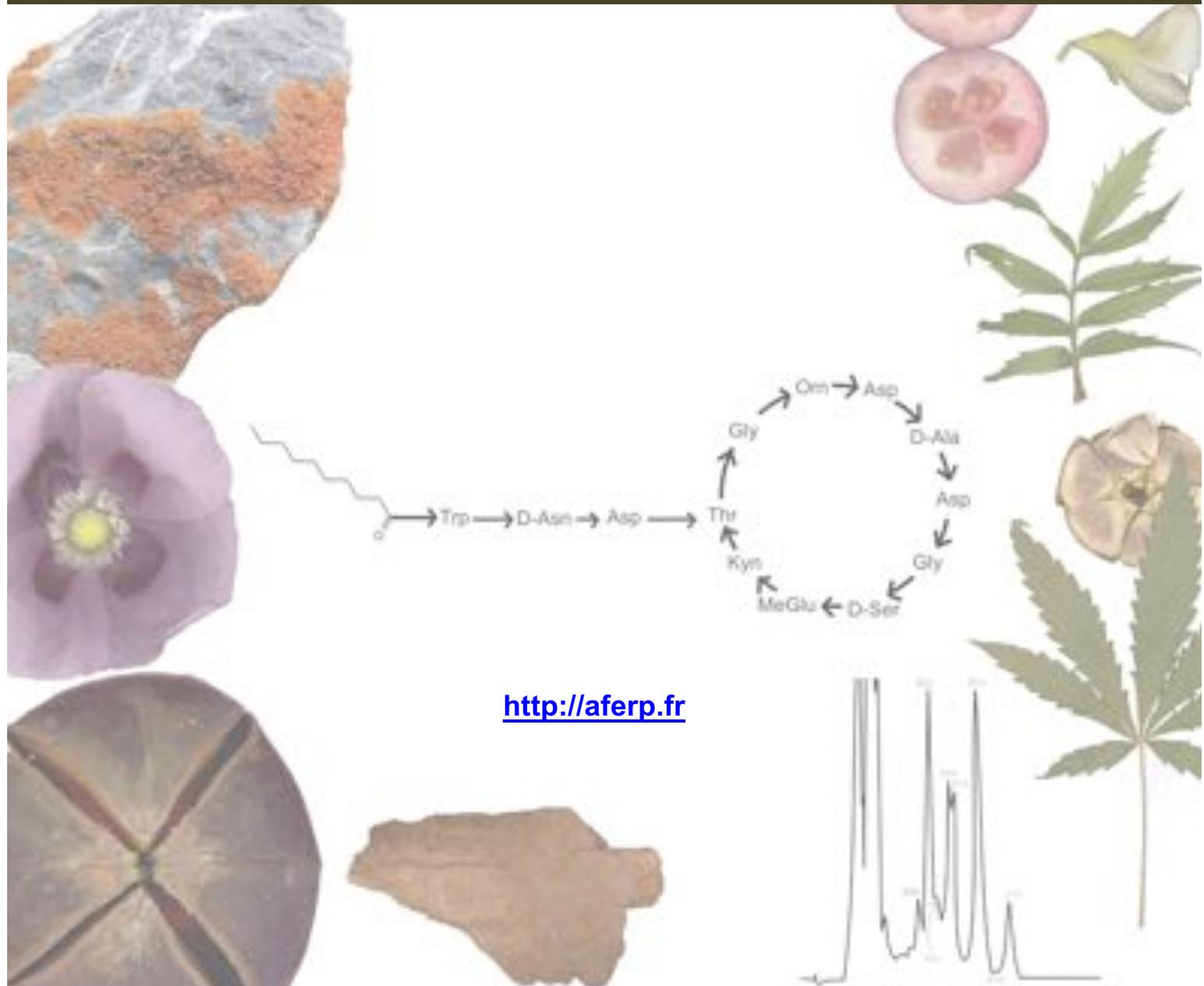


RAPPORT D'ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE 2020-2021



<http://aferp.fr>

ANGERS

SONAS Substances d'origine naturelle et analogues structuraux

Campus du végétal, 42 rue Georges Morel, 49070 BEAUCOUZE

Directeur : Pr. David Guilet

E-mail : david.guilet@univ-angers.fr ; Tél. 02 49 18 04 43

COMPOSITION DU LABORATOIRE SONAS EN 2021

- 3 professeurs : D. Guilet (Chimie analytique), P. Richomme (Pharmacognosie), D. Séraphin (Chimie organique)
- 6 maîtres de conférences : S. Boisard (Chimie analytique), S. Derbré (HDR, Pharmacognosie), J.-J. Helesbeux (Chimie organique), A. Schinkovitz (HDR, Pharmacognosie), A.-M. Le Ray (Pharmacognosie), G. Viault (Chimie organique)
- 3 ingénieurs d'études statutaires : N. Blon, D. Bréard et S. Jerjir (1,4 ETP)
- 2 ingénieurs d'études contractuels (LabCom FeedInTech) : M. Le Bot (CDI), N. Lescaut (CDD) (2 ETP)
- 2 techniciennes : Y. Abatuci et P. Blanchard (0,2 ETP)
- 4 doctorant(e)s: Thomas Charpentier, Sekhou Cisse, Manon Meunier, Marie Ramarosan
- 2 post-doctorants : Khaled Sabil, Andrea Ghidini
- 6  tudiants en master 2 en 2021 (Camille Boisseau, Marine Chambeau, Mohamed Chaabouni, Ulriche Houessinon, Julien Thuault, Sabrina Jesuthasan)

ENSEIGNANTS EN PHARMACOGNOSIE

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

ENSEIGNEMENTS DES ENSEIGNANTS EN PHARMACOGNOSIE (NUMERUS CLAUSUS 2021 ANGERS = 75)

Au niveau de la faculté de Santé d'Angers (département pharmacie), le service de pharmacognosie a la responsabilité des Enseignements suivants en 2021 (heures étudiants) :

- | | |
|---|--------|
| | Eq TD |
| - Pharmacognosie (FCB) (Niveau DFGSPS5-S6 : 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 3 h, TP coordonnés 20 h, CM dans les modules Cancérologie 3 h, Douleur-Fièvre-Inflammation 5 h, Hépatogastro-entérologie 2 h, Infectiologie 1 h 30 et Rein (Immunosuppresseurs) 1 h] | 21,5 H |
| - Phytothérapie/phytotoxicologie/aromathérapie (DFASP1 OFF : 11 h CM ; 4 h ED ; Master 2 Valorisation de la Pratique Officinale VPO et 6e A : 6 h CM ; 5,5 h ED; 4 h Conseil à l'officine des thérapeutiques alternatives ; 3 h Reconnaissances de plantes toxiques et médicinales) | |

et participation aux Enseignements en M1 :

- | | |
|---|------|
| - Biologie et Technologie du Végétal (BTV) | 22 H |
