

RAPPORT D'ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE 2013

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 leafy plant, a cannabis leaf, a purple flower, a brown leaf, and a brown leaf.

<http://aferp.fr>

The chromatogram shows a series of peaks labeled B2a, B1a, A2a, B1b, A1a, A1b, B2b, and A2b. The x-axis represents time in minutes, ranging from 0 to 15.

SOMMAIRE

Angers	1
Besançon	7
Bruxelles	11
Clermont-Ferrand	13
Dijon	18
Gif-sur-Yvette.....	23
Liège	27
Lille.....	31
Limoges	40
Louvain	44
Lyon.....	46
Montpellier	53
Nancy.....	58
Nantes.....	63
Paris Descartes	69
Paris Sud.....	75
Poitier	84
Reims	89
Rennes	97
Rouen	103
Strasbourg	107
Toulouse	117
Tours	123
Valencia.....	129

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 2013/2014

Enseignants chercheurs

- 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'études : M.-C. Aumond, D. Bréard (1,2 ETP)
- 1 technicienne : P. Blanchard (0,2 ETP)
- 7 doctorants en 2014
- 8 étudiants 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 2013 ANGERS = 75)

La formation est en cours de masterisation (système LMD) depuis Septembre 2011.

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 2013-2014 (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 : 9 h CM ; 4 h ED ; M2 PSP CM : 5 h ; Master 2 Valorisation de la Pratique Officinale VPO : 4 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 2013 SOUS LA DIRECTION D'ENSEIGNANTS CHERCHEURS EN PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE OU MYCOLOGIE**

- Launay François. Amélioration de la dermatite atopique par l'éducation thérapeutique et par l'utilisation des thérapeutiques alternatives. Sous la direction de Derbré Séverine. Angers: Université Angers, 2013.
- Chabosseau Solène. Plantes médicinales et cancer du sein : état des lieux et recommandations sur leurs utilisations. Sous la direction de Derbré Séverine. Angers: Université Angers, 2013.
- Cailly Charlotte. Prise en charge à l'officine des douleurs articulaires chroniques par la phytothérapie. Sous la direction de Derbré Séverine. Angers: Université Angers, 2013.
- Le Roux Gaël. Intoxications aiguës aux phénéthylamines dans un contexte de toxicomanie. Etude rétrospective au centre antipoison d'Angers. Sous la co-direction d'Anne Landreau. Angers: Université Angers, 2013.
- Yvain Anne-Laure. Le pleurote en huître (*Pleurotus ostreatus*) : classification et caractéristiques, procédés de culture et applications, intérêt nutritionnel et médicinaux, risques liés à sa consommation. Sous la direction d'Anne Landreau. Angers: Université Angers, 2013.

▪ **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)

▪ THÈSES DE DOCTORAT SOUTENUES EN 2013

Luc Séro (22 février 2013) : « Elaboration de tests pour identifier des inhibiteurs de la formation des produits terminaux de la glycation (AGEs) - vers le criblage à haut-débit d'extraits végétaux »
Directeur Denis SERAPHIN.

Alexandre Budan (4 juillet 2013) : « Caractérisation phytochimique et activités biologiques d'extraits végétaux riches en saponines »
Directeur : David GUILLET

Cindy Verdu (11 juillet 2013) : « Cartographie génétique des composés phénoliques de la pomme »
Directeur : David GUILLET

▪ PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES PARUES EN 2013

1. Verdu, C. F.; Gatto, J.; Freuze, I.; Richomme, P.; Laurens, F.; Guilet, D., Comparison of two methods, UHPLC-UV and UHPLC-MS/MS, for the quantification of polyphenols in cider apple juices. *Molecules* **2013**, 18, (9), 10213-27.
2. Verdu, C. F.; Childebrand, N.; Marnet, N.; Lebail, G.; Dupuis, F.; Laurens, F.; Guilet, D.; Guyot, S., Polyphenol variability in the fruits and juices of a cider apple progeny. *J. Sci. Food Agric.* **2013**.
3. Sfeir, J.; Lefrançois, C.; Baudoux, D.; Derbré, S.; Licznar, P., In vitro antibacterial activity of essential oils against *Streptococcus pyogenes*. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2013**, Article ID 269161, 9.
4. Séro, L.; Sanguinet, L.; Derbré, S.; Boury, F.; Brotons, G.; Dabos-Seignon, S.; Richomme, P.; Séraphin, D., Fluorescent self-assembled monolayers of umbelliferone: a relationship between contact angle and fluorescence. *Langmuir* **2013**, 29, (33), 10423-10431.
5. Séro, L.; Sanguinet, L.; Blanchard, P.; Dang, B.; Morel, S.; Richomme, P.; Séraphin, D.; Derbré, S., Tuning a 96-well microtiter plate fluorescence-based assay to identify AGE inhibitors in crude plant extracts. *Molecules* **2013**, 18, (11), 14320-

14339.

6. Rakotomalala, G.; Agard, C.; Tonnerre, P.; Tesse, A.; Derbré, S.; Michalet, S.; Hamzaoui, J.; Rio, M.; Cario-Toumaniantz, C.; Richomme, P.; Charreau, B.; Loirand, G.; Pacaud, P., Extract from *Mimosa pigra* attenuates chronic experimental pulmonary hypertension. *J. Ethnopharmacol.* **2013**, 148, 106-116.
7. Morel, S.; Helesbeux, J.-J.; Séraphin, D.; Derbré, S.; Gatto, J.; Aumond, M.-C.; Abatuci, Y.; Grellier, P.; Beniddir, M. A.; Le Pape, P.; Pagniez, F.; Litaudon, M.; Landreau, A.; Richomme, P., Anti-AGEs and antiparasitic activity of an original prenylated isoflavonoid and flavanones isolated from *Derris ferruginea*. *Phytochem. Lett.* **2013**, 6, (3), 498-503.
8. Budan, A.; Tessier, N.; Saunier, M.; Gillmann, L.; Hamelin, J.; Chicoteau, P.; Richomme, P.; Guilet, D., Effect of several saponin containing plant extracts on rumen fermentation in vitro, *Tetrahymena pyriformis* and sheep erythrocytes. *J. Food Agric. Environ.* **2013**, 11, (2), 576-582.
9. Alomar, K.; Landreau, A.; Allain, M.; Bouet, G.; Larcher, G., Synthesis, structure and antifungal activity of thiophene-2,3-dicarboxaldehyde bis(thiosemicarbazone) and nickel(II), copper(II) and cadmium(II) complexes: Unsymmetrical coordination mode of nickel complex. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, 126, 76-83.
10. Lavaud, A.; Richomme, P.; Litaudon, M.; Andriantsitohaina, R.; Guilet, D., Antiangiogenic Tocotrienol Derivatives from *Garcinia amplexicaulis*. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, (12), 2246-2252.
11. Calmes, B.; Guillemette, T.; Teyssier, L.; Siegler, B.; Pigne, S.; Landreau, A.; Iacomini, B.; Lemoine, R.; Richomme, P.; Simoneau, P., Role of mannitol metabolism in the pathogenicity of the necrotrophic fungus *Alternaria brassicicola*. *Front. Plant Sci.* **2013**, 4.
12. Atanasov, A. G.; Blunder, M.; Fakhrudin, N.; Liu, X.; Noha, S. M.; Malainer, C.; Kramer, M. P.; Cocic, A.; Kunert, O.; Schinkovitz, A.; Heiss, E. H.; Schuster, D.; Dirsch, V. M.; Bauer, R., Polyacetylenes from *Notopterygium incisum*-New Selective Partial Agonists of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma. *Plos One* **2013**, 8, (4).

▪ BREVETS 2013/2014

Dias, M., Levillain E., Richomme P., Schinkovitz A., Seraphin D. New Use for a Compound as a Matrix in the Specific Detection, Identification and/or Quantification of Alkaloids by MALDI-TOF Mass Spectrometry. WO2013/011234.

Simoneau, P., Guillemette, T., Richomme, P., Helesbeux, J.-J. Potentiating agents for protecting plants from fungal infection. EP2687097 (2013)

Derbré, S., Morel, S., Richomme, P. et Touré, K. Extrait de *Garcinia kola*, utilisation pour son action anti-glycation. EP 13193929 (2014)

▪ **CONFERENCES INVITES/COMMUNICATIONS ORALES**

Richomme, P. *et al.*, 2013 : Phytochemistry., Kuban State Agrarian University Summer School, 1-5 juillet 2013, Krasnodar, Russie.

Richomme, P. *et al.*, 2013. New Uses for Old Natural Products : "Trends in Natural Products Research : a Young Scientists Meeting of PSE and ÖPhG", 21-25 juillet 2013, Obergurgl, Autriche.

Boisard, S. *et al.* 2013 Chemical composition and antioxidant activity of French BFA propolis extracts APIMONDIA XXXXIII International Apicultural Congress, 29 sept-04 oct 2013, Kiev, Ukraine

▪ **AUTRES PUBLICATIONS**

[1]. S. Derbré, M.-V. Leclerc, Prise en charge alternative des dyspepsies. *Actual. Pharm.* **2013**, 527, 52-55.

[2]. S. Derbré, M.-V. Leclerc, Thérapeutiques alternatives proposées aux seniors. *Actual. Pharm.* **2013**, 528, 44-49.

[3]. S. Derbré, P. Licznar-Fajardo, J. Sfeir, Intérêt des huiles essentielles dans les angines à *Streptococcus pyogenes*. *Actual. Pharm.* **2013**, 530, 46-50.

BESANÇON



19, rue Ambroise Paré – Bâtiment Socrate
25030 Besançon cedex

Equipe de recherche

Equipe "Fonctions et Dysfonctions Epithéliales"

Responsable : Pr. Alf Lamprecht

Equipe contractualisée, Equipe d'accueil EA 4267

Laboratoire

Pharmacognosie, Responsable : Pr. Françoise Bévalot

Composition du Laboratoire en 2013

Enseignants-chercheurs :

- Françoise Bévalot, Professeur (francoise.bevalot@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 61)
- Frédéric Muyard, Maître de Conférences, HDR (frederic.muyard@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 60)
- Corine Girard-Thernier, Maître de Conférences, HDR (corine.girard-thernier@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 59)
- Mélanie Bourjot, ATER (melanie.bourjot@univ-fcomte.fr / 03 81 6 55 37)

Personnel Technique :

- Stéphane Fimbel, adjoint technique contractuel du 1^{er} septembre 2012 au 31 août 2013
- Andy Zedet, Adjoint technique (andy.zedet@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 37) à partir de septembre 2013

Post-Doctorant :

- Sherif Elsayed du 1^{er} octobre 2013 au 28 février 2014.

Doctorant :

- Thanh-Nhat Pham (thanhata1@yahoo.com / 03 81 66 55 37) à partir d'octobre 2013

École Doctorale : ES = Environnements Santé, Bourgogne-Franche-Comté

Crédits : Université, Région, Ministère

Activité Scientifique :

1. Thèmes de recherche

◆ Etude de plantes médicinales à visée cardiovasculaire: Validation de l'utilisation traditionnelle, identification des composés actifs et étude toxicologique au niveau hépatique (dont interactions médicamenteuses)

Des études sont menées afin d'étudier les effets vasculaires de différents extraits de plantes traditionnellement utilisées pour traiter l'hypertension artérielle, *in vitro* et *in vivo*, en conditions normales et pathologiques, ainsi que les mécanismes impliqués, et afin de mettre en évidence par fractionnement bioguidé les molécules responsables de l'activité :

- dans le cadre d'une collaboration avec l'université de Yaoundé 1 (Cameroun)

Plantes étudiées : *Terminalia superba* (Combretaceae) / *Pycnanthus angolensis* (Myristicaceae) / *Lophira lanceolata* (Ochnaceae)

- dans le cadre d'une collaboration avec l'Université de Iasi (Roumanie).

Plantes étudiées : *Heracleum sphondylium* (Apiaceae) / *Cedrus brevifolia* et *Pinus brutia* (Pinaceae)

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

Au sein de notre équipe, il a été montré que la dysfonction endothéliale accompagnant l'hypertension artérielle essentielle impliquait une réduction de la production de monoxyde d'azote (NO) par compétition de substrat. Le NO est issu de la conversion de la L-arginine en L-citrulline par la NO synthase (NOS). La L-arginine est également le substrat de l'arginase qui hydrolyse l'arginine en ornithine et en urée et consomme donc de la L-arginine au détriment de la NO synthase. Un traitement chronique par un inhibiteur d'arginase, la N ω -Hydroxynor-L-arginine (nor-NOHA), prévient le développement de l'hypertension, diminue la pression artérielle et restaure la production de NO endothélial. L'inhibition de cette enzyme constitue donc une nouvelle voie potentielle pour le traitement de l'hypertension artérielle. Les inhibiteurs actuellement disponibles ne sont pas utilisables en clinique (coût élevé, manque de sélectivité, absence d'étude toxicologique). L'arginase étant présente chez les plantes, il existe aussi, chez ces plantes, des substances modulatrices de cette enzyme. Par conséquent, la matière végétale constitue une source privilégiée pour la recherche de nouvelles molécules à propriétés inhibitrices d'arginase. Le tournesol, *Helianthus annuus*, contiendrait un inhibiteur d'arginase dérivé de l'acide chlorogénique. Notre but est donc d'isoler, par le biais d'un fractionnement bioguidé, à partir de tourteaux de Tournesol (*Helianthus annuus*), et d'autres tourteaux (Chanvre, Cameline) des dérivés de l'acide chlorogénique, actifs sur l'arginase, ainsi que d'autres dérivés potentiellement actifs ; réaliser la synthèse et l'hémisynthèse de divers composés polyphénoliques, notamment dérivés de l'acide chlorogénique et du picéatannol, et évaluer l'activité inhibitrice d'arginase des différentes molécules ainsi obtenues.

L'exploitation de ce type de matière première peut également conduire à une valorisation de ces déchets de l'industrie oléifère.

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. P. Kerram)

Cameroun : Département de Biologie et Physiologie Animales (Pr. T. Dimo)
Département de Chimie Organique (Pr J. Mbafor)

Roumanie: Department of Biochemistry and c Department of Pharmacology
“Gr. T. Popa” University of Medicine and Pharmacy (Iași, Roumanie)
(Pr. R. Cuciureanu)

3. Production scientifique

Publications internationales

Senejoux F., Girard-Thernier C., Berthelot A., Bevalot F., Demougeot C. New insights in the mechanisms of the vasodilating effects of apocynin in rat thoracic aorta.

Fundamental & Clinical Pharmacology (2013) 27:262–270.

Senejoux F., Demougeot C., Karimov U., Muyard F., Kerrram P., Aisa H.-A., Girard-Thernier C. Chemical constituents from *Echinops integrifolius*.

Biochemical Systematics and Ecology (2013) 47:42-44.

Senejoux F., Demougeot C., Cuciureanu M., Cuciureanu R., Berthelot A., Bévalot F., Girard-Thernier C. Vasorelaxant effects and mechanism of action of *Heracleum sphondylium* L. (Apiaceae).

J. Ethnopharmacol. (2013) 147:536-537.

4. Activités pédagogiques : thèse de doctorat en pharmacie

Anne-Laure GUYOT

Les plantes allergisantes en France.

Thèse soutenue le 13 décembre 2013

Julie GIRARDOT

Etude d'une plante traditionnelle d'Asie du sud-est : *Senna siamea* (Fabaceae)

Thèse soutenue le 20 septembre 2013

Fanny DARCO

Les plantes dans les douleurs articulaires : phytothérapie occidentale et usage traditionnel en Nouvelle-Calédonie.

Thèse soutenue le 28 mai 2013

Bertrand HELETA

L'huile essentielle de Tea tree, *Melaleuca alternifolia* Cheel, (Myrtaceae) : synthèse des connaissances actuelles.

Thèse soutenue le 4 mars 2013

Emilie GIRARDIN

La maladie d'Alzheimer. Rappels sur la pathologie et les traitements actuels - Intérêt potentiel de plantes pour les perspectives de traitement.

Thèse soutenue le 4 mars 2013

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.ulb.ac.be/rech/inventaire/unites/ULB400.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 :**

- Odile TEXIER, Maître de Conférences, HDR, responsable du laboratoire, départ en retraite le 30/09/2013
- Catherine FELGINES, Maître de Conférences, HDR, responsable du laboratoire depuis le 01/10/2013
- François SENEJOUX, Maître de Conférences, depuis le 01/10/2013
- Caroline PEYRODE, Maître de Conférences (pour l'enseignement)

➤ **CHERCHEUR :**

- Didier FRAISSE, Assistant Ingénieur

➤ **ETUDIANTS STAGIAIRES :**

- Ahlem BOUSSENA : Doctorant
- Juliette CHOLET : Etudiante Master 2 Recherche
- Naamwin-So-Bawfu Romaric MEDA : Stage d'orientation professionnelle 6^{ème} année Pharmacie option Industrie

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 plantes endémiques ayant une activité potentielle anticancéreuse. Un fractionnement chimique des extraits est réalisé par une technique de bio-guidage (tests de cytotoxicité sur des cellules de cancer du sein MCF-7 et MDA-MB-231, en collaboration avec le Laboratoire des Sciences Végétales et Fongiques Pharmaceutiques, Université d'Auvergne). L'isolement, la purification et l'identification des substances actives sont ensuite effectués à partir des fractions d'intérêt. Nos premiers travaux ont porté sur les feuilles d'*Adenium obesum* (Forsk.) Roem. & Schult. (Apocynaceae).

D'autre part, nous avons orienté une partie de nos recherches 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 la consommation de sulfate de dextran sodique (DSS). L'impact des polyphénols est déterminé par l'étude des atteintes histologiques au niveau de la muqueuse colique et par l'analyse de différents marqueurs de l'inflammation et du stress oxydant et de leur expression génique.

Nos premiers travaux ont évalué 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 nous sommes également intéressés à l'étude de l'absorption intestinale et de 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, doctorant : A. Boussenna), nous nous intéressons actuellement à l'effet protecteur d'extraits de marc de raisin riches en polyphénols (anthocyanes, proanthocyanidines...) provenant de différents cépages sur le développement de l'inflammation colique. Parallèlement à l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire est effectuée l'analyse qualitative et quantitative des polyphénols présents dans ces extraits.

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
- Laboratoire de Mycologie et Biotechnologie Végétale, EA 3675, UFR Pharmacie, Université Victor Segalen Bordeaux 2 (Pr J.M. Mérillon)
- 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, 2013, acceptée pour publication.

Senejoux F., Demougeot C., Karimov U., Muyard F., Kerram P., Aisa H.A., Girard-Thernier C.

Chemical constituents from *Echinops integrifolius*.

Biochemical Systematics and Ecology, 2013, 47: 42-44.

Senejoux F., Demougeot C., Cuciureanu M., Miron A., Cuciureanu R., Berthelot A., Girard-Thernier C.

Vasorelaxant effects and mechanisms of action of *Heracleum sphondylium* L. (Apiaceae) in rat thoracic aorta.

Journal of Ethnopharmacology, 2013, 147: 536-539.

Senejoux F., Girard-Thernier C., Berthelot A., Bévalot F., Demougeot C.

New insights into the mechanisms of the vasorelaxant effects of apocynin in rat thoracic aorta.

Fundamental Clinical Pharmacology, 2013, 27: 262-270.

Senejoux F., Evanno L., Poupon E.

Biomimetic three-component assembly of the central core of halichonadins K and L.

European Journal of Organic Chemistry, 2013, 3: 453-455.

IV. COMMUNICATIONS

Boussenna A.

Effet des polyphénols du marc de raisin sur le développement de l'inflammation intestinale chez le rat.

Journées de l'Ecole Doctorale Sciences de la Vie Santé, Clermont-Ferrand, 16-17 mai 2013.

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

Preventive effect of grape pomace extracts on Dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis in rats.

6th International Conference on Polyphenols and Health, Buenos-Aires (Argentina), 16-19 octobre 2013.

(Prix du jeune chercheur)

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

Preventive effect of grape pomace extracts on Dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis in rats.

Journée Scientifique du CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, 28 novembre 2013.

V. THESES D'EXERCICE

VEIRIER Vanessa

« Le thé : entre boisson traditionnelle et plante médicinale. »

Soutenue le 25 mars 2013.

MEDA Naamwin-So Bawfu Romaric

« *Adenium obesum* (Forsk.) Roem. & Schult. : composition polyphénolique des feuilles et activité antioxydante. »

Soutenue le 23 juin 2013.

BIRER Caroline

« Métabolites secondaires des insectes : une nouvelle source d'inspiration pour la découverte de nouveaux médicaments ? Exemple des Formicidae. »

Soutenue le 3 octobre 2013.

CATHALAN Emilie

« La menthe poivrée : *Mentha x piperita* L. »

Soutenue le 7 novembre 2013.

BERNE Lise

« L'utilisation des pratiques non conventionnelles par les médecins et les pharmaciens dans le parcours de soins d'un patient cancéreux. »

Soutenue le 8 novembre 2013.

DIJON



Laboratoire de Pharmacognosie
EA 4267, FDE-UFC
Faculté de Pharmacie
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 2013

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. 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 2013.

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 immunomodulatrices sur cellules Jurkat T, cytotoxiques sur cellules cancéreuses coliques humaines HT 29 et HCT 116 sont les principaux domaines d'activité étudiés en collaboration avec la société Oncodesign (Dijon). Récemment une collaboration avec la société COHIRO a été initiée dans le but de tester les composés sur d'autres cellules tumorales SW480, DU 145, ETC6, et des cardiomyoblastes de souris H9c2.

L'étude d'espèces de la famille des Pittosporaceae, Caryophyllaceae (Thèse M. Manase), Sapindaceae (thèse E. Galarraga), Zygophyllaceae (thèse S. Bencharif en cours) a conduit à l'isolement de nouveaux saponosides triterpéniques dérivés principalement du squelette oléanane.

L'étude de diverses espèces de Solanaceae (thèse A. Perez), Asparagaceae et Amaryllidaceae (Thèse G. Timité et A. Rezgui en cours) a conduit à l'isolement de nouveaux glycoalcoïdes stéroïdiques et de saponosides stéroïdiques de type spirostane ou furostane, dont les propriétés cytotoxiques ont été évaluées.

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 que en plus de la diminution des triglycérides et du cholestérol total, l'extrait aqueux des parties aériennes de *Ajuga iva*, améliore le status antioxydant chez le rat nourri par un régime riche en cholestérol et chez le rat rendu diabétique par la streptozotocine. Cette activité semble liée à la présence d'iridoïdes et flavonoïdes qui ont été isolés.

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

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 - Colmenares, A.P., Rojas, L.B., Mitaine-Offer, A.-C., Pouységu, L., Quideau, S., Miyamoto, T., Tanaka, C., Paululat, T., Usubillaga, A., Lacaille-Dubois, M.-A., Steroidal saponins from the fruits of *Solanum torvum*, *Phytochemistry* **2013**, 86, 137-143. Q1 IF 3,050

P2 - Timité, G., Mitaine-Offer, A.-C., Miyamoto, T. Tanaka, C., Mirjolet, J.-F., Duchamp, O., Lacaille-Dubois, M.-A., Structure and cytotoxicity of steroidal glycosides from *Allium schoenoprasum*, *Phytochemistry* **2013**, 88, 61-66. Q1 IF 3,050

P3 - Rezgui, A., Mitaine-Offer, A.-C., Pertuit, D., Miyamoto, T., Tanaka, C., Delemasure, S., Dutartre, P., Lacaille-Dubois, M.-A., Steroidal saponins from *Dracaena marginata*, *Nat. Prod*

Commun. **2013**, 8, 157-160. Q3 IF 0,956

P4 - Manase, M.J., Mitaine-Offer A.-C., Miyamoto, T., Tanaka, C., Delemasure, S., Dutartre, P., Lacaille-Dubois, M.-A., New triterpenoid estersaponins from the root barks of *Pittosporum verticillatum* subsp. *verticillatum* and evaluation of cytotoxicities. *Fitoterapia* **2013**, 91, 231-235. Q2 IF 2,231 (JCR)

P5 - Bencharif-Betina, S., Miyamoto, T., Tanaka, C., Kabouche, Z., Mitaine-Offer, A.-C., Lacaille-Dubois, M.-A., Ursane-type saponins from *Zygophyllum cornutum*, *Nat. Prod Commun.* **2013**, 8, 573-574. Q3 IF 0,956

P6 - Note, O.P., Tapondjou, A.L., Mitaine-Offer, A.-C., Miyamoto T., Pegnyemb, D.E., Lacaille-Dubois, M.-A., Triterpenoid saponins from *Piptadeniastrum africanum* (Hook. f.) Brenan, *Phytochemistry Letters* **2013**, 6, 505-510. Q3 IF 1,179

P7 - Montes Galarraga, E., Mitaine-Offer, A.-C., Amaro-Luis, J.M., Paululat, T., Delaude, C., Pouysegou, L., Quideau, S., Rojas, L. B., Delemasure, S., Dutartre, P., Lacaille-Dubois, M.-A., Acylated oleanane-type saponins from *Ganophyllum giganteum*. *Phytochemistry* **2014**, 98, 236-242. Q1 IF 3,050

P8 – Manase, M.J., Mitaine-Offer, A.-C., Miyamoto, T., Tanaka, C., Delemasure, S., Dutartre, P., Lacaille-Dubois, M.-A., Triterpenoid saponins from *Polycarpea corymbosa* Lamk. Var. *eriantha* Hochst. *Phytochemistry* **2014**, 100, 150-155. Q1 IF 3,050

P9 - Rezgui, A., Mitaine-Offer, A.-C., Paululat, T., Delemasure, S., Dutartre, P., Lacaille-Dubois, M.-A., Cytotoxic steroidal glycosides from *Allium flavum*, *Fitoterapia* **2014**, 93, 121-125. Q2 IF 2,231

P10 – Pertuit, D., Avunduk, S., Mitaine-Offer, A.-C., Miyamoto, T., Tanaka, C., Paululat, T., Delemasure, S., Dutartre, P., Lacaille-Dubois, M.-A., Triterpenoid saponins from the roots of two *Gypsophila* species, *Phytochemistry* **2014**, accepted. Q1 IF 3,050

4.2. COMMUNICATIONS

Manase, MJ, Mitaine-Offer, A-C, Miyamoto, T., Chiaki T., Delemasure, S., Dutartre, P., Lacaille-Dubois, M.-A. *Polycarpea corymbosa* as source of cytotoxic triterpenoids. AFERP & STOLON International symposium, Brussels May 22-24, 2013, Abstract book :P27 p 56.

Rezgui, A., Mitaine-Offer, A.-C., Paululat, T., Delemasure, S., Dutartre, P., Lacaille-Dubois, M.-A. Cytotoxic steroidal saponins from *Allium flavum* L. AFERP & STOLON International symposium, Brussels May 22-24, 2013, Abstract book :P28 p 56.

Manase, MJ, Mitaine-Offer, A-C, Miyamoto, T., Chiaki T., Delemasure, S., Dutartre, P., Lacaille-Dubois, M.-A. (orale) Nouvelles saponines triterpéniques cytotoxiques de *Polycarpea corymbosa*, 19^{ème} Forum des Jeunes Chercheurs, Dijon, 13-14 juin 2013, 21.

Rezgui, A., Mitaine-Offer, A.-C., Paululat, T., Delemasure, S., Dutartre, P., Lacaille-Dubois, M.-A. Les saponines isolées d'*Allium flavum* et leur cytotoxicité, 19^{ème} Forum des Jeunes Chercheurs, Dijon, 13-14 juin 2013, Poster p84.

