Chef de Service - E.mail: M.Frederich@ulg.ac.be

Dr Monique TITS, chargé de cours, E.mail: M.Tits@ulg.ac.be

Dr Luc ANGENOT, Professeur émérite - E.mail : L.Angenot@ulg.ac.be

Scientifiques

Mlle Allison LEDOUX, ATER

Mlle Ewa CIECKIEWICZ, ATER,

Mlle Olivia JANSEN, Post-doctorante, – E.Mail : ojansen@ulg.ac.be

Melle Virginie ESTERS, Doctorante ; Mlle Annélie BORDIGNON, Doctorante FNRS ; M. Paulin MUTWALE, Doctorant; M. Pascal TSHISEKEDI, Doctorant; M. Sylvain ALSON, Doctorant ; M. Aman PAUL, doctorant.

Personnel technique

Mr Jean-Noël WAUTERS,

Melle Delphine ETIENNE,

Secrétaire

Mme Bérange RENAUVILLE - E.mail : berangere.renaville@ulg.ac.be

Etudiants chercheurs

3 à 5 par année.

2. Thématiques:

- Isolement bioguidé et détermination de structure de substances naturelles (UV, IR, RMN, SM, DC, RX);
- Principalement antipaludiques, anticancéreux et antioxydants ;
- Analyses métabolomiques d'échantillons végétaux;
- Analyses LC-SPE-NMR d'extraits végétaux
- Mise au point de méthodes d'analyse phytochimique (pharmacopée).

3. Collaborations avec:

- l'Université de Marseille (Pr. E. Ollivier, Pr. G. Balansard) ;
- l'Université de Reims (Pr. M. Zèches-Hanrot) ;
- l'Université de Sao Paulo (Pr. J.H. Yariwake) ;
- l'Université de Leiden (Pr. R. Verpoorte, Pr. Y.H. Choi);
- la "Temple University" de Philadelphie (Prof. R. Andrade);
- l'IRSS du Burkina Faso à Ouagadougou (Prof. P. Guissou) ;
- l'Académie des Sciences (Prof. A. Bakuridze) et la Faculté de Pharmacie (Dr M. Jokhadze) de Tbilissi (Georgie)
- l'Université de la Réunion (Prof. H. Kodja – Prof. J. Smadja – Dr. I. Grondin)
- l'Université de Maurice (Prof. J. Soulange)
- l'Université Nationale du Rwanda à Butare (Prof. Ch. Karangwa).
- l'Université de Conakry, Guinée (Prof. A. Baldé).
- l'Université de Kinshasa, Congo RDC (Prof. L. Tona et K. Kambu).
- l'Université d'Abomey-Calavi, Bénin (Prof. Moudachirou).
- l'Université de Ouagadougou, Burkina-Faso (Prof Nikiéma).

4. Défenses de thèses

Accès sur Bictel: <http://edoc.bib.ucl.ac.be/ulg/>

02-10-2014 – Ewa CIECKIEWICZ

Isolement bioguidé du phéophorbide a à partir des jeunes feuilles de *Carpinus betulus* et évaluation des propriétés anticancéreuses de ses dérivés hémisynthétiques

5. Publications:

Tchinda Tiabou, A., Tsala, D. E., Nnanga, N., Cieckiewicz, E., Kiss, R., Connolly, J. D., & Frederich, M. (2014). Two new aromadendrane sesquiterpenes from the stem bark of *Alafia multiflora*. *Natural Product Communications*, 9(12), 1673-1675.

<http://hdl.handle.net/2268/173699>

Muganga, R., Angenot, L., Tits, M., & Frederich, M. (2014). In Vitro and In Vivo Antiplasmodial Activity of Three Rwandan Medicinal Plants and Identification of Their Active Compounds. *Planta Medica*, 80(6), 482-489.

<http://hdl.handle.net/2268/168488>

Tchinda Tiabou, A., Agbor, G., Tsala, D., Yaya, A., Nga, E., Talla, E., Wauters, J.-N., & Frederich, M. (2014). Antioxidant Activity of Flavonoids Isolated From the Fruits of *Xylopia parviflora* (A. Rich.) Benth. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 6, 253-258.

<http://hdl.handle.net/2268/174536>

Tchinda Tiabou, A., Jansen, O., Nyemb, J.-N., Tits, M., Dive, G., Angenot, L., & Frederich, M. (2014). Strychnobaillonine, an Unsymmetrical Bisindole Alkaloid with an Unprecedented Skeleton from *Strychnos icaia* Baill. Roots. *Journal of Natural Products*, 77, 1078-1082.

<http://hdl.handle.net/2268/163391>

Gros, E., Al-Mourabit, A., Martin, M.-T., Sorres, J., Vacelet, J., Frederich, M., Aknin, M., Kashman, Y., & Gauvin-Bialecki, A. (2014). Netamines H-N, Tricyclic Alkaloids from the Marine Sponge *Biemna laboutei* and Their Antimalarial Activity. *Journal of natural products*, 77(4), 818-23.

<http://hdl.handle.net/2268/168654>

Kopa, T. K., Tchinda Tiabou, A., Tala, M. F., Zofou, D., Jumbam, R., Wabo, H. K., Titanji, V. P. K., Frederich, M., Tan, N. H., & Tane, P. (2014). Antiplasmodial anthraquinones and hemisynthetic derivatives from the leaves of *Tectona grandis* (Verbenaceae). *Phytochemistry Letters*, 8, 41-45.

<http://hdl.handle.net/2268/163998>

Matheus, N., Hansen, S., Rozet, E., Peixoto, P., Maquoi, E., LAMBERT, V., Noël, A., Frederich, M., Mottet, D., & De Tullio, P. (2014, January). An Easy, Convenient Cell and Tissue Extraction Protocol for Nuclear Magnetic Resonance Metabolomics. *Phytochemical analysis : PCA*.

<http://hdl.handle.net/2268/161971>

Kpoviessi, S., Bero, J., Agbani, P., Gbaguidi, F., Kpadonou-Kpoviessi, B., Sinsin, B., Accrombessi, G., Frederich, M., Moudachirou, M., & Quetin-Leclercq, J. (2014). Chemical composition, cytotoxicity and in vitro antitrypanosomal and antiplasmodial activity of the essential oils of four *Cymbopogon* species from Benin. *Journal of ethnopharmacology*, 151, 652-659.

<http://hdl.handle.net/2268/159217>

Perera Cordoba, W. H., Wauters, J.-N., Kevers, C., Frederich, M., & Dommes, J. (2014). Antioxidant fractions and phenolic constituents from leaves of *Pluchea carolinensis* and *Pluchea rosea*. *Free Radicals and Antioxidants*, 4(2), 1-7.

<http://hdl.handle.net/2268/178812>

Yaya, A., Feumba, R., Emmanuel, T., Tchinda Tiabou, A., Frederich, M., Oben, J., & Mbafor, J. (2014). Antioxidant Activity of Compounds Isolated from the Root Woods of *Erythrina droogmansiana*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 6(2), 160-163.

<http://hdl.handle.net/2268/169061>

Zidane, A., Tits, M., Angenot, L., Wauters, J.-N., Frederich, M., Dib, I., Mekhfi, H., Aziz, M., Bnouham, M., Abdelkhaleq, L., & Ziyyat, A. (2014). Phytochemical analysis of *Tetraclinis articulata* in relation to its vasorelaxant property. *Journal of Materials and Environmental Science*, 5(5), 1368-1375.

6. Conférences scientifiques et de vulgarisation:

Frederich, M. (2014, January 20). « *Les plantes qui nous soignent : de la tradition à la médecine moderne* ». Paper presented at Les grandes conférences de l'Université de Liège à Verviers.

<http://hdl.handle.net/2268/163401>

Michel Frédéric et Françoise Lempereur, (2014, October 18), "L'apport de la médecine traditionnelle à la découverte de nouveaux médicaments. Enjeux, problèmes et exemples". **Centre d'études d'histoire de la pharmacie et du médicament**, UCL, Louvain en Woluwé, Bruxelles, Belgique.

Michel Frédéric (2014, November 4), "Les plantes qui nous soignent", **Université du 3e âge**, 04 novembre 2014, Jupille, Belgique.

7. Communications orales et posters dans des congrès scientifiques:

Danthine, S., Blecker, C., Paul, A., Caparros Megido, R., Haubruge, E., Alabi, T., Lognay, G., Fauconnier, M.-L., Frederich, M., & Francis, F. (2014, May 16). *Mealworms: Alternate Source of Lipids*. Paper presented at International Conference: Insects to Feed the World, Ede, Netherlands.
<http://hdl.handle.net/2268/167991>

Paul, A., Frederich, M., Uyttenbroeck, R., Hatt, S., Blecker, C., Francis, F., Monty, A., Haubruge, E., & Danthine, S. (2014, May 08). *Locusts and Grasshoppers: Future Foods?* Paper presented at 4th International Conference on Updating Food Technology: A challenge towards Public Health Nutrition, New Delhi, India.
<http://hdl.handle.net/2268/169327>

Tshisekedi Tshibangu, P., Kalenda Dibungi, P., Rozet, E., Marini Djang'Eing'A, R., Tits, M., & Frederich, M. (2014, June). *INVESTIGATION OF TWO IMPROVED TRADITIONAL MEDICINES: DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A LC-UV METHOD FOR THE DOSAGE OF A TRACER COMPOUND*. Poster session presented at 10th International Symposium on Drug Analysis / 25th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Liège, Belgique.
<http://hdl.handle.net/2268/174400>

Paul, A., Frederich, M., Blecker, C., Haubruge, E., Francis, F., Caparros Megido, R., Uyttenbroeck, R., Alabi, T., Heuskin, S., Lognay, G., & Danthine, S. (2014, May 14). *Belgian Grasshoppers: A Nutritious Food Source*. Poster session presented at International Conference: Insects to Feed the World, Ede, Netherlands.
<http://hdl.handle.net/2268/167987>

Paul, A., Frederich, M., Cieciewicz, E., Blecker, C., Heuskin, S., Lognay, G., & Danthine, S. (2014, April). *Chemical analyses of the seeds from *Prunella vulgaris*: A chemotaxonomic approach*. Poster session presented at 2nd Scientific Meeting of the Food: JSAA 2014, Tunisia.
<http://hdl.handle.net/2268/168263>

Paul, A., Danthine, S., Blecker, C., Heuskin, S., Lognay, G., & Frederich, M. (2014, March 05). *Some Interesting Sources of Plant Seed Oil*. Poster session presented at ENVITAM PhD Day 2014, Louvain-la-Neuve, Belgium.
<http://hdl.handle.net/2268/163811>

Paul, A., Danthine, S., Stephanie, H., Lognay, G., & Frederich, M. (2014, February 07). *Field bordering flower strips as source of lipids*. Poster session presented at 19th National Symposium on Applied Biological Sciences, Gembloux, Belgium.
<http://hdl.handle.net/2268/164002>

Uyttenbroeck, R., Hatt, S., Paul, A., Boeraeve, F., Francis, F., Danthine, S., Frederich, M., Dufrêne, M., Bodson, B., & Monty, A. (2014, February 07). *Biodiversity and ecosystem services: think functional!* Poster session presented at National Symposium on Applied Biological Sciences, Gembloux, Belgium.
<http://hdl.handle.net/2268/163605>

Perera, W., Wauters, J.-N., Kevers, C., Frederich, M., & Dommes, J. (2014). *Caffeoylquinic acid derivatives from Cuban species of *Pluchea* Cass. (Asteraceae)*. Poster session presented at XXIII Simposio de plantas medicinas do Brasil, Goiania.
<http://hdl.handle.net/2268/173817>

LILLE

LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE
E.A. 4481 : Groupe de Recherche Interdisciplinaire, Innovation
et Optimisation Thérapeutique (GRIIOT)
3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 Lille Cedex

COMPOSITION DU LABORATOIRE

ENSEIGNANTS

- F. BAILLEUL, Professeur (retraite en 2014)
- S. SAHPAZ, Professeur
- T. HENNEBELLE, Maître de Conférences, nommé Professeur en 2014
- C. RIVIERE, Maître de Conférences
- V. ROUMY, Maître de Conférences

PERSONNEL TECHNIQUE

- J. SAMAILLIE, technicienne
M. MOREIRA-DA COSTA, agent d'entretien

DOCTORANTS

- A. LANDOULSI (2e année de thèse – Co-tutelle internationale entre l'Université de Lille 2 - Ecole Doctorale Biologie Santé et l'Université El Manar de Tunis (Tunisie).
- R. SAHLI (2e année de thèse – Co-tutelle internationale entre l'Université de Lille 2 - Ecole Doctorale Biologie Santé et l'Université de Carthage (Tunisie).

1. THEMES DE RECHERCHE

Les activités de recherche du laboratoire sont orientées vers la recherche de composés végétaux à potentiel anti-infectieux.

1.1. Patrimoine médicinal international

Dans le cadre de l'implication du laboratoire dans un projet de valorisation des plantes ultramarines, une thèse réalisée en partenariat avec la société guadeloupéenne Phytobôkaz, a été consacrée à la recherche d'extraits de plantes guadeloupéennes à activité antifongique. Plusieurs espèces, sélectionnées sur la base d'usages ethnopharmacologiques ou d'observations de leur milieu de vie, ont fait l'objet d'un criblage biologique sur plusieurs espèces de dermatophytes, champignons qui posent un problème particulier en milieu tropical où les conditions atmosphériques humides favorisent la macération au niveau des plis cutanés et nuit à l'efficacité des médicaments antifongiques habituellement utilisés. Un nombre limité d'extraits sélectionnés a fait l'objet d'études phytochimiques et de tests antifongiques et toxicologiques. D'autres plantes, d'origine guadeloupéenne ou iranienne, ont également l'objet du travail de thèse de A. ABEDINI concernant leur activité antibactérienne, en partenariat avec le Laboratoire de Bactériologie Clinique de la Faculté de Pharmacie de Lille 2. Le même type de criblage est employé sur des plantes tunisiennes, panicauts (thèse d'A. LANDOULSI) et plantes extrêmophiles (R. SAHLI).

Suite à des financements obtenus grâce aux accords cadres inter-universitaires des relations internationales de l'Université de Lille 2 et à l'organisme ARPIA Peru (Région Nord Pas de Calais et Fondation EDF), différentes enquêtes ethnopharmacologiques ont été réalisées en Amazonie péruvienne afin de sélectionner un ensemble de plantes utilisé en médecine

traditionnelle contre divers maladies infectieuses. Ce travail regroupant anthropologues, botanistes, phytochimistes a été effectué en collaboration avec : le laboratoire de phytochimie « LIPNAA » (*Laboratorio de Investigación de Productos Naturales Antiparasitarios de la Amazonia*) de l'Université d'Iquitos (UNAP: *Universidad Nacional de la Amazonía Peruana*) ; le LAS (Laboratoire d'Anthropologie Sociale) de l'Université Paris Ouest Nanterre et l'EPHE (Ecole Pratique des Hautes Etudes, La Sorbonne, Paris). Au total une centaine de plantes ont été sélectionnées et testées *in vitro* sur 36 bactéries et champignons (Laboratoire de Bactériologie Clinique de la Faculté de Pharmacie de Lille 2), et des essais de cytotoxicité seront par la suite réalisés.

1.2. Valorisation du patrimoine régional : neuro-inflammation et multi-résistance bactérienne

Dans le système nerveux central, certaines métalloprotéases matricielles (MMPs), famille d'enzymes protéolytiques zinc-dépendantes impliquées dans les processus de lésions tissulaires et de cicatrisation, peuvent perturber la barrière hémato-encéphalique lorsqu'elles sont surexprimées et participer à des réponses neuro-inflammatoires dans plusieurs modèles de maladies neuronales. L'inhibition et/ou la modulation de l'expression des MMPs sont considérées comme une stratégie thérapeutique prometteuse pour diverses maladies neurodégénératives. En raison de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, les polyphénols ont reçu une attention considérable en tant que candidats alternatifs pour la prévention et/ou la thérapie de ces pathologies (resvératrol, curcumine...). Le houblon (*Humulus lupulus* L., Cannabaceae), plante accumulant des polyphénols, cultivé dans le Nord-Pas-de-Calais, représente une source très prometteuse de composés aux propriétés intéressantes dans la prévention de ces pathologies. Le xanthohumol, la chalcone prénylée majoritaire de cette plante, est un produit d'origine naturelle connu pour ses activités anti-inflammatoires.

Récemment, ce métabolite secondaire a démontré des activités biologiques prometteuses dans les microglies activées. Cette nouvelle thématique au laboratoire consiste en une investigation de la diversité du métabolome et du génome de variétés de houblon du Nord de la France et en l'évaluation de l'activité de certains de leurs métabolites, les chalcones prénylées, sur les MMPs. Plus récemment, un projet se développe sur les chalcones et les acylphloroglucinols du houblon comme antimicrobiens potentiels contre certaines bactéries multirésistantes.

2. COLLABORATIONS

2.1. Nationales

- Laboratoire de Bactériologie Clinique, Faculté de Pharmacie de Lille, Unité INSERM 995 (Professeur L. DUBREUIL)
- EPHE (Ecole Pratique des Hautes Etudes), La Sorbonne, Paris, (A. L. GUTIERREZ CHOQUEVILCA)
- Laboratoire PHYTOBOKAZ, Gourbeyre (Guadeloupe) (Directeur : Docteur H. JOSEPH)

Inserm U1019, CNRS UMR8204, Center for Infection & Immunity of Lille, Institut Pasteur de Lille, Université Lille Nord de France, Lille, France (Dr. K. SERON)

2.2. Internationales

- Laboratoire de Pharmacognosie de l'Université Medipol d'Istanbul, Turquie

(Professeur M. MISKI)

· Laboratoire de Biologie de l'Université de Mustafa Kemal, Hatay, Turquie (Docteur Y. GÜZEL)

· Laboratoire de Pharmacognosie, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique (Pr J. QUETIN-LECLERCQ)

· Institut de Recherche d'Amazonie, Manaus, Brésil (Docteur C.V. NUNEZ)

· Laboratoire de phytochimie et ressources naturelles (LIPNAA, CIRNA), Université d'Iquitos (UNAP: *Universidad Nacional de la Amazonía Peruana*), Pérou (Pr. L. RUIZ)

· Département de Chimie Pharmaceutique et Biologique, School of Pharmacy of London (Pr. S. GIBBONS)

· Laboratoire des Plantes Extrêmophiles, Centre de Biotechnologie de Borj Cédria, Hammam-Lif, Tunisie (Pr. R. KSOURI)

3. PUBLICATIONS INTERNATIONALES

"Antimicrobial prenylated benzoylphloroglucinol derivatives and xanthenes from the leaves of *Garcinia goudotiana*". Mahamodo, S., **Rivière, C.**, Neut, C., Abedini, A., Ranarivelo, H., Duhal, N., **Roumy, V.**, **Hennebelle, T.**, **Sahpaz, S.**, Lemoine, A., Razafimahefa, D., Razanamahefa, B., Bailleul, F., Andrinamihaja, B., *Phytochemistry* 2014, 102, 162-168 (IF = 3,3).

"Determination of alkaloids in endemic *Genista quadriflora* Munby (Fabaceae)". Kacem, N., Goossens, J.F., Duhal, N., **Roumy, V.**, **Hennebelle, T.**, Christen, P., Hostettmann, K., Rhouati, S. *Biochem. Syst. Ecol.*, 2014, 56, 83-87 (IF = 1,2).

"Antibacterial activity and modulation of antibiotic resistance by *Crataegus azarolus* extracts" Mustapha, N., Bzéouich, I.M., Ghedira, Z., Ghedira, K., **Hennebelle, T.**, Chekir-Ghedira, L., *JNP India* 2014, 7, 131-140.

"Antimicrobial activity of selected Iranian medicinal plants against a broad spectrum of pathogenic and drug multi-resistant microorganisms" Abedini, A., **Roumy, V.**, Mahieux, S., Gohari, A.R., Farimani, M.M., **Samaillie, J.**, **Rivière, C.**, **Sahpaz, S.**, **Bailleul, F.**, Neut, C., **Hennebelle, T.**, *Lett. Appl. Microbiol.*, 2014, 59(4), 412-421 (IF = 1,7).

"Polyphenols from the stems of *Morus alba* and their inhibitory activity against nitric oxide production by lipopolysaccharide-activated microglia." **Rivière, C.**, Krisa, S., Péchamat, L., Nassra M., Delaunay, J.C., Marchal, A., Badoc, A., Waffo-Téguo, P., Mérillon, J.M., *Fitoterapia* 2014., 97, 253-260 (IF = 2,2).

"Aqueous extract of *Crataegus azarolus* protects against DNA damage in human lymphoblast cell K562 and enhances antioxidant activity". Mustapha, N., Bouhlel, I., Chaabane, F., Bzéouich, I.M., Ghedira, K., **Hennebelle, T.**, Chekir-Ghedira, L., *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2014, 172(4), 2266-2275 (IF = 1,7).

“Comments on EFSA's opinion about the health claim “*improvement of bowel function*” for hydroxyanthracenic derivatives”. Boutefnouchet, S., Champy, P., **Hennebelle, T.**, Maciuk, A., *Phytomedicine* 2014, 21(7), 928-930 (IF = 2,9).

4. CONFERENCES ET COMMUNICATIONS ORALES

“Phenolic compounds: an endless source of new structures and biological activities” **Rivière, C.** Trends in Natural Products Research 2014, Phytochemical Society of Europe, Olomouc, République Tchèque, 25 Juin 2014.

5. COMMUNICATIONS AFFICHEES

Sahli R., Rivière C., Neut C., Bero J., **Landoulsi A., Roumy V., Hennebelle T., Samaille J.,** Seron K., Quetin-Leclercq J., **Bailleul F.,** Ksouri R., **Sahpaz S.,** 2014. A phytochemical and biological study of eight extremophile plants from Tunisia.

- Trends in Natural Products Research 2014, Phytochemical Society of Europe, Olomouc, République Tchèque, 23-25 Juin 2014.
- 62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Guimarães, Portugal, 31 Août-4 Septembre 2014.

Roumy V., Dussart A., Ruiz L., **Rivière C.,** Macedo J.C.R., **Landoulsi A., Hennebelle T., Sahpaz S., Bailleul F.,** Neut, C., Mahieux S., Gutierrez-Choquevilca A., 2014. Sacha ampi. Ethnomedecine and plant therapy in the Peruvian Amazon. Trends in Natural Products Research 2014, Phytochemical Society of Europe, Olomouc, République Tchèque, 23-25 Juin 2014.

Landoulsi A., Dussart A., **Roumy V.,** Bero J., **Samaille J., Sahli R., Rivière C., Sahpaz S.,** Quetin-Leclercq J., Neut C., Ben Hamida J., **Hennebelle T.,** 2014. Chemotaxonomic and biological activities of Tunisian Eryngium species. 62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Guimarães, Portugal, 31 Août-4 Septembre 2014.

6. THESES DE DOCTORAT D'ETAT EN PHARMACIE

Troubles fonctionnels de la grossesse aux premiers mois de la vie : traitements homéopathiques et conseils associés. Decherf Claire, 23/01/2014.

Bienfaits et limites de la consommation de caféine. Huyghe Adeline, 21/03/2014

La médecine traditionnelle chinoise : principes, composantes et application dans le traitement des troubles articulaires. La delfa Julien, 17/04/2014.

Indications thérapeutiques présentant une AMM pour l'usage de la toxine botulinique A. Dehaene Florine, 13/05/2014.

Plantes et anesthésie. Debièvre Laura, 06/06/2014.

De la plante au sucre : bienfaits et méfaits d'un aliment devenu banal. Gleasterman Elise, 19/06/2014.

Implantation de l'aromathérapie dans la pratique officinale. Pruvot Nicolas, 19/06/2014.

Homéopathie à l'île Maurice. Bumma Deepwantee, 23/06/2014.

Place de la phytothérapie dans le traitement des troubles veineux. Smal Justine, 28/06/2014.

Régulation de la cholestérolémie par des substances d'origine alimentaire. Caboche Christelle, 24/09/2014.

Homéopathie et sport. Maerel Loïc, 6/10/2014.

Phytothérapie et sphère hépatobiliaire. Bataille Pauline, 29/10/2014.

Perspectives d'utilisation de la cannelle dans la prise en charge du diabète de type 2. Etat des lieux de la recherche. Delbecq Perrine, ??/??/2014.

LIMOGES

1- COMPOSITION DE L'EQUIPE

EQUIPE DE RECHERCHE :

LCSN-EA 1069 «Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles »

LABORATOIRE :

Responsable : Pr. L. MAMBU

Enseignants-chercheurs :

MAMBU Lengo Professeur (lengo.mambu@unilim.fr)
MILLOT Marion Maître de conférences (marion.millot@unilim.fr)

Personnel technique :

VIGNAUD Laetitia Adjoint technique

Etudiants :

DIEU Amandine Doctorante (depuis de 01/10/11)
MBAKIDI Henri Doctorant (depuis le 01/10/13)
LAGARDE Aurélie Doctorante (01/10/14)

2- ACTIVITES D'ENSEIGNEMENTS

Numerus clausus : 67

Responsabilités des enseignements de Pharmacognosie et Phytothérapie.

Responsabilité du DIU « Conseil en Phytothérapie et Aromathérapie »

2-1. Participation au sein des modules suivants :

Sources de Substances Naturelles actives	(DFGSP 3, DFASP1)	(40h CM, 7.5h ED, 18h TP)
Plantes et champignons à l'officine	(5 ^{ème} année, officine)	(12h CM, 12h ED)
Source actuelle et future du médicament	(PACES, parcours Pharmacie)	(2h CM)
Initiation à la Pharmacognosie	(DFGSP2)	(5h CM, 2h TP)
Analyse du médicament	(DFGSP3 UE Industrie)	(8h CM, 25h ED/TP)
Plantes à l'officine	(DFGSP3 UE Officine)	(10h CM)
Concept et stratégie de développement du médicament	(DFASP UE industrie)	(5h CM, 25h TP)

3- ACTIVITES DE RECHERCHE

3-1. Thématique de recherche

L'équipe EA1069 « Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles » qui est rattachée à l'IFR 145 GEIST est une structure pluridisciplinaire originale comprenant des chimistes, des biochimistes et des biologistes. Avec une proportion raisonnable entre recherche fondamentale et recherche technologique, le LCSN s'attache à valoriser les substances naturelles dans deux directions essentielles : l'élaboration de molécules à activité thérapeutique ou phytosanitaire ainsi que la valorisation des agro-ressources.

Le Laboratoire de Pharmacognosie est chargé de l'obtention et la caractérisation de molécules naturelles :

- à partir de plantes supérieures : étude du profil métabolique du sapin de Douglas (*Pseudotsuga menziensis*) afin de faire un parallèle entre la composition chimique du bois de Douglas et sa durabilité / résistance contre les pathogènes (thèse de H. Mbakidi)
- à partir de lichens sélectionnés suite à des criblages biologiques : activité antioxydante, activité antimicrobienne et antiproliférative (cellules de cancer colorectal HT-29, cellules leucémiques HEL, K562).

* Etude des profils métabolites d'extraits lichéniques présentant une activité inhibitrice sur la formation des biofilm fongique à *Candida*. Etude phytochimique bioguidée de deux espèces abondantes en Limousin : *Evernia prunastri* et *Ramalina fastigiata*

* Etude de *Pleurosticta acetabulum* et compréhension de son mécanisme d'action sur les cellules HT-29 (cancer colo-rectal). Recherche sur l'origine de la cytochalasine E au sein de cette espèce. La variabilité géographique a été mise en évidence pour la production de ce composé.

* Etude de *Nephroma laevigatum*, lichen foliacé à cyanobactérie riche en anthraquinones chlorées et démontrant diverses activités biologiques (inhibition de la formation de biofilm, inhibition de la croissance cellulaire de cellules HT-29). La mise au point de la culture des champignons endolichéniques de cette espèce à permis l'identification jusqu'ici de 3 souches fongiques à croissance rapide. L'optimisation de la culture des espèces sélectionnées ainsi que l'étude phytochimique de ces champignons sera effectué (thèse d'A. Lagarde).

3-2. Collaborations scientifiques

- Pr Imbert Christine. ; Dr Girardot M. UMR CNRS 7267, Laboratoire Ecologie et Biologie des Interaction, Université de Poitiers
- Dr Jargeat Patricia, Laboratoire Evolution et Diversité Biologique, Université de Toulouse.
- Pr Carmen Marin, Université nationale de Trujillo, Pérou

3-3. Production scientifique

PUBLICATIONS INTERNATIONALES

DIEU A., MILLOT M., CHAMPAVIER Y., MAMBU L., CHALEIX V., SOL V., GLOAGUEN V.

Uncommon chlorinated xanthone and other antibacterial compounds from the Lichen *Cladonia incrassata*. *Planta Med.* 2014, 80,931-5

AKONO NTONGA P., BALDOVINI N., MOUREY E., MAMBU L., GRELLIER P.