4.3. CHAPITRES D'OUVRAGES COLLECTIFS

Lacaille-Dubois, M.A. Newest results of the chemistry and pharmacology of triterpene and steroid saponins containing TCM-drugs in "Evidence and rational based research on Chinese drugs" (H. Wagner, G. Ulrich-Merzenich (Eds). Springer-Verlag Wien, 2013, 3, pp 87-135.

Lacaille-Dubois, M.A., Delaude, C., Mitaine-Offer, A.C. Triterpenoid saponins: a Focus on Polygalaceae, in Handbook of Natural Products (K.G. Ramawat, J.M. Mérillon, Eds.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2013, 104 pp 3205-3223.

4.4. CONFÉRENCES SUR INVITATION

Lacaille-Dubois, M.-A. Ethnobotanique et constituants actifs d'origine végétale: saponines issues de la biodiversité africaine et asiatique. Cosmétopée, Pôle universitaire d'Eure et Loir, Chartres, 30 /5/2013.

Lacaille-Dubois, M.A. Newest results of the chemistry and pharmacology of triterpene and steroid saponins containing TCM-drugs, Fukuoka, Kyushu University, Japan, 06/08/2013

Lacaille-Dubois, M.-A. Phytopharmacological investigation of saponins from the African and Asian biodiversity: an update. Sasebo/Nagasaki, International University of Nagasaki, Japan, 02/08/2013.

5. MASTER 2

Semadi Abir: Plantes de la famille des Caprifoliaceae: extraction, purification analyse structurale, et recherche d'activité cytotoxique des saponines de *Weigela marjorie*. 12/06/2013

6. DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

Manase Mahenina:

Étude chimique et biologique de saponines isolées de trois espèces Malgaches appartenant aux familles des CARYOPHYLLACEAE, PITTOSPORACEAE et SOLANACEAE soutenue le 18/12/2013 à L'université de Bourgogne, Dijon.

7. THÈSES D'EXERCICE

Bonnet Julie : Intérêt de l'aromathérapie dans les affections nosocomiales, 10/4/2013.

Youssef Rania: La sclérose latérale amyotrophique: aspects physiopathologiques, thérapeutiques, rôle du Pharmacien d'officine, conseil au patient, et réalisation d'une fiche d'information, 10/4/2013.

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

2 Ingénieurs CDD

1 Post-Doctorant, 5 Doctorants, 5 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 (Participation à 1 Programme européen FP7, 1 ANR, 1 projet FEDER). 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. 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, de

diterpènes inhibiteurs de la multiplication du virus du Chikungunya, d'alcaloïdes inhibiteurs de *Plasmodium falciparum*.

Le programme EUFP7 AgroCos permet la caractérisation de composés naturels actifs dans les domaines de l'agrochimie et de la cosmétique.

Un autre projet concerne la valorisation d'iridoïdes naturels, matière première pour la synthèse de nouvelles structures bioactives (ANR Blanc porté par B. Deguin, Faculté de Pharmacie Paris-Descartes)

2) Synthèse totale de molécules naturelles et chimie médicinale (1 ANR JC). 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 - Alkaloids and styryllactones from the leaves of *Goniothalamus tamirensis*. D. T. Tran, H. D. T. Mai, V. C. Pham, V. H. Nguyen, M. Litaudon, F. Guéritte, Q. V. Nguyen, T. A. Tran and V. M. Chau, *Phytochem. Lett.* **2013**, 6, 79-83

2 - Mehdi A. Beniddir, Marie-Thérèse Martin, Marie-Elise Tran Huu Dau, Philippe Rasoanaivo, Françoise Guéritte and Marc Litaudon. Bisindole Alkaloid Artifacts from *Gonioma Malagasy* *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2115-2119.

3 - G. Marti, V. Eparvier, B. Morleo, J. Le Ven, C. Apel, B. Bodo, S. Amand, V. Dumontet, O. Lozach, L. Meijer, F. Guéritte and M. Litaudon. Natural Aristolactams and Aporphine Alkaloids as Inhibitors of CDK1/Cyclin B and DYRK1A. *Molecules* **2013**, 18, 3018-3027.

4 - Sylvie Morel, Jean-Jacques Helesbeux, Denis Seraphin, Severine Derbre, Julia Gatto, Marie-Christine Aumonda, Yannick Abatuci, Philippe Grellier, Mehdi A. Beniddir, Patrice Le Pape, Fabrice Pagniez, Marc Litaudon, Anne Landreau, Pascal Richomme. Anti-AGEs and antiparasitic activity of an original prenylated isoflavonoid and flavanones isolated from *Derris ferruginea*. *Phytochem. letters* **2013**, 6, 498-503.

5 - Raja, P. B.; Fadaeinasab, M.; Qureshi, A. K.; Rahim, A. A.; Osman, H.; Litaudon, M., Awang, K. Evaluation of green corrosion Inhibition by alkaloid extracts of *Ochrosia oppositifolia* and Isoreserpiline against mild steel in 1 M HCl medium. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2013**, 52(31), p.10582-10593.

6 - Alexis Lavaud, Pascal Richomme, Marc Litaudon, Ramaroson Andriantsitohaina, and David Guilet. Antiangiogenic tocotrienol derivatives from *Garcinia amplexicaulis*. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 2246-2252.

7 - VEDIYAPPAN, G.; DUMONTET, V.; PELISSIER, F.; D'ENFERT, C., Gymnemic Acids Inhibit Hyphal Growth and Virulence in *Candida albicans*. *Plos One* **2013**, 8 (9).

8 - Olga Gherbovet, Claire Coderch, Maria C. Garcia Alvarez, Jérôme Bignon, Sylviane Thoret, Marie - Thérèse Martin, Françoise Guéritte, Federico Gago, Fanny Roussi Synthesis and Biological Evaluation of a New Series of Highly Functionalized 7'-homo-Anhydrovinblastine Derivatives, *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 6088-6100.

9 - Jérémy Dardenne, Sandy Desrat, Françoise Guéritte, Fanny Roussi, Synthesis of Two Analogues of Meiogynin A, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 2116-2122

10 - 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.

11 - Mohamad Nurul Azmi, Charlotte Gény, Aurélie Leverrier, Marc Litaudon, Vincent Dumontet, Nicolas Birlirakis, Françoise Guéritte, Kok Hoong Leong, Siti Nadiah Abd. Halim, Khalit Mohamad and Khalijah Awang. Kingianic Acids A–G, Endiandric Acid Analogues from *Endiandra kingiana*. *Molecules* **2014**, 19, 1732-1747.

12 - Mélanie Bourjot, Pieter Leyssen, Johan Neyts, Vincent Dumontet and Marc Litaudon. Trigocherrierin A, a Potent Inhibitor of Chikungunya Virus Replication. *Molecules* **2014**, 19, 1-x manuscripts; doi:10.3390/molecules190x0000x

13 - Namukobe, J. ; Kiremire, B.T. ; Byamukama, R.; Kasenene, J.M.; Dumontet, V.; Guéritte, F.; Krief, S.; Florent, I.; Kabasa, J.D., Cycloartane Triterpenes from the leaves of *Neoboutonia macrocalyx* L. *Phytochemistry*, **2014**, à paraître.

Chapitre de livre :

Prin Y., Ducouso M., Tassin J., Béna G., Jourand P., Dumontet V., Moulin L., Contesto C., Ambrosi J.P., Chaintreuil C., Dreyfus B., Lebrun M. Diversité des symbioses ectomycorhiziennes dans les écosystèmes forestiers naturels sur sols ultramafiques de Nouvelle-Calédonie. **2013**. In : Duponnois Robin (ed.), Hafidi Mohamed (ed.), Ndoye Ibrahima (ed.), Ramanankierana Heriniaina (ed.), Bâ Amadou Moustapha (ed.). *Des champignons symbiotiques contre la désertification : écosystèmes méditerranéens, tropicaux et insulaires*. Marseille : IRD [Marseille], p. 444-473.

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 2013

1. Composition de l'équipe

Responsables:

Professeur Michel FREDERICH, Chargé de cours, Chef de Service - E.mail: M.Frederich@ulg.ac.be
Professeur Monique TITS, chargé de cours, E.mail: M.Tits@ulg.ac.be
Professeur Luc ANGENOT, Professeur émérite - E.mail : L.Angenot@ulg.ac.be

Scientifiques

Mlle Olivia JANSEN, ATER – E.Mail : ojansen@ulg.ac.be
Mlle Ewa CIECKIEWICZ, ATER,
Melle Virginie ESTERS, Doctorante ; Mlle Allison LEDOUX, Doctorante FNRS ; M. Paulin Mutwale, Doctorant; M. Pascal Tshisekedi, Doctorant; M. Sylvain Alson, Doctorant

Personnel technique

Mr Jean-Noël WAUTERS,
Melle Delphine ETIENNE,

Secrétaire

Mme Bérangère RENAVILLE - 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/ulq/>

21-5-2013 – Olivia JANSEN

Etude des potentialités antiplasmodiales de plantes utilisées en médecine traditionnelle au Burkina Faso

05-07-2013 – Badiore OUATTARA

Développement de phytomédicaments antirépanocytaires a partir des écorces de racines de *Zanthoxylum zanthoxyloides* lam. (rutaceae) utilisées en médecine traditionnelle au Burkina Faso.

5. Publications:

- 1) Esters, V., Karangwa, C., Tits, M., Francotte, P., Pirotte, B., Servais, A.-C., Fillet, M., Crommen, J., Robbrecht, E., MINET, A., Grisar, T., Angenot, L., & Frederich, M. (2013). Unusual Amino Acids and Monofluoroacetate from *Dichapetalum michelsonii* (Umutambasha), a Toxic Plant from Rwanda. *Planta Medica*, 79, 334-337.

<http://hdl.handle.net/2268/159005>

- 2) Bournine, L., Bensalem, S., Wauters, J.-N., Iguer-Ouada, M., Maiza-Benabdesselam, F., Bedjou, F., Castronovo, V., Bellahcene, A., Tits, M., & Frederich, M. (2013). Identification and Quantification of the Main Active Anticancer Alkaloids from the Root of *Glaucium flavum*. *International Journal of Molecular Sciences*, 14, 23533-23544.

<http://hdl.handle.net/2268/160474>

- 3) Jonville, M.-C., Dive, G., Angenot, L., Bero, J., Tits, M., Ollivier, E., & Frederich, M. (2013). Dimeric bisindole alkaloids from the stem bark of *Strychnos nux-vomica* L. *Phytochemistry*, 87, 157-163.

<http://hdl.handle.net/2268/136091>

- 4) Denooz, R., VAN HEUGEN, J.-C., Frederich, M., De Tullio, P., & Charlier, C. (2013). Identification and structure elucidation of four cannabimimetic compounds in seized products. *Journal of Analytical Toxicology*, 37(2), 56-63.

<http://hdl.handle.net/2268/140673>

- 5) Bero, J., Herent, M.-F., Schmeda-Hirschmann, G., Frederich, M., & Quetin-Leclercq, J. (2013). In vivo antimalarial activity of *Keetia leucantha* twigs extracts and in vitro antiplasmodial effect of their constituents. *Journal of Ethnopharmacology*, 149(1), 176-83.

<http://hdl.handle.net/2268/155905>

- 6) Bournine, L., Bensalem, S., Peixoto, P., Gonzalez, A., Maiza-Benabdesselam, F., Bedjou, F., Wauters, J.-N., Tits, M., Frederich, M., Castronovo, V., & Bellahcene, A. (2013). Revealing the anti-tumoral effect of Algerian *Glaucium flavum* roots against human cancer cells. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 20(13), 1211-1218.

<http://hdl.handle.net/2268/154320>

- 7) Harnafi, H., Ramchoun, M., Tits, M., Wauters, J.-N., Frederich, M., Angenot, L., Aziz, M., Alem, C., & Amrani, S. (2013). Phenolic acid-rich extract of sweet basil restores cholesterol and triglycerides metabolism in high fat diet-fed mice: A comparison with fenofibrate. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 3(4), 393-397.

<http://hdl.handle.net/2268/159219>

- 8) Leverrier, A., Bero, J., Frederich, M., Quetin-Leclercq, J., & Palermo, J. (2013). Antiparasitic hybrids of Cinchona alkaloids and bile acids. *European journal of medicinal chemistry*, 66, 355-63.

<http://hdl.handle.net/2268/159218>

- 9) Mangwala Kimpende, P., Lusakibanza, M., Mesia, K., Tona, L., Tits, M., Angenot, L., Frederich, M., & Van Meervelt, L. (2013). Isolation, pharmacological activity and structure determination of physalin B and 5[beta],6[beta]-ep-oxy-physalin B isolated from Congolese *Physalis angulata* L. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, C69, 1557-1562.

<http://hdl.handle.net/2268/159221>

- 10) Mouton, J., Jansen, O., Frederich, M., & van der Kooy, F. (2013). Is artemisinin the only antiplasmodial compound in the *Artemisia annua* tea infusion? An in vitro study. *Planta Medica*, 79(6), 468-70.

<http://hdl.handle.net/2268/150517>

- 11) Paltinean, R., Toju, A., Wauters, J.-N., Frederich, M., Tits, M., Angenot, L., Tamas, M., & Crisan, G. (2013). Identification and determination of alkaloids in *Fumaria* Species from Romania. *Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures [=DJNB]*, 8(2), 817-824.

<http://hdl.handle.net/2268/148684>

- 12) Paltinean, R., Wauters, J.-N., Tits, M., Frederich, M., Angenot, L., Mircea, T., & Crisan, G. (2013). Comparative morphological studies on some species of the genus *Fumaria*. *Farmacia*, 61(2), 371-377.

<http://hdl.handle.net/2268/148303>

LILLE



Université Lille 2
Droit et Santé

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

Tél. et Fax : 03 20 96 40 39

Responsable : Professeur F. BAILLEUL
(francois.bailleul@univ-lille2.fr)

COMPOSITION DU LABORATOIRE

ENSEIGNANTS

- F. BAILLEUL, Professeur
- S. SAHPAZ, Professeur
- T. HENNEBELLE, Maître de Conférences, HDR
- C. RIVIERE, Maître de Conférences
- V. ROUMY, Maître de Conférences

DOCTORANTS

- A. LANDOULSI (2^e 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 (2^e 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 plusieurs thématiques.

1.1. Plantes à sesquiterpènes cytotoxiques

La composition chimique d'une espèce endémique de la région d'Antakya (Turquie), *Ferula elaeochytris* Korovin (Apiaceae), a été entreprise. Cela a permis d'isoler et d'identifier divers sesquiterpènes de type daucane. L'étude de leurs propriétés cytotoxiques a été mise en

œuvre en collaboration avec l'Institut de Recherche sur le Cancer de Lille (IRCL). Un composé nouveau, l'élaéochytrine A, a montré une activité prometteuse sur des lignées de leucémie myéloïde chronique résistantes à des inhibiteurs de tyrosine-kinase, K562R (lignée humaine résistante à l'imatinib) et DA1-3b/M2^{BCR-ABL} (lignée murine résistante au dasatinib). Une seconde espèce du genre *Ferula* : *F. lycia* Boiss. a été également étudiée. Onze sesquiterpènes de type humulane et deux de type germacrane ont été caractérisés. Les tests réalisés permettent d'indiquer que ces produits présentent une cytotoxicité intéressante mais moindre que celle de l'élaéochytrine A sur les lignées étudiées. Actuellement une investigation phytochimique sur le contenu en sesquiterpènes des racines de *F. halophila* est en cours.

1.2. Plantes antibactériennes et antifongiques

Dans le cadre de l'implication du laboratoire dans un projet de valorisation des plantes ultra-marines, 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.

1.3. Plantes médicinales péruviennes

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 Social) 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.

1.4. Polyphénols du houblon : 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)
- Institut de Recherche sur le Cancer de Lille - Centre Jean-Pierre Aubert, Unité INSERM 837 (Professeur B. QUESNEL et Docteur T. IDZIOREK)
- Laboratoire PHYTOBOKAZ, Gourbeyre (Guadeloupe) (Directeur : Docteur H. JOSEPH)

2.2. INTERNATIONALES

- Laboratoires de Pharmacognosie et de Botanique de l'Université de Hacettepe, Ankara, Turquie (Professeur İ. ÇALIŞ et Professeur N. EZER)
- Laboratoire de Pharmacognosie de l'Université d'Istanbul, Istanbul, Turquie (Professeur A.H. MERİÇLİ)
- 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. 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)
- Faculté des Sciences, Université d'Antsiranana, Madagascar (Dr. O. DESIRE)
- Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo, Madagascar (Pr. A. RAHARISOLOLALAO)
- Laboratoire des Plantes Extrêmophiles, Centre de Biotechnologie de Borj Cédria, Hammam-Lif, Tunisie (Pr. R. KSOURI)

3. THESE DE DOCTORAT

- ABEDINI Amin

Evaluation biologique et phytochimique des substances naturelles d'*Hyptis atrorubens* Poit. (Lamiaceae), sélectionnée par un criblage d'extraits de 42 plantes.

Thèse soutenue le 9 décembre 2013. Ecole Doctorale Biologie Santé – Université de Lille 2.

4. PUBLICATIONS INTERNATIONALES

- BIABIANY, ROUMY, V., M., HENNEBELLE, T., FRANÇOIS, N., SENDID, B., POTTIER, M., ALIOUAT, E.M., ROUAUD, I., LOHÉZIC-LE DEVEHAT, F., JOSEPH, H., BOURGEOIS, P., SAHPAZ, S., BAILLEUL, F.

Antifungal activity of 10 Guadeloupean plants on mycoses.

Phytotherapy Research, 2013, **27**, 1640-1645.

- ABEDINI, A., ROUMY, V., MAHIEUX, S., BIABIANY, M., STANDAERT-VITSE, A., RIVIERE, C., SAHPAZ, S., BAILLEUL, F., NEUT, C., HENNEBELLE, T.

Rosmarinic acid and its methyl ester as antimicrobial components of the hydromethanolic extract of *Hyptis atrorubens* Poit. (Lamiaceae).

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, ID 604536, 11 p., doi: 10.1155/2013/604536.

- PAWLUS, A.D., SAHLI, R., BISSON, J., RIVIERE, C., DELAUNAY, J.C., RICHARD, T., GOMES, E., BORDENAVE, L., WAFFO-TEGUO, P., MERILLON, J.M.

Stilbenoid Profiles of Canes from *Vitis* and *Muscadinia* Species.

Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, **61**, 501-511.

- ROUAIGUIA-BOUAKKAZA, S., AMIRA-GUEBAILIA, H., RIVIERE, C., DELAUNAY, J.C., WAFFO-TEGUO, P., MERILLON, J.M.

Identification and Quantification of Furanocoumarins in Stem Bark and Wood of Eight Algerian Varieties of *Ficus carica* by RP-HPLC-DAD and RP-HPLC-DAD-MS.

Natural Product Communications, 2013, **4**, 485-486.

- ACEVEDO DE LA CRUZ, A., HILBERT, G., MENGIN, V., RIVIERE, C., OLLAT, N., VITRAC, C., BORDENAVE, L., DECROOQ, S., DELAUNAY, J.C., MERILLON, J.M., MONTI, J.P., GOMES, E., RICHARD, T.

Anthocyanin phytochemical profiles and antioxidant activities of *Vitis candicans* and *Vitis doaniana*.

Phytochemical Analysis, 2013, **24**, 446-452.

- MUSTAPHA, N, BOUHLEL, I, CHAABANE, F, BZÉOUICH, IM, GHEDIRA, K, HENNEBELLE, T, CHEKIR-GHEDIRA, L.

Aqueous extract of *Crataegus azarolus* protects against DNA damage in human lymphoblast cell K562 and enhances antioxidant activity.

Applied Biochemistry and Biotechnology, accepté pour publication.

- MAHAMODO, S., RIVIERE, C., NEUT, C., ABEDINI, A., RANARIVELO, H., DUHAL, N., ROUMY, V., HENNEBELLE, T., SAHPAZ, S., LEMOINE, A., RAZAFIMAHEFA, D., RAZANAMAHEFA, B., BAILLEUL, F., ADRIAMIHAJA, B.

Antimicrobial prenylated benzoylphloroglucinol derivatives and xanthones from the leaves of *Garcinia goudotiana*.

Phytochemistry, accepté pour publication.

- AUGER, F., MARTIN, F., PETRAULT, O., SAMAILLIE, J., HENNEBELLE, T., BAILLEUL, F., STAELS, B., BORDET, R., DURIEZ, P.

Dietary Curcuminoids Significantly Improve the Lipid and Glucid Metabolic Disorders Associated to Risperidone in Mice.

Journal of Psychopharmacology, soumis.

- ABEDINI, A., ROUMY, V., MAHIEUX, S., LHAFIDI, S., GOHARI, A.R., FARIMANI, M.M., RIVIERE, C., SAMAILLIE, J., SAHPAZ, S., BAILLEUL, F., NEUT, C., HENNEBELLE, T.

Antimicrobial activity of selected Iranian medicinal plants against 36 pathogenic and drug multi-resistant microorganisms.

Letters in Applied Microbiology, soumis.

- KACEM, N., GOOSSENS, J.F., DUHAL, N., ROUMY, V., HENNEBELLE, T., CHRISTEN, P., HOSTETTMANN, K., RHOUATI, S.

Determination of Alkaloids in Endemic *Genista quadriflora* Munby (Fabaceae)

Biochemical Systematics and Ecology, soumis.

- RIVIERE, C., KRISA, S., PECHAMAT, L., NASSRA, M., DELAUNAY, J.C., MARCHAL, A., BADOUC, A., WAFFO-TEGUO, P., MERILLON, J.M.

Polyphenols from the stems of *Morus alba* and their inhibitory activity against nitric oxide production by lipopolysaccharide-activated microglia

Food Chemistry, soumis.

5. COMMUNICATIONS ORALES ET CONFERENCES

- ABEDINI, A.

Identification des substances antimicrobiennes de l'extrait hydrométhanolique *d'Hyptis atrorubens* Poit. (Lamiaceae).

Journées Internationales AFERP & STOLON, Bruxelles, 22-24 mai 2013.

- RIVIERE, C.

Polyphenols of *Vitis vinifera* L. and wild *Vitis* and their health benefits.

Cycle de conférences « *Towards an anthropology of wine* », Université d'Oxford (UK), 18 juin 2013.

- RIVIERE, C.

Ethnopharmacologie et Madagascar. Présentation des ouvrages d'Yvonne Decary (Madagascar, passion d'un naturaliste et Madagascar, entre la fleur et le képi, éditions Alzieu).

Fondation de Lille, France, 21 Septembre 2013.

6. COMMUNICATIONS PAR AFFICHES

- ABEDINI, A., GUTIERREZ-CHOQUEVILCA, A.-L., LOPEZ MESIA, J.P., RUIZ, L., RUIZ, J., HENNEBELLE, T., NEUT, C., ROUMY, V.

Plant species from the peruvian amazon rainforest (Peru) and their antimicrobial activity.

Journées Internationales AFERP & STOLON, Bruxelles, Belgique, 22-24 mai 2013.

- ABEDINI, A., ROUMY, V., MAHIEUX, S., BIABIANY, M., RIVIERE, C., SAHPAZ, S., BAILLEUL, F., NEUT, C., HENNEBELLE, T.
 Identification des substances antimicrobiennes de l'extrait hydrométhanolique d'*Hyptis atrorubens* Poit. (Lamiaceae).
Journées Internationales AFERP & STOLON, Bruxelles, Belgique, 22-24 mai 2013, *Journées du PRIM*, Lille, France, 28 Mai 2013, *27èmes Journées franco-belges de Pharmacochimie et 21èmes Conférences européennes du GP2A*, Lille, France, 5-7 Juin 2013.
- MAHAMODO, S., RIVIERE, C., NEUT, C., ABEDINI, A., ROUMY, V., HENNEBELLE, T., SAHPAZ, S., RAZAFIMAHEFA, D., RAZANAMAHEFA, B., BAILLEUL, F., ANDRIAMIHAJA, B.
 Antimicrobial activity of prenylated benzoylphloroglucinol derivatives from the leaves of *Garcinia goudotiana*.
Journées Internationales AFERP & STOLON, Bruxelles, Belgique, 22-24 mai 2013, *Journées du PRIM*, Lille, France, 28 Mai 2013, *27èmes Journées franco-belges de Pharmacochimie et 21èmes Conférences européennes du GP2A*, Lille, France, 5-7 Juin 2013.
- RIVIERE, C., KRISA, S., PECHAMAT, L., NASSRA, M., DELAUNAY, J.C., MARCHAL, A., WAFFO-TEGUO, P., MERILLON, J.M.
 Anti-neuroinflammatory effects of polyphenols from the stems of *Morus alba*.
27èmes Journées franco-belges de Pharmacochimie et 21èmes Conférences européennes du GP2A, Lille, France, 5-7 Juin 2013.
- SAHPAZ, S., NEUT, C., ABEDINI, A., MISKI, M.
 Antimicrobial activity of the sesquiterpene esters of *Ferula halophila* Peşmen.
Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy, St Louis, Missouri, Etats-Unis, 13-17 Juillet 2013.
- KRISA, S., RIVIERE, C., NASSRA, M., PECHAMAT, L., DELAUNAY, J.C., MARCHAL, A., WAFFO-TEGUO, P. MERILLON, J.M.
 Activités anti-inflammatoires des polyphénols de *Morus alba* sur des cultures de cellules microgliales.
Journées francophones de nutrition, Bordeaux, France, 11-13 Décembre 2013.
- DESIRE, O., RIVIERE, C., RAZAFINDRAZAKA, R., GOOSSENS, L., RANDRIANTSOA, A.
 Enquête ethnobotanique dans le Nord de Madagascar. Contribution à l'étude ethnopharmacologique de *Tetracera madagascariensis* willd. Ex schldl. (Dilleniaceae).
Biomad III « Santé et biodiversité », Mahajanga, Madagascar, 12-13 Décembre 2013.

7. THESES DE DOCTORAT D'ETAT EN PHARMACIE

- BOUTON Marie et BIARD Guy (02/07/2013). Les principaux troubles du vieillissement et les alternatives de traitement par phytothérapie.
- CANDELIER Mélanie (18/06/2013). L'oligothérapie : généralités et pratique officinale.
- DAUCHY Jessica et GUILLOTIN Loraine (06/09/2013). Les huiles essentielles utilisées en cosmétologie.
- DAUVILLEZ Geoffrey (31/05/2013). La médecine chez les aborigènes d'Australie. Exemple de l'utilisation des plantes du genre *Eremophila*.
- DELAHAYE Florence (01/07/2013). Traitements des pathologies bucco-dentaires par la phytothérapie.
- DEPREZ épouse KOSSI Céline (03/07/2013). Les citations populaires concernant les plantes médicinales au Cameroun sont-elles vraies ?
- HOUYEZ Laura (25/06/2013). L'aromathérapie : analyse des différentes sources d'informations mises à disposition du grand public et de leur impact sur l'utilisation des huiles essentielles.
- LANDEAU Sophie (04/03/2013). Le miel, de multiples variétés aux propriétés étonnantes.
- MAILLOT Bastien (24/10/2013). L'homéopathie en élevage bovin.
- MALINSKI Mylène (31/05/2013). L'aide à l'arrêt du tabac par homéopathie : pratique et conseils à l'officine.
- MERY Mercédès (17/06/2013). Eucalyptus et autres Myrtacées : propriétés et usages des huiles essentielles.
- REGNAULT Marc (24/01/2013). Les huiles essentielles les plus couramment utilisées dans la région Nord-Pas-de Calais.