Activity of *Ocimum basilicum*, *Ocimum canum*, and *Cymbopogon citratus* essential oils against *Plasmodium falciparum* and mature-stage larvae of *Anopheles funestus* s.s. *Parasite*, 2014, 21, 33 (pages 1-8)

COMMUNICATIONS PAR AFFICHE

Mbakidi H., Millot M., Caliste C., Costa G., Gloaguen V., Sol V., Mambu L.

Polyphénols de l'aubier de *Pseudotsuga menziesii*. 24^{èmes} Journées scientifiques de Stolon. Limoges, Août 2014

M. Girardot, M. Millot, C. Lagrange, L. Dutreix, C. Imbert and L. Mambu

La biodiversité lichénique: source de métabolites secondaires actifs contre les biofilms à *Candida*. 24^{èmes} Journées scientifiques de Stolon. Limoges, Août 2014

M. Girardot, M. Millot, C. Lagrange, L. Dutreix, L. Mambu, and C. Imbert

Interest of Lichen Extracts and Thamnolic Acid to Fight Biofilms of *Candida albicans*
- Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, September 2014

- ESCMID Study Group for Biofilms (ESGB), Rome, October 2014

M. Girardot, M. Millot, C. Lagrange, L. Dutreix, C. Imbert and L. Mambu

Lichen biodiversity: a source of secondary metabolites active against *Candida* biofilms. 62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plants and Medicinal Products Research - August 31st – September 4th, 2014, Guimarães, Portugal

S. Delebassée, B. Liagre, L. Vignaud, V. Sol, L. Mambu and M. Millot. Screening of lichen extracts on HT-29 human colon-cancer cells. 62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plants and Medicinal Products Research - August 31st – September 4th, 2014, Guimarães, Portugal

C. Quenel Queriaud, A. Dieu, M. Millot, J. Poupon, L. Mambu

Bio-guided isolation of antioxidant compounds from *Fagopyrum esculentum*.

International federation of societies of cosmetic chemists, IFSCC, Paris 27-30 octobre 2014

3-4. Direction de Thèses d'exercice

- CHRISTOPHE Amandine : Risque toxique des plantes médicinales. Soutenue le 18 février 2014. Directrice de thèse M. Millot

- BENJELLOUN Nisrine: Huile d'argan : propriétés pharmacologiques et mise en place d'un processus de contrôle. Soutenue le 9 mai 2014 Directrice de thèse L. Mambu

- KAAPT Evelyne : La caféine-Effets sur l'organisme et applications thérapeutiques. Soutenue le 25 juin 2014. Directrice de thèse M. Millot

- BENDRELL Béatrice : Hypertension artérielle chez la femme enceinte : Conseils à l'officine. Soutenue le 12 décembre 2014. Directrice de thèse L. Mambu

- BONNIN Florian : Le Ginseng de Sibérie. Utilisations à l'officine et potentialités thérapeutiques. Soutenue le 15 décembre 2014. Directrice de thèse L. Mambu

LYON



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON
SERVICE DE BOTANIQUE, PHARMACOGNOSIE, HOMEOPATHIE ET PHYTOTHERAPIE

8 avenue Rockefeller – Bâtiment Nétien - 69373 LYON Cedex 08
 Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)
 UMR 5557 Université Lyon 1/CNRS/INRA - Écologie Microbienne
 Centre d'Étude des Substances Naturelles (CESN)
 ☎ 04 78 77 70 52 - 📠 04 78 77 75 65

Responsable : Professeur M-G DIJOUX-FRANCA

Equipe intégrée à l'UMR 5557 CNRS-UCBL : Lab. d'Écologie Microbienne (Dir. : Pr. Yvan Moëgne-Loccoz)
 Centre d'Études des Substances Naturelles (CESN) : « plateforme » de l'UMR (Resp : Prof. Gilles COMTE, MG DIJOUX-FRANCA)

<http://ispb.univ-lyon1.fr>

<http://ecomicro.univ-lyon1.fr/>

ENSEIGNANTS-CHERCHEURS :

M-G. DIJOUX-FRANCA Professeur dijoux@univ-lyon1.fr
En Pharmacognosie :

S. MICHALET Maître de conférences serge.michalet@univ-lyon1.fr
 A.E. HAY Maître de conférences hay.de-bettignies@univ-lyon1.fr
En Botanique – Biologie végétale :

I. KERZAON Maître de conférences isabelle.kerzaon@univ-lyon1.fr

PERSONNELS BIATOSS :

S. ACHARD : Jardinier stephane.achard@univ-lyon1.fr
 M. CARRIER : Adjoint technique michele.carrier@univ-lyon1.fr
 V. GAILLARD : Assistant ingénieur (20%) vincent.gaillard@univ-lyon1.fr
 G. MEIFFREN : Ingénieur d'étude (20%) guillaume.meiffren@univ-lyon1.fr

ACE : Doctorant moniteur (Activité Complémentaire d'Enseignement)

C. Bernardin (Botanique) claire.bernardin@univ-lyon1.fr
 B. Bestgen (Chimie thérapeutique/Pharmacognosie) benoit.benstgen@gmail.com

STAGIAIRES & DOCTORANTS :

L3	M1	M2	DOCTORANTS :
M. Longepierre	S. Chaib	Thi Huyen Thu Nguyen	S. AIT MOUSSA (Algérie) : co-encadrement (Accueil longue durée)
		Thi Thu Huong Nguyen	M.C. AOUADALKARIM (Tchad) : Accueil courte durée
			Hoang Nam Pham : co-encadrement (Lyon/Toulouse)

1. ACTIVITES DE RECHERCHE

1.1 THEMES DE RECHERCHE

Etude de la Biodiversité au travers des métabolites secondaires des plantes et de leurs intérêts comme :

- modulateurs de la MultiDrug Résistance (MDR) bactérienne, ou de la MDR aux anticancéreux,
- messagers chimiques entre les plantes et les bactéries – Profilage métabolique, Métabolomique
- matières premières de phytomédicaments : valorisation des flores endémiques et pharmacopées traditionnelles, comme marqueurs chimiotaxonomiques.

Ecologie microbienne

MG Dijoux, S. Michalet, G. Meiffren (*Eq 8 Multirésistance environnementale et efflux bactérien*)

Resp. Sylvie Nazaret (CR CNRS)

Métabolites secondaires d'origine bactérienne – Rôle dans la pathogénie

Métabolites secondaires d'origine végétale – Intérêts comme nouveaux IPE

Influence des environnements naturels et anthropisés sur l'évolution du caractère de résistance aux antibiotiques des bactéries pathogènes environnementales : rôle des plantes et de leur adaptation aux métaux lourds

AE Hay (*Eq 1 Symbiose actinorhizienne*)

Resp. P. Normand (DR CNRS)

Adaptation de la plante à son symbiote et inversement. Etudes des métabolites actifs au sein de la symbiose *Alnus/Frankia*.

Evolution et écologie du symbiote *Frankia*

I. Kerzaon, V. Gaillard (*Eq 4 Diversité et adaptation des bactéries phytopathogènes*)

Resp. X. Nesme (IR CNRS) et C. Lavire (MCU UCBL)

Analyse de la diversité des espèces et des populations phytopathogènes et des marqueurs chimiques de l'infection (Deux modèles : *Agrobacterium tumefaciens*, *Ralstonia solanacearum*)

Spéciation et concept d'espèce chez les bactéries

(Espèce génomique vs. espèce écologique chez les bactéries, études fonctionnelles)

Etude de l'interaction spécifique *Agrobacterium fabrum-Medicago truncatula*

(Métabolomique, dérégulation, voie métabolique spécifique, métabolites secondaires végétaux et microbiens médiateurs de l'interaction).

Centre d'Etudes des Substances Naturelles

(F. Bellvert, B. Combourieu, G. Comte, M.G. Dijoux-Franca, V. Gaillard, M. Goncalves-Martins, J. Hamzaoui, A.E. Hay, I.Kerzaon, C. Lavire, L. Legendre, G. Meiffren, S. Michalet, M. Rey,)

Caractérisation de molécules naturelles actives impliquées dans divers processus biologiques (écologie chimique). Étude de l'influence de facteurs environnementaux sur l'expression métabolique d'un organisme. Chimibiobiodiversité et applications potentielles.

Mots-clés

Substances naturelles, Chimie extractive, Identification de structure, Activités biologiques, MDR bactérienne / MDR aux anticancéreux, Relation plantes-bactéries, médiateurs d'interactions biotiques et abiotiques, chimioréversion, Métabolomique.

1.2. COLLABORATIONS NATIONALES

F. PIOLAT, Faculté des Sciences et technologies (La Doua), Lyon

J. FRENEY, A. JORDHEIM, ISPB, LYON

N. FABRE, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, TOULOUSE

1.3. COLLABORATIONS INTERNATIONALES

S. GIBBONS, School of Pharmacy, LONDRES
K. GHEDIRA, Faculté de Pharmacie MONASTIR
L. CHEKIR-GHEDIRA, Faculté de Médecine Dentaire, MONASTIR
S. AKKAL, Université Mentouri, CONSTANTINE
K. KUCHO, M. HASHIMOTO, Université de Kagoshima (JAPON)
M. NOUR & E. HNAWIA, Université de Nouvelle Calédonie

2. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

2.1. PUBLICATIONS INTERNATIONALES

- Azzouzi S., Zaabat N., Medjroubi K., Akkal S., Benlabed K., Smati F., Dijoux-Franca M.G. Phytochemical and biological activities of *Bituminaria bituminosa* L. (Fabaceae). Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, **2014**, 7(1):S481-S484.
- Campillo T., Renoud S, Kerzaon I., Vial L., Baude J., Gaillard V., Bellvert F., Chamignon C., Comte G., Nesme X., Lavire C., Hommais F. Analysis of hydroxycinnamic acids degradation in *Agrobacterium fabrum* reveals a CoA-dependent, beta-oxidative deacetylation pathway. Applied and Environmental Microbiology, **2014**, 80(11):3341-3349.
- Carro L., Pujic P., Alloisio N., Fournier P., Boubakri H., Hay A.E., Poly F., François P., Hocher V., Mergaert P., Balmand S., Rey M., Heddi A., Normand P. **2014**. *Alnus* peptides modify the porosity and induce the release of nitrogen-rich metabolites from nitrogen-fixing *Frankia*. International Society for Microbial Ecology Journal. in press.
- Chaabane F., Krifa M., Matera E., Loussaef A., Dijoux-Franca M.G., Ghedira K., Dumontet C., Chekir-Ghedira L. *In vitro* antileukaemic activity of extracts from *Daphne gnidium* leaves against sensitive and multidrug resistant K562/R7 cells. Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, **2014**, 35(9):8991-8998.
- Toussirot M., Nowik W., Hnawia E., Lebouvier N., Hay A.-E., de la Sayette A., Dijoux-Franca M.-G., Cardon D., Nour M. **2014**. Dyeing properties, coloring compounds and antioxidant activity of *Hubera nitidissima* (Dunal) Chaowasku (Annonaceae). Dyes and Pigments. 102, 278-284.

2.2. PUBLICATIONS NATIONALES

2.3. CHAPITRE D'OUVRAGE

2.4. COMMUNICATIONS & ORGANISATION DE CONGRES

Communications orales (orateur souligné)

- Bellvert F., Kerzaon I., Gaillard V., Vial L., Dessaux Y., Nesme X. et Lavire C. Galle du collet : une nouvelle méthode pour détecter et quantifier des opines. 11èmes Rencontres Plantes-Bactéries, Aussois, 03-07 février 2014.
- Bellvert F., Kerzaon I., Gaillard V., Vial L., Gouriou Y., Combourieu B., Dessaux Y., Nesme X. and Lavire C. Crown gall: a new diagnosis method based on the analysis of opines, natural substances produced by infected plants. Natural product and Biocontrol, PO2N, Perpignan, 24-26 Septembre 2014.

Communications par affiche

Organisations de congrès : 8^{ème} Journées Scientifiques du RFMF (Réseau Francophone de métabolomique et de fluxomique), Lyon, 19-21 Mai 2014. https://colloque.inra.fr/8_js_rfmf_lyon_2014

Annnonce de congrès : 2^{ème} Symposium International AFERP-STOLON, 15-17 Juillet 2015, Lyon.
<http://aferp.fr/2eme-symposium-international-aferp-stolon/>



3. DOCTORATS EN CO-DIRECTION SOUTENUS

4. THESES DE DOCTORAT D'ETAT EN PHARMACIE

Marjolaine GUIRAL. *Petasites hybridus* : présentation de la plante, propriétés et toxicités de ses composés et indications thérapeutiques de ses extraits. (25 Avril 2014)

Amaury VALENTIN. Connaissances des plantes toxiques : des supports pédagogiques. 323p. (5 Mai 2014).

Adélaïde VIALE. Intérêt des substances d'origine végétale pour lutter contre la multi-résistance bactérienne (30 Avril 2014)

5. FORMATIONS CONTINUES

DIU Plantes Médicinales et Phytothérapie

(1 an sur 2 - mise en place avec Marseille – début à Lyon 2012/2013 ; session 2014-2015)

DU de Thérapeutique Homéopathique

(1 an sur 2 – prochaine session 2013/2014)

6. VULGARISATION

Dans le cadre des collections dont nous avons la responsabilité à l'ISPB (Droguier de la Faculté de Pharmacie de Lyon; Jardin botanique de la Faculté de Pharmacie de Lyon), des animations scientifiques ont été organisées à destination du grand public permettant d'une part de faire vivre et connaître le patrimoine scientifique de l'Université, et d'autre part de faire découvrir le monde végétal et de transmettre au grand public des connaissances sur les plantes qu'elles soient médicinales (bénéfiques et dangers), toxiques ou utilisées comme source de principes actifs de médicaments.

Dans le cadre de l'**Université Ouverte** : Cycle de conférences : Histoire des sciences -Trésors de l'Université Claude Bernard Lyon1, visite de la collection du Droguier le 11/12/2014. Thème : « Découverte de la collection du Droguier de l'ISPB »

Dans le cadre de la 10^{ème} édition du Festival lyonnais « **Quais du Polar** » : visites du Droguier le 4/04/2014. Thème : « *Magie, meurtres et Pharmacie* »

Dans le cadre de la **Fête de la Science 2014** : visites commentées de la collection du Droguier le 10/10/2014. Thème de la visite : « *Des plantes ... des médicaments ? Magie, Mythes et réalité* »

Dans le cadre des « **Quais du Polar à l'année** », le Droguier a participé à une soirée polar organisée au Musée Testut Latarjet d'anatomie le 28/11/2014 : « *Lyon sur Crime vol.2 : Poisons* » : Exposition de quelques échantillons et une courte conférence ayant pour thème : « *Quelques histoires de plantes empoisonneuses ...* ».

9^{ème} Fête Mycologique de Lus La Croix Haute le 05/10/2014, Exposition de champignons et de plantes toxiques. 2^{ème} exposition Mycologique et Botanique à la Faculté de Pharmacie de Lyon, 07/10/2014, ISPB.

7. ENSEIGNEMENTS DISPENSES (année universitaire 2012-2013/2013-2014)

PACES

UE6 : Initiation à la connaissance du Médicament 2h CM / 0.5h ED

UE Spé Pharmacie : « Module 1 : Bases fondamentales : chimie, **sciences végétales**, microbiologie, biotechnologies » 8h CM / 1.5h ED

2A

UE2.13 : Biodiversité et bioévolution du règne végétal, 7h CM/2h ED/8h TP (Botanique)

UE2.12 : Pharmacognosie 7h CM/4h ED/6h TP

UE7 : R & D du médicament 2h CM

Exposés : 5 sujets proposés par le laboratoire

Enseignements coordonnés 3A :

UE cardio-néphro : 1,5h CM

UE douleur-inflammation : 1h CM/3h TP

UE anti-infectieux/antiparasitaires : 2h CM

Exposés : 5 sujets proposés par le laboratoire

4A :

EC produits cutanés : 2h CM/12h eq ED (exposés oraux et cours)

UE digestif/hépto-gastro : 1h CM

UE neuro-psy : 4h CM

4A parcours officine (création en 2013-2014) :

UE Activités spécialisées à l'officine 9h CM, 4h ED (Phytothérapie, Aromathérapie)

UE Thérapeutiques alternatives : 18h CM (Phytothérapie, Homéopathie, Aromathérapie)

UE Actualités de la Pharmacie d'officine 1 : 4h CM (Plantes et baies toxiques)

5A filière officine :

Aromathérapie : 5h CM

Homéopathie : 10h CM

Phytothérapie : 7h CM/4h ED

Phytovigilance : 2h CM/2h ED

M1 Sciences du médicament (création en 2013-2014) :

Module Grandes classes thérapeutiques : « Médicaments d'origine naturelle » : 18h CM/3h ED

M2 Sciences du médicament :

UE5 : Spectroscopic techniques and their applications in drug design (obligatoire) : 5h CM/5h ED

UE13 : Active substances from marine sources (obligatoire) : 24h CM/6h ED (laboratoire et intervenants extérieurs)

UE9 : New strategies in natural drugs development : 20hCM/10hED (trop peu d'étudiants en 2012-2013)

M1 USTH (Parcours Biothecnology and Pharmacology) : 17H CM en Drug discovery et 11H CM en méthodes spectroscopiques & drug design

Hors ISPB : **M1 Phytoressources (FST, Lyon1) :** 10H eqED encadrement de stages et jury de l'UE stage.

MARSEILLE

Aix-Marseille Université

LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE – ETHNOPHARMACOLOGIE – HOMEOPATHIE

Faculté de Pharmacie de Marseille

Adresse : 27, Boulevard Jean Moulin – CS 30064 – 13385 MARSEILLE Cedex 5

Tel : 04 91 83 55 45

Fax : 04 91 83 55 30

ACTIVITE DE RECHERCHE 2014

UMR-MD3 INFECTIONS PARASITAIRES : TRANSMISSION ET THERAPEUTIQUE

<https://www.umr-md3.fr/>

Professeur Evelyne OLLIVIER , Chef de Service	evelyne.ollivier@univ-amu.fr
Professeur émérite Guy BALANSARD	guy.balansard@univ-amu.fr
Docteur Riad ELIAS , MCF	riad.elias@univ-amu.fr
Docteur Valérie MAHIOU-LEDDET , MCF	valerie.mahiou@univ-amu.fr
Docteur Sok-Siya BUN , MCU-PH	sok-siya.bun@univ-amu.fr
Docteur Béatrice BAGHDIKIAN , MCF	beatrice.baghdikian@univ-amu.fr
Chercheurs non statutaires (sauf thèse exercice)	- Thèse d'Etat ou de Recherche : 6 - Master II Recherche : 3 - Contrat : 1

Personnel IATOS : **2,4**

Le laboratoire exerce son activité de recherche dans le cadre de l'UMR-MD3 intitulée « Infections Parasitaires : Transmission et Thérapeutique ». Le laboratoire de Pharmacognosie est responsable de l'axe ethnopharmacologique et phytochimique. La thématique du laboratoire est l'étude de plantes utilisées en médecine traditionnelle dans le but de valider leur usage traditionnel et de rechercher de nouvelles molécules bioactives, source de nouveaux candidats-médicaments. Nous développons surtout l'étude de plantes et de substances naturelles à action antipaludique, insecticide, anti-leishmanies et cytotoxique. Cette activité s'exerce par ailleurs à travers des coopérations internationales et des projets français, européens et internationaux. Ceci nous permet d'étudier des médecines traditionnelles très différentes les unes des autres et d'étudier de riches zones appartenant à des hotspots de biodiversité.

Principales collaborations formalisées par des conventions :

- Universités européennes : Facultés de Pharmacie de Liège, Alcalá de Henares, Brasov
- Europe de l'Est : Facultés de Pharmacie : Tbilissi, Bakou
- Instituts de Pharmacochimie : Tbilissi
- Universités africaines : Facultés de Pharmacie : Bamako, Ouagadougou, Libreville
- Universités asiatiques : Facultés de Pharmacie : Phnom Penh, Vientiane, Bangkok
- Universités américaines : Chicoutimi

Des enquêtes ethnobotaniques sont ainsi conduites dans divers pays en partenariat avec des collaborateurs locaux. Ces enquêtes sont réalisées auprès de tradipraticiens afin de recenser les plantes utilisées en médecine traditionnelle essentiellement dans le traitement du paludisme et des leishmanioses.

A partir des drogues végétales sélectionnées, des extraits de polarité différente sont préparés en suivant une méthodologie standardisée. Le laboratoire développe des techniques innovantes, modernes et durables d'extraction, qualifiées d'éco-extractions, telles que l'extraction assistée par les micro-ondes et par les ultrasons. Les techniques d'éco-extraction permettent de proposer des procédés d'extraction plus rapides, d'intensifier les processus d'extraction, de réduire les consommations énergétiques, de limiter les volumes de solvants issus de la pétrochimie et d'utiliser des solvants "verts" tels que l'eau et l'éthanol.

L'activité pharmacologique de ces différents extraits est évaluée *in vitro*. Les extraits actifs sont ensuite soumis au fractionnement bioguidé. Le laboratoire développe des techniques d'isolement et de séparation en particulier par chromatographie basse, moyenne et haute pression. La détermination de structure est réalisée par des méthodes spectroscopiques (SM, RMN). Les structures les plus couramment étudiées sont les polyphénols, les iridoïdes, les lactones sesquiterpéniques, les saponosides et les alcaloïdes.

Depuis 2013, nous développons également un travail de recherche sur des plantes provenant principalement de la flore cambodgienne et/ou thaïlandaise, utilisée traditionnellement comme insecticide ou répulsif. L'objectif principal de ce projet est de trouver de nouvelles alternatives naturelles et biodégradables aux insecticides utilisés actuellement contre les moustiques vecteurs du paludisme et de la dengue. Suite à des enquêtes ethnobotaniques et récolte des plantes intéressantes, des extraits sont préparés et testés sur des moustiques d'élevage, en particulier *Anopheles minimus*, vecteur majeur d'agents du paludisme et *Aedes aegypti*, vecteur majeur des virus de la dengue. L'évaluation de l'activité répulsive/insecticide des extraits est effectuée en chambres confinées dans lesquelles des papiers imprégnés par des extraits à analyser à des doses variables (1% à 5%) sont placés. Les extraits les plus prometteurs seront testés sur des populations de moustiques de terrain en zones endémiques de paludisme et de dengue en Thaïlande. Un fractionnement bio-guidé des extraits actifs permet l'isolement des composés actifs.

Par ailleurs, des méthodes d'analyses par CLHP et/ou UCLHP sont développées afin de définir un profil chimique caractéristique et de quantifier les principes actifs des préparations traditionnelles et des extraits standardisés.

L'évaluation pharmacologique est complétée par des études de mutagénèse et de cytotoxicité. Un des objectifs des études chimiques et pharmacologiques menées en parallèle est d'étudier les associations synergiques et de mettre en évidence l'existence de prodrogues. En effet, de nombreuses molécules naturelles sont des prodrogues : substances qui lors du criblage *in vitro* auraient une activité nulle ou réduite et qui sont activées au cours de leur métabolisme (cas de plusieurs classes chimiques telles que les saponosides ou les iridoïdes). Les données métaboliques des substances naturelles permettent d'envisager des études pharmacologiques, cinétiques *in vivo*. Ainsi, les études métaboliques des molécules inactives isolées à partir de

plantes médicinales réputées actives sont essentielles. Ces études métaboliques incluent également l'identification de métabolites potentiellement bioactifs ou l'inhibition des voies d'inactivation métaboliques.

THESES D'EXERCICE 2014

L'ail en thérapeutique : de l'Egypte ancienne à nos jours. M^{lle} LAM KAM SANG Héloïse.

Enquêtes ethnobotaniques sur le territoire franco-belge. M^{lle} PAUMIER Margaux.

Etude de quelques plantes utilisées en médecine traditionnelle à la Réunion. M^{lle} LAPICQUE Alexia.

Place de la phytothérapie dans la prise en charge de la dépression – Conseil à l'officine. M^{lle} ROBERT Marion.

***Centella Asiatica* (L) : du traitement de la Lèpre à la cicatrisation.** M^{lle} BARNIER Sophie.

Intérêt alimentaire et thérapeutique du soja : le point en 2014. M^{lle} AZENAG Solène.

Intérêt de l'aromathérapie dans le conseil quotidien à l'officine. Mr RONCHET Florian.

Plantes de cueillette traditionnellement utilisées dans la cuisine corse. M^{lle} MILANINI Léa.

Le Maté – *Ilex paraguariensis* – Plante médicinale et usages traditionnels. Mr AMIDEI Barthélémy.

Les vertus médicinales du grenadier : *Punica granatum*. M^{lle} FARAH Lida.

Phytomédicaments et compléments alimentaires à base de plantes : enquête et évaluation dans une pharmacie de Pertuis. M^{lle} VIDAL Tiffanie.

FORMATION CONTINUE

Diplôme InterUniversitaire Plantes médicinales, Phytothérapie, Aromathérapie.

Diplôme InterUniversitaire d'Homéopathie et de la Thérapeutique Homéopathique.

MASTERS

Elnur Garayev « Contribution à l'étude d'une plante issue de la biodiversité vietnamienne ». Master II Recherche « Chimie », mention Pharmacocinétique, Aix-Marseille Université.

Bonath Ka « Etude phytochimique et analytique de *Vernonia elliptica* Less. ». Master II Recherche « Chimie », mention Pharmacocinétique, Aix-Marseille Université.

Nararak Jirod « Etude phytochimique et biologique de plantes cambodgiennes utilisées traditionnellement pour leurs propriétés insecticide ». Master, Université de Kasetsart, Thaïlande.

DOCTORAT D'UNIVERSITE

Manon Luigi « Etude des propriétés antimutagènes de l'Harpagophyton et de l'harpagoside, Généralisation aux plantes antiinflammatoires », Aix-Marseille Université.

PROJETS DE RECHERCHE

2013-2014: Projet OHM-Littoral Méditerranéen « ESPoLi-Med »

« Ethnobotanique des sites pollués en zone littorale méditerranéenne : Potentiel de valorisation ».

2013-2015 : Projet ANR-ASTRID « SEAPAL »

« Synthèse et Etude de nouveaux Antipaludiques énantiomériquement purs ».

2013-2015 : Projet REGION « REVALI »

« Réhabilitation et Valorisation d'une plante oubliée de la Pharmacopée provençale : *Inula montana* L. (Asteraceae) ».

2013-2015 : Projet BioAsie « Biovectrol »

« Recherche de substances naturelles insecticides issues de la biodiversité végétale du sud-est asiatique pour le contrôle des vecteurs du paludisme et de la dengue ».

PUBLICATIONS INTERNATIONALES 2014

Total Phenolic, Total Flavonoid, Tannin Content, and Antioxidant Capacity of *Halimium halimifolium* (Cistaceae). Rebaya A, Souad Igueld Belghith, **Baghdikian B**, **Mahiou-Leddet V**, **Mabrouki F**, **Ollivier E**, Jamila kalthoum Cherif, Malika Trabelsi Ayadi. Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. 5 (01), 52-57, 2014.

Chemical Constituents from Roots of *Cephalaria media*. Garaev EE, **Mahiou-Leddet V**, **Mabrouki F**, Herbet G, Garaev EA, **Ollivier E**. Chemistry of Natural Compounds, 50: 4, 2014, 756-758.

Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Stephania rotunda* Lour. Desgrouas C, Taudon N, **Bun SS**, **Baghdikian B**, Bory S, Parzy D, **Ollivier E**. J Ethnopharmacol. 2014 ;154(3):537-563.

In vitro cytotoxic and anticlastogenic activities of saxifragifolin B and cyclamin isolated from *Cyclamen persicum* and *Cyclamen libanoticum*. El Hosry L, Di Giorgio C, Birer C, Habib J, Tueni M, **Bun SS**, Herbet G, De Meo M, **Ollivier E**, **Elias R**. Pharmaceutical Biology 2014; 52, 1134-1140.

Lecto- and epitypification of *Stephania rotunda* (Menispermaceae). Hul S, Dary C, Jacques F, **Ollivier E**, **Bun SS**, Jabbour F. *Phytotaxa* 172 (2), 133-136 (2014).

In vitro antiplasmodial activity of cepharanthine. Desgrouas C, Chapus C, Desplans J, Travaille C, Pascual A, **Baghdikian B**, **Ollivier E**, Parzy D, Taudon N. Malaria Journal 2014, 13:327.

In vitro and in vivo combination of cepharanthine with anti-malarial drug. Desgrouas C, Dormoi J, Chapus C, **Ollivier E**, Parzy D, Taudon N. Malaria Journal (2014) 13:90.

In vitro antiplasmodial activity of some medicinal plants of Burkina Faso. Ouattara LP, Sanon

S, **Mahiou-Leddet V**, Gansané A, **Baghdikian B**, Traoré A, Nébié I, Traoré AS, Azas N, **Ollivier E**, Sirima SB. *Parasitol Res* (2014) 113:405–416.