LIMOGES

UNIVERSITE DE LIMOGES
UFR DE PHARMACIE
Laboratoire de Pharmacognosie
2, rue du Docteur Marcland - 87025 LIMOGES
lengo.mambu@unilim.fr

1- COMPOSITION DE L'EQUIPE

EQUIPE DE RECHERCHE :

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

LABORATOIRE :

Responsables : Pr. L. MAMBU

Enseignants-chercheurs :

MAMBU Lengo Angèle	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)

2- ACTIVITES D'ENSEIGNEMENTS

Numerus clausus : 67

Responsabilités des enseignements de Pharmacognosie et Phytothérapie.

Participation au sein des modules suivants :

Sources de Substances Naturelles actives Plantes et champignons à l'officine	(DFGSP 3, DFASP1) (5 ^{ème} année)	(44h CM, 7.5h ED, 18h TP) (12h CM, 12h ED)
Source actuelle et future du médicament	(PACES, parcours Pharmacie)	(2h CM)
Initiation à la Pharmacognosie	(DFGSP2)	(5h CM)
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

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 s'investi dans l'obtention et la caractérisation de molécules naturelles pour leurs propriétés biologiques :

- 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 : depsides, depsidones, depsones, diphenyl éthers, dibenzofuranes et triterpènes

La thématique de recherche principale est axée sur l'étude de la flore lichénique du Limousin. La constitution d'une extractothèque à partir des lichens récoltés dans la région ainsi qu'un criblage biologique par bio-autographie (activité antioxydante, activité antimicrobienne) et de tests cellulaires (cellules de cancer colo-rectale HT-29, cellules leucémiques HEL, K562), permet d'orienter la recherche de composés actifs. Le criblage basé sur l'évaluation du potentiel anti-fongique et anti-biofilms de ces extraits vis à vis de *Candida albicans* est réalisé en collaboration avec le Laboratoire Ecologie et Biologie des Interactions (UMR CNRS 7267, Université de Poitiers).

L'étude de trois espèces (*Cladonia incrassata*, *Usnea florida* et *Flavoparmelia caperata*) a été effectuée de façon bioguidée, par bioautographie, en évaluant l'activité des extraits, fractions et molécules isolées sur *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* et pour leur activité anti-oxydante (radical DPPH) (thèse de A. Dieu). Cette étude a permis d'identifier des composés antibactériens tels que l'acide didymique, l'acide physodique et une nouvelle xanthone chlorée : la cladoxanthone A

Ainsi, ces différents tests préliminaires ont permis de sélectionner des espèces d'intérêt telles que : *Nephroma laevigatum*, *Cladonia parasitica* et *C. squamosa* (inhibition de la formation de biofilm), *Pleurosticta acetabulum* (inhibition de la croissance cellulaire de cellules HT-29) ou encore *Leproloma membranacea* (piégeage du radical DPPH). L'étude phytochimique de ces lichens est en cours.

Un autre thème d'intérêt développé au sein de notre Laboratoire est l'étude des champignons endolichéniques. La culture des champignons associés au lichen *Flavoparmelia caperata*, espèce largement répandue en Limousine et dont le profil chimique est bien étudié a été initiée. Elle permettra d'accéder à la diversité fongique associée au thalle lichénique et à d'autres métabolites originaux en quantité suffisante après optimisation de conditions de culture.

Collaborations scientifiques

- UMR CNRS 7267, Laboratoire Ecologie et Biologie des Interaction, Université de Poitiers

Production scientifique

PUBLICATIONS INTERNATIONALES

Millot M., Kaouadji M., Champavier Y., Gamond A., Chulia A.-J.

Usnic acid derivatives from *Leprocaulon microscopicum*.
Phytochemistry Letters, 2013, 6, 31-36.

Randriamampianina L, Offroy A, **Mambu L**, Randrianarivo R, Rakoto D, Jeannoda V, Djediat C, Puisieux Dao S, Edery M.

Marked toxicity of *Albizia bernieri* extracts on embryo-larval development in the medaka fish (*Oryzias latipes*). *Toxicol.* 2013, 64, 29-35.

Razafintsalama V., Girardot M., Randrianarivo R., Rakoto D., Sarter S., Petit T., Ralambonirina S., Deville A., Grellier P., Jeannoda V., **Mambu L**.

Dilobenol A-G, diprenylated dihydroflavonols from the leaves of *Dilobeia thouarsii*. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013, 10, 1929-1936.

Razafintsalama V., Sarter S., **Mambu L**, Randrianarivo R., Petit T., Rajaonarison J- F., Mertz C., Rakoto D., Jeannoda V. Antimicrobial activities of *Dilobeia thouarsii* Roemer and Schulte, a traditional medicinal plant from Madagascar.

South African Journal of Botany, 2013, 87, july, pages 1-3

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*, *Soumis*

COMMUNICATIONS PAR AFFICHE

Dieu A., Millot M., Champavier Y., **Mambu L.**, Chaleix V., Sol V., Gloaguen V.

Antibacterial compounds from *Cladonia incrassata*, International symposium AFERP et STOLON, Brussels, May 22-24 2013

COMMUNICATIONS ORALES

Dieu A., Millot M., Champavier Y., **Mambu L.**, Chaleix V., Sol V., Gloaguen V.

Antibacterial compounds from *Cladonia incrassata*, International symposium AFERP et STOLON, Brussels, May 22-24 2013

Thèses d'exercice

Marie Martin de Lasalle.

Influence de métabolites de *Meiogyne cylindrocarpa* dans la régulation de l'apoptose
Université de Limoges, 25 Septembre 2013

LOUVAIN

Toutes les informations concernant le Laboratoire de Pharmacognosie de l'Université catholique de Louvain (UCL) sont disponibles à l'adresse électronique suivante :

<http://www.uclouvain.be/en-270157.html>

LYON



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON
LABORATOIRE 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 : Ecologie Microbienne. (Dir.: Pr. Yvan Moëgne-Loccoz)
 Centre d'Études des Substances Naturelles (CESN) : « plateforme » de l'UMR (Dir : Prof. Gilles COMTE)
<http://ispb.univ-lyon1.fr> <http://ecomicro.univ-lyon1.fr/>

ENSEIGNANTS-CHERCHEURS :

M-G. DIJOUX-FRANCA	Professeur	dijoux@univ-lyon1.fr
<u>En Pharmacognosie :</u>		
S. MICHALET	Maître de conférences	serge.michalet@univ-lyon1.fr
A.E. HAY	Maître de conférences	hay.de-bettignies@univ-lyon1.fr
<u>En Botanique – Biologie végétale :</u>		
I. KERZAON	Maître de conférences	isabelle.kerzaon@univ-lyon1.fr

PERSONNELS IATOS :

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

ATER :

F. LAREDJ (1/2 poste)	laredj.faiza@gmail.com
-----------------------	--

STAGIAIRES & DOCTORANTS :

L3	M1	M2	DOCTORANTS :
A. BUONOMO	Z. AZIZ	TVA HUNYH (Vietnam)	S. AIT MOUSSA (Algérie) : co-encadrement (Accueil longue durée)
	AL ANTOINE		M. TOUSSIROT (Nouvelle Calédonie) : Accueil longue durée
	H. MORIN		M.C. AOUADALKARIM (Tchad) : Accueil courte durée
			B. RAKOTONJATOVO (Madagascar): Accueil courte durée

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)

Analyse de la diversité des espèces et des populations phytopathogènes

(Deux modèles : *Agrobacterium tumefaciens*, *Ralstonia solanacearum*)

Spéciation et concept d'espèce chez les bactéries

(Espèce génomique vs. espèce écologique chez les bactéries)

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, A.E. Hay, I.Kerzaon, C. Lavire, L. Legendre, G. Meiffren, S. Michalet)

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. Chimiodiversité 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

C. DUMONTET, Faculté de Médecine (Rockefeller), LYON

A. DI PIETRO, IBCP, LYON

J. FRENEY, A. JORDHEIM, ISPB, LYON

F. SOUARD, A. BOUMENDJEL, Faculté de Pharmacie, GRENOBLE

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

Michalet S, Rohr J, Warshan D, Bardon C, Roggy J-C, Domenach A-M, Czarnes S, Pommier T, Combourieu B, Guillaumaud N, Bellvert F, Comte G, Poly F. Phytochemical analysis of mature tree root exudates in situ and their role in shaping soil microbial communities in relation to tree N-acquisition strategy. *Plant Physiology & Biochemistry* 2013, 72, 169-177. doi: 10.1016/j.plaphy.2013.05.003

Rakotomalala G, Agard C, Tonnerre P, Derbré S, Michalet S, Hamzaoui J, Rio M, Charreau B, Loirand G, Pacaud P. Extract from *Mimosa pigra* attenuates chronic experimental pulmonary hypertension. *Journal of Ethnopharmacology* 2013, 148, 106-116. doi : 10.1016/j.jep.2013.03.075

Geiger M, Guitton Y, Vansteelandt M, Kerzaon I, Blanchet E, Robiou du Pont T, Frisvad JC, Hess P, Pouchus YF, Grovel O. Cytotoxicity and mycotoxin production of shellfish-derived *Penicillium* spp., a risk for shellfish consumers. *Letters in Applied Microbiology* 2013, 57(5), 385-392. doi: 10.1111/lam.12143

2.2. PUBLICATIONS NATIONALES

2.3. CHAPITRE D'OUVRAGE

Kerzaon I, Dijoux-Franca M-G, 2013. Molécules d'origine naturelle, sources de médicaments. In: *Initiation à la connaissance du médicament – Le médicament : de sa conception à son bon usage - 2ème édition (revue et augmentée)* (UE6 PACES, coordinatrice : Roselyne Boulieu). Edition Ellipses (paru le 21/10/2013) ISBN : 978-2-7298-7184-0. ISBN : 978-2-7298-8267-9.

2.4. COMMUNICATIONS & ORGANISATION DE CONGRES

Communications orales

M-G Dijoux-Franca. From phytochemistry towards chemical ecology for a better understanding of biodiversity. Séminaire. VAST "Vietnamese Academy of Science & Technology", Hanoi, 11 Janv 2013.

A-E Hay, A. Buonomo, T.V.A. Huynh, L. Cotin, M. Fernandez and A. Herrera-Belaroussi. Influence of *in planta* sporulation of Frankia on *Alnus glutinosa* root and nodules metabolic profiles. 7JS RFMF, Amiens, mai 2013.

Communications par affiche

M. Toussiro, W. Nowik, E. Hnawia, N. Lebouvier, A-E Hay, A. de la Sayette, M-G Dijoux-Franca, P. Cabalion, D. Cardon, M. Nour. Characterization of *Morinda citrifolia* L. dye and its identification in cultural heritage artifacts from New Caledonia, Dyes in History and Archeology (DHA 32), October 03-04 2013, La Rochelle, France.

M. Toussiro, E. Hnawia, W. Nowik, A. de la Sayette, C. Brunet, I. Clonier, M.-G. Dijoux-Franca, N. Lebouvier, P. Cabalion, M. Boulanger-Penduff, M. Tissandier, D. Cardon, M. Nour. Phytochemical and pharmacological studies on natural dyes from plants of New Caledonia, 13th Meeting of the French Society of Latin Méditerranée Pharmacy, Phytotherapy and pharmacy, 30 june – 01 july 2013, Lyon, France.

M. Toussiro, E. Hnawia, W. Nowik, M.-G. Dijoux-Franca, A-E Hay de Bettignies, N. Lebouvier, P. Cabalion, A. de la Sayette, C. Brunet, I. Clonier, D. Cardon, M. Nour. The Rhamnaceae family, a source of natural dyes in Oceania: Phytochemical analysis and biological activities”, 96th Canadian Chemistry Conference and Exhibition, Chemistry without borders, 26-30 may 2013, Québec, Canada.

P. A. Pham, G. Meiffren, E. Brothier, S. Nazaret and M-G. Dijoux-Franca. Preliminary study of compounds from *Miscanthus x giganteus* and their effects on bacterial growth. AFERP & STOLON International Symposium. Bruxelles. 22-24 Mai, 2013.

Anne-Emmanuelle Hay, Antoine Buonomo, Thi Van Anh Huynh, Laetitia Cotin, Maria Fernandez and Aude Herrera-Belaroussi. Influence of *in planta* sporulation of Frankia on *Alnus glutinosa* root and nodules metabolic profiles. AFERP & STOLON International Symposium. Bruxelles. 22-24 Mai, 2013.

Serge Michalet, Julien Rohr, Denis Warshan, Clément Bardon, Jean-Christophe Roggy, Floriant Bellvert, Gilles Comte, Franck Poly. Phytochemical analysis of three root exudates *in situ* and their possible implication in tree n-acquisition strategy. AFERP & STOLON International Symposium. Bruxelles. 22-24 Mai, 2013.

Organisations de congrès

13èmes Rencontres Nationales de la société Française de Pharmacie de la Méditerranée latine. « Phytothérapie et Pharmacie ». Faculté de Pharmacie de Lyon, ISPB. 30 Juin et 1^{er} Juillet 2013. <http://sfpml.univ-lyon1.fr>

Annnonce de congrès : https://colloque.inra.fr/8_js_rfmf_lyon_2014



3. DOCTORATS EN CO-DIRECTION SOUTENUS

4. THESES DE DOCTORAT D'ETAT EN PHARMACIE

BRECVILLE Florent. Cancer et Phytothérapie : Utilisation des plantes pour prévenir et traiter les effets indésirables des traitements anticancéreux. 09/12/2013.

CORRAND Laura. La place des huiles essentielles dans la prise en charge des douleurs articulaires et musculaires à l'officine. 02/12/2013.

CHEVALLIER Bertrand. Traitements phytothérapeutiques des allergies respiratoires. 13/12/2013.

DUVILLARD Elodie. Les parfums : utilisations thérapeutiques et reformulation. 12/11/2013.

FIAT Anne-Sophie. L'aromathérapie dans la prise en charge des troubles urinaires : Conseils à l'officine. 28/11/2013.

PERROT André. Intérêts d'invertébrés marins de Madagascar : contribution à l'étude chimique et biologique de l'espèce *Cinachyrella voeltzkowii*. 21/10/2013

MICHELON Bruno. Activités pharmacologiques des métabolites racinaires et actinorhiziens de quatre espèces du genre *Alnus* : *A. Cordata*, *A. Viridis* sp, *A Glutinosa* et *A. Incana* sp. 16/09/2013.

NIOUHI Nesrine. Synthèse bibliographique sur l'espèce *Euphorbia peplus* (*Euphorbiaceae*) : Euphorbe des jardins, 05/11/2013

5. FORMATIONS CONTINUES

DIU Plantes Médicinales et Phytothérapie

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

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.

Découverte de la collection du Droguier de l'ISPB, 02/10/2013, dans le cadre de l'Université Ouverte : Cycle de conférences : Histoire des sciences – Trésors de l'Université Claude Bernard Lyon1.
2^{ème} exposition Mycologique et Botanique à la Faculté de Pharmacie de Lyon, 08/10/2013, 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

UE3a : Biodiversité et bioévolution des règnes végétal, animal, bactérien et fongique 7h CM (Botanique)

UE3b : Biodiversité et bioévolution des règnes végétal, animal, bactérien et fongique 2h ED/8h TP (Botanique)

UE12 : 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/hépatogastro : 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)

Hors ISPB : **M1 USTH (Parcours Biothecnology and Pharmacology) :** 17H CM en Drug discovery et 11H CM en Medical chemistry and drug design

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

MONTPELLIER

RENSEIGNEMENTS GENERAUX**Intitulé de l'Université et de l'UFR de rattachement :**

Université Montpellier I – UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Intitulé du laboratoire :

Botanique, Phytochimie et Mycologie

Adresse :

15 avenue Charles Flahault - BP 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**Courriel laboratoire :** voir à Effectifs**UFR :** http://www.univ-montp1.fr/l_universite/ufr_et_instituts/ufr_pharmacie**Equipe de recherche :** <http://www.cefe.cnrs.fr/substances-naturelles-et-mediations-chimiques/equipe>**UMR 5175 CEFE :** <http://www.cefe.cnrs.fr/>**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<http://www.cefe.cnrs.fr/substances-naturelles-et-mediations-chimiques/sylvie-rapior>https://www.researchgate.net/profile/Sylvie_Rapior/Françoise FONS, MCU, HDR , 04 11 75 96 60, francoise.fons@univ-montp1.fr<http://www.cefe.cnrs.fr/substances-naturelles-et-mediations-chimiques/francoise-fons>https://www.researchgate.net/profile/Francoise_Fons/Laurence MONDOLOT, MCU, 04 11 75 96 58, laurence.mondolot@univ-montp1.fr<http://www.cefe.cnrs.fr/substances-naturelles-et-mediations-chimiques/laurence-mondolot>Sylvie MOREL, MCU, 04 11 75 96 57, sylvie.morel@univ-montp1.fr

Recrutement le 01/09/2013

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<http://www.cefe.cnrs.fr/substances-naturelles-et-mediations-chimiques/philippe-la-fisca>Annie LAUNE, technicien, secrétaire-gestionnaire, 04 11 75 96 56, annie.laune@univ-montp1.frManon VITOU, technicien, 04 11 75 96 61, manon.vitou@univ-montp1.fr

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, L. Mondolot, S. Morel, S. Rapior, M. Vitou

Statut (EA, CNRS...):

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

Thèmes de recherche :

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

- Identification parmi les substances naturelles d'origine végétale (*Argania, Brassica, Crotalaria, Peganum, Plantago, Rosa...*) et fongique (Basidiomycota), des médiateurs chimiques (alcaloïdes, flavonoïdes, dérivés de l'acide caféique, composés volatils, dérivés terpéniques, amatoxines) impliqués dans les relations de la plante ou du champignon avec l'homme, les microorganismes de la rhizosphère (bactéries : *Bradyrhizodium, Methylobacterium, Phyllobacterium* ; champignons : Basidiomycota) ou avec la faune environnante (nématodes : *Meloidogyne*).

Mots clés : Phytochimie - Polyphénols - Flavonoïdes - Substances volatiles –Toxines fongiques

- Mise au point des techniques d'isolement, de purification et d'analyse de biomolécules végétales et fongiques.

Mots clés : Analyse - Botanique - Mycologie - Phytochimie - Substances naturelles – Médiateurs chimiques – Biomolécules – HPLC – HPTLC

- Etude *in situ* des réactions chimiques de défense des plantes (métabolites phénoliques) face i) à des stress biotiques (organisme phytopathogène) ou abiotiques (herbicide, UV etc.), ii) à tout changement environnemental (ex. : domestication).

- Observation de coupes de différents organismes végétaux (histologie et histochimie)

- Analyse de 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 2012)

De Silva D.D., **Rapior S.**, Sudarman E., Stadler M., Xu J., Aisyah Alias S. et Hyde K.D.
Bioactive metabolites from macrofungi: Ethnopharmacology, Biological activities, Chemistry.
Fungal Diversity, 62, 1-40 (2013). FI : 5,319

Fons F., Froissard D., Bessière J.M., Fruchier A., Buatois B. et **Rapior S.**
Volatile composition of six horsetails: Prospects and Perspectives.
Natural Product Communications, 8 (4), 509-512 (2013). FI : 0,956

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 : 0,956

- * **Morel S.**, Helesbeux J.J., Séraphin D., Derbré S., Gatto J., Aumond M.C., Abatuci Y., Grellier P., Beniddir M.A., Le Pape P., Pagniez F., Litaudon M., Landreau A. et Richomme P. Anti-AGEs and antiparasitic activity of an original prenylated isoflavonoid and flavanones isolated from *Derris ferruginea*.
Phytochemistry Letters 6, 498–503 (2013). FI : 1.179
- * Séro L., Sanguinet L., Blanchard P., Dang B.T., **Morel S.**, Richomme P., Séraphin D. et Derbré S.
Tuning a 96-well microtiter plate fluorescence-based assay to identify AGE inhibitors in crude plant extracts.
Molecules 18, 14320-14339 (2013). FI : 2.428
- * Travaux réalisés au SONAS, SFR QUASAV, UFR Sciences pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé, Université d'ANGERS.

Rapior S.

Les produits de Santé. *In* : Ninot G. Démontrer l'efficacité des interventions non médicamenteuses : Question de points de vue (Psychologie, Santé et Société). Presses universitaires de la Méditerranée, Montpellier, pp 35-49 (2013). ISBN 978-2-98781-011-9 (237 p). Congrès international « Comment montrer l'efficacité d'une intervention non médicamenteuse ? », 05/04/2013, Montpellier, France).

ARTICLES DANS DES REVUES NATIONALES A COMITE DE LECTURE,

- Fons F.**, Froissard D., Bessière J.M., Fruchier A., Buatois B. et **Rapior S.**
Fougères et parfumerie.
Annales de la Société d'Horticulture et d'Histoire Naturelle de l'Hérault, 153 (4) 64-74 (2013).

COMMUNICATIONS ORALES OU SUR INVITATION

- Richard F., Vogt-Schilb H., Malaval J.C., Bourgade V., Schatz B., **Fons F.**, **Rapior S.** et Moreau P.A.
Response of fungal diversity to global change: lessons from a diachronic trait-based approach in the Mediterranean region.
British Mycological Society Meeting 2013: Fungi and Environmental Change (Cardiff, Great Britain, 10-13/09/2013).

- Morel S.**, **Fons F.**, Poucheret P. et **Rapior S.**
Les compléments alimentaires à base de champignons : bénéfiques ou risques.
11^{ème} salon du champignon de Saint-Gély du Fesc (Saint-Gély du Fesc, France, 27/10/2013).

- Rapior S.**, **Morel S.** et **Fons F.**
Mise au point sur la toxicité des champignons : intolérance, idiosyncrasie ou toxines vraies.
Premières rencontres mycologiques du Pic Saint-Loup (Saint Martin de Londres, 28/11/2013)

POSTERS OU COMMUNICATIONS AFFICHEES

- Fons F.**, Chosson E., Michalski D., Gargadennec A. et **Rapior S.**
Bioactive phenolic compounds from wild salad species using spectrophotometry and HPTLC chromatography.
Journées internationales de l'AFERP et de STOLON (Bruxelles, Belgique, 22-24/05/2013).

Morel S., Fons F., Ninot G. et Rapior S.

Les compléments alimentaires à base de champignons.

33^{ème} salon Champignons et plantes d'automne, Fête de la Science 2013 (Montpellier, France, 12-13/10/2013).

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) .

DIRECTION ET CO-DIRECTION DE M1

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

- DONIKIAN Clémence. Mai-Juin 2013. Les amatoxines : mise en évidence et dosage dans plusieurs espèces de champignons par la technique de Chromatographie sur Couche Mince Haute Performance. Co-directeurs : F. Fons et S. Rapior
- LOUPI Estelle. Mai-Juillet 2013. Analyse comparative des méthodes de dosage des toxines fongiques. Co-directeurs : P. Poucheret et F. Fons ; co-encadrant : S. Rapior
- ROUVE Elodie. Juin-Juillet 2013. Caractérisation histochimique de la résistance aux nématodes chez *Oriza sativa* L. Directeur : L. Mondolot ; co-encadrant : S. Bellafiore

DIRECTION ET CO-DIRECTION DE M2

- GERLAND Justine (25/02/2013-14/06/2013). Stage de M2 Biologie des Plantes et des Micro-organismes, Biotechnologies et Bioprocédés (BPMBB), Spécialité Interactions Micro-organismes, hôtes et environnement (UM2).
Analyse préliminaire de la diversité bactérienne associée au pollen de l'environnement anthropisé. Co-directeurs : C. Teyssier et F. Fons.

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 2013

Enseignants chercheurs : 3

Professeur : Dominique LAURAIN-MATTAR*

Professeur : Max HENRY* (Pr. Emérite)

Maître de Conférences : Blandine MOREAU (retraite le 1^{er} septembre 2013)

ATER : Rosella SPINA*

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

*Membre de l'UMR 7565 CNRS, Groupe MOBAT – Contrat quadriennal 2003-2018.

Etudiants : 3 doctorants

Sahar SALIBA – 2^{ème} année de thèse de doctorat, Ecole Doctorale SESAMES
(Directeur D. LAURAIN-MATTAR)

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

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)

Personnel technique : 1,5

THEMES DE RECHERCHE

Notre projet s'inscrit dans la recherche de principes actifs naturels pour le développement de thérapies 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 S. 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 (A. Khiralla et N. Allagabo Fadlelmula en seconde année de thèse).

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publications internationales

Yagi, S. ; Drouart, N. ; Bourgaud, F. ; Henry M. ; Chapleur Y. ; Laurain-Mattar D., South African Journal of Botany, **2013**, 84, 124-127.

Ptak, A.; El Tahchy, A.; Skrzypek E.; Wojtowicz, T.; Laurain-Mattar D., Central European Journal of Biology, **2013**, 8(6), 591-599.

Max Henry, Mariusz Kowalczyk, Mariateresa Maldini, Sonia Piacente, Anna Stochmal, Wiesław Oleszek. Phytochemical Analysis 06/2013, DOI:10.1002/pca.2440

Laurence Voutquenne-Nazabadioko, Reneta Gevrenova, Nicolas Borie, Dominique Harakat, Charlotte Sayagh, Alexander Weng, Mayank Thakur, Maya Zaharieva, Max Henry. Phytochemistry 04/2013; DOI:10.1016/j.phytochem.2013.03.001.

Flora Pensec, Aurélie Marmonnier, Axel Marchal, Sophie Gersch, Najat Nassr, Julie Chong, Max Henry, Gérard Demangeat, Christophe Bertsch. Australian Journal of Grape and Wine Research 01/2013; DOI:doi: 10.1111/ajgw.12031

Communications internationales

Sahar SALIBA, Agata PTAK, Michel BOISBRUN, François DUPIRE, Dominique LAURAIN-MATTAR.

ELICITATION OF GALANTHAMINE AND LYCORINE BIOSYNTHETIC PATHWAY WITH DEUTERIUM-LABELLED-4'-*O*-METHYLNORBELLADINE ADDED TO *LEUCOJUM AESTIVUM* BULBLETS.

Communication affichée, Journées internationales AFERP & STOLON, Bruxelles 22-24 Mai 2013.

Obtention du prix « Meilleur poster du congrès ».

Thèses de Doctorat en Pharmacie

Henry François-Xavier. « Contribution à l'étude du KUDZU (*Pueraria lobata* (WILLD.) OHWI) : de l'usage traditionnel aux applications thérapeutiques modernes ». Université de Lorraine, 11 janvier 2013.

Heymonet Claude. « Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie ». Université de Lorraine, 22 janvier 2013.

Baudot Charlène. « Aromathérapie à l'officine : traitement des maux de l'hiver ». Université de Lorraine, 1^{er} juillet 2013.

Haler Pol. « Le café : les effets bénéfiques et néfastes sur la santé ». Université de Lorraine, 5 juillet 2013.

Pham Emilie. « Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge homéopathique à travers la loi HPST-enquête à l'officine ». Université de Lorraine, 9 juillet 2013.

Perry Marceau. « Herboristerie : étude des principales demandes à l'officine ». Université de Lorraine, 21 juin 2013.

Claudin Amandine. « Prescription et conseil homéopathiques. Enquête dans une officine de Meurthe et Moselle, élaboration de fiches-conseil ». Université de Lorraine, 20 septembre 2013.

Dubois Geoffrey. « Place de l'aromathérapie dans la prise en charge d'infections virales courantes chez l'adulte ». Université de Lorraine, 24 septembre 2013.

Francon Séverine. « L'utilisation de l'homéopathie dans le traitement des maux de l'hiver – Enquête à l'officine ». Université de Lorraine, 4 octobre 2013.