Quantitative analysis of cepharanthine in plasma based on semi-automatic micro-extraction by packed sorbent (MEPS) combined with liquid chromatography. Desgrouas C, Desbordes M, Dormoi J, **Ollivier E**, Parzy D, Taudon N. *Journal of Analytical Methods in Chemistry* 2014:695231.

Rapid and green extraction, assisted by microwave and ultrasound of cepharanthine from *Stephania rotunda* Lour. Desgrouas C, **Baghdikian B**, **Mabrouki F**, Bory S, Taudon N, Parzy D, **Ollivier E**. *Separation and Purification Technology*, 2014; 123: 9-14.

Secondary Metabolites from *Jacaranda mimosifolia* and *Kigelia africana* (Bignoniaceae) and their Anticandidal activity. Sidjui Sidjui L, Menkem Zeuko'o E, Kouipou Toghueo RM, Placide Noté O, **Mahiou-Leddet V**, Herbette G, Boyom Fekam F, **Ollivier E**, Ngosong Folefoc G. *Records of Natural Products* 8:3 (2014) 307-311.

MONTPELLIER

Université de Montpellier - UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Laboratoire de Botanique, Phytochimie et Mycologie
Equipe Substances Naturelles et Médiation Chimique (UMR 5175 CEFE)
MONTPELLIER

1. RENSEIGNEMENTS GENERAUX

Intitulé de l'Université et de l'UFR de rattachement :

Université de Montpellier – UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Intitulé du Laboratoire :

Botanique, Phytochimie et Mycologie

Adresse :

15 avenue Charles Flahault – B.P. 14 491, 34093 Montpellier cedex 5

Moyens d'accès :

Tramway « Arrêt Boutonnet »

Situation du laboratoire dans l'UFR :

Batiment I – Rez-de-chaussée

Téléphone standard UFR : 04 11 75 93 44

Téléphone secrétariat du laboratoire : 04 11 75 96 56

Télécopie du Laboratoire : 04 11 75 97 24

UFR : <http://pharmacie.edu.umontpellier.fr/>

Equipe de recherche : <http://www.cefe.cnrs.fr/fr/recherche/ines/subnamed>

UMR 5175 CEFE (CNRS / Université de Montpellier : Université Paul Valey Montpellier / EPHE) : <http://www.cefe.cnrs.fr/>

2. EFFECTIFS

Permanents

Responsable administratif :

Sylvie RAPIOR, PU, 04 11 75 96 55, sylvie.rapior@univ-montp1.fr

Enseignants-chercheurs :

Sylvie RAPIOR, PU, 04 11 75 96 55, sylvie.rapior@univ-montp1.fr

https://www.researchgate.net/profile/Sylvie_Rapior/

Françoise FONS, PU, 04 11 75 96 60, francoise.fons@univ-montp1.fr ; promotion au 1/09/2014

https://www.researchgate.net/profile/Francoise_Fons/

Laurence MONDOLOT, MCU, 04 11 75 96 58, laurence.mondolot@univ-montp1.fr

Sylvie MOREL, MCU, 04 11 75 96 57, sylvie.morel@univ-montp1.fr

https://www.researchgate.net/profile/Sylvie_Morel/publications/

Chercheurs : aucun

Personnels techniques :

Philippe LA FISCA, ADT, 04 11 75 96 62, philippe.lafisca@univ-montp1.fr

Annie LAUNE, technicien, secrétaire-gestionnaire, 04 11 75 96 56, annie.laune@univ-montp1.fr

Manon VITOU, technicien, 04 11 75 96 61, manon.vitou@univ-montp1.fr

Non permanent

Jennifer McKEY, ATER, 04 11 75 96 59, jennifer.mckey@univ-montp1.fr

3. ACTIVITES DE RECHERCHE

Intitulé de l'équipe de rattachement :

Substances Naturelles et Médiation chimique » (SubNaMed)

Directeur d'équipe :

Pr. Sylvie RAPIOR

Membres de l'équipe :

F. Fons, P. La Fisca, A. Laune, J. McKey, L. Mondolot, S. Morel, S. Rapior, M. Vitou

Statut :

UMR 5175 Centre d'Ecologie Fonctionnelle et Evolutive (CEFE)

Thème de recherche :

Substances naturelles d'origines végétale et fongique : mode d'action et valorisations

Phytochimie et activités biologiques

- Etudier les profils chimiques des Ascomycota et des Basidiomycota afin d'évaluer leur potentiel sur différents modèles biologiques en cours.
- Identifier les composés organiques volatils (COV) des Fougères et des Prêles en tant qu'ingrédients odorants ou molécules d'intérêt thérapeutique.
- Mettre au point des techniques d'isolement, de purification et d'analyse de biomolécules végétales et fongiques.

Mots clés : Phytochimie - Polyphénols - Flavonoïdes - Substances volatiles - Capacité anti-oxydante - Activité anticancéreuse - HPLC - HPTLC

Histocalisation et histochimie

- Etudier *in situ* des réactions chimiques de défense des plantes (métabolites phénoliques) face i) à des stress biotiques (organisme phytopathogène) ou abiotiques (herbicide, UV), ii) à tout changement environnemental (ex. : domestication).
- Observer des coupes de différents organismes végétaux (histologie et histochimie)
- Analyser des spectres d'émission de fluorescence *in situ* dans les coupes végétales (microspectrofluorimétrie)

Mots clés : Histochimie - Microspectrofluorimétrie - Médiateurs chimiques - Réactions de défense des plantes - Stress biotiques et abiotiques

ARTICLES DANS DES REVUES INTERNATIONALES A COMITE DE LECTURE (Facteur d'impact 2013)

Froissard D., **Rapior S.**, Bessière J.M., Fruchier A., Buatois B. et **Fons F.**

Volatile Organic Compounds of six French *Dryopteris* species: natural odorous and bioactive resources.

Natural Product Communications, 9 (1), 137-140 (2014).

FI : 0,924

COMMUNICATIONS ORALES OU SUR INVITATION

Morel S., Rapior S. et Fons F.

Intérêts respectifs des techniques de CCM-HP, CLHP-UV et ELISA lors de suspicion d'intoxication phalloïdienne.

Club de Chromatographie sur Couche Mince 17^{ème} année, Sanofi Recherche et Développement (Montpellier, France, 17-18/09/2014).

Fons F., Morel S., Vitou M. et Rapior S.

Champignons : Bénéfiques ou Risques pour la santé et l'environnement.

34^{ème} salon du champignon et des plantes d'automne (Montpellier, France, 25-26/10/2014).

POSTERS OU COMMUNICATIONS AFFICHEES

Morel S., Nirdé P., Fons F. et Rapior S.

Mushrooms: reservoir of biomolecules with potential therapeutic properties.

XXIst Young Research Fellow Meeting - Assets of Chemistry in Drug Discovery
(Montpellier, France, 24-25/03/2014) : P046.

DIRECTION ET CO-DIRECTION DE M1

M1, Biologie Santé, Université Montpellier 1 (160 heures)

- RIEUSSET Laura. Mars-Avril 2014. Contribution à la création d'une extractothèque : Biodiversité des molécules actives chez les champignons. Stage Initiation à la Recherche DFASP-1 Filière recherche ; Directeur : S. Morel

NANCY

Université de Lorraine
Laboratoire de Pharmacognosie
Faculté de Pharmacie
5 rue Albert Lebrun - B.P. 80403
54001 NANCY cedex
Tél : 03 83 68 21 80 Fax : 03 83 68 21 92

COMPOSITION DU LABORATOIRE en 2014

Enseignants chercheurs : 3

Professeur : Dominique LAURAIN-MATTAR*

Professeur : Max HENRY* (Pr. Emérite)

Maître de Conférences : Rosella SPINA*

dominique.mattar@univ-lorraine.fr max.henry@univ-lorraine.fr
rosella.spina@univ-lorraine.fr

*Membre de l'UMR 7565 CNRS, Groupe MOBAT – Contrat quadriennal 2003-2017.

Etudiants : 3 doctorants

Sahar SALIBA – 3^{ème} année de thèse de doctorat, Ecole Doctorale SESAMES (Directeur D. LAURAIN-MATTAR). Soutenance prévue le 9 juillet 2015.

Afra KHIRALLA - 3^{ème} année de thèse avec l'Université de Khartoum-Soudan (co-Directeurs : S. YAGI et D. LAURAIN-MATTAR). Soutenance prévue en septembre 2015.

Nahla ALLAGABO FADLELMULA 2^{ème} année de thèse de doctorat en co-tutelle avec l'Université de Khartoum-Soudan (co-Directeurs : S. YAGI et D. LAURAIN-MATTAR).

THEMES DE RECHERCHE

Notre projet s'inscrit dans la recherche de principes actifs naturels pour le développement de thérapeutiques innovantes anticancéreuses, antibactériennes et antidégénératives. Dans ce cadre, nous avons pour objectifs d'extraire, purifier et identifier de nouvelles molécules naturelles à partir d'une part, de plantes choisies selon les données ethnopharmacologiques et d'autre part, à partir de tissus végétaux multipliés en conditions contrôlées.

Actuellement, l'objectif de notre projet est de développer une méthode alternative de production de la galanthamine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, ou d'un précurseur biogénétique par des cultures de tissus végétaux *in vitro*. Ces cultures constituent un excellent matériel pour l'étude des voies

métaboliques qui est une approche intéressante en vue d'augmenter l'accumulation de galanthamine dans les tissus végétaux.

Une partie de ce projet a déjà été initiée dans l'Unité avec les travaux de M.F. Diop (Thèse de Doctorat, 2007) et les travaux d'A. El Tahchy (Thèse de Doctorat, 2010).

La suite du projet porte sur l'étude de la voie de biosynthèse de la galanthamine chez *Leucojum aestivum* (Thèse de Sahar Saliba en cours). Un second thème de recherche porte sur les saponines triterpéniques pentacycliques de Gypsophiles. L'objectif est d'abord d'isoler à l'état pur ces saponines à partir des racines naturelles de la plante entière ou bien à partir des racines excisées cultivées *in vitro*. et d'analyser leur structure chimique par spectrométrie de masse et RMN puis d'étudier à l'aide de puces à ADN et de techniques de biologie moléculaire (RT-PCR notamment) leurs activités immuno-stimulantes et apoptotiques sur des macrophages humains en culture *in vitro*.

Un troisième thème de recherche porte sur l'étude phytochimique de plusieurs plantes endémiques au Soudan. Ce travail a été initié dans le cadre de la thèse de Doctorat d'Université de Sakina Yagi (1^{er} juillet 2011) dont les travaux se rapportaient aux études phytochimique et biologique de : *Hydnora johannis* Beccari (Hydnoraceae) et *Citrullus lanatus* (Thunb.) Matsum. et Nakai var. *citroides* (Bailey) Mansf. (Cucurbitaceae). Les travaux de phytochimie se poursuivent avec deux doctorantes :

- Anti-cancer Producing Endophyte Fungi from Sudanese Medicinal Plants (Afra Khiralla)
- Phytochemical and Biological Studies on Some Selected Sudanese Plants Belonging to the Family Solanaceae (Nahla Allagabo Fadlelmula).

Un quatrième projet de recherche concerne l'isolement et l'identification d'anthocyanes à partir de plantes originaires du Burkina Faso, en particulier : les fleurs de *Tapinanthus globiferus* (Loranthaceae) et *Eicchornia crassipens* (Pontederiaceae), les fruits de *Nauclea latifolia* (Rubiaceae) et les graines de *Vigna subterranea* (Fabaceae).

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publications internationales

KOALA M., HEMA A., PALE E., SPINA R., DUPIRE F., CHRETIEN F., SEREME A., NACRO M., CHAPLEUR Y., LAURAIN-MATTAR D.

Farine de la Patate Douce à Chair Orange : caractérisation des caroténoïdes et conservation. J. Soc. Ouest-Afr. Chim., 2014, 038, 42- 49.

GEVRENOVA R., JOUBERT O., MANDOVA T.S.V., ZAIYOU M., CHAPLEUR Y. and HENRY M.

Cytotoxic effects of four Caryophyllaceae species extracts on macrophage cell lines. *Pharm. Biol.*, 2014, 52, (7) 919-925.

SALIBA S., PTAK A. and LAURAIN-MATTAR D.

4'-*O*-Methylnorbelleadine feeding enhances galanthamine and lycorine production by *Leucojum aestivum* L. shoot cultures. Engineering in Life Sciences, 2015, sous presse, DOI 10.1002/elsc.201500008.

-KHIRALLA A., MOHAMED I., THOMAS J., MIGNARD B., SPINA R., YAGI S. and LAURAIN-MATTAR D.

A pilot study of antioxidant potential of endophytic fungi from some Sudanese medicinal plants. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2015, accepté, sous presse.

Communications internationales

SPINA R., DUPIRE F., LACHAUD F., HEMA A., PALE E., NACRO M. and LAURAIN-MATTAR D.

A rapid identification of anthocyanins in various plants from Burkina Faso by HPTLC/MS
Communication orale, International Symposium HPTLC, Lyon, 2-4 Juillet 2014.

SALIBA S, PTAK A, BOISBRUN M, DUPIRE F and LAURAIN-MATTAR D.

Influence of both 4'-*O*-methylnorbelleadine feeding and temporary immersion conditions on galanthamine and lycorine production by *Leucojum aestivum* bulblets.

Communication orale, 9th International Symposium on Chromatography of Natural Products, Lublin (Pologne), 26-29 mai 2014.

Communications nationales

Sahar SALIBA

Influence of both 4'-*O*-methylnorbelleadine feeding and temporary immersion conditions on galanthamine and lycorine production by *Leucojum aestivum* bulblets.

Communication orale, Journée de rentrée de l'école doctorale SESAME, Novembre 2014, Metz, France.

Sahar SALIBA

Biotechnologies et plantes médicinales: Nouvelles pistes pour la production de médicaments.
Poster, Les doctoriales de Lorraine, 17-22 Mai 2014, Ventron, France.

Thèses de Doctorat en Pharmacie

Héloïse Fuss. « Traitement de la dyspepsie d'origine hépatobiliaire en phytothérapie ». Université de Lorraine, 17 janvier 2014.

Charles Pierron. « Les huiles essentielles et leurs expérimentations dans les services hospitaliers de France : exemples d'applications en gériatrie-gérontologie et en soins palliatifs ». Université de Lorraine, 27 juin 2014.

Julien Antih. « Flore médicinale d'Amérique latine dans la médecine européenne : étude d'une sélection de plantes décrites entre le XVIème et le XVIIIème siècle ». Université de Lorraine, 29 août 2014.

Pauline Piquard. « Les bases puriques d'origine végétale (cacao, café, guarana, kola, maté, thé) en Pharmacognosie et leurs vertus médicinales ». Université de Lorraine, 11 décembre 2014.

Xavière Espitalier. « Intérêt de *Griffonia simplicifolia*, *Mucuna pruriens* et *Rhodiola rosea* dans le traitement de la dépression ». Université de Lorraine, 19 décembre 2014.

COLLABORATIONS

Department of Plant Breeding and Seed Science, Université d'Agriculture, Cracovie, Pologne.
Convention de coopération internationale (réf. N° 2006/05).

Laboratoire de Botanique, Université de Khartoum, Soudan (Dr. S. Yagi).
Convention de coopération internationale (réf. N° 2009/15).

Département de Chimie, Université Saint Joseph, Beyrouth, Liban.
Convention de coopération internationale (réf. SRI-UHP N° 2010/05).

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Gif-sur-Yvette (Dr. C. Guillou).

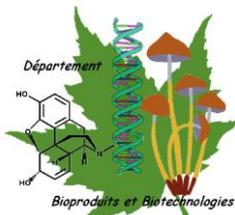
Institut National Polytechnique de Lorraine – LAE, 2 Avenue Forêt de Haye, 54500 Vandoeuvre (Pr. F. Bourgaud).

Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of Medicine, 2, Dunav str., 1000 Sofia, Bulgaria

Department of Plant Biochemistry, Faculty of Biology, University of Warsaw, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa, Poland

Laboratoire de Chimie Organique et Physique appliquée, Université de Ouagadougou, Burkina Faso.

NANTES



Département Bioproduits
Service de Pharmacognosie et Phytothérapie

mms
mer molécules santé



<http://www.mms.univ-nantes.fr/>

Université de Nantes

**Groupe de Recherche MMS « Mer Molécules Santé » - EA 2160
(Dir. Y.F. Pouchus)**

Equipe FungiMar « Pharmacochimie et Toxinologie des Micromycètes Marins »

Composition de l'équipe :

Enseignants-Chercheurs :

Dr Olivier Grovel, MCU pharmacognosie (resp du service Pharmacognosie et Phytothérapie)
Dr Karina-Ethel Petit, MCU pharmacognosie
Dr Catherine Roullier, MCU pharmacognosie
Pr Yves-François Pouchus, PU botanique-mycologie (resp du service Sciences Végétales et Fongiques)
Dr Nicolas Ruiz, MCU botanique-mycologie
Dr Claire Sallenave-Namont, MCU botanique-mycologie (EC associée)

IATOSS :

Chantal Simonato, secrétaire
Marie-Claude Boumard, Technicien
Thibaut Robiou Du Pont, Technicien

Post-Doctorant :

Dr Yann Guitton

Doctorants en 2014 :

Elodie Blanchet
Anna Camila Dos Santos Dias
Anne-Isaline Van Bohemen
Thi Phuong Thuy Hoang
Gédice Fernand Maherizo Tiandrainy

Thématique de l'équipe :

Chimiodiversité, métabolomique, valorisation des micromycètes marins

Résumé

Les micromycètes sont une source durable de métabolites accessibles sans atteinte à l'intégrité des écosystèmes puisque cultivables en laboratoire. Parmi ceux-ci, les champignons filamenteux isolés du milieu marin restent relativement peu étudiés à ce jour. Dans le cadre des travaux du groupe MMS, les souches fongiques marines isolées du milieu côtier et estuarien de Loire-Atlantique, et conservées dans la mycothèque du laboratoire, sont cultivées, extraites et analysées afin de mettre en évidence la production de métabolites d'intérêt que ce soit pour des recherches fondamentales (études du métabolome, des voies de biosynthèse, de la chimiotaxonomie) ou

appliquées à la recherche de mycotoxines ou de composés à propriétés valorisables en thérapeutique ou industriellement.

Axes de recherche :

1) Gestion et développement de la mycothèque marine de MMS

Collection d'environ 800 souches fongiques isolées des zones conchylicoles régionales. Identification et typage par séquençage génétique.

2) Les peptaïbols, peptides lipophiles à synthèse non-ribosomale

- identification de peptaïbols, peptides linéaires lipophiles produits par les espèces fongiques du genre *Trichoderma* (recensement, séquençage, purification)
- utilisation des profils métaboliques des peptaïbols en chimiotaxonomie du genre *Trichoderma*
- étude des NRPS et de leurs gènes afin de comprendre la biosynthèse des peptaïbols
- risque pour les coquillages et leurs consommateurs liés à la présence de peptaïbols et/ou autres mycotoxines dans les zones aquacoles (dont étude des potentialisations de toxicité mycotoxines/phyco-toxines)
- recherche et développement d'extraits fongiques purifiés pour le contrôle biologique

3) Déréplication, métabolomique, et molécules d'intérêt thérapeutique ou nutritionnel

- isolement et identification de métabolites bioactifs à partir de micromycètes marins :
 - substances neuroactives
 - substances antitumorales (ostéosarcomes, cancer du sein)
 - substances à action sur les récepteurs nucléaires LXR et PPAR
- isolement et évaluation biologique de lipides d'intérêt. Sélection et optimisation de souches fongiques oléagineuses.
- mise au point de méthodes d'annotation automatisée de métabolites secondaires par analyses UHPLC-HRMS/MS (data treatment, bioinformatique), pour la déréplication d'extraits bruts de microorganismes marins eucaryotes. Développement de méthodes pour l'identification rapide de métabolites bioactifs originaux, de métabolites halogénés,...
- mise au point de workflows pour l'analyse métabolomique de souches fongiques marines en conditions culturales variables (approche OSMAC).
- mise en évidence, modélisation et identification structurale de séries d'analogues de métabolites secondaires d'intérêt par couplages LC-HRMS/MS
- étude des voies biosynthétiques de produits naturels fongiques (alcaloïdes indoliques et méroterpènes de *Penicillium*).

Production scientifique 2014 :

Articles dans des revues internationales

Blanchet E., Vansteelandt M., Le Bot R., Egorov M., Guitton Y, Pouchus Y.F., Grovel O, 2014
Synthesis and antiproliferative activity of ligerin and new fumagillin analogs against osteosarcoma. *Eur. J. Med. Chem.*, 79C, 244-250.

Dang B.T., Guitton Y., Freuze I., Grovel O., Litaudon M., Richomme P., Séraphin D., Derbré S., 2015
Dereplication of *Mammea neurophylla* metabolites to isolate original 4-phenylcoumarins. *Phytochem. Lett.*, 11, 61-68.

García-Bueno N., Decottignies P., Turpin V., Dumay J., Paillard C., Stiger-Pouvreau V., Pouchus Y.F., Marín-Atuch A., Fleurence J., 2014
Seasonal antibacterial activity of two red seaweeds, *Palmaria palmata* and *Grateloupia turuturu* on European abalone pathogen *Vibrio harveyi*. *Aquat. Living Resour.*, 27, 83-89.

Pouchus Y.F., Roullier C., Ruiz N., Sallenave-Namont C., Petit K., Grovel O., 2014
Les champignons marins, une source de médicaments pour demain. *Biofutur* 360, 44-46.

Proceedings dans des périodiques internationaux

Dias A.C.D., Ruiz N., Couzinet-Mossion A., Rabesaotra V., Huvelin J.M., Chaillou C., Grovel O., Duflos M., Pouchus Y.F., Barnathan G., Nazih H., Wielgosz-Collin G., 2014
4-Me-6E,8E-hexadecadienoic acid isolated from a marine-derived strain of *Clonostachys rosea* reduces viability of MCF-7 breast cancer cells and gene expression of lipogenic enzymes. *Planta Med.*, 80, 1357.

Silva R., Guitton Y., Blanchet E., Roullier C., Pouchus Y.F., Grovel O., 2014
Combining MS/MS fragmentation, correlation and biochemical reaction networks to improve compound annotation in metabolome investigations of marine-derived *Penicillium* species. - *Planta Med.*, 80, 1387.

Conférences données à l'invitation du Comité d'organisation dans un congrès national ou international.

XXIIth GP2A Medicinal Chemistry Meeting, Nantes (France), August 28-29, 2014

Grovel O. - Nature-inspired drug discovery: investigations of marine-derived fungi combining metabolomics and semi-synthesis.

24^{èmes} Journées scientifiques de Stolon, Limoges (France) 27-29 août 2014

Pouchus Y.F. - La biosynthèse non ribosomale des peptides fongiques : exemple des peptaïbols courts des *Trichoderma* sp.

Marine Fungi Workshop, Charlottetown, Prince Edward island (Canada), 14th august 2014

Roullier C. - What about marine fungi? ... the study of fungal metabolites at MMS.

Communications orales ou par affiche avec ou sans actes dans des congrès internationaux

Gordon Research Conference: Marine Natural Products, From Discovery to Human Health, - Ventura, CA, mars 2014

- Roullier C., Guitton Y., Grovel O., Pouchus Y.F. - Targeting the halogenated metabolome of marine-derived fungi using LC-HRMS/MS tools (com. orale)

XXIIth GP2A Medicinal Chemistry Meeting, Nantes (France), August 28-29, 2014

- Bertrand S., Le Bellec M., Guitton Y., Gentil E., Ruiz N., Dos Santos Dias A. C., Couzinet-Mossion A. and Wielgosz-Collin G. - Fungi of marine origin, a yet unexplored source of bioactive glycolipids, (affiche)
- Roullier C., Guitton Y., Grovel O., Pouchus Y.F. - Development of new strategies for halogenated natural products detection. (affiche)

62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (GA), Guimarães, Portugal, August 31 – September 4, 2014

- Dos Santos Dias A.C., Ruiz N., Couzinet-Mossion A., Rabesaotra V., Huvelin J.-M., Chaillou C., Grovel O., Duflos M., Pouchus Y.F., Barnathan G., Nazih H., Wielgosz-Collin G. - 4-Me-6E,8E-hexadecadienoic acid isolated from a marine-derived strain of *Clonostachys rosea* reduces viability of MCF-7 breast cancer cells and gene expression of lipogenic enzymes (com. orale)
- Silva R., Guitton Y., Blanchet E., Roullier C., Pouchus Y.F., Grovel O. - Combining MS/MS fragmentation, correlation and biochemical reaction networks to improve compound annotation in metabolome investigations of marine-derived *Penicillium* species. (affiche)

Natural Products and Biocontrol 2014, Perpignan, France, 24-26 septembre 2014

- Van Bohemen A.I., Renaux Y., Phuong N.N., Zalouk-Vergnoux A., Pouchus Y.F., Simoneau P., Ruiz N., Guillemette T. - Marine-derived *Trichoderma* strains producing peptaïbols as a potential source of new biocontrol agents. (com. orale)

1^{er} Symposium AISBM 2014 - Challenges in annotation and de novo identification of small molecules, Gif-sur-Yvette, France, oct 2014

- Bertrand S., Guitton Y., Roullier C., Couzinet-Mossion A., Ruiz N., Petit K., Grovel O., Pouchus Y.F. - An automatic dereplication workflow for LC-MS/MS data to speed up novelty evaluation of natural extracts. (com. orale)

Communications orales ou par affiche avec ou sans actes dans des congrès nationaux

8^{èmes} Journées Scientifiques du Réseau Français de Métabolomique et Fluxomique, Lyon, France, 19-21 Mai 2014

- Le Bellec M., Bertrand S., Guitton Y., Gentil E., Dos Santos Dias A. C., Couzinet-Mossion A., Wielgosz-Collin G. - Lipidomique des micromycètes marins par profilage HPLC-MSⁿ (affiche)
- Lalande-Martin J., Guitton Y., Fernand Maherizo Tiandrainy G., Raheiniaina C., Tea I., Ruiz N., Roullier C. - Approche combinée de profilage métabolique par LC-MS et RMN d'extraits de micromycètes d'origine marine. (com. orale)
- Roullier C., Guitton Y., Grovel O., Pouchus Y.F. - Targeting the halogenated metabolome of marine-derived fungi using LC-HRMS/MS tools (com. orale)

24^{èmes} Journées scientifiques STOLON, Limoges, France, 27-29 août 2014

- Pouchus Y.F., Robiou du Pont T., van Bohemen A. I., Zalouk-Vergnoux A., Guitton Y., Roullier C., Ruiz N. - La biosynthèse non ribosomale des peptides fongiques : exemple des peptaïbols courts des *Trichoderma* sp.. (com. orale)

OS : Ouvrages scientifiques (ou chapitres de ces ouvrages).

La Barre S., Roullier C., Boustie J.

Mycosporine-Like Amino Acids (MAAs) in biological photosystems.

In Outstanding Marine Molecules - New Trends in Analytical Methods, Kornprobst J.M. & Labarre S. Eds, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. (2014), p 333-360

Vansteelandt M., Roullier C., Blanchet E., Guitton Y., Pouchus Y.F., Ruiz N., Grovel O.

Impact of marine-derived *Penicillium* species in the discovery of new potential antitumor drugs.

In Outstanding Marine Molecules - New Trends in Analytical Methods, Kornprobst J.M. & Labarre S. Eds, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. (2014), p 45-83.

Participation à l'organisation de colloques de portée nationale/internationale

62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (GA), GA 2014, Guimarães, Portugal, August 31 – September 4, 2014. O. Grovel, membre du Comité Scientifique.

62^{èmes} Journées Mycologiques Internationales, Bellême (France), octobre 2014. Y.F. Pouchus, Président du Comité Scientifique.

Diffusion de la connaissance (émissions de radio, TV, journaux grand public, manifestations scientifiques comme la fête de la science...)

Pouchus Y.F. - émissions de radio Prun' - Labo des savoirs et France Bleu Loire Océan

Grovel O., Barrier J., Sanou M.

« Avenir de la médecine traditionnelle, des pratiques et des plantes »

Conférence-débat dans le cadre de l'exposition « Arts de guérir en Afrique traditionnelle », Cosmopolis, Nantes, 11 décembre 2014.

Thèses (co)dirigées/co-encadrées soutenues 2014

Elodie Blanchet

"Métabolites fongiques d'une nouvelle espèce de *Penicillium* marin : dérégulation, isolement, caractérisation, hémisynthèse et évaluation pharmacologique sur ostéosarcomes"

Direction/encadrement Y.F. Pouchus, O. Grovel - Financement CIFRE, entreprise Atlanthera (Dir. R. Lebot) - soutenue le 08 juillet 2014

Thèses (co)dirigées/co-encadrées en cours au 31 décembre 2014

Camila Dos Santos Dias – "Champignons marins : lipidomique et valorisation en santé et nutrition. Bourse Brésil." Dir. G. Wielgosz-Collin, N. Ruiz et A. Couzinet-Mossion.

Gédice Fernand Maherizo Tiandrainy (début 2013, 2 stages) co-encadrement N. Ruiz, C. Roullier (Directeur : C. Raheriniaina)

Thi Phuong Thuy Hoang – "Production, isolement et hémisynthèse de produits naturels antiprolifératifs et/ou neuroactifs tirés de micromycètes marins, associé à l'analyse métabolomique par LC/HRMS-MS de souches fongiques marines." (début décembre 2014). Financement Viêt Nam. Dir. O. Grovel, Y.F. Pouchus.

Anne-Isaline Van Bohemen - Etude des peptaïbols et de leur utilisation en contrôle biologique (début octobre 2012) – Bourse Ministère. Dir. Y.F. Pouchus, N. Ruiz, A. Vergnoux.

Stages M2 encadrés en 2014

Thi Phuong Thuy Hoang - Isolement et identification de molécules originales bioactives d'une souche d'origine marine de *Penicillium ubiquestum*. M2 P2AON Polymères et principes Actifs d'origine Naturelle. (Dir. O. Grovel)

Mathilde Peigné - Exploration du métabolisme halogéné chez des souches fongiques d'origine marine. M2 P2AON Polymères et principes Actifs d'origine Naturelle. (Dir. C. Roullier)

Post-doc encadrés en 2014

Yann Guitton - Mise en place d'outils pour l'analyse métabolomique de souches fongiques par UHPL-HRMS/MS. Montage d'une plateforme d'analyses métabolomiques (Dir. O. Grovel)

Contrats / programmes

- BioChiMar - GDR CNRS 3269 (Biodiversité et chimiodiversité marines, Porteurs : A. Al Mourabit, T. Perez), 2009-2014 – Y.F. Pouchus coordinateur axe microorganismes
- MEC - GDR CNRS 3658 (Médiation chimique dans l'environnement - écologie chimique, Porteurs : A.-G. Bagnères, B. Banaigs), 2014-2017
- Projet CHIMIMAR (Chimiodiversité des Microorganismes Marins Eucaryotes), Région Pays de la Loire, 2010-2014 - Porteur O. Grovel.
- Projet NESATA (Natural Extract Screening for AntiTumor Activity), collaboration industrielle 08U-091 de co-développement de substances à visée antitumorale, Université de Nantes/Atlanthera, 2007-2014. O. Grovel coordinateur
- Programme LAGMAR/REMER « Bio-prospection et caractérisation de métabolites bioactifs extraits d'organismes marins lagunaires », Université d'El-Jadida, Maroc, depuis 2006. K.E. Petit coordinatrice

Thèses d'exercice

"*Cannabis sativa*, état des lieux en 2014 : controverses sur la réglementation du cannabis dans le monde ; frontière étroite entre l'usage récréatif et thérapeutique." Par Fanny Gaborit, dir. K. Petit

"Enquête exploratrice sur la pratique régulière de la phytothérapie en médecine générale." Par Anne-Lise Rathouis, dir. O. Grovel (thèse pour le diplôme de docteur en médecine)

"Etude phytochimique de *Paeonia lactiflora*." Par Pierre-Charles Prin, dir. O. Grovel

"Le docteur Valnet, le soin par la nature. Approche historique d'une démarche thérapeutique." Par Hugues-Antoine Renoul, dir. O. Grovel

"La gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique." Par Matthieu Cormerais, dir. O. Grovel

"Mise en place de soins par aromathérapie dans l'unité de soins palliatifs du CHU de Nantes ainsi que dans les foyers Saint Joseph des Touches." Par Céline Gallon, dir. O. Grovel

PARIS DESCARTES



**Laboratoire de Pharmacognosie
UMR CNRS COMETE N°8638**

4 Avenue de l'Observatoire
75006 PARIS

Tel. : 01 53 73 98 10

Fax. : 01 40 46 96 58

Directrice : Pr Sylvie MICHEL

Directrice adjointe : Pr Brigitte DEGUIN

COMPOSITION DU LABORATOIRE EN 2014

Chercheurs Universitaires :

- 3 professeurs / B. DEGUIN, MC LALLEMAND, S. MICHEL
- 7 maîtres de conférences : S. BOUTEFNOUCHET, X. CACHET, H. DUFAT, G. GENTA-JOUBE, R. GROUGNET, M. KRITSANIDA, FH POREE
- 1 Ingénieur d'étude : T. GASLONDE
- 1 technicienne : C. BOUZIDI
- Doctorants : 6 étudiants en thèse de doctorat d'université dont 2 en cotutelle :
 - E. CHIRKIN, A. DIABY, K. COTTET, M. KHAZEM, DQ THAI, E. KOULOURA
- 4 post-doctorants . C. LEMUS, D. MARKOVIC, QD THAI, W. TIAN

Rattachement pédagogique :

- 2 maîtres de conférences : F. LECLERC, G. RUPRICH-ROBERT

THÈMES DE RECHERCHE :

Le laboratoire est spécialisé dans l'isolement, l'étude structurale, l'hémisynthèse et la synthèse totale de substances naturelles d'intérêt biologique, en particulier à activités antitumorales et anti-infectieuses. Plusieurs axes sont actuellement développés :

1- Isolement et détermination de structure de métabolites secondaires, modèles pour la conception de nouveaux agents antitumoraux

L'isolement et la détermination de structure de substances naturelles revêt un intérêt tout particulier pour la recherche de nouvelles "têtes de série" actives dans le domaine des cytotoxiques et antitumoraux. Le choix des familles botaniques se fait le plus souvent dans le cadre de collaborations avec des établissements partenaires en Thaïlande, à Madagascar, au Cameroun. Les activités cytotoxiques, anti-infectieuses antiparasitaires des métabolites secondaires isolés sont évaluées dans le cadre de collaborations (ICSN, Muséum national d'histoire naturelle). Des travaux phytochimiques sur des espèces de Rubiaceae : Gardenia, Chymaris et de Proteaceae : Kermadecia de Nouvelle-Calédonie, de Dipterocarpaceae de Thaïlande ainsi que de Symphonia de Guyane sont actuellement en cours.

Par ailleurs une nouvelle approche concernant l'étude métabolomique de végétaux a été introduite.

2 - Synthèse totale d'analogues structuraux de produits naturels bioactifs

Analogues contraints de la combretastatine. Un thème de recherche concernant des composés ciblant la vascularisation tumorale est également développé. C'est en effet une approche prometteuse pour le traitement des cancers solides puisque les neo-vaisseaux tumoraux fournissent les éléments nécessaires à la survie et à la croissance des cellules tumorales et sont à l'origine des phénomènes de métastase. Les composés antivasculaires utilisent les différences entre les vaisseaux des tumeurs et ceux des tissus sains : organisation et membrane basale incomplètes, perméabilité et activité proliférative accrues. Ils induisent une ischémie aboutissant à une nécrose de la tumeur. La plupart d'entre eux sont des agents tubulo-affins, agissant sur ou à proximité du site de fixation de la colchicine. Leur chef de file est le phosphate de la combretastatine A-4, actuellement en essais cliniques de phase II/III. Ce dernier présente des inconvénients dont son instabilité résultant de l'isomérisation du pont stilbène. Des analogues stabilisés par conjugaison avec une fonction amide et les 3-aryolindoles déjà préparés au laboratoire ne présentent plus cet inconvénient et se sont

montrés très actifs sur les tests in vitro réalisés (cytotoxicité, test tubuline, modification de la morphologie des cellules endothéliales). Des analogues de type pyrrolocarbazoles montrent en particulier lorsqu'ils sont substitués sur le cycle A par un méthoxyle une activité de même type que celle des combrétastatines prouvant qu'ils se comportent comme des analogues contraints.

3 - Matières premières chirales d'origine naturelle en tant que source de diversité chimique

Dans le domaine des produits naturels, la découverte de molécules bioactives résulte traditionnellement du criblage de composés issus de moûts de fermentation de microorganismes, de végétaux supérieurs ou d'animaux. Le laboratoire s'est orienté vers 2 grandes thématiques : les iridoïdes d'une part et les PPaPS (Polyphényls Polyprényls AcylPhloroglucinol) d'autre part.

Iridoïdes :

Un autre accès à la diversité chimique, peu développé jusqu'à présent, consiste à utiliser des matières premières chirales abondantes à l'état naturel pour les transformer en synthons et châssis moléculaires (scaffolds). Dans ce cadre, les iridoïdes, glycosides à génine monoterpénique de squelette cyclopentano[c]pyrane hautement fonctionnalisée, constituent des matières premières de choix pour l'exploitation du "pool chiral". Ce programme utilise des composés abondants à l'état naturel et facilement extractibles comme l'aucuboside (*Aucuba japonica*), le sweroside (*Lonicera tatarica*) ou l'oleuropéine (*Olea Europaea*) qui sont extraits et isolés par des procédés de chimie verte. Il développe une chimie adaptée à la complexité des squelettes terpéniques afin de préparer par synthèse parallèle des chimiothèques de composés originaux qu'il destine à l'évaluation biologique comme des polyols, des nouveaux hétérocycles polyfonctionnalisés, des aminoacides glycosylés et des aminoacides non protéogéniques à conformation bloquée...

PPaPS (Polyphényls Polyprényls AcylPhloroglucinol) :

Depuis maintenant 2 ans, une nouvelle thématique, concernant les PPAPs, a été introduite au laboratoire. Le choix de techniques douces et sélectives a permis d'introduire des modifications structurales précises sur ces molécules polyfonctionnalisées (Guttiférone A par exemple). L'utilisation de trois approches synthétiques complémentaires a été mise en place : méthode classique de synthèse, bioconversion par des microorganismes et électrochimie afin d'obtenir la plus grande diversité chimique possible. Les premiers produits ainsi obtenus doivent maintenant faire l'objet de screenings biologiques.

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

- Meriane D., Genta-Jouve G., Kaabeche M., Michel S., Boutefnouchet S.
Rapid Identification of Antioxidant Compounds of *Genista saharae* Coss. & Dur. by Combination of DPPH Scavenging Assay and HPTLC-MS,
Molecules **2013**, 19(4):4369-4379
- Dilmaç A. M., Tite T., Tsimilaza A., Boutefnouchet S., Lemoine P., Michel S., Lallemand M.-C.
Alkylation studies of a polyhydroxylated-cyano-piperidine scaffold
Arkivoc, **2014** (iv), 24-37
- Tian W., Yougnia R., Depauw S., Lansiaux A., David-Cordonnier M.-H., Pfeiffer B., Kraus-Berthier L., Leonce S., Pierré A., Dufat H., Michel S.,
Synthesis, Antitumor Activity, and Mechanism of Action of Benzo[b]chromeno[6,5-g][1,8]naphthyridin-7-one Analogs of Acronycine,
J. Med. Chem. **2014**, 57, 10329-10342

- Marković D., Barboux C., Salle de Chou Y., Bettach J., Grougnet R., Deguin B.,
Centrifugal partition chromatography: efficient tool to access highly polar and unstable synthetic compounds in large scale
RSC Advances **2014**, 4, 63254-63259
- Genta-Jouve G., Croué J., Weinberg L., Cocandeau V., Holderith S., Bontemps N., Suzuki M., Thomas O.P.,
Two-dimensional ultra high pressure liquid chromatography quadrupole/time-of-flight mass spectrometry for semi-targeted natural compounds identification
Phytochemistry Letters **2014**, 77, 3018-3023
- Audoin C., Sánchez J. A., Genta-Jouve G., Alfonso A., Rios L., Vale C., Thomas O. P., Botana L. M.,
Autumnamide Prenylated Cyclic Peptide from the *Cyanobacterium Phormidium autumnale*, Acts on SH-SY5Y Cells at the Mitochondrial Level
J. Nat. Prod. **2014**, 77, 2196-2205
- Cottet K., Genta-Jouve G., Fromentin Y., Odonne G., Duplais C., Laprévotte O., Michel S., Lallemand M.-C.,
Comparative LC-MS-based metabolite profiling of the ancient tropical rainforest tree *Symphonia globulifera*
Phytochemistry **2014**, 108, 102-108
- Audoin C., Holderith S., Romari K., Thomas O. P., Genta-Jouve G.,
Development of a work-flow for high performance thin layer chromatography data processing for untargeted metabolomics
JPC - Journal of Planar Chromatography - Modern TLC **2014**, 28, 328-332
- Efstathiou A., Gaboriaud-Kolar N., DeSmirlis D., Myrianthopoulos V., Konstantina Vougianniopoulou K., Alexandratos A., Kritsanida M., Mikros E., Soteriadou K., Skaltsounis A.-L.,
An inhibitor-driven study for enhancing the selectivity of indirubin derivatives towards leishmanial Glycogen Synthase Kinase-3 over leishmanial cdc2-related protein kinase 3
Parasites & Vectors **2014**, 7:234
- Langrand J., Regnault H., Cachet X., Bouzidi C., Villa A.F., Serfaty L., Garnier, R., Michel S.,
Toxic hepatitis induced by a herbal medicine: *Tinospora crispa*
Phytomedicine **2014**, 21, 1120-1123
- Audoin C., Cocandeau V., Thomas O.P., Bruschini A., Holderith S., Genta-Jouve G.,
Metabolome consistency: additional parazoanthines from the Mediterranean zoanthid *Parazoanthus axinellae*
Metabolites **2014**, 4, 421-432
- Pergola C., Gaboriaud-Kolar N., Jestädt N., König S., Kritsanida M., Schaible A. M., Li H., Garscha U., Weinigel C., Barz D., Albring K. F., Huber O., Skaltsounis A. L., Werz O.,
Indirubin Core Structure of Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitors as Novel Chemotype for Intervention with 5-Lipoxygenase
J. Med. Chem. **2014**, 57, 3715-3723
- Pérez-López P., Ternon E., González-García S., Genta-Jouve G., Feijoo G., Thomas O. P., Moreira M. T.,
Environmental solutions for the sustainable production of bioactive natural products from the marine sponge *Crambe crambe*
Science of the Total Environment **2014**, 475, 71-82
- Lemoine H., Markovic D., Deguin B.,
Mild and Chemoselective Lactone Ring Opening with TMSONa. Mechanistic Studies and

Application to Sweroside Derivatives
J. Org. Chem. **2014**, 79, 4358-4366

Greff S., Zubia M., Genta-Jouve G., Massi L., Perez T., Thomas Olivier P.,
Mahorones, Highly Brominated Cyclopentenones from the Red Alga *Asparagopsis taxiformis*
J. Nat. Prod. **2014**, 77, 1150-1155

- Vougianniopoulou K., Lemus C., Halabalaki M., Pergola C., Werz O., Smith, III A. B., Michel S., Skaltsounis L., Deguin B.,
One-Step Semisynthesis of Oleacein and the Determination as a 5-Lipoxygenase Inhibitor.
J. Nat. Prod. **2014**, 77, 441-445

- C. Lemus, M. Koch, S. Michel, B. Deguin,
Influence of solvents and catalysts on the formation and hydrolysis of polyfunctional enoxysilanes derived from aucubin.
Arkivoc **2014**, (iii),184-196 (commemorative issue)

- Meriane D., Genta-Jouve G., Kaabeche M., Michel S., Boutefnouchet S.,
Rapid Identification of Antioxidant Compounds of *Genista saharae* Coss. & Dur. by
Combination of DPPH Scavenging Assay and HPTLC-MS
Molecules **2014**, 19, 4369-4379

- de Assis P. A., Theodoro P. N.E.T., de Paula J. E., J. Araùjo A., Costa-Lotufo L. V ., Michel S.,
Grougnet R., Kritsanida M., Espindola L. S.,
Antifungal ether diglycosides from *Matayba guianensis* Aublet
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2014**, 24, 1414-1416

- Boutefnouchet S., Champy P., Hennebelle T., Maciuk A.
Comments on EFSA's opinion about the health claim "improvement of bowel function" for hydroxyanthracenic derivatives,
Phytomedicine **2014**, 21, 928-930

- Sawasdee K., Chaowasku T., Lipipun V., Dufat T.H., Michel S., Jongbunprasert V.,
Likhitwitayawuid K.,
Geranylated homogentisic acid derivatives and flavonols from *Miliusa umpangensis*,
Biochem. Syst. Ecol. **2014**, 54, 179-181

- Khazem M., Gaslonde T., Dumontet V., Poullain C., Litaudon M., Michel S.,
Cytotoxic turrianes from *Kermadecia elliptica*: Hemisynthesis and biological activities of kermadecin A derivatives,
Phytochemistry Letters **2014**, 10, 249-254.

CONFÉRENCES, SÉMINAIRES

- S. MICHEL "From Natural product to drug candidate", First Sino-French seminar
1 March 2014, SUTCM, Shanghai, Chine

- S. MICHEL "Chromen a privileged structure for biological activity ", Inspire workshop 8-9 May
2014, Athens, Greece

- R. GROUGNET "Brown alga, green process: application of SFE, PSE and CPC to the isolation
of fucosterol from *Lessonia vadosa*:", 9th ISCNP 26-29 May 2014, Lublin, Poland

- R. GROUGNET "Introduction to chemical ecology", "Workshop: chemical ecology" 2-4
December 2014, UFSC, Florianopolis, Brazil

- S. BOUTEFNOUCHET Ecole d'été de la société brésilienne de Pharmacognosie - Universidad
Federal do Amapa - 21/07-28/07 2013 : 20h séminaire « Phytothérapie ».

- S. BOUTEFNOUCHET Conférencière invitée : « Phytothérapie chez l'enfant : quelles possibilités » : Colloque de Phyto-aromathérapie – Besançon – Juin 2014.

- H. DUFAT "*Qualité des plantes médicinales : développement analytique et normalisation*", Séminaire "Vers la valorisation économique des plantes aromatiques et médicinales de Martinique", 30 avril 2014, Martinique

- H. DUFAT "*Dosage de constituants dans les médicaments à base de plante(s) : recommandations pour le développement d'une procédure analytique*", Session d'étude d'une commission SFSTP, 4 décembre 2014, Paris

_MC. LALLEMAND "Le *Symphonia globulifera*, une intéressante source de PPAPs : De la récolte à la modulation chimique" École thématique du CNRS « SUBNAT-2014 » Aussois - France 22 - 27 juin 2014

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES, JOURNÉES SCIENTIFIQUES :

- Randriamialinoro F., Ranarivelo L., Michel S., Grougnet R., Rakotondrafara A., Razafintsalama V., Razanamahefa B., Lecsö M., Ratsimbason M., Deguin B., Ralambonirina S. Etude chimique et évaluation antibactérienne des métabolites isolés de *Cryptocarya dealbata* Baker et *Cryptocarya retusa* Willd, plantes médicinales endémiques de Madagascar. 4^{èmes} Journées scientifiques QualiREG 2014- 4^{ème} édition des Journées Scientifiques de l'Agroalimentaire sur le thème : « La qualité au service du développement des filières agroalimentaires de l'océan Indien 24-28 novembre 2014 à Antananarivo,

Communication par affiche avec acte.

Vougogiannopoulou K., Pratsinis H., Grougnet R., Halabalaki M., Kletsas D., Deguin B., Skaltsounis L.,

Isolation of a hydroxytyrosol lactone conjugate from olive mill waste water with antioxidant activity. 62nd International Congress and Annual Meeting of the Society of Medicinal Plant and Natural Product Research- Guimarães, Portugal, 31. August – 4. September **2014**
Planta Med **2014**, 80 (16) - P1L58.

THÈSES DE DOCTORAT de l'UNIVERSITÉ

THAÏ Quoc Dang, « Etude phytochimique de 2 espèces de platanacées européennes *Platanus acerifolia* et *Platanus orientalis* » doctorat en cotutelle Université Paris Descartes et National & Kapadostrian University of Athens, Grèce. 10 juillet 2014, Paris, France.

KHAZEM Mays, « Etude phytochimique de trois espèces de Kermadecia. Etudes des relations structure-activité de la kermadécine A », Thèse de Doctorat, Université Paris Descartes, 25 novembre 2014, Paris, France

KOULOURI Eirini, « Phytochemical investigation of acronychia species using NMR and LC-MS based dereplication and metabolomic approaches » doctorat en cotutelle Université Paris Descartes et National & Kapadostrian University of Athens, Grèce, 28 novembre 2014, Athènes, Grèce.

THÈSES DE DOCTORAT en PHARMACIE

ADENIS Jean-Christophe

« QUIANHU » : un remède chinois pour soigner des pathologies pulmonaires.

AFRIAT Ylan :

« Utilisation de *Centella asiatica* en médecine ayurvédique comme nootropique

ALIMAMOD Chazenane

« Le Ahibahiny de Madagascar » (*Erigeron naudinii*, Asteraceae) et son utilisation dans les traitements des plaies post-avulsionnelles et des aphtes buccaux

AMAR Charles

Étude du marché de la phytothérapie/aromathérapie : Enquête auprès des pharmaciens et consommateurs de la région parisienne.

ASSARAF Simon

Étude de *Aristolochia manshuriensis* : une plante utilisée en Médecine Traditionnelle Chinoise.

ASSOUS Aurore

Diversité structurale et activités biologiques en séries cycloartane et secocycloartane

BAUWENS Pauline

Étoile des glaciers : Propriétés du *Leontopodium alpinum*.

CHEMOUNY Shirley

La petite Centaurée : Effets thérapeutiques.

DUPORT Laure

Caractéristiques botaniques, chimique et intérêts thérapeutiques de *picrorhiza kurroa*.

ELMAM RAFIK

Scoparia dulcis L.

HADDAD Sarah :

« Supplémentation à visée dermo-cosmétique : données actuelles »

HALIOUI Monia :

« *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. : une plante de la médecine traditionnelle chinoise »

HOAREAU Laura

Le géranium rosat « *Pelargonium graveolens* L'Hér. Ex Alton. » une plante aromatique et médicinale emblématique de l'Île de la Réunion.

ID BELYAZID Zohra

Étalons secondaires : Création et mise en place d'une procédure de qualification des étalons secondaires à partir de substances de référence primaire dans un laboratoire de contrôle qualité.

GOSSIOUX Chloé

Étude métabolomique de copals de la collection GUIBOURT du musée François TILLEQUIN

LEVY Mickaël

« Les huiles essentielles, généralités et usages : l'huile essentielle de bois de rose (*Aniba rosaeodora* spp) »

MASLIAH Jonathan

« *Caesalpinia sappan* L. » une drogue végétale de la Médecine Traditionnelle Chinoise.

MARLE-PLISTAT Maggy

Xanthones prénylées chez les Clusiaceae.

NOVERT Pablo

Étude d'une plante Sud-Américaine : Le québracho-blanco « *Aspidosperma quabracho-blanco Schlttdl.* (Apocynaceae).

ROUACH Nelsy

Étude de *Rehmannia glutinosa* : Une plante utilisée en MTC.

SECONDA De MONTESQUIEU Loïc

Vigne et vin : éléments botaniques, phytochimiques et pharmacologiques.

SIMAH Julia

Pinellia ternta thunb. Ten. Ex Breitenb Araceae.

SULTAN Johanna

Vaccaria hispanica Mill. Rauschert une drogue végétale de la Médecine Traditionnelle Chinoise.

TAN Céline

L'amélioration de la qualité des hôpitaux au CAMBODGE vers un système d'accréditation.

TITON Séverine

La 9 α -hydroxy-androst-4ène-3,17-dione : Production et utilisation comme intermédiaire de synthèse des corticostéroïdes

WANONO David

Platydemus manokwari. L'invasion en France du ver de Nouvelle-Guinée.

YOUNES Déborah

Étude d'une rutacée : *Galipea officinalis.*

POITIER



Laboratoire Ecologie et Biologie des Interactions, UMR CNRS 7267 Equipe Microbiologie de l'Eau

Bat B36/37, PBS/IBMIG
1 Rue Georges Bonnet
TSA 51106
86073 POITIERS Cedex 9
Tél : +33(0)5.49.45.40.22
Fax : +33(0)5.49.45.35.03

<http://ebi.labo.univ-poitiers.fr/>
<http://mde.labo.univ-poitiers.fr/>

La récente UMR 7267 EBI Ecologie et Biologie des Interactions, créée en 2012, est constituée de trois équipes (Ecologie, Evolution, Symbiose ; Sucres & Echanges Végétaux-Environnement et Microbiologie de l'Eau) et d'un laboratoire coopératif (THANAPLAST). Cette UMR dirigée par le Pr Didier Bouchon, est composée de chercheurs CNRS, d'enseignants-chercheurs intervenant en facultés des sciences et techniques ou médecine-pharmacie, de médecins, de pharmaciens, d'ingénieurs et de scientifiques. Ses objectifs de recherche sont d'analyser et de comprendre les interactions entre espèces hôtes, microorganismes et facteurs du milieu en développant une approche intégrée des molécules à l'organisme jusqu'aux écosystèmes sur différents modèles plantes, arthropodes, microorganismes... Ses domaines de compétences sont variés : écologie évolutive, microbiologie, physiologie végétale, biochimie, pharmacognosie... Ce dernier domaine est développé au sein de l'équipe Microbiologie de l'Eau (MDE) au travers des travaux menés par les Dr GIRARDOT Marion et Pr IMBERT Christine.

❖ Composition de l'équipe MDE en 2014

- Enseignants Chercheurs

BERJEAUD Jean-Marc (Professeur)

BIGOT Renaud (ATER)

CATEAU Estelle (Maître de conférences/PH)

GIRARDOT Marion (Maître de conférences) : marion.girardot@univ-poitiers.fr /05 49 44 30 44 (poste 42588)

HECHARD Yann (Professeur et responsable de l'équipe) yann.hechard@univ-poitiers.fr /05.49.45.40.07

IMBERT Christine (Professeur) : christine.imbert@univ-poitiers.fr /05 49 44 30 44 (poste 42588)

RODIER Marie-Hélène (Professeur/PH)

SAMBA LOUAKA Ascel Régis (Maître de conférences)

VERDON Julien (Maître de conférences)

- Doctorants

COSTA Damien

DELAFONT Vincent
LOISEAU Clémence
MAISONNEUVE Elodie
MENGUE ASSOUMA LOUMA Luce
PORTIER Emilie

- Appui technique

BEGUIN Dominique (Adjoint technique)
CRAPART Stéphanie (Technicienne)
LESOBRE Jérôme (Technicien)
HEQUET Arnaud (Ingénieur de recherche)
SCHLUSSELHUBER Margot (Ingénieur de recherche)
SOUIL Christophe (Adjoint technique)

- Secrétariat

BELLIGOT Laurence
CLERCY-MOREL Sylvie

❖ Thématiques de recherche

L'équipe MDE possède une expertise en matière de microbiologie, biochimie, écologie microbienne et pharmacognosie. Elle dispose d'une expérience significative en matière de biofilms bactériens et fongiques.

Plusieurs axes de recherche sont développés :

- Axe 1 : la compréhension et la maîtrise du développement de microorganismes, notamment pathogènes, dans l'eau. Cette équipe étudie particulièrement *Legionella pneumophila* et ses interactions avec les amibes libres et le biofilm. Ces amibes sont des protozoaires décrits comme des réservoirs de bactéries pathogènes. Le biofilm est un assemblage de microorganismes et d'éléments extracellulaires, qui forment un film sur les surfaces retrouvées au contact de l'eau (canalisation, pierres...). Outre la compréhension des mécanismes d'interactions entre ces différents partenaires, elle évalue l'efficacité de traitements (peptides antimicrobiens, oxydants...) capables de contrôler leur croissance.

- Axe 2 : la compréhension et la maîtrise du développement de levures du type *Candida*, capables de former des biofilms sur des muqueuses et des matériaux utilisés en milieu hospitalier et dentaire. Ainsi, cette équipe s'intéresse à la prévention et au traitement des candidoses associées à un biofilm de *Candida* sp, en particulier dans le contexte des infections nosocomiales ou bucco-dentaires. Dans ce cadre, elle étudie le potentiel anti-biofilm de molécules d'origine naturelle ou d'antifongiques conventionnels.

Les axes développés concernent d'une façon générale la compréhension du mécanisme d'adhérence et de développement des biofilms, leur prévention et leur éradication par les molécules usuelles ou à venir.

Dans ce contexte, plusieurs activités ayant attrait à la pharmacognosie sont mises en œuvre :

- l'étude phytochimique bioguidée de plantes à activités anti-biofilms de *Candida* sp. (*Rubus idaeus* (Rosacées)...) ainsi que la compréhension des mécanismes d'action des fractions enrichies ou composés isolés actifs. Les travaux menés sur la framboise ont conduit à l'identification de 6 composés polyphénoliques potentiellement responsables de l'activité (Masters L. Dutreix et L. Teulière).

- l'évaluation et la caractérisation des activités anti-biofilms fongiques d'extraits et composés commerciaux d'origine naturelle (extraits de fruits rouges...) ou issus de collaborations comme des extraits et fractions obtenus à partir de jus de canneberge (Tours) ou des extraits ou composés d'origine lichénique (Limoges).