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).

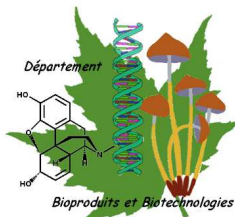
Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Gif-sur-Yvette (Dr. C. Guillou).

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

NANTES



Département Bioproduits
Service de Pharmacognosie et Phytothérapie



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 (recrutement septembre 2012)
Pr Yves-François Pouchus, PU botanique-mycologie
Dr Nicolas Ruiz, MCU botanique-mycologie
Dr Claire Sallenave-Namont, MCU botanique-mycologie

IATOSS :

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

Post-Doctorant :

Dr Yann Guitton

Doctorants en 2013 :

Elodie Blanchet
Anna Camila Dos Santos Dias
Marie Geiger
Anne-Isaline Van Bohemen

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 ont été 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 de plus de 800 souches fongiques isolées des zones conchylicoles régionales. Identification et typage par séquençage génétique.

2) Les peptaïbols, premières mycotoxines marines

- identification de peptaïbols, peptides linéaires lipophiles produits par les espèces fongiques du genre *Trichoderma* (recensement, séquençage)
- utilisation des profils métaboliques des peptaïbols en chimiotaxonomie du genre *Trichoderma*
- étude des peptides synthases 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)

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

- mise au point de méthodes de déréplication (LC-DAD-HRMSⁿ) en vue de la mise en évidence de métabolites secondaires originaux valorisables dans les domaines pharmaceutique (nouveaux chefs de files thérapeutiques), agro-alimentaire, cosmétique (pigments, anti-oxydants...) ou toxilogique (sécurité alimentaire en zones conchylicoles).
- mise au point d'outils pour l'analyse métabolomique de souches fongiques marines en conditions culturelles 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 d'alcaloïdes indoliques et de méroterpènes de *Penicillium*.
- détection par spectrométrie de masse, isolement et biosynthèse de métabolites halogénés
- isolement et identifications de métabolites bioactifs :
 - substances neuroactives
 - substances antitumorales (ostéosarcomes)
 - substances immunosuppressives

Production scientifique :

Articles dans des revues internationales avec comité de lecture

Carroux A., Van Bohemen A.I., Roullier C., Robiou du Pont T., Vansteelandt M., Bondon A., Zalouk-Vergnoux A., Pouchus Y.F., Ruiz N. (2013)

Unprecedented 17-residue peptaibiotics produced by marine-derived *Trichoderma atroviride*.
Chem. Biodivers., 10, 772-786.

Geiger M., Desanglois G., Hogeveen K., Fessard V., Leprêtre T., Mondeguer F., Guitton Y., Hervé F., Séchet V., Grovel O., Pouchus Y.F., Hess P. (2013)

Cytotoxicity, fractionation and dereplication of extracts of the dinoflagellate *Vulcanodinium rugosum*, a producer of Pinnatoxin G.

Mar. Drugs, 11(9), 3350-3371.

Geiger M., Guitton Y., Vansteelandt M., Kerzaon I., Blanchet E., Robiou du Pont T., Frisvad J.C., Hess P., Pouchus Y.F., Grovel O. (2013)

Cytotoxicity and mycotoxin production of shellfish-derived *Penicillium* spp., a risk for shellfish consumers.
Lett. Appl. Microbiol. 57, 385-392.

Jullien F., Moja S., Bony A., Legrand S., Petit C., Benabdelkader T., Poirot K., Fiorucci S., Guitton Y., Nicolè F., Baudino S., Magnard J.-L. (2013)

Isolation and functional characterization of a τ -cadinol synthase, a new sesquiterpene synthase from *Lavandula angustifolia*.

Plant Mol. Biol. doi:10.1007/s11103-013-0131-3.

Ourliac I., Grovel O., Pouchus Y.F., Le Pape P. (2013)

Élastase, collagénase et gliotoxine d'*Aspergillus fumigatus* au cours de l'aspergillose invasive murine.
J Med. Mycol. 23(1), 84-85.

Petit K., Biard J.F. (2013)
Marine Natural Products and Related Compounds as Anticancer Agents: an Overview of their Clinical Status.
Anti-Cancer Agents Med. Chem. 13,4 : 603-631801.

Vansteelandt M., Blanchet E., Egorov M., Petit F., Toupet L., Bondon A., Monteau F., Le Bizec B., Thomas O., Pouchus Y.F., Le Bot R., Grovel O. (2013)
Ligerin, an antiproliferative chlorinated sesquiterpenoid from a marine-derived *Penicillium* strain.
J. Nat. Prod. 76(2):297-301.

Vu H., Roullier C., Campitelli M., Trenholme K.R., Gardiner D.L., Andrews K.T., Skinner-Adams T., Crowther G.J., Van Voorhis W.C., Quinn R.J. (2013)
Plasmodium gametocyte inhibition identified from a natural product-based fragment library.
ACS Chem. Biol., 8(12), 2654-2659.

Articles dans des revues avec comité de lecture non répertoriées dans des bases de données internationales.

Koffi A.M., Tonzibo Z.F. Delort L., Ruiz N., Caldefie-Chézet F., Chalchat J.C. (2013)
Corrélation entre la composition chimique et l'activité antifongique des huiles essentielles à prédominance thymol sur *Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus*.
Phytothérapie, 11, 134-139.

Noudogbessi J.P., Delort L., Chalard P., Billard H., Figueredo G., Ruiz N., Chalchat J.C., Sohounhlou D.C., Chézet F. (2013)
Anti-proliferative activity of four aromatic plants of Benin.
Journal of Natural Products (India), 6, 123-131.

Communications par affiche dans un congrès international

Van Bohemen A.I., Carroux A., Roullier C., Zalouk-Vergnoux A., Pouchus Y.F., Ruiz N.
Unprecedented 17-residue peptaibiotics produced by marine-derived *Trichoderma atroviride*.
14th international symposium on Marine Natural Products (MaNaPro), La Toja, Espagne, 15-20 sept. 2013

Grovel O., Blanchet E., Guitton Y., Vansteelandt M., Roullier C., Pouchus Y.F.
Exploring the secondary metabolites and the dynamics of their biosynthesis in marine-derived fungi.
14th international symposium on Marine Natural Products (MaNaPro), La Toja, Espagne, 15-20 sept. 2013

Roullier C., Guitton Y., Blanchet E., Vansteelandt M., Geiger M., Pouchus Y.F., Grovel O.
Toward the targeted isolation of marine halogenated compounds using the MEHALOCoA metabolomic tool.
14th international symposium on Marine Natural Products (MaNaPro), La Toja, Espagne, 15-20 sept. 2013

Blanchet E., Guitton Y., Vansteelandt M., Le Bot R., Pouchus Y.F., Grovel O.
LC-HRMS/MS investigation of a new marine-derived *Penicillium* species for the rapid detection of original bioactive compounds.
1st International Meeting AFERP-STOLON, Bruxelles, Belgique, 23-24 mai 2013

Communications orales dans un congrès national

Guitton Y., Blanchet E., Vansteelandt M., Roullier C., Geiger M., Pouchus Y.F., Grovel O.
Towards the development of metabolomics for marine micro-organisms compounds discovery.
7èmes Journées scientifiques du RFMF (Réseau Français de Métabolomique et Fluxomique), Amiens, juin 2013

Communications par affiche dans un congrès national

Guitton Y., Blanchet E., Vansteelandt M., Roullier C., Geiger M., Pouchus Y.F., Grovel O.
The MeHaloCoA project (MarinE HALOgenated COmpounds Analysis).
7èmes Journées scientifiques du RFMF (Réseau Français de Métabolomique et Fluxomique), Amiens, juin 2013

Roullier C.
Nouveaux outils pour l'identification et l'isolement ciblé des métabolites halogénés produits par les micromycètes marins.
5èmes Journées du GDR Biochimar – LBCM- Université de Bretagne sud – Lorient – novembre 2013.

Dos Santos C., Couzinet-Mossion A., Ruiz N., Wielgosz-Collin G.
Estimation du potentiel d'utilisation de souches originales de champignons marins oléagineux: le cas de *Clonostachys rosea*.
5èmes Journées du GDR Biochimmar – LBCM- Université de Bretagne sud – Lorient – novembre 2013.

Brevets

Egorov M., Le Bot R., Petit F., Grovel O., Pouchus Y.F., Vansteelandt M.
Preparation of fumagillol derivatives useful for the treatment or prevention of bone tumors.
Brevet Fr., FR 2973376 A1 20121005, (délivré 2013).

Ouvrages scientifiques

Ruiz N., Roullier C., Petit K.E., Sallenave-Namont C., Grovel O., Pouchus Y.F.
Marine-derived *Trichoderma* as a source of new bioactive metabolites, in *Trichoderma- Biology and applications*,
Eds PK Mukherjee, BA Horwitz, US Singh, M Mukherjee, M Schmoll, CABI, UK, 2013, p 247-279.

Dépôt de séquences de souches de micromycètes marins dans la base Genbank

Robiou Du Pont T., Joubert Y., Touati I., Sallenave-Namont C., Ruiz N. Limam F., Pouchus Y.-F. (2013) dépôts de séquences ITS et β -tubuline de *Penicillium* sp. et *Trichoderma* sp. dans GenBank : accession number KF953978, KF953979, KF953980, KF953981, KF953982, KF981444, KF981445

Organisation de colloques de portée nationale/internationale

61èmes Journées Mycologiques Internationales, Bellême, octobre 2013.
Pouchus Y.F. - Président du Comité Scientifique d'organisation.

AFERP and STOLON International Symposium, Brussels (Belgium), May 22-24 2013.
Grovel O., Pouchus Y.F. - Membres du Comité Scientifique.

Diffusion de la connaissance

Guitton Y. Organisation d'un séminaire de David Rondeau sur la procédure PARIS. 18 Juillet 2013 Ifremer, Centre Nantes Atlantique.

Pouchus Y.F. Les macromycètes : un monde de confusion. Conférence pour le Cercle Naturaliste des Etudiants de Nantes, 2013, Nantes.

Thèses soutenues en 2013

Geiger Marie - Évaluation d'une suite de bio-essais pour la détection et l'étude de composés lipophiles de micro-organismes marins issus de mollusques bivalves et de leur environnement - sept 2013 - Direction/encadrement : Pouchus Y.F., Grovel O., ext

Thèses en cours

Blanchet Elodie - Isolement, caractérisation et étude pharmacologique de substances fongiques marines à activité antiproliférative sur lignées tumorales osseuses - Financement : Bourse CIFRE avec entreprise Atlantic Bone Screen (ABS, PDG R. Lebot) - début 2010 - Direction/encadrement : Pouchus Y.F., Grovel O., ext

Dos Santo Dias Ana Camila - Champignons marins : lipidomique et valorisation en santé et nutrition - Financement : État brésilien - début 2013 - Direction/encadrement : Wielgosz-Collin G., Ruiz N., Couzinet-Mossion A.

Van Bohemen Anne-Isaline - Etude des peptaibols des *Trichoderma* marins - Applications en contrôle biologique - Financement : Bourse Ministère - début 2012 - Direction/encadrement : Pouchus Y.F., Ruiz N., Vergnoux A.

M2 encadrés en 2013

Saidj Fadela - Dérivés de la ligérine, sesquiterpène antiprolifératif de *Penicillium* marin : isolement et étude biosynthétique - encadrement : Grovel O. – M2 P2AON, Univ. Angers-Nantes (Polymères et Principes Actifs d'Origine Naturelle)

Dos Santo Dias Ana Camila - Estimation du potentiel d'utilisation de souches originales de champignons marins oléagineux pour la valorisation des déchets et des coproduits issus de l'industrie de la pêche – encadrement Ruiz N., Couzinet-Mossion A. – M2 BBEM, Univ. Nantes (Bioproductions et Bioproduits des Environnements Marins)

Contrats / programmes

- BioChiMar - GDR CNRS 3269 (Biodiversité et chimiodiversité marines) – Y.F. Pouchus coordinateur axe microorganismes
- MEC - GDR CNRS 3658 (Médiation chimique dans l'environnement - écologie chimique)
- Programme régional CHIMIMAR - O. Grovel coordinateur
- Programme régional COLNACOQ
- Contrat de collaboration industrielle « Co-développement de substances à visée antitumorale » 08U-091 entre l'Université de Nantes (Equipe MMS-EA2160) et la société ABS (Atlantic Bone Screen, Dir. R. Le Bot), depuis 2007. 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

Collaborations

- John Bisset - Ottawa-Canada
- Jens Frisvad – Fungal Research Group, DTU- Lyngby Danemark
- Zouher Amzil – Laboratoire PHYC, IFREMER Nantes
- Philipp Hess – Laboratoire PHYC, IFREMER Nantes
- Aric Wiest – Fungal Genetics Stock Center, University of Missouri, Kansas city
- Amaria Matallah Boutiba – Laboratoire de Microbiologie, Université d'Oran, Algérie
- Ronan Le Bot - société Atlantic Bone Screen
- Muriel Pipelier – UMR C 6230 CEISAM, Université de Nantes
- Bruno Lapied - Laboratoire RCIM-EA2647 Université d'Angers
- Cédric Logé - Laboratoire de Chimie Thérapeutique, IICIMED-EA 1155
- Arnaud Bondon - UMR CNRS 6290, PRISM, Université de Rennes 1

PARIS
DESCARTES

COMPOSITION DU LABORATOIRE EN 2013

Chercheurs Universitaires :

- 3 professeurs
- 7 maîtres de conférences
- 1 Assistant-ingénieur
- 1 technicienne
- Etudiants de 3^{ème} cycle : 10 (1 étudiant en M2, 9 étudiants en thèse de doctorat d'université dont 4 en cotutelle)
- 3 post-doctorants

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-aroylindoles 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

- Myriantopoulos V., Kritsanida M., Gaboriaud-Kolar N., Magiatis P., Ferandin Y., Durieu E., Lozach O., Cappel D., Soundararajan M., Filippakopoulos P., Sherman W., Knapp S., Meijer L., Mikros M., Skaltsounis A.-L., *Novel Inverse Binding Mode of Indirubin Derivatives Yields Improved Selectivity for DYRK Kinases*. ACS Med. Chem. Lett., 2013, **4**, 22-26.
- Cachet X., Porée F.-P., Michel S., Lemoine P., *Tetrahydroalstonine*, Acta Crystallographica Section E, 2013, **69**, 1389-1390.
- Ollivier A., Grougnet R., Cachet X., Meriane D., Ardisson J., Boutefnouchet S., Deguin B., *Large scale purification of the SERCA inhibitor Thapsigargin from Thapsia garganica L. roots using centrifugal partition chromatography*. Journal of chromatography. B, 2013, **926C**, 16-20.
- Marrelli M., Cachet X., Conforti F., Sirianni R., Chimento A., Pezzi V., Michel S., Statti G.A., Menichini F., *Synthesis of a new bis(indolyl)methane that inhibits growth and induces apoptosis in human prostate cancer cells*. Natural Product Research, 2013, **27** (21), 2039-2045.
- Cachet X., Porée F.-P., *Total synthesis of dysiherbaine and neodysiherbaine A* RSC Advances, 2013, **3** (31), 12466-12484.
- Lemus C., Poleschak M., Gailly S., Desage-El Murr M., Koch M., Deguin, B. *Lewis Acid*

Catalyzed Enlargement of Cyclic β -Alkoxyenals and One-Pot Synthesis of Polyfunctional Enoxysilanes Derived from Aucubin with Trimethylsilyldiazomethane, Chem. Eur. J., 2013, **19**, 4686 – 4690.

- Fromentin Y., Gaboriaud-Kolar N., Ndjakou Lenta B., Wansi J. W., Buisson D., Mouray E., Grellier P., Loiseau P.M., Lallemand M.C., Michel S., *Synthesis of novel guttiferone A derivatives: In-vitro evaluation toward Plasmodium falciparum, Trypanosoma brucei and Leishmania donovani*, Eur. J. Med. Chem., 2013, **65**, 284-294.

- Sawasdee K., Chaowasku T., Lipipun V., Dufat T. H., Michel S., Likhitwitayawuid K., *New neolignans and a lignan from Miliusa fragrans, and their anti-herpetic and cytotoxic activities*, Tetrahedron Lett., 2013, **54** (32), 4259-4263.

- Sawasdee K., Chaowasku T., Lipipun V., Dufat T. H., Michel S., Likhitwitayawuid K., *Neolignans from leaves of Miliusa mollis*, Fitoterapia, 2013, **85**, 49-56.

- Momo I.J., Dufat T.H., Wandji J., Michel S., Chiozem D.D. *New triterpenoids from the stem bark of Hypodaphnis zenkeri*, Natural Product Research, 2013, **27**, 137-145.

- Fromentin Y., Gaboriaud-Kolar N., Lenta B. N., Wansi J. D., Buisson D., Mouray E., Grellier P., Loiseau P., Lallemand M.C., Michel S., *Synthesis of novel guttiferone A derivatives: In vitro evaluation toward Plasmodium falciparum, Trypanosoma brucei and Leishmania donovani*. Eur. J. Med. Chem., 2013, **65**, 284-294

- Liu L., Kritsanida M., Magiatis P., Gaboriaud N., Wang Y., Wu J., Buettner R., Yang F., Nam S., Skaltsounis L., Jove R., *A novel 7-bromoindirubin with potent anticancer activity suppresses survival of human melanoma cells associated with inhibition of STAT3 and Akt signaling*. Cancer Biol. Ther. 2012, **13**, 1255-1261.

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES, JOURNEES SCIENTIFIQUES :

- N. AINSEBA, G. CHABOT, X. CACHET, S. MICHEL, *Expedition synthesis and biological evaluation of 7-phenylindolo[3,2-a]carbazoles*, RICT 2013, 3-5 juillet 2013, Nice

- C. LEMUS, M. POLESCHAK, S. GAILLY, M. DESAGE-EL MURR, M. KOCH, B. DEGUIN, *One-Pot Enlargement of Cyclic β -Alkoxyenals using Trimethylsilyldiazomethane - Application to Semisynthetic Iridoids* - 18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), **7-12/07 2013 Marseille**

- H. LEMOINE, D. MARKOVIĆ, B. DEGUIN, *Lactone Ring Opening in Mild Aprotic Conditions by TMSO⁻Na and Synthesis of Hydroxy-Acid Derivates from Secoiridoid Sweroside*. 18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), **7-12/07 2013 Marseille**

- D. MARKOVIĆ, R. GROUGNET, Y. SALLE DE CHOU, B. DEGUIN, *Centrifugal Partition Chromatography as a New Tool for the Efficient and Green Purification of Highly-Polar and Unstable Products on Multigram Scale* - 18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), **7-12/07 2013 Marseille**

- M. EL MOURABET, M. LECSÖ, Y. SALLE DE CHOU, D. MARKOVIĆ, M. LITAUDON, M.-J. BUTEL, B. DEGUIN, *Regioselective and Stereospecific Methoxylation of Aucubin: An access to Novel Antibacterial Iridoid Derivatives* - 18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), **7-12/07 2013 Marseille**

- H. L. MAI, N. EILSTEIN, M. VIDAL, V. DUMONTET, T. B. H. VO, B. DEGUIN, S. MICHEL, R. GROUGNET, *Cycloartanes de Gardenia oudiepe, Rubiaceae et analogues hémisynthétiques à activité antiangiogénique* AFERP & STOLON International Symposium **23-24/05 2013 Bruxelles, Belgique**

- M. SATIRAPHAN, E. PROST, X. CACHET, P. PAMONSINLAPATHAM, P. GRELLIER, C. SITTISUMBUT, U. SOTANAPHUN, S. MICHEL. Five new norlupanes from the heartwood of *Dipterocarpus costatus* c.f. gaertn (Dipterocarpaceae).
"AFERP & STOLON International Symposium, Brussels, **23-24/05 2013 Bruxelles, Belgique**

THÈSES DE DOCTORAT de l'UNIVERSITE

AINSEBA (N.) : Conception de nouveaux antivasculaires, antitumoraux à partir de modèles naturels : synthèse et évaluation biologiques, Thèse de Doctorat de l'Université Paris Descartes et de l'Université de Tlemcen, soutenue le 8 juillet 2013.

FROMENTIN (Y.) : Extraction et hémisynthèse d'analogues de la guttiférone A, Thèse de Doctorat de l'Université Paris Descartes, soutenue le 27 septembre 2013.

MAI (L.) - Etude chimique et évaluations biologiques des métabolites secondaires de *Gardenia urvillei* et *Gardenia oudiepe*, Rubiaceae endémiques de Nouvelle-Calédonie. Hémisynthèse d'analogues en séries cycloartane, dammarane et flavonoïde, Thèse de Doctorat de l'Université Paris Descartes et de l'Université d'HoChiMinh ville, soutenue le 1^{er} octobre 2013.

MÉMOIRES DE M2 :

W. ATKALIAN, Pharmacochimie et pharmacologie cellulaire, *Hémisynthèse d'analogues de la virosécurinine à potentialités antitumorales*, 2013

THÈSES DE DOCTORAT en PHARMACIE

ALIMAMOD C. : Le "Ahibahiny" de Madagascar (*Erigeron naudinii*, Asteraceae) et son utilisation dans le traitement des plaies post-avulsionnelles et des aphtes buccaux

ADDA J. : Quian Shi : une drogue végétale de la médecine traditionnelle *Euryale Ferox* Salisb.

BENISTY M. : « TING LI ZI » (*Descurainia sophia*(L) Webb ex Prantl., *Lepidium apetalum* Willd.)
Un remède de la médecine traditionnelle chinoise

BETTACH D. : L'extrait de pépins de pamplemousse : données actuelles

BOULITOP A. : Avenir des produits bio et éthiques, illustration par le cas du beurre de karité

CIOLEK D. : Contribution à l'étude d'une plante médicinale traditionnelle sud-américaine : la guayusa (*Ilex guayusa* Loes.)

COHEN M. : Polygonum et resveratrol

CROCHEMAR-GALOU A. : Application des nanotechnologies aux plantes médicinales des Antilles, exemple de la nanoencapsulation de l'huile de *Calophyllum calaba* de Guadeloupe

DOUIEB R. : Bu Gu Zhi (*Psoralea corylifolia* Linn.), une drogue végétale de la médecine traditionnelle chinoise

FARGEON S. : Antipaludiques d'origine naturelle : zoom sur la flore camerounaise

- FELLOUS R. : Etude de *Tinospora crispa* (Menispermaceae)
- GALBERT N. : Les plantes de la médecine traditionnelle caribéenne : exemple de plantes utilisées comme antidiabétiques
- GERVAIS J. : Le *Bacopa monnieri*
- GOUDOT T. : Le Ti Punch, un cocktail de métabolites secondaires
- GODVINDJEE C : Les glycosaminoglycanes comme cibles potentielles dans le traitement de la maladie d'Alzheimer
- GUEDAMOUR T. : Métabolites secondaires et activités biologiques de *Litchi chinensis*, Sapindaceae,
- HADDAD S. : Supplémentations à visée dermo-cosmétique : données actuelles
- HARMOUCHE Z. : Solubilisation et stabilisation des protéines membranaires à l'aide des amphipols, application et formulations vaccinales
- HASSANI A. : *Haematoxylum campechianum* : études botanique, phytochimique et applications
- KANN J. : Les Carallumas (*Caralluma* sp, Apocynaceae) utilisés en médecine traditionnelle
- KOURBANE HOUSSENE N. : Effets positifs et négatifs du piment sur la santé
- LE BIHAN D. : Les huiles essentielles utilisées dans les pathologies inflammatoires
- LE THI L.A. : Extraction, isolement, purification et détermination de composés bioactifs de micro-algues
- MOREL E. : Métabolites secondaires et activités biologiques de *Drynaria fortunei*, une fougère utilisée en médecine traditionnelle chinoise
- NOVERT P. : Etude d'une plante sud-américaine le quebracho-blanc (*Aspidosperma quebracho-blanc* Schltdl. Apocynaceae)
- OPOCZINSKI-KHAROUBY C. : Etude de *Spatholobus suberectus* Dunn utilisé en médecine traditionnelle chinoise
- POULIQUEN A. : Phytothérapie antilithiasique urinaire
- SING R. : *Centella asiatica* (L.) Urban.
- SY A. : *Stemona sessilifolia* Miquel (Stemonaceae) et intérêt de *Stemona sessilifolia* dans le traitement de certaines maladies parasitaires présentes en Asie
- UZAN TAPIERO D. : Etude d'une plante nommée Asphodeline
- WOOD E. : Des plantes magiques aux médicaments du futur
- ZRANN F. : Etude de *Synsepalum dulcificum* (Schumacher & Thonn.) Daniell

PARIS SUD

UNIVERSITÉ PARIS-SUD
LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE, CNRS UMR 8076 BioCIS
FACULTÉ DE PHARMACIE
5 rue J.-B. Clément, 92296 CHÂTENAY-MALABRY CEDEX

site web : <http://www.biocis.u-psud.fr/>, équipe « *chimie des substances naturelles* »

Responsables, co-direction : Bruno FIGADÈRE (Recherche) et Erwan POUPON (Enseignement)

1- COMPOSITION DU LABORATOIRE EN 2013 – pharmacognosie (au 01/12/2013)

a- Enseignants-chercheurs et Chercheurs

- Universitaires : 8
- CNRS : 2
- ATER : 1
- Moniteurs et Doctorants-Enseignants : 2
- Doctorants / Master 2 : 8 /5

b- Personnel technique

- Universitaires : 5
- CNRS : 1

L'année 2013 a été marquée par le départ en retraite de deux figures emblématiques du laboratoire : les Pr. Gilbert FOURNIER (également vice-doyen, responsable de la formation continue de l'UFR, responsable des stages officinaux...) et Guy LEWIN (responsable enseignement de la discipline) ont quitté leurs fonctions au début de l'année universitaire 2013-2014.

L'architecture du laboratoire a également été modifiée avec l'incorporation de l'équipe du Pr. Delphine JOSEPH (chimie organique ; 2 MCF*, 1 ATER, 3 doctorants). Le Dr Françoise DUMAS (DR CNRS**) et son équipe (1 CR CNRS**, 2 doctorants) ont également rejoint le laboratoire (synthèse totale). Les thématiques de ces équipes sont en lien avec les substances naturelles, celle de D. JOSEPH travaillant notamment sur des ligands nicotiques inspirés de la lobéline ; celle de F. Dumas sur la synthèse de dérivés de type subérosane. C'est sous cette nouvelle configuration que le laboratoire a été évalué par l'AERES en 2013 (vague E).