❖ Collaborations (en lien avec la pharmacognosie)

- **Limoges :**

Equipe LCSN, Laboratoire de Pharmacognosie, Université de Limoges (Pr L. Mambu, Dr M. Millot)

- **Tours :**

Equipe Recherche et Innovations en Chimie Médicinale, Université de Tours François Rabelais (Pr C. Enguehard-Gueiffier, Dr L. Boudesocque)

❖ Production scientifique (en lien avec la pharmacognosie)

- Publications

Girardot M., Guerineau A., Boudesocque L., Costa D., Bazinet L., Enguehard-Gueiffier C., Imbert C., Promising results of cranberry in the prevention of oral *Candida* biofilms, *Pathogens and Disease* (2014), 70, 432-439

Girardot M. and Imbert C., *In vitro* screening of antifungal compounds able to counteract biofilm development, *Methods in Molecular Biology* (2014), 1147:187-201 (Chapitre d'ouvrage)

- Communications orales/Conférences invités

Girardot M. *et al*, Potentiel des framboises dans la prévention des biofilms oraux à *Candida*, 4^{èmes} Journées du consortium anti-Parasitaire et Fongique, 2014, Nantes

Imbert C. *et al*, Novel (and future) therapeutic strategies to control fungal biofilms, Meeting of Escmid study group for biofilms (ESGB) Biofilm-based healthcare-associated infections: from microbiology to clinics, 2014, Rome, Italie

- Communications par affiche

Dutreix L., Costa D., Loiseau C., Imbert C., Girardot M., The Prevention of Oral *Candida* Biofilm by New Natural Foodstuff Substances: Interest of Proanthocyanidins, Ellagitannins and Ellagic Acid Derivates of Raspberry. Meeting of Escmid study group for biofilms (ESGB) Biofilm-based healthcare-associated infections: from microbiology to clinics, 2014, Rome, Italie

Girardot M., Millot M., Lagrange C., Dutreix L., Mambu L., Imbert C., Interest of Lichen Extracts and Thamnolic Acid to Fight Biofilms of *Candida albicans*, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2014, Washington, USA

Girardot M., Millot M., Dutreix L., Imbert C., Mambu L., Lichens biodiversity: a source of secondary metabolites active against *Candida* biofilms, 62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plants and Medicinal Products Research, 2014, Guimarães, Portugal; 24^{èmes} Journées Scientifiques de STOLON, 2014, Limoges, France

Girardot M., Guerineau A., Boudesocque L., Costa D., Bazinet L., Enguehard-Gueiffier C., Imbert C., The potential of cranberry to prevent oral *Candida* Biofilms, 24^{èmes} Journées Scientifiques de STOLON, 2014, Limoges, France

❖ Encadrement scientifique (en lien avec la pharmacognosie)

Lucile Dutreix, Master 2 (Polymères et Principes Actifs d'Origine Naturelle, Université d'Angers), Etude phytochimique et évaluation du potentiel anti-biofilms de *Candida* de la framboise (*Rubus idaeus*), soutenu le 20/06/2014

Lucie Teulière, Master 1 (Biologie, santé, sciences du médicament, Université de Poitiers), Étude phytochimique et évaluation des activités anti-biofilms de composés d'origine naturelle, soutenu le 25/09/2014

Enseignements de Pharmacognosie/ Botanique/ Mycologie

UFR de Médecine et de Pharmacie
6 rue de la Milétrie
Bât D1, TSA 51115
86073 POITIERS Cedex 9
Numéris clausus : 72

❖ Enseignants en Pharmacognosie/ Botanique/ Mycologie (2014/2015)

Girardot Marion, MCU Botanique, Pharmacognosie (marion.girardot@univ-poitiers.fr)
Pain Stéphanie, MCU Toxicologie, Mycologie (stephanie.pain@univ-poitiers.fr)
Thoreau Vincent, MCU Biologie cellulaire, Botanique (vincent.thoreau@univ-poitiers.fr)
Wahl Anne, MCU Botanique, Pharmacognosie (anne.wahl@univ-poitiers.fr)

❖ Enseignements de Pharmacognosie/ Botanique/ Mycologie (2014/2015)

	CM(h)	ED(h)	TP(h)
PACES			
Biodiversité végétale	6		
Les classes de substances naturelles pharmacologiquement actives	4		
DFGSP2			
Voies d'accès aux substances actives médicamenteuses	6		
Biodiversité végétale	22,5	4,5	
DFGSP3			
Enseignements coordonnés (douleur, système cardiovasculaire)	3,5		
Voies d'accès aux substances médicamenteuses	10,5	4,5	10,5
DFASP 1			
Enseignements coordonnés (oncologie)	1,5		
Homéopathie	22		
DFASP 2			
Aromathérapie	16,5		
Mycologie	20		
Phytothérapie	20		
Herborisation et plantes toxiques	10		16
PH6			
Reconnaissance de plantes sèches		12	

REIMS



UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Institut de Chimie Moléculaire de Reims
CNRS UMR 7312 (Directeur X. COQUERET)

Groupe « Isolement & Structure »

SFR CAP-Santé

LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE - BOTANIQUE

UFR de Pharmacie, 51, rue Cognacq-Jay, 51096 Reims, Cedex

Tél : 03 26 91 31 39, Fax : 03 26 91 31 66

<http://www.univ-reims.fr/ICMR>

Responsable : Pr. Catherine LAVAUD

I. COMPOSITION DU LABORATOIRE EN 2014

Equipe Méthodes d'Analyse par Chromatographie de Partage Centrifuge	Equipe Substances Naturelles Complexes	Equipe Méthodes d'Analyse avancées par Résonance Magnétique Nucléaire
- Jean-Hugues RENAULT (PR)	- Catherine LAVAUD (PR)	- Jean-Marc NUZILLARD (DR CNRS)
- Jane HUBERT (MCU)	- Laurence VOUTQUENNE- NAZABADIOKO (PR)	- Pedro LAMEIRAS (MCU en Chimie organique-Analytique)
	- Abdulmagid ALABDUL MAGID (MCU)	
	- Amin ABEDINI (ATER botanique-pharmacognosie)	

Personnels techniques : N. Borie ; C. Sayagh ; B. Bertaux ; A. Martinez

Bilan Personnels permanents : 6 enseignants-chercheurs (3PR, 3 MCU), 1 chercheur CNRS (DR),
4 ITA (3 univ. 1 CNRS)

Etudiants : 3 post-doctorants, 5 doctorants, 1 M2, 3 stagiaires étrangers.

II. THEMES DE RECHERCHE

1. Substances Naturelles Complexes

Les molécules étudiées appartiennent à différentes classes chimiques :

- **Glycosides** : **Saponosides** de Menispermaceae, Sabiaceae, Loganiaceae, Sapindaceae, Symplocaceae, Rhamnaceae, Combretaceae, Asteraceae, Fabaceae, Icacinaceae, Myrsinaceae. **Flavonoïdes, anthocyanosides, glycolipides, iridoïdes.**
- **Peptides et cyclotides** : Fabaceae, Rubiaceae, Violaceae.
- **Terpènes et Polyphénols**

Ces substances sont issues :

- soit de plantes d'origine tropicale (Viet Nam, Nouvelle-Calédonie, Guyane, Algérie, Côte d'Ivoire, ...) sélectionnées pour une activité pharmacologique ou pour leur appartenance à des familles botaniques intéressantes, en particulier pour des études chimiotaxonomiques,
- soit de plantes régionales de grande culture dans le cadre de valorisations non alimentaires de ces végétaux, avec parfois un partenariat industriel.

La détermination de structure de ces métabolites fait appel à la maîtrise et à l'utilisation intensive des techniques de RMN multi-impulsionnelle à 500 et 600 MHz. Les différentes techniques de spectrométrie de masse (FAB, ESI-MS, MALDI, MS-MS...) sont également utilisées.

En collaboration avec d'autres équipes françaises et étrangères, sont résolus différents problèmes de structure de métabolites variés.

Des tests d'activités biologiques sont réalisés au laboratoire : étude de l'activité antiradicalaire (DPPH), anti-tyrosinase, anti-élastase, tests de toxicité sur des larves d'*Artemia salina*.

En collaboration avec des équipes de recherche dont celles de la SFR CAP-Santé de Reims, sont testées également des activités telles que : activité cytotoxique, activation et inhibition d'enzymes, anti-bactérienne, antipaludique.

2. Méthodologie d'analyse par Chromatographie de Partage Centrifuge

Cinq axes principaux de recherche fédèrent l'ensemble des sujets développés actuellement. Ils visent à améliorer les protocoles existants ou à mettre au point de nouveaux modes de développement en Chromatographie de Partage Centrifuge afin d'en élargir ainsi le champ d'application.

- Aspects méthodologiques en Chromatographie et Extraction de Partage Centrifuge (mode de développement par déplacement, modélisation, nouveaux systèmes biphasiques de solvants)
- Industrialisation de procédés (scale-up, injection, appareillages industriels,...)
- Application de la CPC à l'isolement de substances naturelles, (alcaloïdes, glycolipides, glucosinolates, acides organiques, terpènes, flavonoïdes, peptides...)
- Développement d'outils de purification à destination des chimistes organiciens (Multiple Dual-Modes, CPC chirale)
- Développement de l'Extraction de Partage Centrifuge appliquée au domaine des biotechnologies blanches et bleues.
- Développement d'outils de fractionnement et d'analyses statistiques multivariées de données spectrales pour l'analyse de mélanges de substances naturelles.

3. Méthodes d'analyses avancées par Résonance Magnétique Nucléaire

Un programme utilisant les concepts de l'intelligence artificielle (LSD) permet d'établir la ou les structures moléculaires compatibles avec les données de la RMN. Ce programme est utilisé pour l'analyse des métabolites secondaires des plantes, principalement des terpènes et des alcaloïdes. Des aménagements du programme ont été effectués afin d'en améliorer les performances et d'en élargir le domaine d'utilisation (thèse de B. Plainchont).

Un logiciel nommé CASA a été mis au point (thèse de B. Plainchont) pour assister l'attribution des spectres de RMN d'une substance dont la structure est supposée connue. Il utilise les mêmes données de RMN 1D et 2D que LSD. Il permet d'invalider une structure supposée si l'attribution des spectres est impossible, en considérant à la fois des arguments de RMN 2D et des valeurs de déplacement chimique du ^{13}C . Le logiciel LSD permet alors de proposer une ou plusieurs structures alternatives. Ces logiciels sont disponibles depuis www.univ-reims.fr/LSD/JmnSoft.

En collaboration avec le laboratoire de spectroscopie moléculaire et atmosphérique de l'université de Reims, nous participons à l'étude par RMN ^{13}C de la diffusion du CO_2 dans le Champagne afin de caractériser l'effervescence à plusieurs températures et de confronter les mesures expérimentales aux simulations numériques de dynamique moléculaire.

La sonde de micro-imagerie disponible sur le spectromètre de RMN à 500 MHz nous a permis d'étudier de manière non-destructive des embryons humains de petite taille issus de la collection anatomique historique de la faculté de Médecine.

III. COLLABORATIONS NATIONALES, INTERNATIONALES ET PARTENARIATS INDUSTRIELS

▪ Nationales

- Professeur S. GANGLOFF - UFR de Pharmacie - Reims
- Docteur L. DUCA – UFR Sciences, Reims
- Professeurs C. CLEMENT, F. BAILLEUL, E. COUROT – UFR Sciences, Reims
- Docteurs M. LITAUDON et V. DUMONTET - ICSN - Gif /Yvette
- Docteurs A. FOUCAULT et L. MARCHAL – Université de Nantes
- Professeur C. GOURDON et docteur P. DESTRAC – ENSIACET (Toulouse)
- Professeurs P. JEANDET et G. LIGER-BELAIR et docteur C. CILINDRE – Université de Reims
- Docteur L. BOUDESOCQUE, Faculté de Pharmacie – Tours
- Docteur A. MACIUK, Faculté de Pharmacie Paris XI – Chatenay-Malabry
- Docteurs C. LONG, I. POUNY, G. MASSIOT – Laboratoire CNRS/Pierre Fabre - Toulouse

▪ Internationales

- Docteur R. GEVRENOVA, Faculté de Pharmacie - Sofia (Bulgarie)
- Professeur L. SKALTSOUNIS – Athènes (Grèce)
- Professeur J. ROLLINGER – Innsbrück (Autriche)
- Professeur VdP EMERENCIANO – Sao Paulo (Brésil)
- Professeur M. BENKHALED et Docteur H. HABA – Université de Batna (Algérie)
- Professeur Z. KABOUICHE – Université de Constantine (Algérie)
- Docteur P. AKOUA KOUASSI – Université de Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire)
- Docteur D. NGNOKAM – Université de Dschang (Cameroun)
- Docteur Y.-S. HONG – Université de Séoul (Corée du Sud)
- Professeur A. GASSAMA – Université de Ziguinchor (Sénégal)

▪ Partenariats Industriels

- J. MEUCCI et R. MICHUD – Rousselet-Robatel - Kromaton Technologies – Annonay (France)
- R. REYNAUD, Docteurs C. LAMBERT et A. HUMMEAU – Soliance-Givaudan - Pomacle (France)
- Docteurs L. PASQUIER, V. PECHER – LVMH Parfums et cosmétiques – Saint Jean de Braye (France)
- Docteurs M. HAMZAOUI et C. BEAUVE – Celabor (Belgique)
- Docteur N. DOUILLET – GSK (Stevenage, Grande Bretagne)
- Docteurs J.-M. AUTRET, C. DIARD – Laboratoires Pierre Fabre (France)
- Docteurs S. SAHLI, J.F. TROTIER, M.-C. BERGOT, Sanofi Aventis (France)
- Docteur M. M. RALLI, Korres (Grèce)
- A. GRACA – Sogrape Vinhos – Porto (Portugal)

IV. PUBLICATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES

- G. Gatouillat, A. Alabdul Magid, E. Bertin, M.-G. Okiemy-Akeli, H. Morjani, C. Lavaud, C. Madoulet.
Cytotoxicity and Apoptosis Induced by Alfalfa (*Medicago sativa*) Leaf Extracts in Sensitive and Multidrug-Resistant Tumor Cells.
Nutrition and Cancer, 2014, 66, 483-491.
- H. Lakhal, A. Kabouche, A. Alabdul Magid, L. Voutquenne-Nazabadioko, D. Harakat, Z. Kabouche.
Triterpenoids from *Salvia argentea* var. *aurasiaca* and their chemotaxonomic significance.
Phytochemistry, 2014, 102, 145-151.
- S. Bendaikha, M. Gadaut, D. Harakat, A. Alabdul Magid.
Acylated flavonol glycosides from the flower of *Elaeagnus angustifolia*.
Phytochemistry, 2014, 103, 129-136.
- F. D. Mabou, P. L. Foning Tebou, D. Ngnokam, D. Harakat L. Voutquenne.
Leptocarposide: a new triterpenoid glycoside from *Ludwigia leptocarpa* (Onagraceae).
Magnetic resonance in Chemistry, 2014, 52 (1-2), 32-36.
- M. G. Djouossi, D. Ngnokam, L.A Taponjdjou, D. Harakat, L. Voutquenne-Nazabadioko
Chevalierinoside A: a new isoflavonoid glycoside from the stem bark of *Antidesma chevalieri* Beille (Euphorbiaceae)
Bulletin of Chemical Society of Ethiopia, 2014, 28(2) 1-6.
- O. Couillerot, S. Loqman, A. Toribio, J. Hubert, L. Gandner, J.-M. Nuzillard, Y. Ouhdouch, C. Clément, E. Aït-Barka, J.-H. Renault
Purification of antibiotics from the biocontrol agent *Streptomyces anulatus* S37 by centrifugal partition chromatography
Journal of Chromatography B, 2014, 944, 30-34.
- C. Coiffier, C. Barberot, J.-M. Nuzillard, P. Goekjian, E. Hénon, A. Haudrechy
A Ring Dihedral Principal Component Analysis of furanose conformation
Carbohydrate Chemistry - Chemical and Biological Approaches, 2014, 40, 378-400.
- J. Hubert, J.-M. Nuzillard, S. Purson, M. Hamzaoui, N. Borie, R. Reynaud, J.-H. Renault
Identification of Natural Metabolites in Mixture: A Pattern Recognition Strategy Based on ¹³C NMR
Analytical Chemistry, 2014, 86, 2955-2962.
- S. K. Oetli, J. Hubert, J.-M. Nuzillard, H. Stuppner, J.-H. Renault, J. M. Rollinger
Dereplication of depsides from the lichen *Pseudevernia furfuracea* by centrifugal partition chromatography combined to ¹³C nuclear magnetic resonance pattern recognition.
Analitica Chimica Acta, 2014, 846, 60-67.
- J. Hubert, R. Reynaud, J.-M. Nuzillard, S.-K. Öttl, J. Rollinger, J.-H. Renault
Chemical characterization of natural cosmetic ingredients: New insights on identification strategies.
IFSCC Magazine, 2014, 17(4), 11-18.
- N. Amarouche, M. Giraud, L. Forni, A. Butte, F. Edwards, J.-H. Renault
Two novel solvent system compositions for protected synthetic peptide purification by centrifugal partition chromatography
J. Chromatogr. A, 2014, 1337, 155-161.
- N. Amarouche, L. Boudesocque, M. Giraud, L. Forni, A. Butte, F. Edwards, J.-H. Renault
New biphasic solvent system based on cyclopentyl methyl ether for the purification of a non-polar synthetic peptide by pH-zone refining centrifugal partition chromatography
J. Sep. Sci. 2014, 37, 1222-1228.

D. Muhammad, J. Hubert, N. Lalun, J.-H. Renault, H. Bobichon, M. Nourc, L. Voutquenne-Nazabadioko, Isolation of flavonoids and triterpenoids from the fruits of *Alphitonia neocaledonica* and evaluation of their antioxidant, antityrosinase and cytotoxic activities
Phytochem. Anal., 2014, 12/2014; DOI: 10.1002/pca.2545.

J.-M. Nuzillard,
Automated Interpretation of NMR Spectra for Small Organic Molecules in Solution.
eMagRes, 2014, 3, 287-293.

M. Lhuire, A. Martinez, H. Kaplan, J.-M. Nuzillard, Y. Renard, R. Tonnelet, M. Braun, C. Avisse, M. Labrousse
Human developmental anatomy: Microscopic magnetic resonance imaging (μ -MRI) of four human embryos (from Carnegie Stage 10 to 20).
Annals of Anatomy, 2014, 196, 402-409.

D. A. Bonhommeau, A. Perret, J.-M. Nuzillard, C. Cilindre, T. Cours, A. Alijah, G. Liger-Belair
Unveiling the Interplay Between Diffusing CO₂ and Ethanol Molecules in Champagne Wines by Classical Molecular Dynamics and ¹³C NMR Spectroscopy.
Journal of Physical Chemistry Letters, 2014, 5, 4232-4237.

H. Berber, P. Lameiras, C. Denhez, C. Antheaume, J. Clayden
Atropisomerism about Aryl-Csp(3) Bonds: The Electronic and Steric Influence of ortho-Substituents on Conformational Exchange in Cannabidiol and Linderatin Derivatives
The Journal of Organic Chemistry, 2014, 79(13).

S. Aichour, H. Haba, M. Benkhaled, D. Harakat, C. Lavaud
Terpenoids and other constituents from *Euphorbia bupleuroides*
Phytochemistry Letters, 2014, 10, 198-203.

I. Benabdelaziz, H. Haba, C. Lavaud, M. Benkhaled
Triterpenoids and flavonoids from *Scorzonera undulata* spp. *alexandrina*
Int. J. Chem. Biochem. Sci., 2014, 5, 1-5.

I. COMMUNICATIONS ORALES ET PAR AFFICHES

Orales :

I. Zebiri, B. Cabanillas, P. Vázquez-Ocmín, E. Rengifo, M. Sauvain, A. Vaisberg, L. Voutquenne-Nazabadioko, M. Haddad
"Phytochemical study of four plants from the family Myrsinaceae".
62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (GA), Guimaraes, Portugal, 1-5 septembre 2014

J.-M. Nuzillard, J. Hubert, B. Plainchont
"Développement récents en analyse structurale automatique par RMN des petites molécules organiques".
Ecole thématique du CNRS Subnat, Aussois (73), 23 juin 2014

J.-M. Nuzillard, B. Plainchont
The Logic for Structure Determination (LSD) software, a tool for Computer-Aided Structure Elucidation (CASE)
Workshop AISBM, Gif-sur-Yvette (91), 23-24 octobre 2014

J. Hubert
Metabolite profiling of natural extracts: A dereplication strategy based on Centrifugal Partition Extraction combined to ¹³C NMR pattern recognition
Countercurrent Chromatography 2014, London, UK, 22-25 juillet 2014

J. Hubert, J.-M. Nuzillard, R. Reynaud, J.-H. Renault

A new dereplication strategy for the rapid chemical characterization of natural cosmetic ingredients.
IFSCC Conference, Paris, 27-30 octobre 2014

Sébastien Chollet

Methodology for optimally sized Centrifugal Partition Chromatography columns".
Countercurrent Chromatography 2014, London, UK, 22-25 juillet 2014

J.-H. Renault

Displacement Mode in Centrifugal Partition Chromatography,
Countercurrent Chromatography 2014, London, UK, 22-25 juillet 2014

J.-H. Renault

Ion exchange and pH-zone refining in Centrifugal Partition Chromatography,
Workshop, CCC2014, Londres, 22 juillet 2014.

Affiches :

N. Bouthagane, L.Voutquenne-Nazabadioko, A. Simon, D. Harakat, Z. Kabouche. "A new triterpenic diesters from the aerial parts of *Chrysanthemum macrocarpum*" 5^{ème} Congrès International sur les Plantes Aromatiques et Médicinales CIPAM, Zarziz (Tunisie), 17 - 20 mars 2014.

L. Voutquenne-Nazabadioko, D. Harakat, G. Aguié-Aguié, C. Houtondji. "Etude phytochimique et biologique de *Sansevieria hyacinthoides* (Asparagaceae) récoltée au Bénin." 24^{èmes} Journées scientifiques de Stolon, Limoges, France, 27-29 août 2014.

I. Zebiri, B. Cabanillas, P. Vásquez-Ocmín, E. Rengifo, M. Sauvain, A. Vaisberg, L.Voutquenne-Nazabadioko, M. Haddad "Phytochemical study of four plants from the family Myrsinaceae" 62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (GA), Guimaraes, Portugal, 1-5 septembre 2014

A. Kotland, I. Hadeif, J.H. Renault, M. Hamzaoui, A. Martinez, N. Borie, A. Guilleret, R. Reynaud, J. Hubert
A gradient elution method in centrifugal partition chromatography for the separation of a complex sophorolipid mixture obtained from *Candida bombicola* yeasts
Countercurrent Chromatography 2014, London, UK, 22-25 juillet 2014

Dereplication of depsides from the lichen *Pseudevernia furfuracea* by centrifugal partition chromatography combined to ¹³C nuclear magnetic resonance pattern recognition"
S.K. Oettl, J. Hubert, J.M. Nuzillard, H. Stuppner, J.H Renault, J.M. Rollinger
Countercurrent Chromatography 2014, London, UK, 22-25 juillet 2014

N. Borie, J. Hubert, J. Perret, C. Barbet-Massin, M. Berger, J. Daydé, J.H. Renault
Purification of steviol glycosides from *Stevia rebaudiana* by Centrifugal Partition Chromatography"
Countercurrent Chromatography 2014, London, UK, 22-25 juillet 2014

VI. DOCTORATS DE L'UNIVERSITE

VII. MASTERS et DU

- *Master « Chimie, Substances Naturelles et Médicament »*

3 finalités : « Chimie Moléculaire », « Production et Valorisations Industrielles de Substances Naturelles » et « Médicaments : Structure, synthèse et Réglementation »

- *DU de Thérapeutique Homéopathique (médecine et pharmacie)*

- *DU de Mycologie Pratique et Officinale*

VIII. THESES D'EXERCICE EN PHARMACIE

- " Intérêt et limites de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans le traitement des pathologies hivernales à l'officine." – Camille Jacquot – 26/02/2014
- " Les sénés officinaux : connaissances et nouvelles données en thérapeutique." – Patricia Moh –21/03/2014
- "Apports de la phytothérapie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde" - Catherine Roux – 22/05/2014
- " Intérêts des champignons en thérapeutique homéopathique." – Germain Frère – 23/05/2014.
- "Aromathérapie et pathologies dermatologiques. Conseils à l'officine" - Alexandra Prévot – 06/06/2014
- " Traitement de la fatigue chez les patients cancéreux." – Florine Pluot – 10/06/2014.
- " Thérapies alternatives : Place et avenir dans le sevrage tabagique. " – Camille Graftieux – 15/12/2014.

RENNES

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (2014)

Laboratoire de PHARMACOGNOSIE et MYCOLOGIE de RENNES

2, Av. du Professeur Léon Bernard - 35043 RENNES Cedex

joel.boustie@univ-rennes1.fr, <http://www.scienceschimiques.univ-rennes1.fr/equipes/pnscm/>

1 - COMPOSITION DU LABORATOIRE

Enseignants – Chercheurs

Joël BOUSTIE, Pr

Sophie TOMASI

Françoise LOHEZIC-LE DEVEHAT

David DELMAIL

Chef de Service

Professeur

Maître de Conférences

Maître de Conférences

Anne-Cécile LELAMER

(avril 2013, MCF détachée en recherche de UPS Tlse 3)



Personnel technique

Aurélien BERNARD-SAUVAGER

Isabelle ROUAUD

Maryse DEMAY

Adjoint technique

Technicienne

Secrétaire (*mi-temps*)

Etudiants : (5DOCTORANTS, 1 MASTER, + STAGIAIRES)

2 - ENSEIGNEMENTS DU LABORATOIRE (Numérus Clausus 2013 Rennes + Brest = 110)

Service de « Pharmacognosie et Mycologie » l'U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Rennes,

Cours Magistraux, Travaux Dirigés et Travaux Pratiques (4 séries) :

Eq TD

- Pharmacognosie (<i>spec. + coordonnés</i>)	(P3, Cours et TP)	100 H
- Mycologie	(P2 Cours, P3 P4 P6 off TP)	45 H
- U.E. Plantes toxiques (P3)		20 H
- Phytothérapie (Cours et ED/TP)	(P4 et P6 Officine)	30 H

+

PACES Molécules thérapeutiques d'origine naturelle UE spécifique PACES Rennes Brest	7,5 H
L2 Biodiversité, biotechnologie cours, botanique cours et TP	25H
UE Reconnaissance et Herbarium, Plantes toxiques	
EC coordonnées P3, P4 (antibio, douleur, cancer, diabète, digestif, greffes) + TP coord	40H
- M1 U.E. Biotechnologie et ingénierie biomédicale	
- Filière « Ingénierie en nutraceutique » (<i>myco-phyto-algues</i>) 40 H labo + L BUREAU	145 H
- M2 P2AON = « Polymères et Principes Actifs d'Origine Végétale »	20 H
- M2 Chimie moléculaire délocalisé à Hanoi Produits Naturels)	46 H

+ DU Aromathérapie : connaissance et usage des Huiles Essentielles

http://www.pharma.univ-rennes1.fr/digitalAssets/316/316968_Plaquette_DU_aromatherapie-_2014-2015.pdf

3 - ACTIVITE DE RECHERCHE

Equipe PNSCM = Produits Naturels-Synthèses-Chimie Médicinale (Responsable : **J. BOUSTIE**),
Au sein de l'UMR CNRS 6226 « **Institut des Sciences Chimiques de Rennes** »
<http://www.scienceschimiques.univ-rennes1.fr/equipes/pnscm/>

Effectifs de PNSCM (pharmacognostes-organiciens-analystes): 26 permanents + 10 à 20 temporaires

Enseignants-chercheurs et chercheurs : 18 (9 HDR*)

Professeurs : 5 (J Boustie*, JP Hurvois*, S Tomasi*, P Uriac*, P. Van de Weghe*)

Maîtres de conférences : 10 (ML Abasq, G Argouarch, M Chollet-Krugler, M David*, D Delmail, N Gouault, M Jean, B Legouin-Gargadennec, F Lohezic-le Devehat., J Renault*) + JC Corbel(doyen, rattaché à l'équipe)

Chercheurs CNRS : 3 (R Gree*(DRE), C Lalli (CR2), P Mosset*(CR1))

ITRF : 6 + 1 secrétariat

Post Doc : 4 Doctorants : 11

Etudiants en M 2 : 4

Ecole doctorale Sciences de la matière <http://www.sdlm.univ-rennes1.fr>,

Master 2 Chimie moléculaire, Rennes1 (et Hanoi) et **Master2 P2AON** (Produits Naturels, Angers))

THEMATIQUES DE RECHERCHE : Obtention de molécules lichéniques par extraction (*Groupe PN Produits Naturels*, J Boustie + S Tomasi) et par synthèse (*Groupe S Synthèses*, P Van de Weghe + R Grée) dans une démarche de chimie médicinale (*Groupe CM Chimie médicinale*, P Uriac)

Le groupe PN constitue une chimiothèque de produits lichéniques (extraction, identification, tests)

Le groupe S développe de nouvelles méthodologies de synthèse (catalyse à l'or, ..), réalise des synthèses totales de produits naturels et étudie des propriétés physicochimiques particulières (pincés moléculaires)

Le groupe CM optimise des molécules bioactives dans le domaine de la photoprotection et de la cancérologie essentiellement (inhibiteurs de kinases).