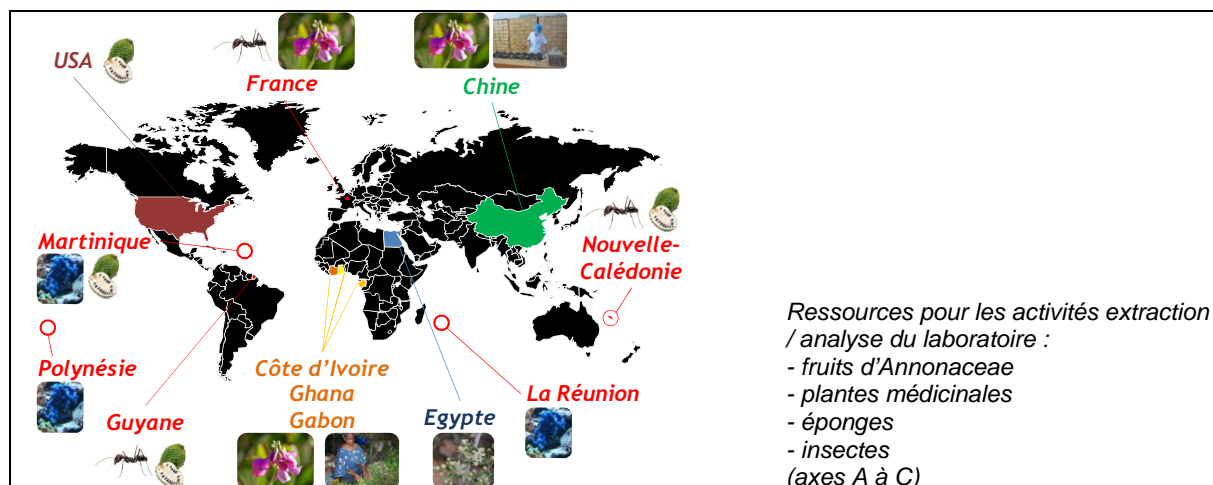
2- THÈMES DE RECHERCHE

Les travaux développés par le laboratoire de Pharmacognosie se situent à l'interface de la chimie des substances naturelles et de la biologie, essentiellement pour la recherche de composés possédant des propriétés antiparasitaires, cytotoxiques, antibactériennes, antifongiques et neurotrophiques.

L'ensemble de ces travaux est étroitement associé au développement de nouveaux outils en méthodologie de synthèse (synthèse asymétrique, chimie biomimétique, « chimie verte », « chimie clic », chimie organométallique...), ainsi qu'au développement de techniques d'isolement et d'analyse de principes actifs (RMN, spectrométrie de masse, chromatographie de partage centrifuge,...).

La constitution d'une chimiothèque, fédérée au plan national avec la Chimiothèque-Patrimoine National, a été l'occasion d'établir une collection de molécules d'origine naturelle ou de synthèse au sein de notre laboratoire, disponible soit en plaques 96 puits, soit à l'état pur. L'association de notre chimiothèque avec une ciblothèque, en cours d'élaboration dans notre faculté, devrait nous permettre d'optimiser nos efforts dans le domaine de l'innovation thérapeutique.

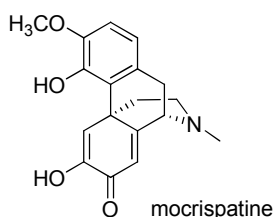
Enfin, le laboratoire s'est inscrit dans le GDR « écologie chimique », aux côtés de nombreux collègues pharmacognostes et chimistes des substances naturelles, mais aussi d'écologues et de biologistes travaillant sur des problématiques de médiation chimique intra et inter-espèces, en milieu marin ou terrestre.



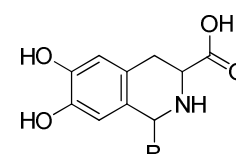
A- Molécules biologiquement actives d'origine végétale

La recherche de molécules à propriétés anti-infectieuses (antifongiques, antiparasitaires) à partir de plantes de la pharmacopée traditionnelle ivoirienne est poursuivie, avec l'étude d'espèces de la famille des Annonaceae, mais également d'Euphorbiaceae et de Fabaceae. Des plantes ghanéennes de taxons variés, employées comme antipaludiques traditionnels sont également étudiées. Une collaboration est amorcée avec le laboratoire d'étude de la médecine chinoise de l'université de Hong-Kong, dans le cadre d'un Laboratoire International Associé parrainé par le CNRS.

Une Fabaceae de la pharmacopée ayurvédique, *Mucuna pruriens*, fait l'objet d'investigations chimiques et par dérégulation, afin d'identifier les mécanismes synergiques avec la *L-Dopa*, principe actif principal (inhibition de dopa-décarboxylase, monoamine oxydase, agonistes dopaminergiques, etc).



Monodora crispata, Annonaceae (publication 9)



Mucuna pruriens, Fabaceae

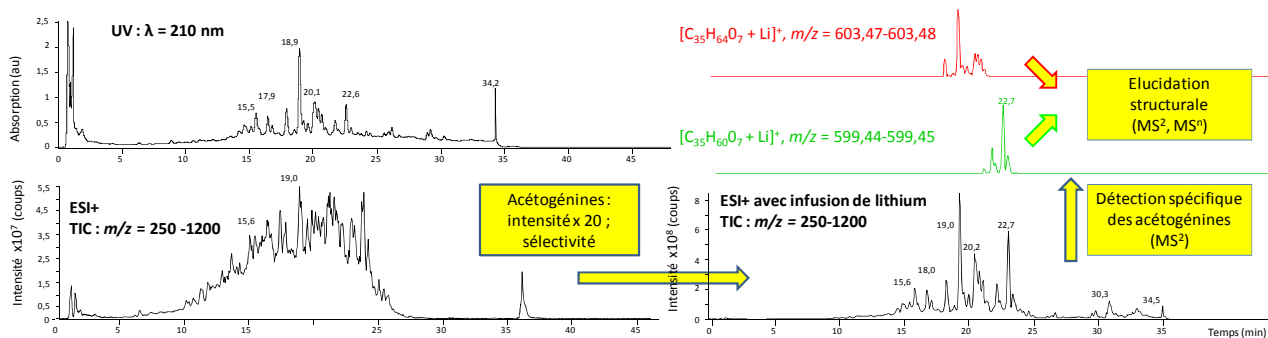
Enfin, en collaboration avec la Fédération Nationale des Producteurs de Chanvre, la sélection de nouvelles variétés industrielles de chanvre à fibres, dénuées de propriétés psycho-actives, a été poursuivie. De plus, des travaux sur l'interaction de l'espèce avec ses parasites ont été amorcés.

B- Autres molécules biologiquement actives d'origine naturelle

Dans le cadre de collaborations variées (UMR ecofog Guyane, IAC Nouvelle Calédonie, ENFA Toulouse, IRD Polynésie Française...), des travaux métabolomiques sont poursuivies, sur plusieurs espèces d'insectes et d'éponges marines. En parallèle à la réalisation d'essais biologiques sur les extraits obtenus, les informations chimiques recueillies sont destinées à alimenter des raisonnements portant sur l'écologie chimique ou la taxonomie.

C- Acétogénines des Annonaceae

Le lien entre parkinsonismes atypiques et consommation de fruits d'Annonaceae riches en acétogénines fait toujours l'objet de travaux (voir la saisine 2008-SA-0171 de l'Afssa, 28 avril 2010). L'examen de la composition en acétogénines de produits alimentaires (genre *Annona*) est poursuivie, sur la base d'un développement méthodologique en CLHP / SM / SM (dérégulation, dosage ; en collaboration) et en RMN. L'étude de la métabolisation de phase I a été achevée. La détermination de la biodisponibilité et de la distribution de l'annonacine, choisie comme acétogénine modèle, est en cours. Des données neurotoxicologiques confirmant l'interaction entre exposition à l'annonacine et protéine Tau ont été obtenues chez la souris.



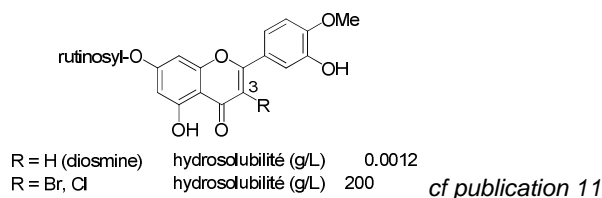
Développement méthodologique en LC-UV-MS (ESI-LTQ-Orbitrap®) : élucidation du contenu en acétogénines d'un jus de corossol (*Annona muricata*, Annonaceae).

D- Synthèse et hémisynthèse de substances à activité antiparasitaire, anti-infectieuse ou cytotoxique

Flavonoïdes

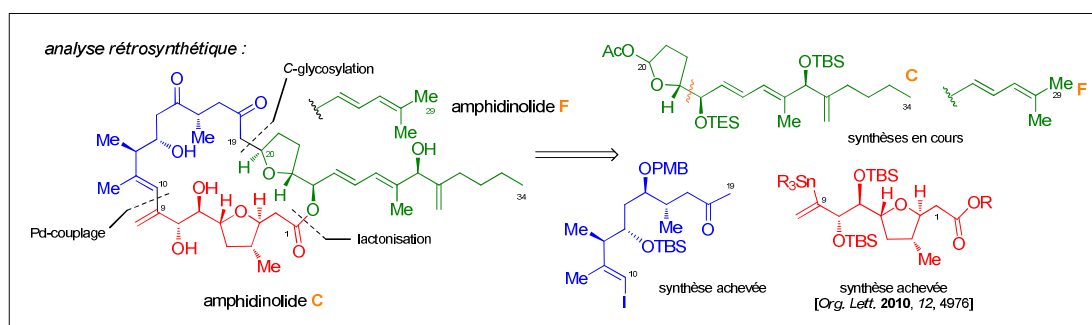
Sur le modèle d'une polyméthoxyaminoflavone fortement cytotoxique précédemment synthétisée au laboratoire, les analogues de même substitution en séries isoflavone, isoflavanone et aurone ont été préparés et évalués sur le plan de l'activité biologique. L'étude comparative montre une cytotoxicité importante seulement en série flavone ; elle révèle aussi l'influence de la nature de la liaison hydrogène entre le carbonyle et l'OH-5 (OH-4 en série aurone) sur la cytotoxicité.

L'augmentation de l'hydrosolubilité d'une substance par suppression de sa planéité est une approche utilisée en chimie médicinale dans le domaine des « petites » molécules. Une très impressionnante application de cette stratégie a été mise en évidence dans le domaine des hétérosides flavoniques, en particulier avec la diosmine. Cette dernière, quasiment insoluble dans l'eau à toutes températures, conduit respectivement par bromation ou chloration du cycle pyrone, aux 3-bromo ou chloro-diosmine, très fortement hydrosolubles (environ 200g/L à 20°C). Nous pensons que l'halogénéation en 3, en diminuant la planéité de la partie génine par augmentation de l'angle dièdre entre le noyau chromone et le noyau latéral B, supprime le phénomène de « π stacking » qui doit intervenir dans l'insolubilité de la diosmine.



Synthèse multi-étape de molécules complexes : macrolides polyacétiques d'origine marine

Le laboratoire étant reconnu dans la synthèse d'acétogénines d'Annonaceae, produits naturels à un ou plusieurs motifs THF, nous avons exploité ces connaissances à la synthèse des amphidinolides, produits d'origine marine issus de dinoflagellés (*Amphidinium* spp.), à l'activité cytotoxique puissante, dont certains membres contiennent les mêmes types de motifs. Après s'être intéressés à l'amphidinolide N (2004-2007), l'arrivée d'un nouveau CR en 2009 a réactivé cette thématique et la synthèse des amphidinolides C et F est à l'étude actuellement au laboratoire. Une stratégie convergente à 3 fragments a été imaginée, ce qui se traduit aujourd'hui par des travaux avancés et un financement obtenu en 2011 du projet AMPHICTOT par l'ANR.

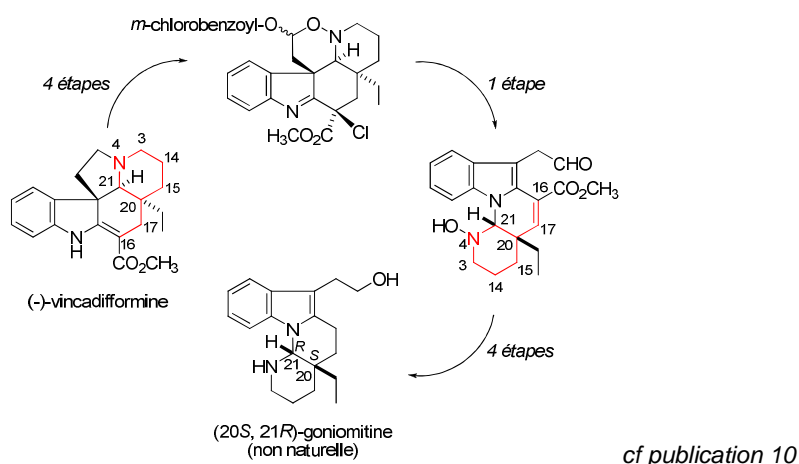


Synthèse totale des amphidinolides C et F.

E- Synthèse biomimétique

Les stratégies de synthèse biomimétique occupent une part importante de notre recherche en synthèse totale. Nous nous intéressons tout particulièrement à des alcaloïdes polycycliques de structure complexe dérivés des métabolismes de la lysine, de la phénylalanine et du tryptophane. Sur la base de nos réflexions sur les voies de biosynthèse, nous essayons de mimer au laboratoire les étapes-clés. Notre intérêt se porte tout particulièrement vers des substances naturelles qui semblent, dans la nature, se former avec un degré de spontanéité important (avec une assistance enzymatique minimale).

De plus, dans le domaine des alcaloïdes indolomonoterpéniques, nous avons repris d'anciens travaux réalisés au laboratoire de conversion biomimétique du squelette aspidoforme (vincadifformine) en squelette de la goniomitine, alcaloïde de *Gonioma malagasy* Markgr & Boiteau (Apocynaceae). Les résultats de cette nouvelle étude constituent la première hémisynthèse biomimétique de la goniomitine à partir de la vincadifformine. Disposant des deux énantiomères de la vincadifformine, nous avons ainsi pu préparer la goniomitine dans les deux séries optiques (-)-naturelle et (+)- non naturelle. D'autres travaux similaires en série indolomonoterpènes dimériques sont en cours.



F- Autres thématiques : biodéréplication, pharmacochimie

Criblage de composés antimalariques

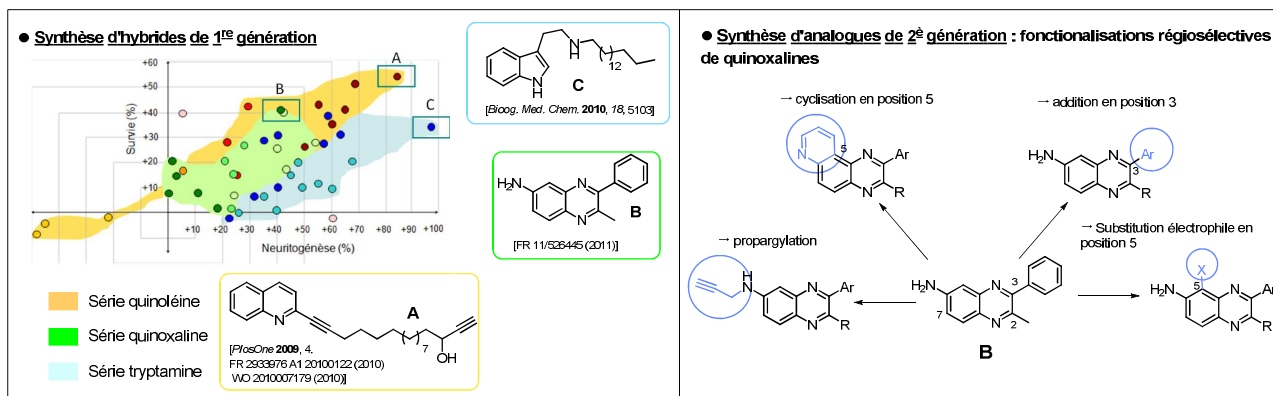
La méthode de bio-déréplication développée par le laboratoire, pour le criblage de composés antimalariques par spectrométrie de masse, est appliquée à des extraits (Euphorbiaceae notamment). L'isolement ciblé des composés identifiés comme étant potentiellement responsables de l'activité est en cours. Le perfectionnement de cette méthode se poursuit, de même que son utilisation pour obtenir des informations plus fines sur les mécanismes d'interaction hème-ligand.

Développement de tests biologiques en ligne

Nous adaptons à un format en ligne (séparation-détection-essai biologique) des tests biologiques utilisés pour détecter les synergies multicibles relevées pour l'activité anti-parkinsonienne de l'extrait de *Mucuna pruriens*. Divers extraits seront soumis à ce criblage afin de confirmer leur activité IMAO, inhibitrice de dopa-décarboxylase, etc.

Nouveaux hybrides de substances naturelles à visée antiparkinsonienne

Basée sur des hybrides de substances naturelles connues pour leur rôle neuroprotecteur ou neuritogénique (mélatonine/acide gras ou quinoléine/lembéhyne A), une bibliothèque de nouvelles molécules avait montré des activités intéressantes *in vitro* sur culture primaire de neurones dopaminergiques. Des composés de 2^e génération possédant un motif quinoxaline ont montré des résultats très prometteurs (ANR ANTIPARK 2010-2013).



Développement d'une bibliothèque de composés à activité de type neurotrophine sur les neurones dopaminergiques.

3- PUBLICATIONS, COMMUNICATIONS, BREVETS, CONFERENCES, OUVRAGES

Publications

- Dans des revues avec comité de lecture :

1. Abada Z., Cojean S., Pomel S., Ferrié L., Akagah B., Lormier A.T., Loiseau P.M., Figadère B. Synthesis and antiprotozoal activity of original porphyrin precursors and derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 67, 152-165.
2. Cebrián-Torrejón G., Mackiewicz N., Vázquez-Manrique R.P., Fournet A., Figadère B., Nicolas J., Poupon E. Solution Phase and Nanoparticulate Biosynthetically Inspired Interconnections in the Canthin-6-one β -Carboline Series and Study of Phenotypic Properties on *C. elegans*. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 26, 5821–5828. (Graphical Cover in *Eur. J. Org. Chem.*)
3. Coulerie P., Maciuk A., Lebouvier N., Hnawia E., Guillemot J.-C., Canard B., Figadère B., Nour M. Phytochemical study of *Myrtopsis corymbosa*, perspectives for anti-dengue natural compound research. *Rec. Nat. Prod.*, **2013**, 7, 250-253.
4. Coulerie P., Nour M., Maciuk A., Eydoux C., Guillemot J.-C., Lebouvier N., Hnawia E., Leblanc K., Lewin G., Canard B., Figadère B. Structure activity relationship study of biflavonoids on the Dengue virus polymerase DENV-NS5 RdRp. *Planta Med.*, **2013**, 79, 1313-1318.
5. Doménech-Carbó A., Maciuk A., Figadère B., Poupon E., Cebrián-Torrejón G. Solid-state electrochemical assay of heme-binding molecules for screening of drugs with antimalarial potential. *Anal. Chem.*, **2013**, 85, 4014–4021.
6. Gravel E., Harfouche A., Salame R., Leblanc K., Maciuk A., Poupon E. Spontaneous formation of nitrarine and polycyclic skeletons related to *Nitraria* indolic alkaloids under non-enzymic conditions.; *Chem. Eur. J.*, **2013**, 43, 14515–14520.
7. Irie N'Guessan G., Dade J., Champy P., Kouakou-Siransy G., Leblais V. Isolation and spasmolytic evaluation of new alkaloids from *Dichrostachys cinerea* (L.) Wight. et Arn. (Fabaceae). *Pharmacol. Pharm.*, **2013**, 4, 684-688.
8. Kablan L., Dade J., Okpekon T., Roblot F., Djakouré L.A., Champy P. Alkaloids from the leaves of *Monodora crispata* Engl. and Diels and *M. brevipes* Benth. (Annonaceae). *Biochem. Syst. Ecol.*, **2013**, 46, 162-163.
9. Lewin G., Bernadat G., Aubert G., Cresteil T. Semisynthesis of (+) and (-)-goniomitine from (-) and (+)-vincadifformine. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 1622-1627. (Graphical Cover in *Tetrahedron*)
10. Lewin G., Maciuk A., Moncomble A., Cornard J.-P. Enhancement of the water solubility of flavone glycosides by disruption of molecular planarity of the aglycone moiety. *J. Nat. Prod.*, **2013**, 76, 8-12.
11. Senejoux F., Evanno L., Poupon E.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2013**, 3, 453-455. A biomimetic « 3-MCR » access to the central core of halichonadins.

12. Venkateswarlu C., Balaji P.V., De K., Crousse B., Figadère B., Legros J. Straightforward synthesis of 2-propylquinolines under multicomponent conditions in fluorinated alcohols. *J. Fluorine Chem.*, **2013**, 152, 94-98.

13. Wipf P., Fang Z., Ferrié L., Ueda M., Walczak M. A. A., Yan Y., Yang M. Cycloadditions in heterocycle and alkaloid synthesis. *Pure Appl. Chem.*, **2013**, 85, 1079-1087.

14. Bellenot D., Brum M., Dufat H., Romerales C., Barrau E., Abbe P., Alet P., Baghdikian B., Bourny E., Chanel-Audigier I., Garinot O., Lugez M., Maciuk A., Portier G., Saperas O., Seigneuret J.-M., Soussain R., Taoubi K., Toure H. Problématiques liées au développement d'une procédure analytique de dosage de constituants dans les médicaments à base de plante(s). I. Revue des méthodes de dosage utilisées dans la Pharmacopée, commentaires et données expérimentales. *STP Pharma Pratiques*, **2013**, 22, 347-362.

Equipe D. JOSEPH :

15. Caron J., Amara Z., Joseph D. Recent contributions from the aza-Michael reaction to alkaloids total synthesis. *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, 30, 1211-1225.

16. Le Bideau F., Dagorne S. Synthesis of transition metal steroid derivatives. *Chem. Rev.*, **2013**, doi: 10.1021/cr400269j.

17. Nhim C., Delluc S., Halgand F., de Chaisemartin L., Weaver R.J., Claude N., Joseph D., Maillère B., Pallardy M. Identification and frequency of circulating CD4+ T lymphocytes specific to benzylpenicillin in healthy donors. *Allergy*, **2013**, 68, 899-905.

18. Boufroura H., Mauduit M., Drège E., Joseph D. Step-economical access to valuable Weinreb amide 2,5-disubstituted pyrrolidines by a sequential one-pot two-directional cross-Metathesis/cyclizing aza-Michael process.; *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 2346-2354.

19. Prévost M., Delarue-Cochin S., Marteaux J., Colas C., Van Renterghem C., Blondel A., Malliavin T., Corringer P. J., Joseph D. Identification of cinnamic acid derivatives as novel antagonists of the prokaryotic proton-gated ion channel GLIC.; *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 4619-4630.

- *Dans des revues sans comité de lecture*

1. Champy P. Marché des produits à base de plantes et des compléments alimentaires : revue des données récentes. *Phytothérapie Eur.*, **2013**, 77, 24-29.

2. Champy P. Article de la *Revue Prescrire* relatif au rapport bénéfice-risque de l'harpagophyton : commentaire. *Phytothérapie Eur.*, **2013**, 75, 27-28.

3. Champy P. Lettre adressée à l'hebdomadaire *Le Point* à propos de l'article « les 55 plantes qui guérissent ». *Phytothérapie Eur.*, **2013**, 75, 24-26.

- *Ouvrages (chapitres)*

1. Champy P. (2013). *Chapitre 12 : « Phytothérapie »* ; pp 1243-1321. In : *Le préparateur en pharmacie* (Gazengel J.-M., Orecchioni A.M., Éd.). Éd. Lavoisier.

- *Autres*

Boutefnouchet S., Champy P., Hennebelle T., Maciuk A. Comments on EFSA's opinion: health claim "improvement of bowel function" for hydroxyanthracenic derivatives ; *publié sur le site de la Commission Européenne* (12.2013).

Conférences sur invitation, communications orales

1. Poupon E. Cascade reactions inspired by biosynthetic pathways. *50^e Semaine d'Étude de Chimie Organique (SECO 50)*, Saint-Trojan les Bains, 31 mai 2013.

2. Poupon E. Réactions en cascades inspirées des voies de biosynthèses pour la synthèse d'alcaloïdes polycycliques. *ESPCI Paris-Tech, Paris, France, 19 Avril 2013*.

3. Champy P. Indications spécifiques en aromathérapie : les données de l'évaluation. *Journée thématique de la Société Française d'Ethnopharmacologie, Metz, 8 septembre 2013*.

4. Champy P. Phytothérapie, herboristerie : contexte général et réglementaire en France et en Europe. 13^e rencontres nationales de la Société Française de Pharmacie de la Méditerranée Latine, Lyon, 1 juillet 2013.

Communications par affiches

1. Synthesis and biological evaluation of quinoxaline derivatives for the treatment of parkinson disease. Le Douaron G., Schmidt F., Amar M., Kadar H., Seon-Méniel B., Ferrie L., Touboul D., Brunelle A., Pierre Michel P., Raisman-Vozari R., Figadère B.; *ASMC'13 International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, Moscou, Russie, 5-8 Mai 2013. - Prix du meilleur poster -*

2. Neuroprotection of dopaminergic neurons in parkinson's disease models by small synthetic molecules, which cross the blood brain barrier. Le Douaron G., Schmidt F., Amar M., Kadar H., Séon-Méniel B., Ferrié L., Touboul D., Brunelle A., Pierre Michel P., Raisman-Vozari R., Figadère B.; *11^e colloque de la Société des Neurosciences, Lyon, France, 21-24 Mai 2013.*

3. Identification and bioactivities of alkaloids isolated from *Isolona cooperi*. Kabran F. A., Maciuk A., Roblot F., Okpekon T. A., Leblanc K., Seon-Méniel B., Bories C., Champy P., Djakouré L. A., Figadère B.; *Symposium international AFERP/STOLON, Bruxelles, Belgique, 22-24 Mai 2013.*

4. Synergy of *Mucuna pruriens* for Parkinson's disease: molecules and mechanisms. Harfouche A., Maciuk A., Leblanc K., Carrodari D., Couvreur P., Andrieux K., Figadère B.; *Symposium international AFERP/STOLON, Bruxelles, Belgique, 22-24 Mai 2013.*

5. Multidisciplinary approach of insects metabolites: thinking outside boxes. Dao L.-M., Maciuk A., Cojean S., Roblot F., Orivel J., Coulerie P., Magro A., Ducamp C., Ramon-Portugal F., Duplais C., Poupon E., Figadère B.; *Symposium international AFERP/STOLON, Bruxelles, Belgique, 22-24 Mai 2013.*

6. Biodereplication of *Croton spp* extracts to point out molecules responsible of the antiplasmodial activity. Papitsa C., Odonne G., Houël E., Stien D., Legrand E., Cojean S., Maciuk A., Duplais C., Figadère B.; *Symposium international AFERP/STOLON, Bruxelles, Belgique, 22-24 Mai 2013.*

7. Vers la synthèse biomimétique de deux alcaloïdes sesquiterpéniques hybrides : la drimentine F et l'indotertine A. Skiredj A., Poupon E., Evanno L.; *3^e Symposium francophone de synthèse totale, Grenoble, France, 30-31 Mai 2013.*

8. Vers la synthèse biomimétique de la lodopyridone. Barbahn N., Poupon E., Evanno L.; *3^e Symposium francophone de synthèse totale, Grenoble, France, 30-31 Mai 2013.*

9. Extraction et diversification chimique de l'ilimaquinone, métabolite majoritaire de *Dactylosporgia metachromia*. Boufridi A., Skiredj A., Debitus C., Maciuk A., Evanno L., Poupon E.; *3^e Symposium francophone de synthèse totale, Grenoble, France, 30-31 Mai 2013.*

10. Quantitation of annonacin in Rat plasma: Application to a pharmacokinetic study. Bonneau N., Schmitz Afonso I., Touboul D., Brunelle A., Champy P. *2013 Phytochemical Society of Europe (PSE) Xth Young scientists Meeting (Autriche, juillet 2013).*

11. Mise au point d'une méthode de dosage de l'annonacine dans le plasma de Rat. Bonneau N., Schmitz Afonso I., Touboul D., Brunelle A., Champy P. *Journées de l'École Doctorale « Innovation Thérapeutique, du Fondamental à l'Appliqué » (Châtenay-Malabry, mai 2013).*

Equipe D. JOSEPH :

12. Etude de l'allergie aux médicaments : synthèse et évaluation de bioconjugués antigéniques dérivés de principes actifs et de leurs métabolites. Scornet N., Nhim C., Delarue-Cochin S., Azoury M.-E., Chemelle J.-A., Terreux R., Pallardy M., Maillère B., Joseph D.; *XX^e Journées des Jeunes Chercheurs de la Société de Chimie Thérapeutique, Romainville, France, 7-8 Février 2013.*

13. The chemistry of iminium: enantioselective access to lobeline-nicotine chimera. Venot P.-E., Drège E., Joseph D.; *XX^e Journées des Jeunes Chercheurs de la Société de Chimie Thérapeutique, Romainville, France, 7-8 Février 2013.*

14. Sequential bi-directional cross-metathesis/cyclizing double aza-Michael : a step-economical access to 2,5-disubstituted pyrrolidines. Boufroura H., Maudit M., Drège E., Joseph D.; *11^e Rencontres de Chimie Organique (RCO 2013), Cachan, France, 4 Avril 2013.*

15. Study of the drug allergy: synthesis of antigenic bioconjugates derived from benzyl-penicillin. Scornet N., Delarue-Cochin S., Pallardy M., Joseph D.; *11^e Rencontres de Chimie Organique (RCO 2013), Cachan, France, 4 Avril 2013.*

16. Design and synthesis of original molecular tools: lobeline-nicotine chimeras. Venot P.-E., Drège E., Joseph D.; *11^e Rencontres de Chimie Organique (RCO 2013), Cachan, France, 4 Avril 2013.*

17. Step-economical access to valuable Weinreb amide 2,5-disubstituted pyrrolidines. Drège E., Boufroura H., Maudit M., Joseph D.; *14th Tetrahedron Symposium, Vienne, 25-28 Juin 2013.*

18. Stepwise synthesis of 1-azabicyclo[3.3.1]nonanes through tandem conjugative isomerisation/cyclizing Michael addition. Joseph D., Ngo A. N., El Kassimi K., Drège E.; *14th Tetrahedron Symposium, Vienne, Autriche, 25-28 Juin 2013.*

19. Drug allergy: synthesis of antigenic bioconjugates from benzyl penicillin. Scornet N., Nhim C., Azoury M.-E., Delarue-Cochin S., Maillère B., Pallardy M., Joseph D.; *13th ICSN Symposium, Gif-sur-Yvette, France, 13-14 Juin 2013.*

20. The chemistry of iminium: Enantioselective access to lobeline-nicotine chimera. P.-E. Venot, E. Drège, Joseph D.; *13th ICSN Symposium, Gif-sur-Yvette, France, 13-14 Juin 2013.*

21. Step economical synthesis of 2.5-cis-disubstituted pyrrolidines through a sequential tandem cross-metathesis/cyclizing double aza-Michael. Boufroura H., Maudit M., Drège E., Joseph D.; *13th ICSN Symposium, Gif-sur-Yvette, France, 13-14 Juin 2013.*

Equipe F. DUMAS :

22. Contribution à l'étude des subérosanes : synthèse et étude biologique, Kousara M., Ibrahim R., Dubois J., Raingeaud J., Dumas, F.; XX^e Journées des Jeunes Chercheurs de la Société de Chimie Thérapeutique, Romainville, France, 7-8 Février 2013.

23. Asymmetric synthesis and biological study of suberosanes, Kousara M., Ibrahim R., Dubois J., Raingeaud J., Dumas, F.; 11^e Rencontres de Chimie Organique (RCO 2013), Cachan, France, 4 Avril 2013.

24. Streamlining anti-inflammatory lead discovery by aligning *in silico* and *in vivo* screening. Prediction, synthesis, and biological assay of novel metal based chelates. Siverio-Mota D., Sylla-Iyarreta-Veitía M., Dumas F., Herrera Pis Y., Pérez-Giménez F., D. Crawford A., De Witte P., Torrens F., Marrero-Ponce Y.; V International Symposium of Chemical SIQ 2013, Santa Maria, Cuba, 4-7 Juin 2013.

25. Suberosanone: myth and facts, Kousara M., Ibrahim R., Dubois J., Raingeaud J., Dumas F.; 13th ICSN Symposium, Gif sur Yvette, France, 13-14 Juin 2013.

26. Synthèse asymétrique de subérosanes et étude biologique. Kousara M., Ibrahim R., Dubois J., Raingeaud J., Dumas F.; 13^e Journées de l'École Doctorale «Innovation Thérapeutique: du Fondamental à l'Appliqué», Kremlin-Bicêtre, France, 17-18 Juin 2013.

27. Chimie et biologie de la subérosanone, Kousara M., Ibrahim R., Dubois J., Raingeaud J., Dumas, F.; 3rd Symposium francophone de synthèse totale, Grenoble, France, 30-31 Mai 2013.

4- DOCTORATS DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD (2013)

KABRAN, Faustin Aka. *Etude phytochimique de plantes ivoiriennes à activité antiparasitaire*. dir.: B. Figadère ; A. Maciuk.

LE DOUARON, Gael. *Synthèse et évaluation biologique de molécules neuroprotectrices pour le traitement de la maladie de parkinson*. dir. : B. Figadère, R. Vozari-Raisman.

ALSALIM, Rana. *Contribution à la synthèse totale de la céphalotaxine*. dir : A., Dumas F.

5- DIPLÔMES D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE (Thèses d'exercice soutenues en fin 2012, 2013)

1. Akbaraly, Nadine. *Le chewing-gum indien : la chique de bétel*.

2. Anteur, Riad. *Opium et poésie : réalité ou fabulation ?*

3. Arzoumanian, Mathieu. *Prospection botanique : immersion en Grenade et à la Dominique à la recherche de plantes dont l'usage est jugé significatif par TRAMIL*.

4. Bertaud du Chazaud-de Lambertye, Sabine. *La famille Métadier au cœur de la modernisation de l'activité pharmaceutique au XX^e siècle*

5. Berthaut, Isabelle. *Quel rôle pour l'équipe officinale dans l'amélioration de la couverture vaccinale des adolescents et des adultes ?*

6. Dubo, Marie-Caroline. *Analyse du service d'urgence pharmaceutique de la zone 2 de l'Essonne*.

7. El Harti, Elhoussine. *L'iris tigré (*Belamcanda chinensis* L.)*.

8. Hamonic, Cédric. *Les éponges marines dans la lutte contre le paludisme : un exemple avec *Agelas oroides**.

9. Lê, Thanh-Mai. *Risques d'addiction au fentanyl transmuqueux et aux médicaments opioïdes pour le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, histoire et suivi à l'officine d'un patient dépendant au fentanyl transmuqueux*.

10. Moussus, Cécile. *Les probiotiques à l'officine*.

11. Obadia, Alexandra. *Conseil phytothérapeutique dans la presse : étude de cas de "Belle-Santé" et "Rebelle-Santé" en 2011*.

12. Rigal-Sastourné, Emilie. *Le Brocoli (*Brassica oleracea* var. *italica*)*.

13. Schaffar, Thibault. *La Fève de Calabar : entre poison et remède*.

14. Teboul, Laura. *Les nouvelles drogues de synthèse : cas particulier des cannabinoïdes*.

15. Zizi, Meriem. *Allégations nutritionnelles et de santé dans les compléments alimentaires : comment appliquer le règlement*.

POITIER



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

Bat B36/37, 1 Rue Georges Bonnet
TSA 51106
86073 POITIERS Cedex 9
Tél : +33(0)5.49.45.36.93
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 ; Physiologie Moléculaire du Transport des Sucres chez les Végétaux 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 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

- Enseignants Chercheurs

BERJEAUD Jean-Marc (Professeur)

BIGOT Renaud (ATER)

CATEAU Estelle (Maître de conférences)

GIRARDOT Marion (Maître de conférences) : marion.girardot@univ-poitiers.fr /05.49.45.36.93

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)

SAMBA LOUKA Ascel Régis (Maître de conférences)

VERDON Julien (Maître de conférences)

- Doctorants

CHAFTAR Nawel
COSTA Damien
DELAFONT Vincent
DUPUY Mathieu
FOUQUE Emilie
LOISEAU Clémence
MAISONNEUVE Elodie
PORTIER Emilie

- Appui technique

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

- Secrétariat

BELLIGOT Laurence

❖ 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 trait à la pharmacognosie sont mises en œuvre :

- l'étude phytochimique et l'évaluation des activités antifongiques (*Candida*, *Trichophyton*, *Aspergillus*...) et antibactériennes (*Legionella*...) d'huiles essentielles extraites de

plantes tunisiennes dans le cadre de la thèse en cotutelle avec l'Université de Sousse (Tunisie) de Mme CHAFTAR Nawel

- l'étude phytochimique bioguidée de plantes à activités anti-biofilms de *Candida* sp. (*Rubus idaeus* (Rosaceae)...) et l'évaluation des activités anti-biofilms fongiques d'extraits et composés d'origine naturelle commerciaux ou issus de collaborations (Tours, 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)

- **Tunisie :**

Laboratoire de biochimie, Faculté de médecine de Sousse, Tunisie (Pr K. Hani, Dr. T. Ghrairi)

❖ Production scientifique (en lien avec la pharmacognosie)

- Publication

V. Razafintsalama, M. Girardot, R. Randrianarivo, D. Rakoto, S. Sarter, T. Petit, S. Ralambonirina, A. Deville, P. Grellier, V. Jeannoda and L. Mambu: Dilobenol A–G, Diprenylated Dihydroflavonols from the Leaves of *Dilobeia thouarsii*. European Journal of Organic Chemistry, 2013(10), 1929-1936 (2013)

- Communication orale

M. Girardot, D. Costa, V. Barbot et C. Imbert, Potentiel des framboises dans la prévention des biofilms oraux à *Candida*, Journées scientifiques Ecologie et Biologie des Interactions, 2013, Poitiers

- Communications par affiche

M. Girardot, D. Costa, N. Chaftar, V. Barbot, C. Imbert, The usefulness of ingestion of raspberries to prevent oral *Candida* biofilms, Eurobiofilms 2013, Third European Congress on microbial biofilms, basic and clinical aspects, 2013, Ghent, Belgique

M. Girardot, N. Chaftar, D. Costa, V. Barbot, C. Imbert, Anti-biofilm activity of red fruits extracts: focus on ellagitannins isolated from raspberries, AFERP & STOLON International Symposium, 2013, Brussels, Belgique

M. Girardot, D. Costa, N. Chaftar, V. Barbot, C. Imbert, The usefulness of ingestion of raspberries to prevent oral *Candida* biofilms, 2nd Fungal Biofilms Meeting, 2013, Glasgow, Ecosse

M. Girardot, D. Costa, N. Chaftar, V. Barbot, C. Imbert, Potentiel des framboises dans la prévention des biofilms oraux à *Candida*, Journées scientifiques Ecologie et Biologie des Interactions, 2013, Poitiers

M. Girardot, A. Guerineau, L. Boudesocque, L. Bazinet, C. Enguehard-Gueiffier, C. Imbert, The potential of cranberry to prevent oral *Candida* biofilms, Journée de la recherche Tours Poitiers, 2013, Poitiers

Enseignements de Pharmacognosie/ Botanique/ Mycologie

UFR de Médecine et de Pharmacie
6 rue de la Milétrie
Bât D1, TSA 5115
86073 POITIERS Cedex 9
Numéros clausus : 72

❖ Enseignants en Pharmacognosie/ Botanique/ Mycologie (2013/2014)

Girardot Marion, MCU Botanique, Pharmacognosie (marion.girardot@univ-poitiers.fr)
Levesque Joël, PR Pharmacognosie (joel.levesque@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 (2013/2014)

	CM(h)	ED(h)	TP(h)
PACES			
Biodiversité végétale	8		
Sources actuelles et futures du médicament	4		
DFGSP2			
Voies d'accès aux substances actives médicamenteuses	6		
Biodiversité végétale	22,5	3	
DFGSP3			
Enseignements coordonnés (douleur, système cardiovasculaire)	3		
Voies d'accès aux substances médicamenteuses	10,5	4,5	10,5
DP4			
Homéopathie	24		
PH5			
Aromathérapie	16,5		
Mycologie	20		18
Phytothérapie et herborisation	24		20
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 32 35, Fax : 03 26 91 31 66

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

Responsable : Pr. Catherine LAVAUD

I. COMPOSITION DU LABORATOIRE EN 2013

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 disponibilité ; Enseignement Chimie organique-Analytique)
	- Abdulmagid ALABDUL MAGID (MCU)	
	- Tram Thi Ngoc HUYNH (ATER botanique-pharmacognosie)	

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

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

Etudiants : 1 post-doctorant, 7 doctorants, 1 M2.

II. THEMES DE RECHERCHE

1. Substances Naturelles Complexes

Les molécules étudiées appartiennent à différentes classes chimiques :

- **Glycosides** : **Saponosides** de Menispermaceae, Sabiaceae, Loganiaceae, Sapindaceae, Symplocaceae, Caryophyllaceae, Rhamnaceae, Combretaceae, Asteraceae, Fabaceae; **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, Egypte, 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 d'autres 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 blanche et bleu.
- 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 d'œnologie de l'université de Reims, nous participons à l'étude par RMN ^1H du changement métabolique de la vigne causé par l'infection des baies de raisin par des agents pathogènes.

En collaboration avec le laboratoire d'anatomie de la Faculté de Médecine de Reims, nous avons mis au point des méthodes d'étude par micro-imagerie RMN de l'évolution anatomique d'embryons.

III. COLLABORATIONS NATIONALES, INTERNATIONALES ET PARTENARIATS INDUSTRIELS

▪ *Nationales*

- Docteur H. BOBICHON, Faculté de Pharmacie - Reims (France)
- Professeur S. GANGLOFF et E. LE MAGREX, Faculté de Pharmacie - Reims (France)
- Professeur L. MARTINY et M. DAUCHEZ – UFR Sciences, Reims (France)
- Docteur L. DUCA – UFR Sciences, Reims (France)
- Professeurs C. CLEMENT, F. BAILLEUL, E. COUROT – UFR Sciences, Reims (France)
- Docteurs F. GUERITTE et M. LITAUDON - ICSN - Gif /Yvette (France)
- Professeur M. NOUR – Université de Nouméa – Nouvelle-Calédonie (France)
- Docteurs A. FOUCAULT et L. MARCHAL – Université de Nantes
- Professeur C. GOURDON et docteur P. DESTAC – ENSIACET (Toulouse)
- Docteurs I. MARC et R. KAPEL – Université de Nancy I
- Professeurs D. PAREAU, M.A. THEOLEYRE – Ecole Centrale – Paris
- Professeur J.P. BOUILLON – Université de Rouen
- Docteur E. ELOMRI – Université de Rouen
- Docteur S. BERCIION – Université des Antilles et de la Guyane.
- 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 – Chatenay-Malabry

▪ *Internationales*

- Docteur R. GEVRENOVA, Faculté de Pharmacie - Sofia (Bulgarie)
- Professeur L. SKALTSOUNIS – Athènes (Grèce)
- Professeur Judith ROLLINGER – Innsbrück (Autriche)
- Professeur VdP EMERENCIANO – Sao Paulo (Brésil)
- Professeur M. BENKHALED – Université de Batna (Algérie)
- Professeur Y. OUHDOUCH – Université de Marrakech (Maroc)
- 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)

▪ *Partenariats Industriels*

- J. MEUCCI et R. MICHUD – Rousselet-Robatel - Kromaton Technologies – Annonay (France)
- Docteur R. REYNAUD – Soliance - Pomacle (France)
- Docteurs L. FANTON – LVMH Parfums et cosmétiques – Saint Jean de Braye (France)
- Docteur L. FORNI – Lonza (Suisse)
- Docteurs K. FREEBAIRN, C. THICKITT, N. DOUILLET – GSK (Stevenage, Grande Bretagne)
- Docteurs B. FABRE, A. MANDEAU, J.-M. AUTRET, C. DIARD – Laboratoires Pierre Fabre (France)

IV. PUBLICATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES

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

Centrifugal partition extraction in the pH-zone-refining displacement mode: an efficient strategy for the screening and isolation of biologically active phenolic compounds
J. Chromatogr. B, **2013**, 937, 7-12.

S. Allmann, P. Morand, C. Ebikeme, L. Gales, M. Biran, J. Hubert, A. Brennand, M. Mazet, J.-M. Franconi, P.-A. Michels, J.-C. Portais, M. Boshart, F. Bringaud

Cytosolic NADPH homeostasis in glucose-starved procyclic *Trypanosoma brucei* relies on malic enzyme and the pentose phosphate pathway fed by gluconeogenic flux
J. Biol. Chem., **2013**, 288, 18494-18505.

E. Pujos-Guillot, J. Hubert, J.-F. Martin, B. Lyan, M. Quintana, S. Claude, B. Chabanas, J.-A. Rothwell, C. Bennetau-Pelissero, A. Scalbert, B. Comte, S. Hercberg, C. Morand, P. Galan, C. Manach

Mass spectrometry-based metabolomics for the discovery of biomarkers of fruit and vegetable intake: citrus fruit as a case study
J. Proteome Res., **2013**, 12, 1645-1659.

J. Hubert, K. Plé, M. Hamzaoui, J.-H. Renault

Polyphenol purification by solid support-free liquid-liquid chromatography
Natural Products, **2013**, K.G. Ramawat, J.M. Mérillon (eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2146-2166.

A. Kotland, I. Hadeif, J.-H. Renault, M. Hamzaoui, A. Martinez, 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,
J. Sep. Sc., **2013**, 36, 1362-1369.

N. Amarouche, L. Boudesocque, M. Giraud, F. Quattrini, J. McGarrity, A. Butte, J.M. Nuzillard, L. Marchal, A. Foucault, J.-H. Renault

Purification of a modified cyclosporine A by Co-current Centrifugal Partition Chromatography: process development and intensification.
J. Chromatogr. A, **2013**, 1311, 72-78.

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

Stepwise Elution of a Three-phase Solvent System in Centrifugal Partition Extraction: A New Strategy for the Fractionation and Phytochemical Screening of a Crude Bark Extract.
Phytochem. Anal. **2013**, 24, 367-373.

O. Couillerot, P. Vatsa, S. Loqman, Y. Ouhdouch, J. Hubert, J.-H. Renault, C. Clément, E. Ait Barka
Biocontrol and biofertilizer activities of the *Streptomyces anulatus* S37: an endophytic actinomycete with biocontrol and plant-growth promoting activities

IOBC-WPRS Bulletin **2013**, 86, 271-276.

O. Couillerot, S. Loqman, A. Toribio, J. Hubert, L. Gandner, J.-M. Nuzillard, Y. Ouhdouch, C. Clément, E. Ait Barka, J.-H. Renault

Purification of antibiotics from the biocontrol agent *Streptomyces anulatus* S37 by centrifugal partition chromatography
J. Chromatogr. B, **2013**, 944, 30-34.

J. Hubert, J.-M. Nuzillard, S. Purson, M. Hamzaoui, N. Borie, R. Reynaud, and J.-H. Renault, Identification of natural metabolites in mixture: an original de-replication strategy based on ¹³C NMR chemical shift pattern recognition

Anal. Chem., **2013**, dx.doi.org/10.1021/ac403223f

N. Amarouche, M. Giraud, L. Forni, A. Butte, F. Edwards, J.-H. Renault

Two new solvent scales for protected synthetic peptide purification by Centrifugal Partition Chromatography
J. Chromatogr. A, **2013**, dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2014.02.052

- B. Plainchont, J.-M. Nuzillard.
Structure verification through computer-assisted spectral assignment of NMR spectra.
Magn. Reson. Chem. **2013**, 51, 54-59.
- S. Balieu, C. Cadiou, A. Martinez, J.-M. Nuzillard, J.-B. Oudart, F.-X. Maquart, F. Chuburu, S. Bouquillon.
Encapsulation of contrast imaging agents by polypropyleneimine-based dendrimers.
J. Biomed. Mater. Res. Part A **2013**, 101A, 613-621.
- B. Plainchont, VdP. Emerenciano, J.-M. Nuzillard.
Recent advances in the structure elucidation of small organic molecules by the LSD software.
Magn. Reson. Chem. **2013**, 51, 447-453.
- L. Voutquenne-nazabadioko, R. Gevrenova, N. Borie, D. Harakat, C. Sayagh, A. Weng, M Thakur, M. Zaharieva, M. Henry
Triterpenoid saponins from the roots of *Gypsophila trichotoma* Wender.
Phytochemistry, **2013**, 90, 114-127.
- N. Bouthagane, L.Voutquenne-Nazabadioko, D. Harakat, A. Simon, Z. Kabouche
Triterpene saponins of *Genista ulicina* Spach
Phytochemistry , **2013**, 93, 176-181
- N. Bouthagane, L.Voutquenne-Nazabadioko, A. Simon, Z. Kabouche
A new triterpenic diester from the aerial parts of *Chrysanthemum macrocarpum*
Phytochemistry Letters, **2013**, 6, 519-525
- J. Eskander, O. Sakka, D. Harakat, C. Lavaud
Steroidal saponins from the leaves of *Yucca de-smetiana* and their in vitro antitumor activity : structure activity relationships through a molecular approach.
Medicinal chemistry Research, **2013**, 22, 4877-4885.
- S. Chabani, H. Haba, C. Lavaud
Flavonoid glycosides and triterpenoids from *Atractylis flava*
Phytochemistry Letters, **2013**, 6, 9-13.
- W. Benchadi, H. Haba, C. Lavaud
Secondary métabolites of *Astragalus cruciatus* Link. and their chemotaxonomic significance
Records of natural products, **2013**, 7, 105-113.
- A.Manga, A. Gassama, G. Sy, E. Bassene, C. Lavaud
Structural détermination of news flavones C-glycosides and *trans*-(*S,E*)-(-)-clovamide isolated from *Icacina senegalensis* Juss. Leaves (Icacinaceae).
J. Soc. Ouest-Afr. Chim, **2013**, 35, 15-27.

V. COMMUNICATIONS ORALES ET PAR AFFICHES

Orales :

- M. Lhuairé, A. Martinez, H. Kaplan, J.-M. Nuzillard, M. Castela, Y. Renard, R. Tonnelet, C. Avisse, M. Braun, M. Labrousse.
Human Developmental Anatomy: Interest of microscopic magnetic resonance imaging (μ IRM)
XII Congress of the European Association of Clinical Anatomy (EACA), Lisbonne (Portugal), 26-29 juin **2013**.
- R. Gevrenova, M.M. Zaharieva, O. Joubert, L. Voutquenne-nazabadioko, S. Konstantinov, M. Henry
"Evaluation of the cytotoxic activity of Triterpene Saponins from *Gypsophila trichotoma* Wender (Caryophyllaceae)" International Conference on Natural Products Utilization – From Plants to Pharmacy Shelf , Bansko, Bulgaria, 3-6 novembre **2013**.

J. Hubert, Centrifugal Partition Extraction : New perspectives for the fractionation and purification of natural products", International Symposium AFERP / STOLON, Brussels, 22-24 mai **2013**.

Affiches :

D. P. A. Gossan, A. Alabdul Magid, P. Kouassi, C. Ahibo, L. Atoutou Djakouré, L. Voutquenne-Nazabadioko "Etude phytochimique des racines de *Glyphaea brevis* (Malvaceae)." International Symposium AFERP et STOLON, Bruxelles, 22-24 mai **2013**.

D. Muhammad, E. Hnawia, N. Lebouvier, M. Nour, H. Bobichon, S.C. Gangloff, L. Voutquenne-Nazabadioko. " Etude phytochimique des écorces d'*Alphitonia xerocarpa* (Rhamnaceae)" International Symposium AFERP et STOLON, Bruxelles, 22-24 mai **2013**.

J. Eskander, C.Lavaud, and Ola K. Sakka « Bioactive Steroidal Saponins from Asparagaceae Species" International Symposium AFERP et STOLON, Bruxelles, 22-24 mai **2013**.

J. Hubert, M. Hamzaoui, S. Purson, R. Reynaud, J.-M. Nuzillard, J.-H. Renault. Centrifugal Partition Extraction : New perspectives for the fractionation and purification of natural products. International Symposium AFERP et STOLON, Bruxelles, 22-24 mai **2013**.

Y.-S. Hong, A. Martinez, G. Liger-Belair, P. Jeandet, P. Schmitt-Kopplin, J.-M. Nuzillard, C. Cilindre ¹H NMR-based metabolomic approach of Champagne wines. In Vino Analytica Scientia Symposium 2013, Reims, 2-5 juillet **2013**.

B. Plainchont, J.-M. Nuzillard Structure elucidation and validation of small molecules: the LSD and CASA software EUROMAR 2013, Hersonissos, Crète (Grèce), 30 juin-5 juillet **2013**.

M. Lhuaire, A. Martinez, H. Kaplan, J.-M. Nuzillard, M. Castela, Y. Renard, R. Tonnelet, C. Avisse, M. Braun, M. Labrousse. Human Developmental Anatomy: Interest of microscopic magnetic resonance imaging (μ IRM) 30th Annual Meeting of the American Association of Clinical Anatomists, Denver, Colorado (USA), 9-13 juillet **2013**.

N. Bouthagane, L.Voutquenne-Nazabadioko, A. Simon, Z. Kabouche. "A new triterpenic diester from the aerial parts of *Chrysanthemum macrocarpum*" 11th International Ethnobotany Symposio, Antalya/Turkey, 2-5 novembre **2013**

VI. DOCTORATS DE L'UNIVERSITE

- Naima BOUTHAGANE : "Etude phytochimique et biologique de plantes algériennes de la Chebka du M'Zab" ; Co-encadrement Pr L. VOUTQUENNE et Pr. Z. KABOUCHE, Université de Constantine, Algérie - soutenue à Constantine le 26 avril 2013
- Apie Diane Patricia GOSSAN : "Etude phytochimique de plantes médicinales issues de la flore de la Côte d'Ivoire : *Gouania longipetala*, *Ventilago africana* (Rhamnaceae), *Combretum racemosum* (Combretaceae) et *Glyphaea brevis* (Malvaceae)" ; Dir : L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO et H KOFFI; Co-tutelle avec l'Université de Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire) - soutenue le 29 mai 2013.
- Dima MUHAMMAD : " Etude phytochimique et biologique de trois *Alphitonia* (Rhamnaceae) endémiques à la Nouvelle-Calédonie" ; Dir : L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO - soutenue le 25 juin 2013.
- Nassima AMAROUCHE : "Développement par déplacement en Chromatographie de Partage Centrifuge" ; Dir : JH. RENAULT - soutenue le 18 septembre 2013.
- Mahmoud HAMZAOUÏ : " Développements méthodologiques en Extraction de Partage Centrifuge (EPC). Application au fractionnement et à la purification de substances naturelles végétales et issues des

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

- Charly MIQUEL : " *Leonotis leonurus* : une plante de la médecine traditionnelle zoulou." – Dir : L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO

- Habib EL ZEIN, " Les cigües : intoxication et utilisation en thérapeutique homéopathique." – Dir : L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO

- Victoire JACOB, " Le conseil officinal homéopathique chez les patients allergiques." – Dir : L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO

- Amélie LESTRILLE " Intérêt de l'aromathérapie dans la prise en charge du patient hypertendu " – Dir : J. HUBERT

RENNES

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (2013)

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

Adjoint technique

Secrétaire (*mi-temps*)

Étudiants : (4 DOCTORANTS, 1 MASTER, 2 UV RECHERCHE)

2 - ENSEIGNEMENTS DU LABORATOIRE (Numérus Clausus 2012 Rennes + Brest = 110)

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

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

et participe aux Enseignements :

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 Herbier	
EC coordonnées P3, P4 (antibio, douleur, cancer, diabète, digestif, greffes) + TP coord	40H
- M1 U.E. Biotechnologie et ingénierie biomédicale	5 H

Un enseignement spécifique est assuré en :

- 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

+ Expositions mycologiques (Bellême, Rennes, ...)