ACTIVITES DU GROUPE PRODUITS NATURELS

Plus particulièrement **en 2014, le groupe PN** (Produits Naturels) a poursuivi ses travaux sur des lichens en développant des méthodologies analytiques adaptées à des microquantités (analyse de mycosporines dans des échantillons d'herbier, analyse directe d'échantillons par spectrométrie de masse, DART...) ainsi qu'au développement d'une approche biotechnologique mise en place par Sophie Tomasi (bactéries associées au thalle lichénique). Quatre thèses ont été soutenues : sur la mise au point de méthodes extractives (soutenance en 2014), sur les lichens tripartites (Mme Huyen Vu), sur l'isolement de nouvelles mycosporines (Mme Tram Nguyen) et sur l'étude des bactéries associées aux lichens (Delphine Parrot). Une thèse portant sur l'histolocalisation de produits lichéniques débutée en octobre 2013 se poursuit (Pierre Le Pogam) et trois thèses en co-direction ont débuté en octobre. L'une correspond à une co-tutelle avec l'INRS à Québec (Morgane Lambert) pour l'étude des propriétés de composés phénoliques d'intérêt dans les pathologies du vieillissement, une deuxième (Alice Gadea) porte sur des lichens des Terres Australes et Antarctiques Françaises consommés par un petit escargot (*Notodiscus hookerii*), l'autre porte sur la culture de bactéries associées aux lichens, la synthèse d'alcaloïdes et des bioconversions (Alba Noel).

Des essais anti-oxydants menés par électrochimie sont aussi réalisés dans l'équipe ainsi que des tests sur cellules de mélanome et des kératinocytes (HaCat) permettant d'apprécier une cytotoxicité in vitro et le taux de mélanine.

Activités contractuelles

ANR RPIB Malica (S Tomasi, M Suzuki Banyuls, lab P Fabre Toulouse)

Environnement scientifique

- Institut de Chimie de Rennes avec accès à des plateformes
- CRMPO (analyses spectroscopiques)
- PRISM (HR-RMN-MAS, RMN-cryosonde)
- CORSAIRE (analyses métabolites et métabolome)
- Collaboration avec Equipe UMR 6061 Rennes Marie-Dominique Galibert, tests biologiques/mélanogénèse.
- Collaboration avec Prof H Stuppner (Innsbruck), tests sur cibles enzymatiques
- Collaboration avec M Suzuki (Banyuls) et Lab P Fabre, ANR RBIP « MALICA (S Tomasi, P v de Weghe)
- Collaboration Prof M Grube Graz (bactériobiontes lichéniques) PHC Amadeus
- Collaboration avec Dr Holger Thüs (National History Museum, Londres)
- Membre du GDR Biochimie et GDR ETEC
- Membre de Biogenouest et partenaire de la Chimiothèque Nationale
- Participation au Master P2AON Polymères et PA d'Origine Naturelle à Angers (avec Nantes)
- LIA franco indien (IICT, Hyderabad) dir. Partie France (J Boustie)

Post Docs

- **Milcard FAUSTIN (mars 2014- dec 2015)** « Propriétés électrochimiques de phénols lichéniques »
- **Nathalie LEGRAVE (janv 2014- juil 2015)** « Etude d'actinomycètes associés à des lichens marins » (S Tomasi)

Thèses de Doctorats ED Sciences de la Matière « Chimie - Santé » RENNES I

- **Sarah KOMATY (co-dir (S Tomasi 25%) avec l'équipe ICMV au sein de l'UMR)**- Mise au point de nouvelles méthodes extractives de lichens basées sur l'utilisation de micro-ondes et liquides ioniques juin 2014
- **Delphine PARROT** Etude de la microflore associée aux lichens (S Tomasi ; M Grube Graz) sept 2014
- **Huyen Thi Bang VU** Phytochimie de lichens tripartites (*F Le Devehat –J Boustie*) 10 oct 2014
- **Thi Tu Tram NGUYEN** Mycosporines et métabolites azotés lichéniques (M Chollet-J Boustie) 18 dec 2014

en cours

- **Pierre LEPOGAM** Métabolites lichéniques et histolocalisation (B Gargadennec-J Boustie) oct 2013-
- **Alice GADEA** Lichens et escargots de Crozet (Codir M Charrier/J Boustie + F Le Devehat, AC Le Lamer)
- **Morgane LAMBERT** Propriétés antioxydantes et neuroprotectrices de métabolites issus de lichens et de symbiotes bactériens (Codir ML Abasq-S Tomasi/ C Ramassamy)
- **Alba NOEL** Alcaloïdes bioactifs issus de bactéries associées aux lichens (S Tomasi- JP Hurvois)
- **Thi Bach Le NGUYEN** Métabolites issus de microbiotes associés à de thalles de lichens littoraux (D Delmail-S Tomasi)

Stage M2 2013

Hang Duong HUYEN, Microwave assisted extraction of metabolites from lichens using ionic liquids (S Tomasi- F Gauffre)

Stage recherche

Bandi SIVA (IICT Hyderabad) Phytochimie d'apothécies d'*O ventosa* (J Boustie AC Le Lamer)

THESES D'EXERCICE 2014 (D. D. Pharm., Rennes)

Schnell, Bastien

Le Genome Mining: un renouveau pour la recherche de métabolites de cyanobactéries

Jouan, Marie-Yvonne

Le transforming growth factor- β (TGF- β) : un traitement général et inédit du psoriasis

Le Brizault, Ludovic

L'installation du pharmacien titulaire en officine: vision entrepreneuriale dans le contexte actuel

Barbot, Valentine

Application des extraits de plantes fraîches standardisés (EPS) dans la prise en charge du stress, des troubles du sommeil et de l'humeur

Thomas, Valérie

Etude des bolétales et des amanitales : toxicité et réalisation de fiches d'identification

Péresse, Tiphaine

Recherche d'inhibiteurs naturels de protéines anti-apoptotiques pour le traitement du cancer

Belau, Sandra

L'ordre des Tricholomatales: état des lieux de leur toxicité, réalisation de fiches pratiques d'identification

Le Diagon, Marie-Aude

Etat des lieux en 2013, des nouvelles approches thérapeutiques via la voie des MAP-K dans le mélanome métastatique cutané de l'adulte

PUBLICATIONS

A.-C. Le Lamer, H. Authier, I. Rouaud, A. Coste, J. Boustie, B. Pipy, N. Gouault
Protolichesterinic acid derivatives: α -Methylene- γ -lactones as potent dual activators of PPAR γ and Nrf2 transcriptional factors
Bioorg. Med. Chem. Lett. (2014) 24, 3819-3822

F. Lohézic-Le Dévéhat, H. Thüs, M.-L. Abasq, D. Delmail, J. Boustie
Oxidative stress regulation in lichens and its relevance for survival in coastal habitats
Advances in Botanical Res. (2014) 71, 467-503

M. Zouari, C. Ben Ahmed, R. Fourati, D. Delmail, B. Ben Rouina, P. Labrousse, F. Ben Abdallah
Soil fluoride spiking effects on olive trees (*Olea europaea* L. cv. Chemlali)
Ecotoxicol. Environmental Safety (2014) 108, 78-83

D. Parrot T. Peresse, E. Hitti, D. Carrie, M. Grube, S. Tomasi
Qualitative and spatial metabolite profiling of lichens by LC-MS approach combined with optimized extraction
Phytochem. Anal., (2015) 26, 23-33

P. Le Pogam, B. Legouin, A.-C. Le Lamer, J. Boustie, D. Rondeau

Analysis of the cyanolichen *Lichina pygmaea* metabolites using in situ DART-MS: from detection to thermochemistry of mycosporine serinol
J. Mass Spectrometry (2015) 50, 454-462

T.T.T. NGuyen, M. Chollet-Krugler, F. Lohézic-Le Dévéhat, I. Rouaud, J. Boustie
Mycosporine-Like compounds in Chlorolichens: Isolation from *Dermatocarpon luridum* and *Dermatocarpon miniatum* and their photoprotective properties
Planta Med. Lett. (2015), 2:e1-e5

BREVETS

- Lichesterinic acid and the derivatives of same as pigmentation inhibitors
J. Boustie, M.-D. Galibert-Anne, F. Lohezic-Le-Devehat, M. Chollet-Krugler, S. Tomasi, B Legouin-Gargadenec, N. Mouchet Fr. Demande FR 12.53585 (UR1, CNRS) (date dépôt : 18/04/2012 ; parution : 09/01/2014)
PCT Int. Appl. WO 2013-EP0722500 (date dépôt: 18/04/2013; parution: 25/02/2015)
WO 2013156738 A2

- Preparation of photoprotective dihydropyridinone compositions
N. Gouault, K.H. Nguyen, S.Tomasi, K. Costuas,
Fr. Demande, 2014 FR 3004107 A1 20141010. (date dépôt : 08/04/2013 ; parution : 10/10/2014)
PCT Int. Appl. WO 2014-FR50815 (date dépôt : 04/04/2014 ; parution : 16/10/2014)
WO 2014167225 A1

CHAPITRES DE LIVRE

Mycosporine-Like Amino Acids (MAAs) in Biological Photosystems in "Outstanding Marine Molecules"
S. La Barre, C. Roullier, J. Boustie
Eds.: JM Kornprobst et S Labarre, Wiley, Chapter 15 (2014), 333-360

Catalogue des lichens et champignons lichénicoles de France métropolitaine /
C. Roux et coll. dont F Lohezic-LeDevehat.
Ed. Henry des Abbayes Editions d'Art, Fougères,(2014) 1525 pp

Analysis of lichen metabolites, a variety of approaches
P. le Pogam, G Herbette, J Boustie
In Recent Advances in Lichenology: Methods and Approaches in Biomonitoring and Bioprospection Vol.1.
Eds.: V. Shlukla & DK. Upreti, Springer India, Chapter 11 (2015), 229-262,

AUTRES Publications et Actes Congrès

Hommage à Jean-Claude Massé (1937-2013)
J Boustie, J. Esnault , A.Chambet, J-Y. Monnat
Bulletin de l'Association française de lichénologie (2014) 39, 1- 5

Lichens: A bacterial hot-spot for the production of bioactive compounds
D. Parrot, Intertaglia, C. Rohee, M. Grube, M. T. Suzuki, S. Tomasi
Gordon Research Seminar 2014, 1-3 March Ventura, USA.

Searching natural bioactive products from lichen-associated bacterial communities Parrot Delphine, L. Intertaglia,
C. Rohee, M. Grube, M. T. Suzuki, S. Tomasi
Gordon Research Conference (2014) 4-7 march Ventura, USA.

Studies of culture conditions on the production of metabolites by lichen-associated bacteria
N. Legrave, D. Delmail, S. Tomasi
Planta Medica (2014) 80, 1535-1536.
62th Congress of natural products, GA, 30/08 – 4/09 2014, Guimaraes

CONFERENCES INVITEES et SEMINAIRES

S. Tomasi "The metabolome of lichens and their partners, a source of bioactive compounds?"
62th Congress of natural products, GA, Guimaraes, Portugal, 2 Sept. 2014

J. Boustie "Lichens: a microecosystem for drug discovery"
Natural products and Drug Discovery Future perspectives, Vienne, Autriche 13 Nov 2014

J. Boustie "Lichens, une variété d'approches en recherche »
Séminaire ICSN Gif sur Yvette, 18 sept 2014

COMMUNICATIONS

orales

Ionic Liquids Coupled to Microwave Irradiation: an Efficient and Selective Process for Extraction. Application to Metabolites from Lichens

S. Komaty, JP. Bazureau, F. Gauffre, I. Rouaud, S. Tomasi, L. Paquin
MIS, Quimper, France, 20-22 Mai 2014,

Chemical profiling of the chlorolichen *Ophioparma ventosa* using in situ DART-MS.

P. Le Pogam, AC Le Lamer, B. Legouin, D. Rondeau, J. Boustie
GP2A, Nantes, France, 28 Août 2014.

Lichens: A bacterial hot-spot for the production of bioactive compounds

Parrot Delphine, Intertaglia Laurent, Grube Martin, Suzuki Marcelino T., Tomasi Sophie
Gordon Research Seminar 1-3 March 2014, Ventura, USA.

affiches

Searching natural bioactive products from lichen-associated bacterial communities

Parrot Delphine, Intertaglia Laurent, Rohee Clémence, Grube Martin, Suzuki Marcelino T., Tomasi Sophie
Gordon Research Conference 4-7 march 2014, Ventura, USA.

Infrared Glass Fibers for Detection and Identification of Pathogens

Maëna Le Corvec, Olivier Sire, Frédéric Charpentier, Marie Laure Brandily, Françoise Le Dévéhat, Valérie Monbete, Catherine Boussard, Bruno Bureau, Olivier Loréal, Hugues Tariel.

MIS 2014, Health Molecules and Ingredients, Quimper - France, 21 - 22 May 2014

Ionic liquids coupled to microwave irradiation: an efficient and selective extraction process. Application to the extraction of metabolites from lichens

Sarah Komaty, Jean Pierre Bazureau, Fabienne Gauffre, Isabelle Rouaud, Marine Letertre, Huyen Duong Dang, Sophie Tomasi, Ludovic Paquin

5ème Journée Inter-régionale de Chimie Moléculaire et Thérapeutique, 6 Juin 2014 Nantes

FLD Jardins botaniques virtuels

Elizabeth Chosson, Françoise Le Dévéhat, Marie-Paule Sauder, Nathalie Séguy

24èmes Journées scientifiques de Stolon

27-28-29 août 2014, Limoges

Mycosporines in chlorolichens: Identification, quantification and anti-oxidant activity.

Thi Thu Tram Nguyen, Marylène Chollet-Krugler, Françoise Lohézic-Le Dévéhat, Isabelle Rouaud, Joël Boustie
22ème conférence du Groupement des Pharmacochimistes de l'Arc Atlantique, 28-29 août 2014, Nantes.

Studies of culture conditions on the production of metabolites by lichen-associated bacteria

Legrave Nathalie, Delmail David, Tomasi Sophie

62th Congress of natural products, GA, Guimaraes, 30 august - 4 september 2014

DIFFUSION SCIENTIFIQUE

Encadrement de sorties mycologiques et exposition, Organisation du Concours cèpe d'Or

J Boustie, F Lohezic, S Tomasi, AC Le Lamer

"Mycologiades internationales de Bellême (Orne), 2-5 octobre 2014

P le Pogam Sorties mycologiques Festival des Sciences, et émission radiophonique Radio France Armorique

J Boustie, Chargé de mission culture scientifique, Univ Rennes1 (présidence Commission CST)

- comité de pilotage Année internationale de la Cristallographie dont exposition « Lichens et Cristaux », avril-juin 2014, campus de Beaulieu (avec P Le Pogam et Audrey Chambet)
- Accueil des Journées délocalisées de l'Académie des Sciences en Bretagne 13-14 mai
- Portage du projet « Maisons pour la Science en Bretagne », ouverture septembre 2014
- Accueil du public et personnalités pour les collections de l'université de Rennes1 (Nuit des musées, Journées du patrimoine, Journée Européenne des collections universitaires)
- Plaquette de présentation des collections de l'Université et Valorisation des herbiers lichens (Des Abbayes et L JC Massé) Convention avec Tela Botanica et CBNBrest dans le cadre E-Recolnat
- Coordination du projet numérique pour l'identification synoptique de lichens (lichens du littoral breton développé par J Esnault sur base du LIAS Light)

ROUEN

UNIVERSITÉ DE ROUEN - HAUTE NORMANDIE
U F R DE MÉDECINE et de PHARMACIE

Laboratoire de Pharmacognosie/CNRS UMR 6014, C.O.B.R.A.- I.R.C.O.F.
22, Boulevard Gambetta
76183 Rouen Cedex 1

RAPPORT D'ACTIVITE 2014

COMPOSITION DU LABORATOIRE

Enseignants chercheurs en Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

E. SEGUIN, Professeur

Tel : 02 35 14 85 90 / Fax : 02 35 14 85 92

E-mail : Elisabeth.Seguin@univ-rouen.fr

A. ELOMRI, Maître de Conférences

Tel : 02 35 14 85 91

E-mail : Hakim.Elomri@univ-rouen.fr

E. CHOSSON, Maître de Conférences, Botanique

Tel : 02 35 14 86 48

E-mail : Elizabeth.Chosson@univ-rouen.fr

M-L. GROULT, Maître de Conférences, Botanique

Tel : 02 35 14 86 31

E-mail : Marie-Laure.Groult@univ-rouen.fr

THEMES DE RECHERCHE

▪ Extraction, isolement, détermination de structure, synthèse partielle ou totale de métabolites secondaires isolés de végétaux supérieurs principalement d'origine exotique de Nouvelle-Calédonie, de Chine, du Gabon, du Cameroun, du Maroc et d'Algérie.

Les familles végétales sélectionnées contiennent potentiellement des structures hétérocycliques à potentialité anticancéreuse, antiparasitaire et anti microbienne

Les plantes étudiées sont médicinales et proviennent de l'est ou de l'ouest du pays pour le Cameroun, de la région du Haut-Ogooué pour le Gabon, de l'est et du nord-est de l'Algérie.

Toutes les plantes étudiées sont utilisées en médecine traditionnelle contre des affections variées. Elles appartiennent à des familles variées (Lamiaceae, Apiaceae, Rutaceae, Asteraceae, Fabaceae, Clusiaceae, Annonaceae...). De nombreux types de métabolites secondaires : alcaloïdes (*Biochemical Systematics and Ecology*, **2005**, 33, 845-847 ; *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **2008**, 23(5), 704-707), flavonoïdes (*Chem. Nat. Compds*, **2007**, 43(3), 321-322), mono, di et triterpènes (*Chem. Pharm. Bull.*, **2008**, 56, 1321-1323), lactones sesquiterpéniques, coumarines, composés phénoliques (*Europ. J. Pharmacol.*, **2007**, 569 (3), 197-203 ; *Chem. Nat. Compds.*, **2008**, 44(4), 510-511)... ont été isolés des espèces étudiées. Ils sont souvent nouveaux pour les espèces étudiées. Les extraits végétaux et /ou les métabolites secondaires isolés ont montré des propriétés pharmacologiques diverses : antibactériennes (*Chin. J. Integr. Med.*, **2010**, 16(4), 337-343; *Chem. Nat. Compds.*, **2011**, 47, (3), 404-407), antipaludiques (*Tropical Medicine & International Health*, **2012**, 17(3), 316-321), cytotoxiques et antioxydantes (*Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, **2013**, 5(3), 154-158)....

▪ Etude par CPG et CPG/SM de l'huile essentielle de certaines des espèces algériennes pour identifier les principaux constituants en particulier par comparaison avec les banques de données de la littérature et la base de données propre au laboratoire de chimie analytique (*Flavour and Fragrance Journal*, **2006**, 21(4), 647-649 ; *Molecules*, **2008**, 13, 812-817 ; *Chem. Nat. Compds.*, **2012**, 48(3), 470-471; *Natural Product Communications*, **2011**, 6(1), 111-114).

Certains de ces travaux sont menés dans le cadre d'un accord programme du Comité Mixte d'Evaluation et de Prospective de la coopération universitaire franco-algérienne (projet Tassili 2012 - 2016 12MDU860) avec l'Université de Constantine et l'Université d'Angers. La recherche d'activité Anti-AGES est effectuée dans ce cadre sur des extraits de plantes médicinales endémiques algériennes.

▪ Hémisynthèse ou synthèse d'analogues structuraux et de dérivés de produits naturels bioactifs de structure hétérocyclique avec la mise au point de nouvelles méthodes d'accès à des dérivés et analogues de produits naturels, dans le but d'établir des relations structure activité avec la recherche de nouveaux agents cytotoxiques et analogues d'alcaloïde à activité antitumorale, (*Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, 53, 1540-1546) et

de dérivés hétérocycliques de type indolopyridoquinazolinone analogues de la rutaecarpine (*Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 1777-1781) et d'hétérocycles divers (*Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6609-6613).

▪ Collaboration avec l'Université d'Avignon (UMR A 408 INRA Pr. F. Chemat) dans le but d'explorer un domaine concernant les procédés d'extraction de métabolites secondaires à partir des végétaux en mettant en œuvre des méthodes éco-compatibles exploitant l'avancée des technologies tel que les micro-ondes et les ultrasons (*Int.J. Mol. Sci.*, **2011**, 12, 7846- 7860).

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publications

M. BENAHMED, S.AKKAL, A. ELOMRI, H. LAOUER, P. VERITE, E. SEGUIN
Constituents from *Bupleurum montanum* (Coss. & Dur.) (Apiaceae).
Arabian Journal of Chemistry, 2014, 7, 1065-1069

S. LOUAAR, A. ZELLAGUI, N. GHERRAF, K. MEDJROUBI, S. DERBRE, E. SEGUIN, H. LAOUER, S. AKKAL
Antiradical activity of flavonoids from the Algerian native plant: *Centaurea microcarpa* Coss.et Dur.
Journal of Biologically Active Products from Nature, 2014, 4(3), 249-253.

Conférence sur invitation

E. SEGUIN

« Un grand médicament produit par biotechnologie, l'insuline »
2^{èmes} rencontres du Département de Pharmacie, 28-29 mai 2014
Faculté de Médecine d'Annaba (ALGERIE)

THESES de DOCTORAT

MAHKLOUFI El Hani

Thèse de Doctorat en co-encadrement avec l'Université de Constantine 1 (Algérie)
Etude et à la détermination structurale de métabolites secondaires provenant d'espèces médicinales algériennes appartenant aux familles botaniques des Labiaceae et des Fabaceae
Université de Constantine Mai 2014

THESES D'EXERCICE

Manon LEROUX

Place de la baie de Goji (*Lycium barbarum* L. Solanaceae) parmi les superfruits actuels : ses bienfaits antioxydants
3 juillet 2014

Sarah DELAMARE

Syzygium aromaticum : étude du clou de girofle et son huile essentielle
17 septembre 2014

Lore-Adèle CARDON

Panaeolus cintrilus(Bolt.) Saccardo et *Panaeolus cyanescens* (Berk & Br.) Saccardo, deux champignons hallucinogènes présents en Normandie
16 décembre 2014

STRASBOURG



Laboratoire d'Innovation Thérapeutique
UMR CNRS 7200

UNIVERSITE DE STRASBOURG Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

UMR CNRS 7200 *Directeur : Prof Marcel HIBERT*

Faculté de Pharmacie - 74, route du Rhin, CS 60024 - 67401 ILLKIRCH Cedex – France

Tel (33) 03 68 85 42 20 - Fax (33) 03 68 85 43 10 - <http://www-medchem.u-strasbg.fr>

- I. Composition en 2014 de l'équipe **PHARMACOGNOSIE ET SUBSTANCES NATURELLES BIOACTIVES** (responsable A Lobstein)
<http://medchem.unistra.fr/pharmacognosie-et-substances-naturelles-bioactives/membres>

Enseignants-chercheurs et chercheur :

Laurence GONDET	MCU
Annelise LOBSTEIN	PR1
Christian D. MULLER	CR1 CNRS
Aurélie URBAIN	MCU

ATER :

Kossi METOWOGO	ATER (déc. 2013 – octobre 2014)
----------------	---------------------------------

Post-Doctorant :

Veronika CAKOVA	Chercheur Guerlain (janv 2014 – déc 2016)
-----------------	---

Doctorants :

Sarah Ali AZOUAOU	CDD (2013-2015)
Florence AUBERON	Bourse MRT (2014-2016)
Fathi EMHEMED	Bourse Gouvernement lybien (2011-2014)
Lorène GOURGUILLON	CDD (Contrat doctoral SATT- SEPPIC BiotechMarine) (2014 -2017)
Michail TSOUKALAS	Bourse Région/Fondation UdS (2012-2015)

Contractuels :

Amélie LEICK	Chargée de projet CDI Industrie (BiotechMarine)
--------------	---

Stagiaires Master :

Marianne MARCHIONI	M1 Master Sciences du Médicament
Cécile MATTER	M1 Master Sciences du Médicament

B. Substances naturelles pro-apoptotiques (resp. C.D. Muller)

De nouveaux outils pharmacologiques capables d'activer l'apoptose sur différents modèles cellulaires ont été générés à partir d'extraits naturels dans le cadre d'un programme européen (FP7- MAREX : "Exploring Marine Resources for Bioactive Compounds : From Discovery to Sustainable Production and Industrial Application »). Ce programme nous a donné accès à une importante chimiothèque de molécules naturelles issues d'organismes marins et constituant des sources potentielles de produits à haute valeur ajoutée. Des extraits ont été testés pour leurs activités biologiques : anticancéreuses, anti-inflammatoires, antivirales et anti-coagulantes. À Strasbourg, nous avons apporté notre expertise dans le criblage anticancéreux grâce à des méthodologies originales en cytomique, utilisant 3 lignées cancéreuses humaine (testiculaire, hépatique et sanguine) ainsi qu'une lignée cutanée non cancéreuse. L'isolement des composés bio-actifs suivi par la détermination de leurs structures a permis aux pharmaco-chimistes slovènes (Pr. Danijel Kikelj, Université de Ljubljana) impliqués dans ce programme européen, de produire de nouveaux analogues synthétiques bioactifs, capable d'induire l'apoptose par la voie extrinsèque en activant la caspase-8.

Par ailleurs, en collaboration avec l'Université de Yaoundé 1 (Pr. Pegnyemb et Dr Olivier Noté, Laboratoire de Pharmacochimie des Substances Naturelles, Département de Chimie Organique), nous explorons les saponosides triterpéniques présents dans des Mimosacées du genre *Albizia* en alliant un travail d'exploration phytochimique (recherche de nouvelles structures) et d'investigation biologique (propriétés antiprolifératives vis-à-vis de lignées cellulaires cancéreuses ou de cellules souches cancéreuses).

C. Substances naturelles et Phytocosmétique (resp. A. Lobstein)

C-1 Orchidées tropicales

Notre objectif est d'explorer la biodiversité chimique et biologique des Orchidées par

- la contribution à la connaissance de leur composition phytochimique,
- l'isolement de nouvelles molécules d'intérêt biologique, avec un focus particulier sur les stilbénoides et dérivés phénanthréniques.

Les espèces étudiées, épiphytes ou terrestres, sont sélectionnées sur des critères taxonomiques, chimiques (diversité et richesse en constituants repérée suite à des criblages phytochimiques) et en tenant compte des contraintes d'approvisionnement. Cet approvisionnement est possible grâce à nos relations privilégiées avec un partenaire industriel, et se concrétise par l'accès à des Orchidées asiatiques et sud-américaines. Dans tous les cas, les espèces explorées ne sont pas menacées d'extinction ou en danger mais disponibles car d'intérêt horticole.

En associant plusieurs techniques phytochimiques et chromatographiques, notamment grâce au couplage HPLC-DAD-MS-SPE-UV/RMN et pour certaines espèces grâce à un pré-fractionnement par CPC, nous avons ainsi pu identifier des marqueurs spécifiques à certaines espèces, genres, sous-tribus ou encore tribus. Nous avons également effectué des dosages de traceurs dans différents échantillons de deux représentants de la tribu des Vandae afin de mettre en évidence des variations de composition en fonction des facteurs environnementaux et du stade de croissance végétative. Nous avons ainsi comparé par LC-MS/MS les teneurs en marqueurs d'activité de divers échantillons variant selon leur origine, l'âge des plantes, leur période de prélèvement (avant, pendant et après floraison) et la nature des organes sélectionnés (tiges, feuilles, racine).

L'exploration de plusieurs espèces d'origine géographique différente nous permettra progressivement de constituer une extractothèque / orchidothèque ainsi qu'une base de données spectrales et chromatographiques des métabolites secondaires synthétisés par les orchidées. Elle sera complétée par des criblages biologiques pour envisager des relations structures-fonctions.

C-2 Algues et halophytes

L'un des principaux objectifs de cette thématique est d'identifier des métabolites à haute valeur ajoutée à partir d'algues et de plantes halophiles soumises à des stress hydrique et salin. L'impact des stress environnementaux sur le métabolisme est également étudié. En effet ces stress sont à même de modifier le métabolisme secondaire des végétaux.

Des études phytochimiques sont également menées sur des végétaux issus de la culture *in vitro* des cellules différenciées. Ainsi, nous comparons les capacités biosynthétiques de plantes sauvages, de plantes cultivées et de cellules souches cultivées *in vitro*. Les cultures cellulaires d'halophytes en bioréacteurs peuvent être élicitées afin d'augmenter la production de molécules valorisables, ce qui nécessite la mise en place de méthodes rapides et efficaces de *profiling* phytochimique.

Nos résultats nous permettent d'assurer une sélection rationnelle des espèces d'intérêt et de les valoriser tout en préservant leur biotope naturel grâce à l'apport des biotechnologies végétales.

D. Substances naturelles et Phytoprotection (resp. L. Gondet)

Suite à l'adoption du plan national « Ecophyto 2018 », de nombreuses recherches ont été entreprises afin de développer des méthodes alternatives à l'utilisation de produits phytosanitaires en protection des cultures, l'objectif étant de réduire de 50% les quantités utilisées d'ici 2018. En effet, les herbicides, fongicides et insecticides de synthèse utilisés pour préserver les rendements en agriculture, en horticulture ainsi qu'en zones non agricoles, posent de nombreux problèmes liés à leur toxicité, leur dispersion dans l'environnement et à l'apparition de résistances.

Dans ce contexte, nous avons initié depuis 2013 un projet de recherche en santé végétale « Par et Pour les Plantes », visant à étudier le potentiel d'extraits végétaux dans la lutte contre les champignons phytopathogènes, les insectes ravageurs et/ou la flore adventice concurrente des plantes cultivées. Nous avons dans un premier temps axé notre étude sur le potentiel herbicide d'extraits de plantes aquatiques, dont certains présentent une forte activité allélopathique en inhibant la croissance de plantes terrestres. Notre objectif se focalise maintenant sur l'étude de la sélectivité de ces extraits, de leur mode d'action et des molécules impliquées dans leur phytotoxicité.

Substances naturelles antiparasitaires (resp. C. Vonthron-Sénécheau)

Nos activités de recherche se situent à l'interface de la chimie des substances naturelles, de la parasitologie et de la botanique et ont pour objectifs :

- d'accélérer la découverte de nouvelles molécules anti-protazoaires d'origine naturelle
- de contribuer à la compréhension de leur mécanisme d'action

Trois approches rationnelles sont actuellement développées dans l'équipe pour appréhender ces problèmes :

1. une approche phylogénétique

Projet Algues marines anti-Apicomplexes

Les parasites apicomplexes (*Plasmodium*, *Toxoplasma* ...) sont issus d'une endosymbiose secondaire entre une cellule eucaryote ancestrale et une algue rouge. De cette endosymbiose, ceux-ci ont hérité d'un chloroplaste vestigial d'origine algale (Wilson et Williamson, 1997). L'analyse de la relation phylogénétique qui lie certaines macro-algues à *Plasmodium* (Baumeister et al., 2010 ; Biot et al., 2012) montre que ceux-ci partagent plusieurs voies biochimiques essentielles à la survie de *Plasmodium* (Marechal et Cesbron-Delaw, 2001). Le laboratoire s'appuie sur ce lien phylogénétique

pour rechercher dans les algues des modulateurs capables d'interférer avec ces voies communes chez le parasite.

2. *une approche chimiotaxonomique*

Projet Anthranoïdes anti-protazoaires

Le genre *Psorospermum*, utilisé en médecine traditionnelle camerounaise dans le traitement de maladies parasitaires, est exploré sur le plan phytochimique. Nos travaux se focalisent sur des anthranoïdes porteurs de l'activité anti-protazoaire (*Leishmania*, *Plasmodium*). Une étude de type relation structure-activité est actuellement menée pour en appréhender le pharmacophore, à partir d'anthranoïdes naturels, hémi-synthétiques et synthétiques. Des outils de protéomique sont également développés pour localiser et identifier les cibles de ces composés chez les parasites d'intérêt.

3. *une approche ethnopharmacologique*

Flavonoïdes antipaludiques

L'isolement d'un biflavonoïde naturel à partir d'une espèce végétale colombienne actif *in vitro* contre *Plasmodium falciparum* a permis de découvrir une nouvelle classe de molécules antipaludiques synthétiques par chimie médicinale (flavones substituées). Le composé chef-de-file est actif dans un modèle murin du paludisme. Son mécanisme d'action est actuellement étudié par différentes approches (protéomique chimique, RMN différentielle du solide, parasitologie).

IV. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

1. Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture

Selective anticancer effects of a synthetic flavagline on human Oct4-expressing cancer stem-like cells via a p38 MAPK-dependent caspase-3-dependent pathway.

F. Emhemmed, S. Ali Azouaou, F. Thuaud, V. Schini-Kerth, L. Desaubry, C. D. Muller and G. Fuhrmann

Biochem Pharmacol, 2014, 89, 185-96

Three new triterpenoid saponins from *Albizia glaberrima* roots.

L. Simo, S. A. Azouaou, M. Tsoukalas, D. E. Pegnyemb, C. D. Muller and A. Lobstein

Planta Med, 2014, 80, 1435-1435

Exploring marine resources for bioactive compounds.

P. Kiuru, M. V. D'Auria, C. D. Muller, P. Tammela, H. Vuorela and J. Yli-Kauhaluoma

Planta Med, 2014, 80, 1234-46

On-line identification of phenanthrene derivatives in *Aerides rosea* (Orchidaceae) using HPLC-ESI-HRMS/MS and on-line HPLC-DAD-MS-SPE-UV/NMR hyphenated systems.

Cakova V., Urbain A., Rimlinger N., Antheaume C., Wehrung P., Bonté F., Lobstein A.

Phytochem. Anal 2014, 26 (1), 34–39

Impact of proanthocyanidins from different berries on caspase-8 activation in colon cancer.

C. Minker, Duban L., D. Karas, P. Järvinen, A. Lobstein, CD. Muller

Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Special Issue: Dietary polyphenols and their effects on cell biochemistry and pathophysiology 2014, 1-13

Selective ROS-dependent p53-associated anticancer effects of the hypoxoside derivative rooperol on human teratocarcinoma cancer stem-like cells.

S. Azouaou, F. Emhemmed, A. Lobstein, V. Schini-Kerth, CD. Muller, G. Fuhrmann

Invest New Drugs, 2014, 89, 185-96

Trigocherrierin A, a potent inhibitor of Chikungunya virus replication.
M Bourjot, P. Leyssen, J. Neyts, V. Dumontet, M Litaudon
Molecules 2014, 19, 3617-3627

2. Articles dans des revues nationales

En savoir plus sur l'huile essentielle de Lavande.

F. Couic-marinier, F. Harnist, A. Lobstein
Act. Pharmac., 2014, 535, 37-40

Augustin Delondre et Friedrich August Flückiger : une correspondance inédite 1868-1869.

F. Bonté, B. Kuballa, A. Lobstein
Rev. Hist Pharmacie 2014, 62 (381), 39-46

Nursing care and essential oils in geriatrics

A Lobstein, F. Couic-Marinier
Soins Gérontol 2014, 108 (19), 29-3

Aromathérapie clinique en Europe, aperçu de quelques pratiques hospitalières et des difficultés rencontrées.

A Lobstein
Ethnopharmacologia, 2014, 52, 22-25

3. Communications avec actes dans un congrès international

Purification of Orchid's high value-added secondary metabolites by multi-scale centrifugal partition chromatography.

V. Cakova, A. Urbain, C. Le Quemener, F. Bonté, A. Lobstein
9th International Symposium on Chromatography of Natural Products, Lublin (**Pologne**), 26-29 Mai 2014

Three new triterpenoid saponins from *Albizia glaberrima* roots.

O. Noté, S. Ali Azouaou, M. Tsoukalas, L. Simo, J. Ngo Mbing, C. Antheaume, DE. Pegnyemb, CD Muller, A. Lobstein
62th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Guimaraes (**Portugal**), 31 août-4 sept 2014

Three-step isolation of a new pregnane from *Cynanchum marnieranum* Rauh (Apocynaceae).

M. Tsoukalas, A. Urbain, A. Lobstein
62th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Guimaraes (**Portugal**), 31 août-4 sept 2014

Identification of phenanthrene derivatives in *Aerides rosea* (Orchidaceae) using on-line hyphenated systems.

V. Cakova, A. Urbain, C. Antheaume, N. Rimlinger, P. Wehrung, F. Bonté, A. Lobstein
62th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Guimaraes (**Portugal**), 31 août-4 sept 2014

Arundiquinone, a new phenanthroquinone identified in *Arundina graminifolia* (Orchidaceae) by on-line HPLC-DAD-MS-SPE-UV/NMR hyphenated technique.

F. Auberon, C. Antheaume, B. Schaeffer, V. Cakova, F. Bonté, A. Lobstein
30th International Symposium on Chromatography, Communication Separation Science for the future,
Salzburg (**Autriche**), 14-18 sept 2014

The effect of natural compounds and their synthetic derivatives on apoptosis of THP-1 cells.
D. Karas, V. Kren, K. Valentova, A. Lobstein, CD. Muller, J. Ulrichova
XXIV. Biochemical congress of Czech and Slovak Biochemical society, Bratislava (**Slovaquie**), sept
2014

A call for a new approach against a neglected parasitic disease: the AmazInG project, a holistic view
on traditional Amazonian antileishmanial remedy.
G. Odonne, E. Bourreau, C. Vonthron, F. Nardella, V. Eparvier, C. Makerri, A. Jahn-Oyac, E. Deharo,
G. Bourdy, D. Stien, E. Houël
14th International Congress of the Society of Ethnopharmacology (14th ISE), Puerto Varas (**Chili**),
23-26 sept, 2014

Substituted flavones: a promising scaffold in the fight against malaria.
F. Nardella, V. Collot, S. Stiebing, M. Kaiser, M. Schmitt, E. Candolfi, C. Vonthron-Sénécheau
Malaria Journal 2014, 13(Suppl 1), P64

Takamalaïmé (*Psidium acutangulum* ex. DC): understanding the use of an antimalarial traditional
remedy from French Guiana.
E. Houël, M. Fleury, V. Jullian, C. Vonthron-Sénécheau, F. Nardella, P. Villa, G. Odonne, V.
Eparvier, E. Deharo, D. Stien
Planta Medica 2014, 80, 797-797

4. Communications avec actes dans un congrès national

Synthetic analogs of marine alkaloid clathrodin induce apoptosis in different human cancer (BxPC-3,
THP-1) and cancer stem cell lines (NTERA-2, AsPC-1)
S. Vrbek, D. Nabergoj, N. Zidar, T. Tomašić, L. Peterlin Mašič, D. Kikelj and C. D. Muller
Colloque sur les Molécules et Ingrédients Santé MIS 2014, **Quimper**, 21-24 mai 2014

5. Brevets

/

6. Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international

Capacité d'adaptation des orchidées à différents biotopes : exemple de *Vanda coerulea*
V. Cakova, P. Wehrung, F. Bonté, A. Lobstein
16^e colloque de la Société Française d'Orchidophilie, Blois, 1-2 mars 2014

Protection d'une orchidée tropicale, *Vanda coerulea*, dans son milieu naturel : impact sur la protection
locale de la biodiversité.
F.Gérard, M. Margraf, V. Cakova, F. Bonté, A. Lobstein
16^e colloque de la Société Française d'Orchidophilie, Blois, 1-2 mars 2014

Clinical Aromatherapy: overview of some experiences in Europe.

A. Lobstein, F. Berlie
Botanica 2014, Dublin (Irlande), 5-7 sept 2014

Proanthocyanidines extracted from berries induce apoptosis by activation of caspase-8 in human colon cancer cell lines.

C. Minker, L. Duban, A. Lobstein, CD Muller

5th International symposium on Health Molecules & Ingredients, Quimper, 21-24 mai 2014

Cytomic Screening for the Discovery of New Anticancer Natural Molecule from Extracts of Marine Origins,

CD. Muller,

CMCB-2014, Dalian, Chine, 25-29 avril 2014

Scramblase, a new therapeutic target to induce apoptosis in cancer stem cells,

S. Vrbek, D. Nabergoj, N. Zidar, T. Tomašić, L. Peterlin Mašič, D. Kikelj, CD. Muller

COST CM1106, Budapest, Hongrie, 27-28 mai 2014

MR70: a drug candidate to treat malaria.

F. Nardella, V. Collot, S. Stiebing, M. Kaiser, M. Sshmitt, E. Candolfi, C. Vonthron-Sénécheau

Medalis public scientific meeting 2014 "Drug development in an academic environment", College

Doctoral Européen, Strasbourg, 9 décembre 2014

V. ACTIVITES PEDAGOGIQUES - DIFFUSION

1. Séminaires aux Universités et grand public

A. Lobstein

L'aromathérapie : quelle place en milieu hospitalier ?

Cycle d'information sur les Thérapies Complémentaires, Faculté de Médecine, Strasbourg, 6 février 2014

Initiation à l'Aromathérapie médicale

Clinique de la Toussaint, Unités de services palliatifs du Groupe St Vincent, Strasbourg, 13 nov 2014

CD. Muller

Final screening results of cytomic screening in the Marex project.

University of Ege, Izmir, Turquie 26-28 Mai 2014

Principes fondamentaux de la cytométrie, couplage Image et Flux.

Journées de formation pratiques en cytométrie, AFC, Saint Malo, 6-7 Mai 2014

Cytomics for drug discovery

Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovénie, 18 Juin 2014

Cytomic screening with natural product

General Hospital (AKH) University of Vienna, Autriche, 4 Juin 2014

Cytomic analysis of Hepatotoxicity and in Biotherapy Assessment

ESCCA 2nd International Summer School on Cytometry (ISSC) Valencia, Espagne, 15-16 Juillet 2014

C. Vonthron-Sénécheau

Ethnopharmacologie : Stratégie de découverte de nouvelles molécules bioactives ?

2^{ème} rencontre de la Société des Amis du Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie, UFR Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen Basse-Normandie, 20 octobre 2014

2. Formation permanente

A. Lobstein

Aromathérapie pratique : bénéfices et risques des huiles essentielles en libéral, officine et hospitalier
Service de formation continue de l'Université de Strasbourg, 30 Juin – 4 Juillet 2014

DU d'Aromathérapie clinique

Service de formation continue de l'Université de Strasbourg, > Sept 2014

CD. Muller

La cytométrie en bactériologie

Master Sciences analytiques, Chimie, Environnement, Biologie (MASTER SACEB)

Université de Strasbourg 17-21 mars 2014

Cytométrie capillaire microvolume

3ème année diplôme TIC-santé (<http://www.telecom-sante.fr/>)

Parcours Thérapeutiques Innovantes Telecom Physique, Strasbourg

3. Organisation de congrès

A. Lobstein

Comité d'organisation de la 1^e rencontre « Huiles essentielles et innovations cliniques en milieu hospitalier », Lyon, 20 Nov 2014

C. Vonthron-Sénécheau

Comités scientifique et d'organisation des Journées Scientifiques du Campus Illkirch, ESBS-Pôle API, Parc d'Innovation Illkirch, 07-08 avril 2014

4. Thèses de doctorat

Participation au jury, en tant que rapporteur externe

A. Lobstein

- Ludivine RIFFAULT
« Etude phytochimique de la variété de rose 'Jardin de Granville' : de la caractérisation variétale à la caractérisation moléculaire »

Doctorat de Chimie analytique-Phytochimie de l'Université d'Orléans, dirigé par le Pr Claire ELFAKIR (12 Déc 2014)

- Manon LUIGI
« Etude de l'activité antimutagène de l'*Harpagophytum procumbens* et de l'harpagoside. Généralisation aux plantes anti-inflammatoires »
Doctorat en Environnement et Santé de l'Université de Marseille, co-dirigé par le Pr Evelyne OLLIVIER et Dr Alain BOTTA (16 Déc 2014)

C. Vonthron-Sénécheau

- Paloma MARIN VIVANCO
« Sintesis de isoquinoleinas Dopaminérgicas y de Indenopiridinas Melatoninérgicas »
Doctorat de l'Université de Valencia, Espagne, dirigé par le Pr D. Cortes (11 avril 2014)

5. Direction de thèses d'exercice

A. Lobstein

- Ouafae SALEM (6 Juin 2014)
« Bilan des connaissances scientifiques sur l'Arganier (*Argania spinosa* (L.) Skells, Sapotaceae : aspects botanique, chimique et pharmacologique.»
- Julie HEIMENDINGER (18 Juin 2014)
« La ciguatara aux Antilles françaises.»
- Julie SOUDRAIN (2 Juillet 2014)
« Pratique de l'aromathérapie dans un établissement de santé : exemples de cas cliniques.»
- Marilyne THIRION (24 Novembre 2014)
« Enrouement et aphonie : apport de l'Homéopathie. Enquête auprès de choristes.»
Prix de thèse Boiron 2014

VI ACTIVITES PARTICULIERES

C. Vonthron

Comité français de la Pharmacopée « Plantes médicinales et huiles essentielles »
Agence Nationale de Sécurité du Médicament

C.D. Muller

Expert à l'ONICYT-PCI: International Networking between Research Centres Call for Proposals,
Government of Chile (2014)

TOULOUSE

Responsable : Professeur Nicolas FABRE

**COMPOSITION DU SERVICE DE PHARMACOGNOSIE-BOTANIQUE-
MYCOLOGIE 2014**

Depuis septembre 2014 les services de Pharmacognosie et Botanique-Mycologie ont fusionné.

Enseignants-Chercheurs

FABRE Nicolas, *Professeur* nicolas.fabre@univ-tlse3.fr
HA Thi Bang Tam, *Maître de Conférences (retraite le 31/8/14)* thi.ha-dang@univ-tlse3.fr
LE LAMER Anne-Cécile, *Maître de Conférences* anne-cecile.le-lamer@univ-tlse3.fr
MARTI Guillaume (depuis le 1/09/2014), *Maître de Conférences*
guillaume.marti@univ-tlse3.fr
PERE Daniel, *Maître de Conférences* daniel.pere@univ-tlse3.fr
VANSTEELANDT Marieke, *Maître de Conférences* marieke.vansteelandt@univ-tlse3.fr
CHAVANT Louis, *Professeur Émérite*
FOURASTÉ Isabelle, *Professeur Émérite* isabelle.fouraste@univ-tlse3.fr
MOULIS Claude, *Professeur Émérite* claudemoulis@univ-tlse3.fr
GIRARDI Cynthia, *Attaché temporaire d'enseignement et de recherche*
cynthia.girardi@univ-tlse3.fr
POINSO Alix, *Doctorant contractuel chargé d'enseignement*
alix.poinso@univ-tlse3.fr

Personnel technique

Néant

Personnel administratif sous contrat

CRISTOFOLI Valérie valerie.cristofoli@univ-tlse3.fr

Post-doctorant

KOZACHOK Solomiia (14 mois, depuis le 01/10/2014) Etude de *Herniaria glabra* L. et *Herniaria polygama* J. Gay, deux plantes d'origine ukrainienne : analyse phytochimique et diversité fongique associée

Doctorants

GIRARDI Cynthia, 4^{ème} année

Contrat Doctoral MESR et monitorat en Pharmacognosie
(Codirection: FABRE N et JULLIAN V.)

LE Hong Luyen, 4^{ème} année

Bourse Université Sciences et Techniques de Hanoï (Vietnam)
(Codirection: FABRE N et JULLIAN V.) Thèse soutenue le 19/12/2014

RACHID Chawech, 3^{ème} année, Thèse en cotutelle UPS/Université de Sfax.

Programme Hubert Curien Franco/Tunisien UTIQUE.
(Dir France : N FABRE, Dir Tunisie : R JARRAYA)

M2

CASTAGNE Eliza, Etude de la diversité des micromycètes endophytes cultivables de plantes péruviennes médicinales (Encadrement : FABRE N., VANSTEELANDT M.)

M1

BASTIDE Sarah (6 mois) : analyse phytochimique et activité anthelminthique de différents extraits de sainfoin sur *Haemonchus contortus*. M1 BBT (UPS): Biochimie & Bio ingénierie – option Biotechnologies végétales

GAYRAUD Doris (1 mois) : Valorisation de métabolites secondaires produits par des micromycètes endophytes. M1 Biochimie et Biotechnologies (UPS)

LAURENT Julia (1 mois) : Analyse et recherche de molécules bioactives synthétisées par des micromycètes endophytes de plantes médicinales. M1 Biochimie et Biotechnologies (UPS)

Formation doctorale :

Ecole doctorale Sciences de la Matière (Eric Benoist, UPS, Toulouse III)

THÈME DE RECHERCHE

Depuis 2003, les travaux de Recherche sont regroupés au sein de l'UMR 152 (IRD/UPS) « Pharmacochimie et Pharmacologie pour le Développement - *PHARMA DEV*). L'équipe Pharmacognosie, Ethnopharmacologie et Pathologies au Sud (PEPS) a pour objectif premier l'isolement de molécules naturelles, de préférence de structures nouvelles, susceptibles de posséder une activité biologique et plus précisément antiparasitaires (paludisme, leishmanioses, helminthiases) et/ou anticancéreuses. Depuis peu, l'équipe s'est orientée vers de nouvelles sources de chimiodiversité à savoir l'étude de champignons macromycètes ainsi que dans la culture de champignons endophytes de plantes péruviennes à propriétés antipaludiques.

Site internet: <http://www.pharmadev.ird.fr/>

Mots-clés :

- Substances naturelles
- Paludisme, leishmaniose, anthelminthiques, vers gastrointestinaux
- Couplages LC-MS

COLLABORATIONS

* MADAGASCAR

Accord de coopération interuniversitaire depuis 2005 avec les Universités de Madagascar et l'Université Paul-Sabatier (Toulouse III) et renouvelé en décembre 2008.

* CAMEROUN

Mission d'enseignement (25 avril - 10 mai 2014) pour les étudiants en Pharmacie de l'Université des Montagnes de Bangangté (Cameroun) 3^{ème} année (40 heures de cours) et 5^{ème} année industrie (12 heures).

* TUNISIE

Programme Hubert Curien (UTIQUE). Accueil de doctorants de l'Université de Sfax (N. FABRE), 2 étudiants x 2 mois pour purifications finales et analyse structurale. Co-tutelle de thèse en cours

* TOULOUSE

Laboratoire de Chimie Agroindustrielle, LCA, UMR 1010 INRA – INPT/ENSIACET. Dr Thierry Talou. Champignons macromycètes à propriétés biologiques.

Inserm U1043, CNRS U5282, Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan (CPTP), Université de Toulouse UPS, Toulouse, France. claire.racaud@inserm.fr Claire Racaud-Sultan. Collaboration PHC Utique : cellules souches intestinales et précancérisation.

Ecole Nationale Vétérinaire. UMR INRA 1225 Interactions hôtes pathogènes. Dr Hervé Hoste. Programme européen EMIDA-ERA net (Emerging and Major Infectious Diseases of livestock). Fourages anthelminthiques.

Laboratoire Evolution et Diversité Biologique, EDB, UMR 5174 (UPS, CNRS, ENFA). Dr Patricia Jargeat. Etude de la diversité microbienne associée aux plantes médicinales.

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Publications dans des revues scientifiques de diffusion internationale

CABANILLAS B.J., LE LAMER A.C., OLAGNIER D., CASTILLO D., AREVALO J., VALADEAU C., COSTE A., PIPY B., BOURDY G., SAUVAIN M., FABRE N. (2014) Leishmanicidal compounds and potent PPAR γ activators from *Renealmia thyrsoidea* (Ruiz & Pav.) Poepp. & Endl., *J Ethnopharmacol.*, 18;157:149-55. I.F. = 2.939

LE LAMER A.C., AUTHIER H., ROUAUD I., COSTE A., BOUSTIE J., PIPY B., GOUAULT N. (2014) Protolichesterinic acid derivatives: α -methylene- γ -lactones as potent dual activators of PPAR γ and Nrf2 transcriptional factors, *Bioorg Med Chem Lett.* 24(16):3819-22. I.F. = 2.331

OVERY D.P., BERRUE F., CORREA H., HANIF N., HAY K., LANTEIGNE M., McQUILLIAN K., DUFFY S., BOLAND P., JAGANNATHAN R., CARR G.S., VANSTEELANDT M., KERR R.G. (2014) Sea foam as a source of fungal inoculum for the isolation of biologically active natural products, *Mycology: an international journal on fungal biology*, 5:130-144.

BLANCHET E., VANSTEELANDT M., LE BOT R., EGOROV M., GUITTON Y., POUCHUS Y.F., GROVEL O. (2014) Synthesis and antiproliferative activity of ligerin and new fumagillin analogs against osteosarcoma, *Eur J Med Chem.* 79:244-50
I.F. = 3.432

MARTI G., SCHNEE S., ANDREY Y., SIMOES-PIRES C., CARRUPT P.A., WOLFENDER J.L., GINDRO K. (2014) Study of leaf metabolome modifications induced by UV-C radiations in representative *Vitis*, *Cissus* and *Cannabis* species by LC-MS based metabolomics and antioxidant assays, *Molecules*, 19(9):14004-21. I.F. = 2.095

FOURASTE I., BRUNO D. (2014) Markers to ensure consistent quality of homeopathic products in Europe, *Pharmeuropa*, Readers' tribune, Nov. 2014

Conférence sur invitation

FOURASTE I., ARGOU J.C., ROUX L. - Café des Sciences : Médicaments vrais ou faux amis ? Cas des médicaments alternatifs, Avignon, 26 février 2014.

VANSTEELANDT M.

Les endophytes, une nouvelle source de métabolites secondaires.
Association Mycologique de Toulouse – 12 mai 2014

Manifestations scientifiques

LE LAMER A.C., VANSTEELANDT M.

Participation à l'encadrement de l'exposition Mycologique organisée par l'Association Mycologique de Toulouse
Exposition Champignons 15, 16 et 17 novembre 2014

FOURASTE I., POINSO A.

De la connaissance des plantes à la science des drogues : le point de vue du pharmacien.
Jardin du Muséum d'Histoire Naturelle de Toulouse - Kiosque - Journée sciences sur les plantes médicinales - n°16 - 7 septembre 2014

CHAWECH R., NJEH F., FABRE N., DAMAK M., AYADI A., HAMMAMI H., MEZGHANI-JARRAYA, R.

Molluscicidal activity of *Citrullus colocynthis* leaf extract and its main triterpenes against *Galba truncatula*.

Congrès de l'Association Tunisienne de Physiologie et de Protection et de Bio-surveillance de l'Environnement. 15-18 décembre 2014, Sousse, Tunisie.

VANSTEELANDT M., HADDAD M., PALOQUE L., JARGEAT P., FABRE N.
Les endophytes, source cachée de métabolites secondaires bioactifs.
24^{èmes} Journées scientifiques de STOLON – Limoges – 27 au 29 août 2014

Thèses

• Thèses pour le diplôme d'état de docteur de l'Université de Toulouse

LE Luyen Hong - Développement et validation de deux méthodes de quantification de la Simalikalactone E, un quassinolide isolé de *Quassia amara* (Simaroubaceae) et leurs applications - soutenue le 19 décembre 2014 - (Codirection : JULLIAN V et FABRE N.)

ZHAO Tianming - Caractérisations chimiques et biologiques d'extraits de plantes aromatiques et médicinales oubliées ou sous-utilisées de Midi-Pyrénées (France) et de Chongqing (Chine) - soutenue le 12 mai 2014 (Président : FOURASTE I.)

• Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Pharmacie

LAFFARGUE Coralie - Intérêt des probiotiques dans la prévention de pathologies et conseils en officine - soutenue le 21 janvier 2015 - (Président : FABRE N.), 2015/TOU3/2008.

HAUTBOIS Anne-Laure - Le neuromarketing peut-il s'appliquer en santé publique ? - soutenue le 11 décembre 2014 - (Directeur de thèse : HA T.B.T.), 2014/TOU3/2066

ANDRIEU Bastien - *Saussurea lappa* CB Clarke (Asteraceae) - soutenue le 1^{er} décembre 2014 - (Directeur de thèse : HA T.B.T., Président : FABRE N.), 2014/TOU3/

HOARAU Stéphanie - Causes et conséquences de la substitution d'*Eleutherococcus senticosus* par *Periploca sepium* - soutenue le 15 septembre 2014 - (Directeur de thèse : HA T.B.T.), 2014/TOU3/2066

BURDIN Lucie - Oligothérapie et personne âgée : intérêt du chrome, du sélénium, du zinc et du cuivre ? - soutenue le 18 avril 2014 - (Directeur de thèse : LE LAMER A.C.), 2014/TOU3/2022

FONADE Marie - Place de l'homéopathie et de la phytothérapie dans la prise en charge du cancer du poumon - soutenue le 17 avril 2014 - (Directeur de thèse : LE LAMER A.C.), 2014/TOU3/2024

DELANOË Sophie - Intoxication des animaux de compagnie par les plantes d'appartement - soutenue le 4 avril 2014 - (Directeur de thèse : HA T.B.T.), 2014/TOU3/2014

• **Thèses pour le diplôme d'état de docteur vétérinaire**

VIGREUX Aurelie – Mise au point bibliographique sur le comportement alimentaire du cheval - soutenue le 5 décembre 2014 - (Président : MOULIS C.) 2014/TOU3/4082

PIACENZA Tony – Etude expérimentale sur la relation entre latéralité motrice et la personnalité, chez le chien – soutenue le 5 décembre 2014 - (Président : MOULIS C.) 2014/TOU3/4094

DE ZAN Guillaume - Développement d'un logiciel de calcul de rations pour les carnivores domestiques à destination des vétérinaires praticiens - soutenue le 10 juin 2014 – (Président : MOULIS C.) 2014/TOU3/4030

LEHOËRFF Edwina - La cataracte juvénile d'origine nutritionnelle chez les carnivores sauvages élevés par l'homme - soutenue le 10 juin 2014 - (Président : MOULIS C.), 2014/TOU3/4025

TOURS



Laboratoire de Pharmacognosie

Equipe Recherche et Innovations en Chimie Médicinale (RICM),

UMR INRA 1282 Infectiologie et Santé Publique (ISP)

L'équipe Recherche et Innovation en Chimie Médicinale (RICM) est la seule équipe de chimistes présente dans l'UMR Infectiologie et Santé Publique, créée en janvier 2012. L'équipe RICM apparait en transversalité au sein de l'unité, avec comme objectif de créer des interactions avec les trois pôles de bactériologie, virologie et parasitologie ; ceci dans le cadre du développement de nouveaux agents anti-infectieux d'origine synthétique ou issus de ressources naturelles.