3 - ACTIVITE DE RECHERCHE

Equipe PNSCM = Produits Naturels-Synthèses-Chimie Médicinale (Responsable : **J. BOUSTIE**),
(l'UMR CNRS 6226 « **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, 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 : 2 Doctorants : 10

Etudiants en M 2 : 2

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

Master 2 Chimie moléculaire, Rennes1 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 (pinces moléculaires)

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

Plus particulièrement **en 2013, le groupe PN** (Produits Naturels) a poursuivi ses travaux sur des lichens pour obtenir des structures originales (depsidones, diphenylethers, mycosporines en focalisant sur le développement de méthodologies analytiques adaptées à des microquantités (analyse dans le proche IR par sonde de chalcogénure, analyse directe d'échantillons par spectrométrie de masse). Depuis Oct 2011 nous encadrons trois doctorats : sur les lichens tripartites (Mme Huyen), l'isolement de nouvelles mycosporines (Mme Tram) et l'étude des bactéries associées aux lichens (Delphine Parrot) + 2 co-encadrement sur la synthèse de photoprotecteurs inspirés de motifs lichéniques (soutenance en novembre 2013) et la mise au point de méthodes extractives (soutenance en 2014). Une thèse portant sur l'histolocalisation de produits lichéniques a débuté en octobre 2013.

Des tests sur cellules B16 permettant d'apprécier le taux de mélanine et des essais anti-oxydants menés par électrochimie sont aussi réalisés dans l'équipe.

Sophie Tomasi et David Delmail développent une nouvelle thématique correspondant à la caractérisation et la culture de micro-organismes issus de thalles lichéniques pour isoler des métabolites d'intérêt après culture.

Activités contractuelles

ANR Emergence Pigmelich (avec MD Galibert)

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

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)** et **O Werz (Jena)**
- 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
- Membre du **GDR Biochimiar** et **GDR ETEC**
- Membre de Biogenouest et partenaire de la Chimiothèque Nationale
- Mise en place du Master P2AON Polymères et PA d'Origine Naturelle à Angers (avec Nantes) en 2012
- LIA franco indien (IICT, Hyderabad) dir. Partie France R Gree (adjoint J Boustie)

Post Doc

- **Totha SATYA** (nov 2012- oct 2013) « Metabolites issus de la microflore lichénique » (ST)

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

- **Sarah KOMATY** (co-direction (S. Tomasi 25%) avec l'équipe ICMV (Ingénierie et chimie du vivant) de l'UMR CNRS 6226) - Mise au point de nouvelles méthodes extractives de lichens basées sur l'utilisation de micro-ondes et liquides ioniques
- **Khan Hung N'GUYEN** - Synthèse d'analogues de mycosporines photoabsorbants (S. Tomasi/N. Gouault) soutenue en nov 2013
- **Huyen Thi Bang VU** Phytochimie de lichens tripartites (*F Le Devehat –J Boustie*) début sep 2011
- **Thi Tu Tram NGUYEN** Mycosporines et métabolites azotés lichéniques (M Chollet-J Boustie) dec 2011-
- **Delphine PARROT** Etude de la microflore associée aux lichens (S Tomasi ; M Grube Graz) oct 2011-
- **Pierre LEPOGAM** Métabolites lichéniques et histolocalisation (B Gargadennec-J Boustie) oct 2013-

Stage M2 2013

M2 P2AON **LE POGAM Pierre** Analyse in situ de métabolites lichéniques (Jv –Juin 2013)

M2 Biologie Végétale intégrative (BioVigPa) **AISSA ABDI** Fatima (DD/ST)

M2 Biologie-Gestion : Marketing (Bibliographie lichens et cosmétique) **ROSSIGNOL Pauline** (JB)

Stages recherche

2013 Nicolas CIVADIER Etude extrait hexanique de *Ophioparma ventosa* (ACL et JB)

THESES D'EXERCICE 2013

- Phytothérapie et sphère hépatobiliaire : place dans l'arsenal thérapeutique actuel **par Charline Colin** (FLD)
- Troubles alimentaires et conseil à l'officine **par Aurore Bergamasco** (FLD)
- Prise en charge du diabète gestationnel et rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique de la patiente **par Anne Sophie Le Hir** (JB)

PUBLICATIONS

"Lichenic extracts and metabolites as UV filters" F Lohezic-Le Devehat , B Legouin, C Couteau, J Boustie, L Coiffard

J Photochem Photobiol B, **2013**, 120, 17–28.

"Comparative metabolite profiling and chemical study of *Ramalina siliquosa* complex using LC-ESI-MS/MS approach."

Parrot, D., Jan S., Baert, N., Guyot, S., Tomasi, S.

Phytochemistry **2013**, 89, 114-24.

« Gold-mediated synthesis and functionalization of chiral halopyridones,»

Nguyen, K.H., Tomasi, S., Le Roch, M., Toupet, L., Renault, J. Uriac, P. Gouault, N.

J. Org. Chem. **2013**, 78, 7809-7815.

" Imbricarinic acid and perlatolic acid: multi-targeting anti-inflammatory depsides from *Cetrelia monachorum* "

S.K Oettl, J Gerstmeier; S. Y Khan, K. Wiechmann; J. Bauer, A. G Atanasov, C. Malainer; E. M. Awad, P. Uhrin, E. H. Heiss, Birgit Waltenberger; D. Remias; J. M Breuss, J. Boustie, V. M. Dirsch, H Stuppner, O. Werz; J.M Rollinger *PLoS One* **2013**, 8(10), e76929.

« DNA damage protection, antioxidant and free-radical scavenging activities of *Myriophyllum alterniflorum* DC (Haloragaceae) vegetative parts »

D Delmail; M L Abasq; P Courtel; I Rouaud; P Labrousse

Acta Botanica Gallica, **2013**, 1-9

Micropropagation of *Myriophyllum alterniflorum* (Haloragaceae) for stream rehabilitation: first in vitro culture and reintroduction assays of a heavy-metal hyperaccumulator immersed macrophyte

DDelmail; P Labrousse; P Hourdin; L Larcher; C Moesch; M Botineau

Int. J. Phytoremed, **2013**, 15 (7), 647-662

"UV-protectant Metabolites from Lichens and their Symbiotic Partners".

K. H. Nguyen, M. Chollet-Krugler, N. Gouault, S. Tomasi

Natural Products Reports **2013**, 30, 1490-1508.

BREVETS

“Acide lichestérinique et ses dérivés comme inhibiteurs de la pigmentation”

J. Boustie, M.-D. Galibert-Anne, F. Lohezic-Le-Devehat, M. Chollet-Krugler, S. Tomasi, B Legouin-Gargadennec
Dépôt INPI N°FR 12.53585 18 04 **2012 (+ PCT avril 2013)**

Analogues de mycosporines en tant que photoprotecteurs

S.Tomasi, N. Gouault, K. Costuas, K.H. Nguyen **Dépôt le 8 avril 2013**

CHAPITRES DE LIVRE

Halotolerance in Lichens: Symbiotic Coalition Against Salt Stress

David Delmail; Martin Grube; Delphine Parrot; Jeanne Cook-Moreau; Joël Boustie; Pascal Labrousse; Sophie Tomasi

Ecophysiology and responses of plants under salt stress, Springer, pp. 115-148, Jan. **2013**.

“Heavy-metal attack on freshwater side: physiological defense strategies of macrophytes and ecotoxicological ops”

David Delmail, Pascal Labrousse

in *Physiological mechanism and adaptation strategies in plants under changing environment: Volume 2*, Parvaiz Ahmad & Mohd Rafiq Wani (Eds.). Springer (**2013**), New York. pp. 31-54.

CONFERENCES INVITEES et SEMINAIRES

“Lichens: an incentive source of bioactive compounds”

J Boustie, NatProtec Meeting 15 Mars 2013 Reims

“Phytochemistry on lichens: Why and How”?

J Boustie, VAST 21 nov 2013 Hanoi, Vietnam

“Rules for lichen phytochemistry”?

J Boustie, HoChiMin University, 24 nov 2013 HoChi Min Ville, Vietnam

COMMUNICATIONS

Application of ionic liquids based microwave assisted extraction of lichen compounds

Komaty S., Paquin L., Carrié D., Bazureau J.P., Tomasi S.

Coil 5, 5th congress on Ionic Liquids, Algarve, Portugal 21-25 avril 2013. **(com orale)**

Extraction optimization and metabolite profiling of nine lichens by LC-ESI-MS/MS

Parrot D., Hitti E., Grube M., Carrié D., Tomasi S.

Journées internationales AFERP & STOLON, Bruxelles 22-24 Mai 2013

Gold catalyzed synthesis of pyridones and halopyridones as versatile intermediates towards piperidine structures

Nguyen K.H., Huyen Trinh T.T., Tomasi S., Uriac P., Gouault N. SECO 50, Saint-Trojan-les-Bains (Ile d'Oléron) (France), 26 mai- 2 juin 2013.

Phytochemical investigation of a lichen from Brittany, *Stereocaulon evolutum* GRAEWE

T. H. Vu, F. F.Lohézic – Le Dévéhat, M.V. Nguyen, J. Boustie.

Journées internationales AFERP & STOLON, Bruxelles 22-24 mai 2013

Chemical constituents of the lichen *Dermatocarpon luridum* (With.) J.R. Laundon

Nguyen Thi Thu Tram, Marylène Chollet-Krugler, Aurélie Sauvager, Joël Boustie

Journées internationales AFERP & STOLON, Bruxelles 22-24 mai 2013

Stream rehabilitation with *Myriophyllum alterniflorum*: micropropagation and heavy-metal hyperaccumulation

David Delmail; Michel Botineau; Pascal Labrousse

Macrophytes, May 2013, Bordeaux, France.

Responses of hydrophilic lichens to global warming: preliminary results

David Delmail; Fatima Aissa Abdi; Sophie Tomasi

Macrophytes, May 2013, Bordeaux, France.

A physicochemical study of alternate watermilfoil (*Myriophyllum alterniflorum* DC, Haloragaceae) extracts

Abasq M-L, Courtel P., Delmail D.
Journées d'électrochimie, Paris, 8-11 juillet 2013

DIFFUSION SCIENTIFIQUE

Encadrement de sorties mycologiques et exposition, Organisation du Concours cèpe d'Or
J Boustie, D Delmail, F Lohezic, S Tomasi
"Mycologiades internationales de Bellême (Orne), 3-6 octobre 2013

Sorties mycologiques
J Boustie, F LeDevehat, P le Pogam
Festival des Sciences,
12 octobre 2013 « Mongermont ensemble »,
13 octobre 2013, Laillé, 35
26 octobre 2013, St-Gilles, 35

J Boustie, Membre actif du jardin des plantes anticancéreuses, St Pol de Leon
<http://www.jardindeplantesanticancereuses.com/>

J Boustie, Chargé de mission culture scientifique, Univ Rennes1

- Portage du projet « Maisons pour la Science en Bretagne », journées de la Main à la pâte Sèvres 29 et 30 aout 2013
- Accueil du public pour les collections de l'université de Rennes 1 (Nuit des musées, Journées du patrimoine, Journée Européenne des collections universitaires)
- Lancement de l'année de la cristallographie 2014 à l'Univ Rennes1 (membre conseil scientifique AICR 2014)
- Projet de Sauvegarde des collections Arche des Sciences déposé au CPER
- Recueil de l'herbier lichen et de la collection JC Massé
- Projet numérique pour l'identification de lichens (retenu par l'UEB decembre 2013, projet innovant)

ROUEN

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 2013

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

- E. MAKHLOUFI, S. AKKAL, K. MEDJROUBI, A. ELOMRI, H. LAOUER, P. VERITE, E. SEGUIN
Chemical constituents of the extract Algerian *Reutera lutea* (Desf.) Maire, (Apiaceae).
Pharmacognosy Communication, 2013, 3(2), 41-44.
- M. BENAHMED, S.AKKAL, A. ELOMRI, E. SEGUIN, H. LAOUER, P. VERITE,
A flavonoid from n-butanol extract of *Anthemis pedunculata*.
Acta Horticulturae, 2013, 997, 145-147
- L. DOUDACH, B. MEDDAH, MYA FAOUZI, A. KHATIB, C. LALOU, K. HAMMANI, A. ELOMRI, Y. CHERRAH
Cytotoxic and antioxidant activity of various extracts of *Corrigiola telephiifolia* pourr.
Int. J. Pharm. Pharm. Sci, 2013, 5(3), 154-158
- L. DOUDACH, B. MEDDAH, L. ROUAS, L. MYA FAOUZI, L. BENBACER, M. BOUABDELLAH, Z. ALHAMANY, L. CHABRAOUI, A. ELOMRI, Y. CHERRAH,
Cytotoxic activity, acute and sub-acute toxicity of methanolic root extract of *Corrigiola telephiifolia* pourr.
World. J. Pharm. Res. 2013, 2, 1-15
- L. DOUDACH, B. MEDDAH, L. BENBACER L. ROUAS, H. HAMMANI, M. EL MZIBRI, P. VERITE, A. ELOMRI, Y. CHERRAH,
Ethnopharmacological studies of *Mesembryanthemum nodiflorum*
Phytopharmacology 2013, 4, 246-258.
- R. GUILLON, F. PAGNIEZ, C. PICOT, D. HEDOU, A. TONNERRE, E. CHOSSON, M. DUFLOS, T. BESSON, C. LOGE, P. LE PAPE,
Discovery of a Novel Broad-spectrum Antifungal Agent, Derived from Albaconazole
ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 288-292.
- D. HEDOU, R. GUILLON, C. LECOINTE, C. LOGE, E. CHOSSON, T. BESSON,
Novel synthesis of angular thiazolo[5,4-f] and [4,5-h]quinazolines, preparation of their linear thiazolo[4,5-g] and [5,4-g]quinazoline analogs.
Tetrahedron 2013, 69, 3182-3191.
- E. DEAU, D. HEDOU, E. CHOSSON, V. LEVACHER, T. BESSON,
Convenient one-pot synthesis of *N*³-substituted pyrido[2,3-*d*]-, pyrido[3,4-*d*]-, pyrido[4,3-*d*]-pyrimidin-4(3*H*)-ones, and quinazolin-4(3*H*)-ones analogs.
Tetrahedron Lett. 2013, 54, 3518-3521.
- D. HEDOU, E. DEAU, C. DUBOUILH-BENARD, M. SANSELME, A. MARTINET, E. CHOSSON, V. LEVACHER, T. BESSON,
Microwave-assisted (3+2) cycloaddition and Suzuki-Miyaura cross-coupling for a concise access to novel polyaromatic scaffolds.
Eur. J. Org. Chem. 2013, 7533-7545

Communications

- L. DOUDACH, B. MEDDAH, R. ALNAMER, M. A. FAOUZI, F. CHIBANI, A. ELOMRI, Y. CHERRAH
In vitro potential antibacterial activity of the methanolic and aqueous extracts of *Corrigiola telephiifolia* pourr., and *Mesembryanthemum nodiflorum*
VIIIème congrès de Physiologie de Pharmacologie et de Thérapeutique, Angers 22 - 24 Avril 2013
- E. MAKHLOUFI, S. DERBRÉ, K. MEDJROUBI, A. EL OMRI, H. LAOUER, E. SEGUIN, S. AKKAL
Anti-AGES algerian vegetal extracts. Phytochemical study of *Daucus aureus* desf. (Apiaceae)
AFERP & STOLON International Symposium - Bruxelles 22 - 24 mai 2013
- A. ACHOURI, F. Z. BELFADEL, S. AKKAL, K. MEDJROUBI, E. SEGUIN, D. SÉRAPHIN, S. DERBRÉ
Selection of algerian medicinal plants according to a screening of their anti-AGES properties
AFERP & STOLON International Symposium - Bruxelles 22 - 24 mai 2013
- J.P. ONDO, J.B.BONGUI, A. ELOMRI, P. VERITE, J. LEBIBI, E. SEGUIN
Phytochemical study of croton mayumbensis J. Léonard (Euphorbiaceae),
AFERP & STOLON International Symposium - Bruxelles 22 - 24 mai 2013

E. DESTANDAU, S. ZUBRZYCKI, C. ELFAKIR, H. ELOMRI, T. BESSON, E. SEGUIN
Microwave extraction of bioactive molecules
COSMINNOV, Cosmetic innovation days, Orléans 8 - 9 octobre 2013

Conférence sur invitation

E. SEGUIN
Méthodes traditionnelles et récentes d'obtention des huiles essentielles
Analyse des huiles essentielles par CPG/SM. Application à l'étude de quelques huiles essentielles issues de la biodiversité de la flore algérienne
Université de Constantine - 22 avril 2013

THESES de DOCTORAT

Nabila BOUDERDARA
Séparation et détermination de structure des métabolites secondaires de *Cachrys libanotis* L.
Thèse de Doctorat en co-encadrement avec l'Université de Constantine(Algérie), Constantine - 21 avril 2013

Latifa DOUDACH
Etude Phytochimique, toxicologique et pharamcologique de trois plantes utilisées en médecine traditionnelle marocaine
Thèse de Doctorat en cotutelle avec l'Université de Rabat (Maroc), Rabat - 23 septembre 2013

THESES D'EXERCICE

Marie DUHAMEL
Les infections urinaires chez la femme : conseil à l'officine
12 avril 2013

Bertrand BLIN
Evolution des traitements dans le mélanome métastatique.
9 juillet 2013

Johanna VIGNEAU
La maladie pulmonaire obstructive chronique du cheval. Aspects cliniques et thérapeutiques.
16 juillet 2013

Maxime MAUPAS
Dépistage et suivi des patients diabétiques à l'officine dans le cadre de la loi HPST.
5 juillet 2013

Emilie CASEL
Etude de l'huile essentielle de Tea tree (*Melaleuca alternifolia* Cheel)
16 octobre 2013

STRASBOURG

PHARMACOGNOSIE ET SUBSTANCES NATURELLES BIOACTIVES

Responsable Annelise Lobstein

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique (UMR CNRS Unistra 7200)

I. COMPOSITION DE L'EQUIPE EN 2013

Enseignants-chercheurs et chercheur :

Annelise LOBSTEIN	PR1
Christian D. MULLER	CR1
Aurélie URBAIN	MCU
Catherine VONTHRON-SENECHEAU	MCU
Bernard WENIGER	MCU-HC

Post-Doctorant :

Païvi JARVINEN	Université Helsinki (2013-2014)
----------------	---------------------------------

Doctorants :

Sarah Ali AZOUAOU	Contrat européen (2013-2015)
Florence AUBERON	Contrat Doctoral Unistra (2013-2016)
Veronika CAKOVA	Cifre Guerlain (2010-2013)
Fathi EMHEMMED	MAE Lybie (2011-2014)
Jean-Baptiste GALLÉ	Contrat Doctoral Unistra (2012-2015)
Flore NARDELLA	Interne des HUS, IPR
Michail TSOUKALAS	Région/Fondation UdS (2012-2015)

Contractuels :

Amélie LEICK	Chargée de projet CDI Industrie (BiotechMarine)
Saliou N'GOM	Chercheur CDI détaché Industrie (BiotechMarine)
Jean PELUSO	IR, Contrat européen (2010-2014)

II. THEMES DE RECHERCHE

Le domaine d'expertise de l'équipe concerne les substances naturelles obtenues par phytochimie extractive, et dotées de propriétés nouvellement décrites ou relevant d'un mécanisme d'action original. Notre objectif est d'identifier et de valoriser ces substances en mettant à profit la chimiodiversité moléculaire puisée dans le règne végétal.

Les stratégies mises en place s'appuient à la fois sur notre expertise interne en Pharmacognosie et sur la consolidation de nos réseaux de collaborations en botanique-chimie et biologie.

- Sélection rationnelle des matières premières terrestres
- Exploration de ressources marines

- Profiling d'extraits complexes puis stratégie de déréplication en vue d'accélérer l'isolement de nouvelles structures bioactives
- Mise au point de tests adaptés au criblage d'extraits puis fractionnement bioguidé.
- Exploration du mécanisme d'action des molécules purifiées.

4 axes de recherche ont été explorés en 2013 :

- Métabolites végétaux et environnement
- Sécrétagogues naturels du GLP-1
- Substances naturelles pro-apoptotiques
- Substances naturelles antiparasitaires

A. Métabolites végétaux et environnement (resp. A. Lobstein)

▪ *Plantes halophiles*

L'objectif poursuivi est d'identifier les principaux facteurs susceptibles d'impacter le métabolisme secondaire d'espèces végétales croissant en bord de littoral et soumises à des stress hydrique et salin. Nous comparons également les capacités biosynthétiques de plantes sauvages, de plantes cultivées et de cellules souches végétales produites en biofermenteurs. Nos résultats nous permettent d'assurer une sélection rationnelle des espèces d'intérêt et de les valoriser tout en préservant leur biotope naturel.

▪ *Orchidées tropicales*

En associant plusieurs techniques phytochimiques et chromatographiques, notamment grâce au couplage LC-MS-SPE-RMN et à un préfractionnement par CPC, et grâce à une stratégie de déréplication, nous avons exploré la composition chimique de deux orchidées de la sous-tribu des Aeridinae. Dix dérivés phénanthréniques ont été identifiés dans les tiges d'*Aerides rosea* Lodd. ex. Lindl. & Paxton, dont deux nouvellement décrits. Quatre stilbénoides, trois dérivés d'acides phénoliques et quatre esters d'acide cinnamique ont été identifiés dans les tiges d'*Acampe rigida* (Buch.-Ham. ex Sm.) P. F. Hunt.

Nous avons également effectué des dosages de traceurs dans différents échantillons de deux représentants de la tribu des Vandaeae : *Vanda teres* (Roxb.) Lindl. et *Vanda coerulea* Griff. ex. Lindl., afin de mettre en évidence d'éventuelles 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 (réserve naturelle en Chine, ferme en Thaïlande, serre en Suisse), l'âge des plantes, leur période de prélèvement (avant, pendant et après floraison) et la nature des organes sélectionnés (tiges, feuilles, racine).

Enfin, nous avons mis au point des conditions d'isolement préparatif par CPC afin de purifier des marqueurs biologiques préalablement identifiés dans les tiges de *Vanda teres* : trois glucosyranosyloxybenzyl-malates ainsi que leur précurseur biosynthétique.

B. Sécrétagogues naturels du GLP-1 (resp. A. Urbain)

L'un des projets de l'équipe consiste à rechercher de nouveaux candidats médicaments pour le traitement du diabète de type 2, et plus précisément des secrétagogues du GLP-1 (glucagon-like peptide-1). En effet, la sécrétion du GLP-1, hormone impliquée dans la régulation de la glycémie via notamment la production d'insuline, est diminuée chez les diabétiques de type 2. Lors d'un criblage cellulaire in vitro, une stimulation de la sécrétion du GLP-1 a été observée avec des extraits issus d'Apocynacées malgaches et d'Asteracées polynésiennes, aucune de

ces espèces n'ayant fait l'objet jusqu'à présent d'études phytochimique et pharmacologique. Le fractionnement bioguidé des extraits bioactifs est en cours afin d'identifier la ou les molécule(s) responsable(s) de l'activité observée. L'identification des principes actifs se fera notamment à l'aide du couplage HPLC-UV-MS/MS-RMN capillaire.

C. Substances naturelles pro-apoptotiques (resp. CD. 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. A 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.

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

Nous nous sommes focalisés sur les molécules identifiées au cours de criblages antérieurs d'une collection d'extraits végétaux préparés à partir d'espèces végétales africaines sélectionnées de manière rationnelle (critères ethnobotaniques, chimiotaxonomiques, phylogénétiques et bibliographiques). Notre objectif actuel est d'optimiser par chimie médicinale les activités antipaludique et/ou leishmanicide de molécules naturelles identifiées par fractionnement bio-guidé, d'identifier les mécanismes d'action ainsi que les cibles moléculaires impliqués.

Nos principaux résultats sont les suivants :

- Identification d'une flavone antipaludique inédite, active dans un modèle murin du paludisme (*P. berghei*) ;
- Preuve de concept que les macro-algues marines, sur la base de leur relation phylogénétique avec *Plasmodium falciparum*, sont une source de métabolites secondaires anti-*Plasmodium*.

III. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

1. Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture

Eleganolone a diterpene from the French marine alga *Bifurcaria bifurcata* inhibits growth of the human pathogens *Trypanosoma brucei* and *Plasmodium falciparum*.

Gallé JB, Attioua B, Kaiser M, Rusig AM, Lobstein A, Vonthron-Sénécheau C. *Mar. Drugs* 2013, 11, 599-610.

In vitro preliminary study of antiprotozoal effect of four medicinal plants from Benin.
Lagnika L., Attioua B., Vonthron-Sénécheau C., Kaiser M., Lobstein A., Sanni A., Weniger B.
J. Med. Plant Res. 2013, 7(10), 556-560.

In vitro preventive effect of nitrate tolerance by a polyphenol-enriched extract of *Hibiscus sabdariffa*.
Sarr M., Sar FB, Diao M, Ngom S., Wele A, Gueye L, Cisse F, Lobstein A.
J. Clin. Med. Res. 2013, 5(3), 40-46.

Maroccanin: a new γ -lactone and other constituents from *Centaurea maroccana* Ball. (Asteraceae).
Bicha S., Chalard P., Hammoud L., León F., Brouard I., Garcia VP., Lobstein A., Bentamene A., Benayache S., Bermejo J., Benayache F.
Rec. Nat. Prod. 2013, 7(2), 114-118.

Major bioactivity and mechanism of action of essential oils and their components.
Saad N.Y., Muller CD., Lobstein A.
Flavour Frag. J., 2013, 28 (5), 269-279.

Differential inhibition of agonists-induced tracheal contraction after *in vitro* enriched-extracts treatment.
Sarr M., Sar FB., Ngom S., Wele A., Guèye L., Cissé F., Samb A., Lobstein A.
J. Physiol. Pathophysiol., 2013, 4(3), 37-45.

Epigallocatechin-3-gallate up-regulates tumor suppressor gene expression via a reactive oxygen species-dependent down-regulation of UHRF1.
Achour, M., Mousli, M., Alhosin, M., Ibrahim, A., Peluso, J., Muller, CD., Schini-Kerth, V. B., Hamiche, A., Dhe-Paganon, S., Bronner, C.
Biochem Biophys Res Commun, 2013, 430, 208-212.

Limoniastrum guyonianum aqueous gall extract induces apoptosis in human cervical cancer cells involving p16 INK4A re-expression related to UHRF1 and DNMT1 down-regulation.
Krifa, M., Alhosin, M., Muller, CD., Gies, J. P., Chekir-Ghedira, L., Ghedira, K., Mely, Y., Bronner, C., Mousli, M.
J Exp Clin Cancer Res, 2013, 32, 30.

2. Articles dans des revues nationales

Les huiles essentielles à l'officine.
Couic-marinier F., Lobstein A.
Act. Pharmaceut. 2013, 525, 17-33.

L'application de la directive européenne 2004/24/ce : bilan et perspectives.
Lehmann H., Weniger B., Pabst J.-Y.
Ethnopharmacologia 2013, 49, 77-78.

L'enregistrement des médicaments homéopathiques et anthroposophiques en Suisse, en

France et en Allemagne.
Lehmann H., Weniger B., Pabst J.-Y.
Ethnopharmacologia 2013, 49, 79-84.

Le sourcing des matières premières végétales : comment concilier qualité, traçabilité et responsabilité environnementale ?

Weniger B.
Ethnopharmacologia 2013, 49, 22-26.

Moringa pterygosperma C.F.Gaertn., l'arbre miracle.

Weniger B.
Ethnopharmacologia 2013, 50, 25-30.

Plantes médicinales de l'Outre-mer et Pharmacopée.

Weniger B.
La lettre de Phytothérapie 2013, 9, 16-18.

3. Communications avec actes dans un congrès international

Attenuation *in vitro* of tracheal hyper-responsiveness and allergic airways inflammation by an extract of *Hymenocardia acida*.

FB Sar, M. Sarr, M. Sy Diallo, S. Ngom, L. Gueye, A. Samb, R. Andriantsitohaina, A. Lobstein.

8^{ème} Congrès de Physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique (P2T), Angers, 22-24 avril 2013.

In vitro preventive effect of nitrate tolerance by a polyphenol-enriched extract of *Hibiscus sabdariffa*.

M. Sarr, FB Sar, M. Diao, S. Ngom, A. Wele, L. Gueye, F. Cisse, R. Andriantsitohaina, A. Lobstein.

8^{ème} Congrès de Physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique (P2T), Angers, 22-24 avril 2013.

Nouvelles flavones antipaludiques d'origine naturelle : du criblage à la preuve de concept *in vivo*.

F. Nardella, V. Collot, M. Kaiser, S. Stiebing, M. Schmitt, B. Weniger, E. Candolfi, S. Perrotey, C. Vonthron-Sénécheau

Symposium international de l'AFERP, Bruxelles, Belgique, 22-24 mai 2013

Hyphenated HPLC-DAD-MS-SPE-NMR interface for identification of phytochemicals: application to an orchid extract.

V. Cakova, C. Antheaume, N. Rimlinger, P. Wehrung, P. André, F. Bonté, A. Lobstein
HPLC2013: 39th International symposium on high performance liquid phase separations and related techniques, Amsterdam, Pays-Bas, 16-20 juin 2013.

Medicinal plants and healing practices from the Marquesas Islands.

C. Moretti, JF. Butaud, C. Girardi, C. Ollier, N. Ingert, P. Raharivelomanana, B. Weniger
17th International Phytopharma Congress, Vienne, Autriche, 8-10 Juillet 2013

Substituted flavones, a new antimalarial chemotype.

F. Nardella, V. Collot, S. Stiebing, M. Schmitt, M. Kaiser, B. Weniger, E. Candolfi, C. Vonthron-Sénécheau

17th International Phytopharma Congress, Vienne, Autriche, 8-10 Juillet 2013

State-of-the-art hyphenated technique HPLC/UV-MS/SPE/NMR interface for new approaches in phytochemical exploration of orchids. *communication orale*

V. Cakova, N Rimlinger, C Antheaume, P André, F Bonté, A Lobstein.

61th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Münster, 1-5 septembre 2013.

Simultaneous qualitative and quantitative analysis of phenanthrene derivatives in *Vanda coerulea* by LC-HRMS/MS.

V. Cakova, P Wehrung, P André, F Bonté, A Lobstein.

61th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Münster, 1-5 septembre 2013.

Synthetic flavone derivatives as potential new in vivo antimalarial agents.

F. Nardella, V. Collot, B. Weniger, M. Kaiser, M. Schmitt, E. Candolfi, C. Vonthron-Sénécheau

61th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Münster, 1-5 septembre 2013.

Medicinal uses of Orchids in Europe (16th-18th century).

F. Bonté, V. Cakova, A. Lobstein.

41e congrès international d'Histoire de la Pharmacie, Paris, 10-14 septembre 2013.

Les orchidées médicinales dans les ouvrages européens anciens de la bibliothèque Flückiger.

F. Bonté, B. Kuballa, A. Lobstein.

41e congrès international d'Histoire de la Pharmacie, Paris, 10-14 septembre 2013.

F.A. Flückiger et la Pharmacognosie à Strasbourg.

B. Kuballa, F. Bonté, A. Lobstein.

41e congrès international d'Histoire de la Pharmacie, Paris, 10-14 septembre 2013.

4. Communications avec actes dans un congrès national

Convergent approaches to find out new leishmanicidal lead molecules.

JB. Gallé, B. Lenta, J. Suffert, N. Girard, C. Vonthron-Sénécheau

Regio Symposium 2013, Mittelwihr, France, 9-11 septembre 2013

5. Brevets

Composition cosmétique (de nouveaux dérivés hydroxy-benzyl malates de *Vanda teres* stimulent le métabolisme cellulaire et favorisent la différenciation des kératinocytes).

C. Simmler, V. Leplanquais, E. Noblesse, P. André, A. Lobstein. EP 2556080 A1, WO 2011125057 A1, PCT/IB2011/051628 (13.02.2013)

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

Nouvelles flavones antipaludiques d'origine naturelle : du criblage à la preuve de concept *in vivo*.

C. Vonthron-Sénécheau

3^{èmes} Journées du Consortium anti-Parasitaire – CaP 2013, Institut Pasteur, Lille, 7 février 2013

Utilisation clinique des huiles essentielles : enquête dans un état-région d'Allemagne, le Bade-Würtemberg.

Lobstein A.

Phyt'Aroma, 15^e congrès international d'Aromathérapie et plantes médicinales, Grasse, 7-9 juin 2013.

Substances naturelles anti-protozoaires *Parasitus erosa algae*.

C. Vonthron-Sénécheau

Journée de la chimie et de la biologie, École Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse, 20 juin 2013

Portrait homéopathique de Mozart, génie parmi les génies.

Lobstein A.

26^e Congrès international d'Homéopathie de l'Institut Homéopathique Scientifique, Paris, 22-23 juin 2013.

New sources of natural antioxidants: what's new in 2013?

Lobstein A.

Séminaire franco-japonais : anti-oxydants, nouvelles sources et produits dérivés, Tokyo, Japon, 3 juillet 2013.

Aromathérapie clinique en Europe : bilan des pratiques hospitalières et des difficultés rencontrées.

Lobstein A.

Colloque Aromathérapie et Huiles essentielles, Société française d'Ethnopharmacologie, Metz, 7 septembre 2013.

7. Séminaires aux Universités et grand public

Innovation thérapeutique et substances naturelles.

Lobstein A.

Université Mohammed V, Faculté des Sciences de Rabat, Maroc, 8 mars 2013

Applications hospitalières des huiles essentielles : point sur quelques pratiques.

Lobstein A.

Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, 27 mars 2013

Stratégies de découverte de nouvelles sources en antioxydants naturels.

Lobstein A.

Séminaire organisé par la *Japan Society for the Promotion of Science* à la Maison Universitaire France-Japon, Strasbourg, 28 septembre 2013

8. Formation permanente

Lobstein A

Responsable et intervenant du DU d'Homéopathie,
Service de formation continue de l'Université de Strasbourg, Janvier-Décembre 2013.

Lobstein A, Marinier C.

Aromathérapie pratique : bénéfices et risques des huiles essentielles en libéral, officine et hospitalier
Service de formation continue de l'Université de Strasbourg, Juin 2013.

Dumont S, Muller CD

La technique du Western Blot.
Service de formation continue de l'Université de Strasbourg, Juin 2013.

8. Organisation de congrès

C. Vonthron-Sénécheau

Membre du comité d'organisation des Journées Scientifiques du Campus Illkirch, 4-5 avril 2013

Muller CD

Organisateur du Congrès international AFC et GFHC 2013 de Cytométrie (270 participants), Palais des congrès de Strasbourg, 16-18 octobre 2013.

9. Thèses de doctorat

- Veronika CAKOVA
"Contribution à l'étude phytochimique d'orchidées tropicales - Identification des constituants d'*Aerides rosea* et *Acampe rigida* -Techniques analytiques et préparatives appliquées à *Vanda coerulea* et *Vanda teres*".
Doctorat de l'Université de Strasbourg, soutenu le 16 décembre 2013
Direction : A. Lobstein
- Hanae EL MONFALOUTI
Contribution à la détermination des propriétés photoprotectrices et anti-oxydantes des dérivés de l'arganier : études chimiques et physiologiques.
Doctorat de l'Université Mohammed V de Rabat, soutenu le 9 mars 2013
Examinatrice : A. Lobstein
- Laura MORENO GALVEZ
Nuevas isoquinoleínas bioactivas inspiradas en la naturaleza
Doctorat de l'Université de Valencia, Espagne, soutenu le 11 octobre 2013

Examinatrice : C. Vonthron-Sénécheau

11. Thèses d'exercice

Direction A. Lobstein

- Charlotte FRIEDRICH (28.01.2013)
Le pharmacien d'officine et la période périnatale : qualité du conseil et moyens d'action.
- Florine HARNIST (15.06.2013)
L'huile essentielle de Lavande officinale : état des connaissances sur ses potentialités thérapeutiques.
- Sophie SCHIEBER (08.10.2013)
Les huiles essentielles en milieu hospitalier. Application dans le service d'unité de soins intensifs hématologiques de l'hôpital Pasteur de Colmar.

Direction A. Urbain

- Stéphanie ORTH (4.4.2013)
Traitements alternatifs dans les nausées et vomissements chimio-induits.
- Nelly OSSWALD (8.4.2013)
Le soleil à l'officine : bronzage et produits naturels.

Direction B. Weniger

- Audrey MOUGEOT (15.3.2013)
Actualités sur la levure de riz rouge.
- Noémie FISCHER (29.4.2013)
Bioprospection et Biotechnologie : l'exemple du paclitaxel et des Vinca-alcaloïdes.
- Mylène SCHELL (17.5.2013)
Valériane, passiflore : sont-elles vraiment efficaces dans le traitement des troubles du sommeil ?
- Vanessa VITT (24.5.2013)
Plantes et phytothérapie dans la maladie d'Alzheimer.

12. Activités particulières

C. Vonthron-Sénécheau

Comité français de la Pharmacopée « plantes médicinales et huiles essentielles »
Agence Nationale de Sécurité du Médicament

TOULOUSE

Responsable : Professeur Claude MOULIS

COMPOSITION DU LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE 2013

Enseignants-Chercheurs

MOULIS Claude, *Professeur*

claude.moulis@univ-tlse3.fr

FABRE Nicolas, *Professeur*

nicolas.fabre@univ-tlse3.fr

HA Thi Bang Tam, *Maître de Conférences*

thi.ha-dang@univ-tlse3.fr

LE LAMER Anne-Cécile, *Maître de Conférences*

anne-cecile.le-lamer@univ-tlse3.fr

VANSTEELANDT Marieke (depuis le 1/09/2013), *Maître de Conférences*

marieke.vansteelandt@univ-tlse3.fr

FOURASTÉ Isabelle, *Professeur Émérite*

isabelle.fouraste@univ-tlse3.fr

Personnel technique

VAN CAMPO Lise, Adjoint-technique (jusqu'au 15 juillet 2013)

Doctorants

GIRARDI Cynthia, 3^{ème} année

Contrat Doctoral MESR et monitorat en Pharmacognosie
(Codirection: FABRE N et JULLIAN V.)

LE Hong Luyen, 3^{ème} année

Bourse Université Sciences et Techniques de Hanoï (Vietnam)
(Codirection: FABRE N et JULLIAN V.)

RACHID Chawech, 2^{ème} année, Thèse en cotutelle UPS/Université de Sfax.

Programme Hubert Curien Franco/Tunisien UTIQUE.
(Dir France : N FABRE, Dir Tunisie : R JARRAYA)

M2

Alix Poinso : stage de M2P Valorisation de Ressources Végétales. Strasbourg. Analyse phytochimique et activité anthelminthique de différents extraits de sainfoin sur *Heligmosomoides polygyrus*. (Encadrement N Fabre)

François Hébraud : M2R Médicaments et autres produits de santé de l'Université Paris-sud 11. Spécialité : « chimie pharmaceutique ». Analyse phytochimique et activité anthelminthique de différents extraits de sainfoin sur *Haemonchus contortus*. (Encadrement N Fabre)

Formation doctorale :

Ecole doctorale Sciences de la Matière (Michel Caffarel, 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. Mission de formation de formateurs Université de Toliara (Madagascar) (C. MOULIS, 20 septembre - 2 octobre 2013)

* 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). Fourrages anthelminthiques.

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Publications dans des revues scientifiques de diffusion internationale

LE LAMER A.C., IBRAHIM N., MANJARY F., MALLET-LADEIRA S., GIRARDI C., VALENTIN A., FABRE N., MOULIS C. (2013) Macrocyclic spermidine alkaloids from *Androya decaryi* L. Perrier. *Molecules* 18, 3962-71. IF = 2.428

HADDAD M., LE LAMER A.C., VASQUEZ-OCMIN P.V, VAISBERG A., SAUVAIN M., CASTILLO D., ROJAS R. (2013) Cytotoxic 13,28-epoxy-oleanane triterpene saponins from *Cybianthus magnus* (Mez) Pipoly, *Phytochem. Lett.* 6, 128-33. IF = 1.220

NGAKEGNI-LIMBILI A. CH., ZEBIB B., CERNY M.L, TSIBA G., ELOUMA NDINGA A. M., MOULOUGUI, Z., OUAMBA J.-M., FOURASTE I. (2013) *Aframomum stipulatum* (Gagnep) K. Schum and *Aframomum giganteum* (Oliv. & Hanb) K. Schum as aroma tinctorio oleo crops resources: essential oil, fatty acids, sterols, tocopherols, and tocotrienols composition of different fruit parts of Congo varieties, *J. Sci. Food Agric.*, 93, 67-75. IF = 1.759

VANSTEELANDT M., BLANCHET E., EGOROV M., PETIT F., TOUPET L., BONDON A., MONTEAU F., LE BIZEC B., THOMAS O. P., POUCHUS Y. F., LE BOT R., GROVEL O. (2013) Ligerin, an antiproliferative chlorinated sesquiterpenoid from a marine-derived *Penicillium* strain. *J. Nat. Prod.* 76, 297-301. IF = 3.128

CARROUX A., VAN BOHEMEN A.-I., ROULLIER C., ROBIOU DU PONT T., VANSTEELANDT M., BONDON A., ZALOUK-VERGNOUX A., POUCHUS Y. F., RUIZ N. (2013) Unprecedented 17-residue peptaibiotics produced by marine-derived *Trichoderma atroviride*. *Chem. Biodivers.* 10, 772-786. IF = 1.804

GEIGER M., GUITTON Y., VANSTEELANDT M., KERZAON I., BLANCHET E., ROBIOU DU PONT T., FRISVAD J. C., HESS P., POUCHUS Y. F., GROVEL O. (2013) Cytotoxicity and mycotoxin production of shellfish-derived *Penicillium* spp., a risk for shellfish consumers. *Lett. Appl. Microbiol.* 57, 385-92. IF = 1.629

Conférence sur invitation

FABRE N. Conférence grand public à l'exposition « Et si la plante idéale existait ». Espace EDF Bazacle, Toulouse, 16 mars 2013.

Manifestations scientifiques

Participation à l'encadrement de l'exposition Mycologique organisée par l'Association Mycologique de Toulouse

LE LAMER A.C., VANSTEELANDT M.

Exposition Champignons 2013 - 26, 27 et 28 octobre 2013

Thèses d'Exercice

• Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Pharmacie

DARREGERT Pauline – Les effets des édulcorants sur la santé – soutenue le 7 mars 2013 – (Président : MOULIS C.), 2013/TOU3/2017

JANN Sylvain – Soins de support homéopathiques et chimiothérapie par Xeloda® – soutenue le 22 mars 2013 – Dir. de thèse : ROUX F (Président : FABRE N.), 2013/TOU3/2022.

TIGNOL Myriam – Place de la phyto-aromathérapie dans la prise en charge des infections urinaires de la femme et conseils à l'officine – soutenue le 5 avril 2013 – Dir. de thèse : HA Thi Bang Tam, (Président : MOULIS C.), 2013/TOU3/2025

JULIA Pauline – Phytothérapie à l'officine : utilisation des extraits fluides de plantes fraîches standardisés chez les enfants – soutenue le 23 mai 2013 – Dir. de thèse : REME Caroline (Président FABRE N.), 2013/TOU3/2036.

CHRISTAUD Jean – *Hoodia gordonii* (Masson) Sweet ex Decsne – soutenue le 21 juin 2013 – Dir de thèse : FABRE N., 2013/TOU3/2041

PASTEUR Laurie – La maladie d'Alzheimer : intérêt des molécules d'origine naturelle – soutenue le 18 octobre 2013 – Dir. de thèse : LE LAMER A.C., (Président : MOULIS C.), 2013/TOU3/2083

DE PAOLI Myriam - Enquête sur la place de la phytothérapie dans la vie étudiante – soutenue le 2 décembre 2013 – Dir. de thèse : LE LAMER A.C., 2013/TOU3/2108

VAYLEU Béatrice – Gestion du stress : Approches en Phytothérapie, Aromathérapie et Conseil à l'Officine – soutenue le 13 décembre 2013 – Dir. de thèse : HA Thi Bang Tam, 2013/TOU3/2101

CABANEL Sandrine – *Houttuynia cordata* Thunberg Saururaceae – soutenue le 16 décembre 2013 – Dir ; de thèse: HA Thi Bang Tam, 2013/TOU3/2121

PARABIS Audrey – *Abelmoschus manihot* – soutenue le 17 décembre 2013 – Dir. de thèse : LE LAMER A.C., 2013/TOU3/2118

HEBRAUD François – Analyse du profil chimique en flavonoïdes de lots d'*Onobrychis viciifolia* et corrélation à leur activité anthelminthiques – soutenue le 17 décembre 2013 – Dir. de thèse : FABRE N., 2013/TOU3/2119

GAYDA Arnaud – Etude des principales huiles essentielles utilisées en rhumatologie – soutenue le 19 décembre 2013 – Dir. de thèse : LE LAMER A.C., 2013/TOU3/2124

• **Thèses pour le diplôme d'état de docteur vétérinaire**

NGO NGOC DONG Claire – Les plantes provoquant des dermatites de contact chez l'homme : intérêt en médecine vétérinaire – soutenue le 11 juillet 2013 – (Président : C. MOULIS) 2013/TOU3/4025

MENESSIER Katy – Mode de vie et alimentation du hérisson d'Europe (*Erinaceus europaeus*) – soutenue le 11 juillet 2013 (Président : C. MOULIS) 2013/TOU3/4026

VANÇON Solène – Le statut en Oligo-éléments chez le chien sain : le cuivre – soutenue le 6 décembre 2013 – (Président : C. MOULIS) 2013/TOU3/4075

PRILLIEUX Laure – Contribution à la prise en charge nutritionnelle et comportementale du chat obèse – (Président : C. MOULIS) 2013/TOU3/4073

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 apparaît 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, 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

La canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) est reconnue pour sa teneur élevée en polyphénols d'intérêts, utilisés dans la prévention d'infections urinaires récurrentes. Les polyphénols les plus actifs ont été identifiés : ce sont des proanthocyanidols de type A (PAC-A).

Le laboratoire a mis au point une méthode rapide d'analyse d'extraits de cranberry et de quantification de trois marqueurs de qualité (PAC-A₂, PAC-B₁ et catéchine) par une méthode densitométrique sur HPTLC (Food chemistry, 2013).

Cette méthode de dosage est appliquée actuellement à l'analyse de différentes spécialités pharmaceutiques en collaboration avec le Pr F. Bruyère (CHU Tours) afin de déterminer la qualité de l'extrait de canneberge utilisé comme ingrédient actif.

Cette activité donne lieu également à des expertises régulières d'ingrédients à base de canneberge, demandées par des partenaires industriels.

Parallèlement, notre laboratoire développe de nouvelles voies d'accès aux PACs, utilisant la CPC, pour obtenir des fractions enrichies et/ou purifiées. Ces fractions simplifiées sont soumises à une évaluation de leur activité biologique sur des souches fongiques et bactériennes, en collaboration avec les équipes LITEC et EBI de l'université de Poitiers (Pathogens and Disease, 2014) Après des premiers résultats encourageants, ce fractionnement bioguidé utilisant la CPC est actuellement poursuivi.

Axe 2 : Etude phytochimique de plantes d'origine africaine

Le laboratoire est historiquement impliqué dans l'analyse phytochimique de plantes originaires du Cameroun ou du Mozambique, en collaboration entre autres avec les Universités de Yaoundé (Cameroun), de Lomé (Togo), de El Gezira (Soudan) et de Maputo (Mozambique).

Dans le cadre d'une thèse de doctorat, des plantes d'intérêt médicinal du Mozambique ont été explorées : *Ptaeroxylon obliquum*, *Pyrenacantha kaurabassana*, *Monadenium lugardae*.

Des racines de *P. obliquum* ont été isolées des chromones et coumarines déjà décrites précédemment, conjointement avec un nouveau méroterpénoïde (Phytochem lett. 2013).

L'étude de *P. kaurabassana* a permis l'isolement de 3 xanthones dont 2 totalement inédites (J. Nat. Prod., soumis).

Des études phytochimiques ont débuté dans le cadre d'une thèse en co-tutelle avec l'Université El Gezira, sur des plantes utilisées en médecine traditionnelle au Soudan. Un premier fractionnement a

été réalisé sur *Aristolochia bracteolata* dont les activités anti-parasitaires des extraits et fractions sont évaluées sur *Toxoplasma gondii* et *Eimeria tenella* (Apicomplexes).

En collaboration avec l'Université de Lomé (Togo), un projet est en cours sur le fingerprinting et l'impact de la chronobiologie sur les profils anti-oxydants de *Crataeva adansonii*.

Axe 3 : Purification d'anticorps d'intérêt thérapeutique par Chromatographie de Partage Centrifuge

Cet axe est émergent au sein du laboratoire. Il s'intéresse à l'exploration des technologies liquide/liquide (CPC) pour la purification de bio-produits, notamment d'anticorps thérapeutiques.

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

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. Guilliard, A. Lanoue *Antifungal activity of resveratrol analog and oligomer molecules against Candida species*, J Nat Prod, soumis

L. Boudesocque, J.-M. Nuzillard, D. Agostinho, C. Bodet, I. Thery-Kone, H. Allouchi, A. Gueiffier, C. Enguehard-Gueiffier, *Antibacterial polyketide heterodimers isolated from Pyrenacantha kaurabassana Baill. Tubers*, J Nat Prod, soumis

E. Obando Montoya, C. Mélin, N. Blanc, A. Lanoue, E. Foureau, L. Boudesocque, G. Prie, A. J. 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, Soumis

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, Accepté

D. Agostinho, L. Boudesocque, I. Thery-Kone, F. Debierre-Grockiego, A. Gueiffier, C. Enguehard-Gueiffier, H. Allouchi *A new meroterpenoid isolated from roots of Ptaeroxylon obliquum Radlk.* Phytochem. Letters, **2013**, 6, 560-566

L. Boudesocque, J. Dorat, J. Pothier, A. Gueiffier, C. Enguehard-Gueiffier *High Performance Thin Layer Chromatography-Densitometry: a step further for quality control of cranberry extracts*, Food Chemistry, **2013**, 139 (1-4), 866-871

✓ Thèses soutenues

Daniel Agostinho, Investigation Phytochimique de plantes utilisées en médecine traditionnelle au Mozambique : *Ptaeroxylon obliquum* Radlk.; *Pyrenacantha kaurabassana* Baill.; *Monadenium lugardiae* N.E.Br. 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.farmacquimicavalencia.es

Laboratoire de Pharmacochimie (2013)

Nom du Groupe: Synthèse et Isolement de Molecules 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 Dolores IVORRA: Catedrática
- 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, IVIA, Moncada, Valencia

*** Étudiants du Doctorat (Troisième Cycle):**

- Paloma MARÍN
- Laura MORENO
- Javier PÁRRAGA
- Abraham GALÁN

*** Aide technique**

- Ángel SERRANO

Projets de Recherche Financés par l'Etat et par l'Industrie

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 y Prof. M^a Dolores Ivorra**

2011-2013

Síntesis de moléculas bioactivas

Valentia Biopharma – Valencia

Investigador Principal: **Prof. Diego Cortes**

Responsable de la Empresa: **M^a Carmen Álvarez**

2013

Determinación de la afinidad por los receptores dopaminérgicos
Universitat Politècnica de Valencia (UPV)
Investigador Principal: **Prof. Diego Cortes**
Responsable universidad Politècnica: **Dr. Avelino Corma Canós**

Publications

- # De Pedro, N., Cautain, B., Melguizo, A., Cortes, D., Vicente, F., Genilloud, O., Tormo, J. R. y Peláez, F. Analysis of cytotoxic activity at short incubation times reveals profound differences among Annonaceus acetogenins, inhibitors of mitochondrial Complex I
Journal of Bioenergetics and Biomembranes **2013**, 45, 145-152
- # Galán, A., Moreno, L., Párraga, J., Serrano, A., Sanz, M. J., Cortes, D. y Cabedo, N. Novel isoquinoline derivatives as antimicrobial agents
Bioorganic & Medicinal Chemistry **2013**, 21, 3221-3230
- # Moreno, L., Cabedo, N., Ivorra, M. D., Sanz, M. J., López Castel, A., Álvarez, M. C. y Cortes, D. 3,4-Dihydroxy- and 3,4-methylenedioxy- phenanthrene-type alkaloids with high selectivity for D₂ dopamine receptor
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2013**, 23, 4824-4827.
- # Párraga, J., Cabedo, N., Andújar, S., Piqueras, L., Moreno, L., Galán, A., Angelina, E., Enriz, D. R., Ivorra, M. D., Sanz, M. J. y Cortes, D. 2,3,9- and 2,3,11-Trisubstituted tetrahydroprotoberberines as D₂ dopaminergic ligands
European Journal of Medicinal Chemistry **2013**, 68, 150-166.
- # Moreno, L., Cabedo, N., Boulangé, A., Párraga, J., Galán, A., Leleu, S., Sanz, M. J., Cortes, D. y Franck, X. Synthesis of pyrido[2,1-a]isoquinolin-4-ones and oxazino[2,3-a]isoquinolin-4-ones: New inhibitors of mitochondrial respiratory chain
European Journal of Medicinal Chemistry **2013**, 69, 69-76.

Conférences

- Juin 2013 * *Nuevas Isoquinoleínas Bioactivas*
- Universidad Nacional, Bogotá, Colombia. 7 de Junio de 2013
- Août 2013 * *Nuevos fármacos inspirados en Annonáceas*
- V Congreso Internacional de Annonaceas, Botucatu, Sao Paulo, Brasil, 19-23 Agosto 2013.

Communications

- # **Synthesis and antimicrobial activity of new isoquinolines**
Abraham Galán, Laura Moreno, Javier Párraga, Ángel Serrano, M^a Jesús Sanz^b,
Diego Cortes and Nuria Cabedo
14th Tetrahedron Symposium, Vienna, Austria, 25-28 June 2013
- # **New pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3-ones: synthesis and antimicrobial activity**
Laura Moreno, Javier Párraga, Abraham Galán, Nuria Cabedo, Jaime Primo and
Diego Cortes
14th Tetrahedron Symposium, Vienna, Austria, 25-28 June 2013

Thèse d'Etat

Laura MORENO

- *Nuevas Isoquinoleínas Bioactivas Inspiradas en la Naturaleza*
- Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia. Noviembre 2013.
- 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 de Fisiología y Química Vegetal, Universidad 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