Au sein de RICM, trois laboratoires coexistent : le laboratoire de chimie organique de la faculté des Sciences et Techniques ; le laboratoire de chimie thérapeutique et le laboratoire de pharmacognosie de la faculté de Pharmacie.

Composition du Laboratoire

✓ Enseignants-Chercheurs

C. GUEIFFIER, Professeur

L. BOUDESOCQUE-DELAYE, Maître de Conférences

✓ Personnel technique

J. DOLLET, Adjoint technique

I. THERY-KONE, Adjoint technique

J. DORAT, Ingénieur d'étude

✓ Doctorant

A. ALAMIN, co-tutelle Université de El Gezira, Soudan

Thématiques de recherche

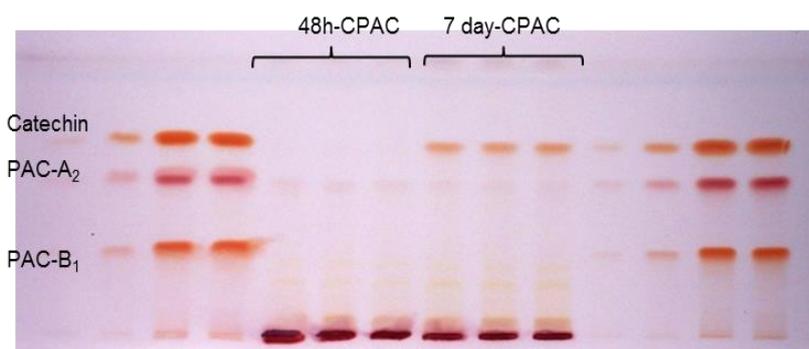
Les thématiques de recherche de l'équipe sont structurées autour du développement de nouveaux outils chromatographiques pour l'analyse et la purification. Trois axes principaux sont développés :

Axe 1 : Extraction et caractérisation de polyphénols de la Canneberge et de la Vigne

La canneberge, ou cranberry, *Vaccinium macrocarpon Ait.* est un fruit rouge particulièrement riche en polyphénols. Les extraits de cranberry se composent de mélanges complexes de sucres, flavonoïdes, pigments anthocyaniques, tanins de taille variée. Plusieurs équipes ont démontré une activité anti-adhérence bactérienne et anti-biofilm de jus, extraits ou marc de cranberry, avec un champ d'action vaste allant des infections urinaires, aux actifs cosmétiques en passant par les pathologies de la sphère buccale.

Cet axe de recherche est double : le développement de méthodes d'analyses rapides d'extraits et d'ingrédients par HPTLC pour le contrôle de produits commerciaux ; le fractionnement bio-guidé de jus de cranberry à visée anti-biofilm et cicatrisation.

Concernant le volet analytique, nous avons abouti au développement d'une méthode rapide de dosage de 3 marqueurs de qualité au sein d'extraits de cranberry, utilisant l'HPTLC-densitométrie (*Food Chem*, 2013). Cette méthode vient en complément de l'unique méthode de référence utilisée pour le dosage d'ingrédients à base de cranberry : méthode BL-DMAC. Cette méthode DMAC est un dosage global non spécifique des polyphénols bioactifs du cranberry. De nombreux biais sont reconnus, comme la possible falsification par d'autres extraits riches en polyphénols non actifs, ou la présence d'extraits dégradés riches en monomères inactifs. Ces biais sont éliminés en associant au dosage global, notre dosage par HPTLC-densitométrie. La densitométrie permet de transformer les spots présents sur les plaques en véritables chromatogrammes, autorisant la réalisation de dosage *via* des gammes d'étalonnage.



Plaque HPTLC d'expertise d'extraits de cranberry obtenus après 48 h et 7 jours de macération

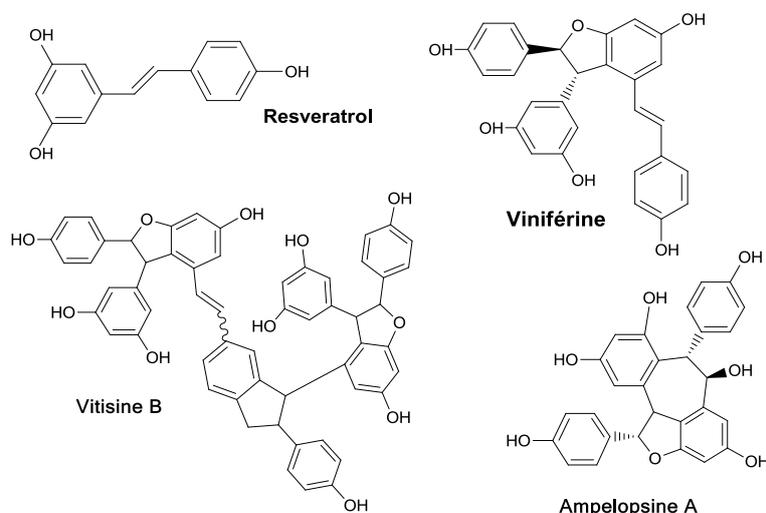
Cette méthode a été optimisée et appliquée à des jus modifiés par technologies membranaires (*J Agric Food Chem*, 2015). Nous sommes actuellement en cours d'étude d'un panel de produits commerciaux à base de cranberry pour analyser la qualité de leurs ingrédients et établir un profil chromatographique type, pour détecter les adultérations.

Ces développements analytiques ont également débouché sur la réalisation d'expertises pour des sociétés privées. J'ai réalisé, pour différentes sociétés, l'expertise de la qualité d'ingrédients pour le dépôt de dossiers réglementaire et la mise sur le marché de nouveaux produits commerciaux.

Nous avons également développé une stratégie originale de fractionnement des jus de cranberry utilisant des résines et la CPC, pour l'obtention de fractions qui sont ensuite évaluées par 2 équipes partenaires à l'université de Poitiers. Les premiers résultats obtenus sur les biofilms de *Candida* ont montré une activité prometteuse des fractions enrichies en polyphénols (*Patho. Diseases*, 2014).

A partir des fractions ayant montré, la plus grande efficacité vis-à-vis de *Candida*, nous avons réalisé une étape supplémentaire de fractionnement, mettant en jeu la CPC pour 2 d'entre elles. Nos travaux ont en effet permis le développement de systèmes de solvants adaptés à la purification de polyphénols oligomériques. Les nouvelles fractions chimiquement simplifiées sont actuellement en cours de test dans le cadre du projet ARC Tours-Poitiers. Ces mêmes fractions ont également été évaluées comme potentialisateurs de la cicatrisation de plaies infectées. Là encore les fractions contenant les polyphénols, notamment de haut poids moléculaire, se sont avérées les plus prometteuses (Projet Cluster, 2013 ; Projet ARC Tours-Poitiers 2014).

Notre savoir-faire en CPC pour la purification de polyphénols, nous a amené à collaborer avec le Dr A Lanoue, dans le cadre du projet région ActiSarm. Nous avons ainsi réalisé la purification de stilbènes issus de sarments de vigne, fournis par le Vinipôle d'Amboise. Les stilbènes sont des polyphénols dotés d'activités biologique diverses, à l'image du chef de file le resveratrol. Dans le cadre de ce projet, nous avons développé une stratégie d'accès rapide à cinq stilbènes (resveratrol, ampelopsine A, hopéaphénol, viniferine et vitisine B), utilisés ensuite comme standards pour l'élucidation du profil métabolique des sarments.



Structure des stilbènes isolés des sarments

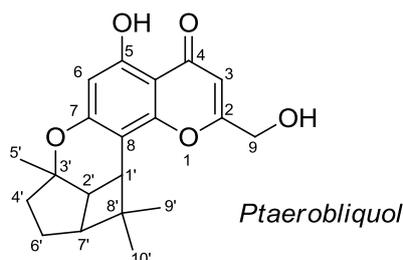
Cette stratégie repose sur un fractionnement par CPC en mode step-gradient suivie d'une seconde étape de purification par CPC ou par chromatographie planaire préparative selon les composés. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans *Journal of Natural Products* en 2014.

Axe 2 : Valorisation de plantes utilisées en médecine traditionnelle africaine

Les plantes constituent la source principale de traitement pour les populations africaines, en lien avec la médecine traditionnelle et les tradipraticiens. Nous nous intéressons à la valorisation de plantes

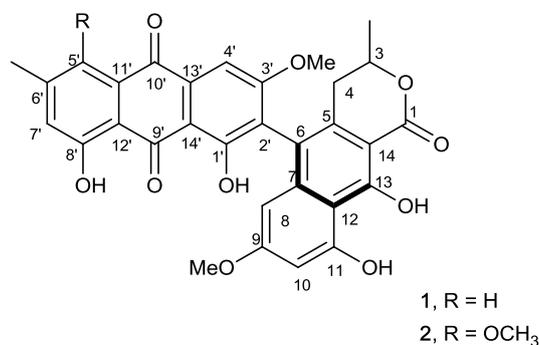
utilisées traditionnellement dans les pathologies infectieuses pour développer de nouveaux médicaments mais également pour valider scientifiquement les pratiques des tradipraticiens.

Nous avons étudié, dans le cadre de la thèse de doctorat de Daniel Agostinho, des plantes de la pharmacopée du Mozambique. Nous avons ainsi étudié la composition de *Ptaeroxylon obliquum*, utilisée en médecine traditionnelle comme anti parasitaire. Nous avons isolé un composé de structure originale de type méroterpénoïde, la ptaerobliquol, avec quatre coumarines et chromones connues (Phytochem Lett, 2013). L'ensemble des extraits et fractions ont été évalués comme antiparasitaire sur *Toxoplasma gondii*, sans montrer d'activité notable (Collaboration Dr F Debierre-Grockiego).



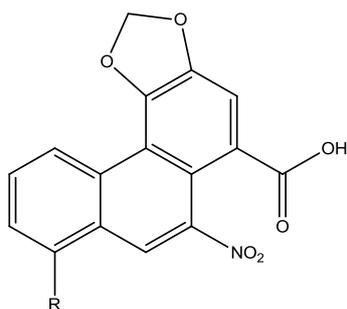
Structure du ptaerobliquol

La seconde plante étudiée est *Pyrenacantha kaurabassana*, utilisée comme remède anti VIH en Tanzanie. Nous avons isolé deux métabolites, dont nous avons élucidé la structure. Nos données ont permis la révision de structures publiées précédemment (*J Nat Prod* 2015). Nos composés ont également démontré un fort potentiel d'inhibition sur des souches cliniques de *Staphylococcus aureus* et *Helicobacter pylori* (Collaboration Dr C Bodet).



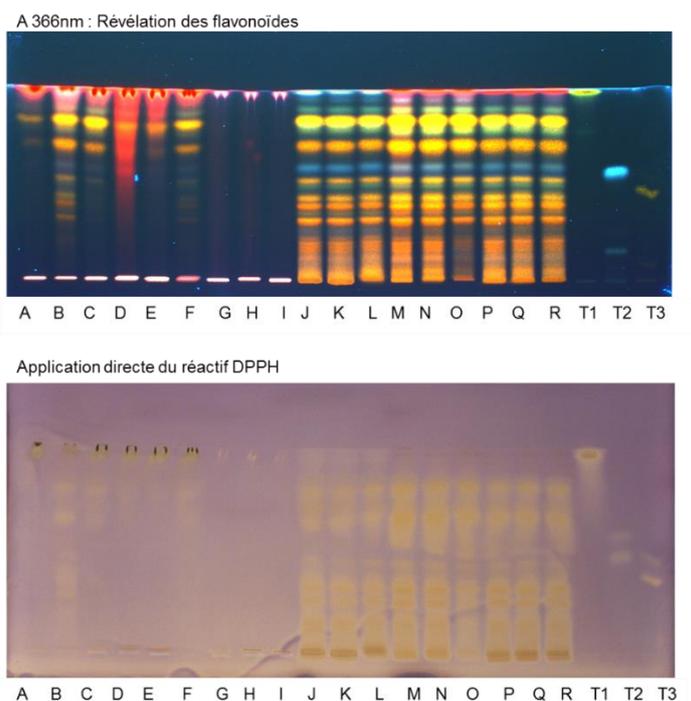
Structure des nouveaux métabolites isolés de P. kaurabassana

Nous nous sommes intéressés à la flore Soudanaise dans le cadre de la thèse d'Abdelgadir Alamin. Nous avons travaillé sur l'analyse phytochimique d'*Aristolochia bracteolata*, plante utilisée comme antiparasitaire au Soudan. Cette plante contient des acides aristolochiques, qui sont des composés néphrotoxiques mais également antimicrobiens. Les études sur le potentiel toxique et pharmacologique de ces acides aristolochiques se heurtent aux difficultés d'obtenir ces composés en quantités suffisantes. Dans le cadre de cette thèse, nous avons développé une stratégie originale d'accès aux acides aristolochiques en une seule étape, utilisant la CPC en mode échange d'ions.



Structure générale des acides aristolochiques

Une approche différente a été mise en œuvre dans le cadre du travail de doctorat de Kplolali Ahama, que nous avons accueillie pour de courts séjours. Son projet de thèse s'intéresse à la validation des pratiques des tradithérapeutes du Togo concernant une plante d'intérêt dermatologique : *Crataeva adansonii*. Dans ce cadre, nous avons étudié les profils métaboliques des feuilles de *C. adansonii*, récoltée sur différents lieux (villes, brousse), à différents stades de maturation (nouvelles, jeunes, mures), à différentes heures de la journée (5, 12, 17 et 22h). Nous avons utilisé l'HPTLC-densitométrie avec détection directe sur plaque pour identifier les marqueurs d'intérêt, ici antioxydants.



Photographies de plaque HPTLC pour détections de flavonoïdes d'intérêt (en haut), pour détection des métabolites antioxydants (en bas).

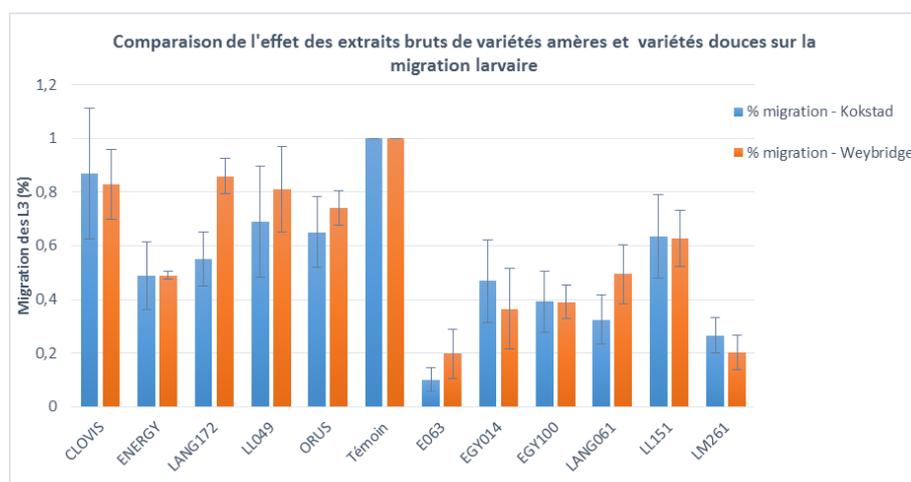
Il est apparu que les feuilles nouvelles, récoltées à 5 ou 22h en brousse présentent les taux de métabolites d'intérêt les plus élevés, ce qui vient confirmer les pratiques ancestrales. Les activités cicatricielles seront explorées lors du prochain séjour, en collaboration avec le Dr C Bodet (LITEC).

Axe 3 : 2. Etude du potentiel anthelminthique du lupin

Les strongles gastro-intestinaux représentent une contrainte majeure pour l'élevage de petits ruminants, aggravée par le changement climatique et l'émergence de populations parasitaires résistantes aux anthelminthiques. La réduction des intrants pharmacologiques est indispensable à la gestion durable des parasites. Cette diminution tient notamment à une meilleure spécificité des composés utilisés, ou à l'utilisation d'alicaments, c'est-à-dire de plantes nutritives aux vertus anthelminthiques.

Le lupin est un protéagineux utilisé en élevage pour ses qualités nutritives. Il contient également des alcaloïdes qui ciblent les récepteurs nicotiniques dont l'activation prolongée chez le parasite conduit à son élimination par l'hôte. Cet axe vise à étudier le potentiel anthelminthique du lupin, à établir le rôle des différents métabolites présents dans ces graines et à étudier les profils alcaloïdiques de différentes variétés douces et amères. Cet axe s'inscrit dans le projet Intérêt Régional Lupinema (2014).

Les résultats préliminaires obtenus lors du stage de master 1 d'Hélène Février, ont permis grâce à un premier criblage de macération et d'extraits sur la mobilité larvaire d'identifier une variété douce et une variété amère d'intérêt. Ces résultats confortent également l'hypothèse d'un rôle important des alcaloïdes. Ces travaux sont actuellement poursuivis par Ophélie Dubois, dans le cadre de son stage de Master 2. Un fractionnement des extraits est en cours pour identifier plus finement la ou les familles de métabolites impliquées dans l'activité anthelminthique.



Récapitulatif des effets anthelminthiques des extraits de différentes variétés de lupin sur 2 souches de parasite *H contortus*

L'établissement des profils métaboliques des variétés d'intérêt est en cours de réalisation. En parallèle, une méthode rapide de dosage des alcaloïdes par HPTLC-densitométrie est en cours de développement. En effet, les seules méthodes de dosage actuellement disponibles sont basées sur la chromatographie en phase gazeuse (CPG) couplée à la spectrométrie de masse. Cet équipement représente un coût important pour les producteurs de lupin, qui sont le plus souvent obligés de sous-traiter les analyses de leurs productions. Une méthode par HPTLC permettrait de diminuer significativement les coûts.

Collaborations

✓ Nationales

Equipe Isolement et Structure, Institut de Chimie Moléculaire de Reims UMR CNRS 7312, Université de Reims (Pr C Lavaud, Pr JH Renault, Dr JM Nuzillard)

Laboratoire Biomolécules et Biotechnologies Végétales EA 2106, Université de Tours, (Dr A Lanoue)

Laboratoire Ecologie et Biologie des Interactions (EBI, UMR CNRS 7267), en particulier l'équipe Microbiologie de l'Eau (MDE), de l'Université de Poitiers (Pr C Imbert, Dr M Girardot)

Laboratoire Inflammation Tissus Epithéliaux et Cytokine. LITEC EA 4331 (Dr C. Bodet)

Equipe Immunologie parasitaire, vaccinologie et biothérapie anti-infectieuse, UMR INRA 1282 ISP, Université de Tours (Dr F Debierre-Grockiego)

Equipe Multirésistance et pouvoir pathogène des nématodes, UMR INRA 1282 ISP, INRA Centre-Val de Loire (Dr C Neveu, Dr G Sallé)

Equipe Apicomplexes et immunité mucoale, UMR INRA 1282 ISP, INRA Centre-Val de Loire (Dr F Laurent)

✓ Internationales

Institut des Nutraceutiques et Aliments Fonctionnels (INAF), Université Laval Québec (Pr L. Bazinet)

Département de Chimie Organique, Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I, P.O. Box 812, Yaounde, Cameroun (Pr. D. Pegnyemb)

Laboratoire de Recherche en Pharmacognosie, Université de El Gezira, Soudan (Pr M Elhadi)

Laboratoire de Physiologie et Biotechnologies Végétales, Faculté des Sciences, Université de Lomé, Togo

Production scientifique

✓ Publications

L. Boudesocque-Delaye, D. Agostinho, C. Bodet, I. Thery-Koné, H. Allouchi, A. Gueiffier, J.M. Nuzillard, C. Enguehard-Gueiffier, *Antibacterial polyketide heterodimers from *Pyrenacantha kaurabassana**, J. Nat. Prod., **2015**, accepté DOI 10.1021/np5003252 (IF_{5 ans}= 3,404)

E. Rozoy, L. Boudesocque, L. Bazinet, *Deacidification of cranberry juice by electro dialysis with bipolar membranes*, J. Agric. Food Chem., **2015**, 63(2), 642-651 (IF_{5 ans}= 3,387)

E. Obando Montoya, C. Mélin, N. Blanc, A. Lanoue, E. Foureau, L. Boudesocque, G. Prie, A. Simkin, J. Crèche, L. Atehortúa, N. Giglioli-Guivarc'h, M. Clastre, V. Courdavault, N. Papon, *Disrupting the methionine biosynthetic pathway in *Candida guilliermondii*: characterization of the MET2 gene as counter-selectable marker*, Yeast, **2014**, 31, 243-251 (IF_{5 ans}= 2,050)

B. Houillé, N. Papon, L. Boudesocque, E. Bourdeaud, S. Besseau, V. Courdavault, C. Enguehard-Gueiffier, G. Delanoue, L. Guérin, J.-P. Bouchara, M. Clastre, N. Giglioli-Guivarc'h, J. Guillard, A. Lanoue, *Antifungal Activity of Resveratrol Derivatives against Candida Species*, J. Nat. Prod., **2014**, 77 (7), 1658-1662 (IF_{5 ans}= 3,404)

M. Girardot, A. Guerineau, L. Boudesocque, D. Costa, L. Bazinet, C. Enguehard-Gueiffier, C. Imbert *Promising results of cranberry in the prevention of oral Candida biofilms*, Pathogens and Disease, **2014**, 70, 432-439 (IF_{5 ans}= 2,575)

✓ Thèses soutenues

Daniel Agostinho, Investigation Phytochimique de plantes utilisées en médecine traditionnelle au Mozambique : *Ptaeroxylon obliquum* Radlk.; *Pyrenacantha kaurabassana* Baill.; *Monadenium lugardiae* N.EBr. Soutenue le 24 juin 2013

Enseignement

Socle commun de connaissances des études pharmaceutiques

2^{ème} Année

UE 2 Voies d'accès au médicament (7h CM, 12h TP)

UE libre : *Les alcaloïdes du quinquina* (4h CM, 2h ED, 20h TP)

3^{ème} Année

UE Pharmacognosie et toxicologie (10h CM)

UE libres :

De la Plante au médicament (12h CM, 2h ED, 12h TP)

Cannabis et Pavot : De l'addiction à la thérapeutique (6h CM, 4h ED, 16h TP)

Filière Spécialisée des études pharmaceutiques

Officine

4^{ème} Année Activités Spécialisés : Phytothérapie-Aromathérapie (16h CM, 4h ED)

Industrie

4^{ème} Année

UE Recherche et développement : *Extraction et procédés industriels* (3h CM)

UE libre : Conception d'un principe actif (8h CM, 2h ED, 16h TP)

Diplôme Universitaire créé en 2013-2014

Phytothérapie et Aromathérapie (Responsable C Gueiffier)

Licence Professionnelle Cosmétologie Industrielle

Matières premières (14 h CM)

Contrôles Physico-chimiques, production (6h TP)

Projets Tuteurés : extractions, contrôles...

VALENCIA

Departamento de Farmacología

Laboratorio de Farmacoquímica
Avda. Vicent Andrés Estellés s/n
46100 Burjassot, Valencia
Espagne

Prof. Diego M. Cortes Martínez

Tel : (34) 96 354 49 75

Fax: (34) 96 354 49 43

E-mail: dcortes@uv.es

www.farmacuquimicavalencia.es

Laboratoire de Pharmacochimie (2014)

Nom du Groupe: Synthèse et Isolement de Molécules Bioactives (SIMB)

Sujets de Recherche

- a) Synthèse d'Isoquinoléines et d' Indenopyridines dopaminergiques*
- b) Acétogénines antitumorales et insecticides naturels*
- c) Recherche industriel: Synthèse et isolement de nouvelles molécules bioactives*

Composition du Laboratoire

*** Professeurs-Chercheurs:**

- Diego CORTES: Catedrático
- M^a Jesús SANZ: Catedrática – Facultad de Medicina – Universidad de Valencia.

*** Chercheurs Postdoctorales:**

- Nuria CABEDO - Universidad Politécnica de Valencia
- Almudena BERMEJO - Centro de Citricultura y Producción Vegetal, Moncada, Valencia

*** Étudiants du Doctorat (Troisième Cycle):**

- Paloma MARÍN
- Javier PÁRRAGA
- Abraham GALÁN
- Marina MEIRELLES – Université Rio de Janeiro (Bresil)

*** Aide technique**

- Ángel SERRANO: décédé le 2 Mars 2014 – 49 ans

Projets de Recherche Financés par l'Etat

2011-2014

Estudio de los mecanismos moleculares y celulares en la disfunción endotelial asociada a enfermedades con inflamación sistémica que podrían inducir desórdenes cardiovasculares
Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF2011-23777)

Investigador Principal: **Prof. M^a Jesús Sanz**

Responsables Lab. Farmacoquímica: **Prof. Diego Cortes**

Publications

- # Moreno, L., Berenguer, I., Díaz, A., Marín, P., Párraga, J., Caignard, D. H., Figadère, B., Cabedo, N. y Cortes, D.
Synthesis of new melatoninergetic hexahydroindenopyridines
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2014**, *24*, 3534–3536.
- # Cortes, D., Moreno, L., Párraga, J., Galán, A. y Cabedo, N.
New Medicines inspired in Annonaceae
Revista Brasileira de Fruticultura **2014**, *36*, 22-31.
- # Párraga, J., Moreno, L., Díaz, A., El Aouad, N., Galán, A., Sanz, M. J., Caignard, D. H., Figadère, B., Cabedo, N. y Cortes, D.
Efficient synthesis of hexahydroindenopyridines and their potential as melatoninergetic ligands
European Journal of Medicinal Chemistry **2014**, *86*, 700-709.
- # Párraga, J., Galán, A., Sanz, M. J., Cabedo, N. y Cortes, D.
Synthesis of hexahydrocyclopenta[*ij*]isoquinolines as a new class of dopaminergic agents
European Journal of Medicinal Chemistry **2015**, *90*, 101-106.
- # Angelina, E., Andujar, S., Moreno, L., Garibotto, F., Párraga, J., Peruchena, N., Cabedo, N., Villecco, M., Cortes, D. y Enriz, R. D.
3-Chlorotyramine acting as ligand of the D₂ dopamine receptor. Molecular modelling, synthesis and D₂ receptor affinity.
Molecular Informatics **2015**, *34*, 28-43.

Communication

- # **Trisubstituted Tetrahydroprotoberberines as D₂ Dopaminergic Ligands**
Párraga, J., Galán, A., Moreno, L., B., Cabedo, N. y Cortes, D.
4º Congreso de Estudiantes de Farmacia de la Universidad de Valencia, Abril 2014

Thèse d'Etat

- # **Paloma MARÍN**
 - *Síntesis de Isoquinoleínas Dopaminérgicas, y de Indenopiridinas Melatoninérgicas*
 - Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia. Abril 2014.
 - Calificación: Sobresaliente *cum laude*

Collaborations

- * **Departamento de Química, Universidad Nacional de San Luis (Argentina)**
 - Dr. Daniel ENRIZ y Dr. Fernando SUVIRE
 - Modélisation moléculaire
- * **IRCOF, U. de Rouen y Laboratoire de Pharmacognosie, U. Paris-XI (Francia)**
 - Dr. Xavier FRNACK y Dr. Bruno FIGADÈRE
 - Synthèse de molécules bioactives
- * **Laboratorio Fisiología y Química Vegetal, U. de Ciencias y Artes de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez (México)**
 - Dra. Alma Rosa GONZÁLEZ-ESQUINCA
 - Isolément de molécules bioactives
- * **Departamento de Q. Orgánica, Universidad Nacional de Tucumán (Argentina)**
 - Dra. Adriana NESKE y Dra. Alicia BARDON
 - Isolément de molécules bioactives
- * **CERMN, Université de Caen (Francia)**
 - Dr. Sylvain RAULT y Dra. Valérie COLLOT
 - Synthèse de molécules bioactives
- * **Departamento de Química, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia)**
 - Dr. Jairo SAEZ y Dr. Gabriel J. ARANGO
 - Isolément et synthèse de molécules bioactives