| - Sciences du médicament (SDM) UE Valorisation pharmaceutique des PNs | 17 H |

et participation aux Enseignements en M2 :

- | | |
|--|-------|
| - SDM, parcours Polymères et principes actifs d'origine naturelle (P ² AON) : | 84 H |
| - Toxicologie environnementale et humaine (TEH) | 4,5 H |
| - Interactions cellulaires et applications thérapeutiques (ICAT) | 6 H |

THESES D'EXERCICE SOUTENUES EN 2021 SOUS LA DIRECTION D'ENSEIGNANTS CHERCHEURS (EC) EN PHARMACOGNOSIE

Estelle Beaudet. Prise en charge des dysménorrhées au comptoir par les thérapeutiques naturelles. Sous la direction de Séverine Derbré et Guillaume Legendre. Université d'Angers. 2021.

Charlotte Papadopoulos. Compléments alimentaires et vitalité sexuelle : La phytothérapie est-elle une alternative sûre et efficace ? Sous la direction de Séverine Derbré. Université d'Angers. 2021.

Aurore Mauny. Phytoestrogènes et cancer du sein, les recommandations françaises doivent-elles évoluer ? Sous la direction de Séverine Derbré et Sébastien Faure. Université d'Angers. 2021.

Capucine Buret. Cannabis thérapeutique : Facteurs de variabilité génétique et environnementaux (interactions médicamenteuses) capables d'influer la réponse thérapeutique. Sous la direction de Pascal Richomme. Université d'Angers. 2021

ACTIVITES DE RECHERCHE DU LABORATOIRE SONAS

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 du laboratoire SONAS sont centrées sur :

- la phytochimie et les (hémi)synthèses organiques ;
- la recherche de (nouvelles) molécules, naturelles ou synthétiques, d'intérêt thérapeutique ou phytopharmaceutique (notamment les métabolites secondaires de *Clusiaceae*, *Calophyllaceae* et *Hypericaceae*);
- le développement méthodologique de nouvelles techniques d'analyse chimique.

Trois faits marquants peuvent être retenus ces dernières années pour illustrer l'activité de l'unité sur la période.

✓ **Le premier concerne la publication dans Nature Communications en 2018 des travaux relatifs à l'activité anti-inflammatoire de dérivés tocotriénols qui illustre l'efficacité du réseau de partenaires internationaux dont le laboratoire fut à l'initiative.**

Cette publication dans une revue de fort facteur d'impact (12,1) constitue en effet une étape marquante dans un projet scientifique d'importance pour notre laboratoire, *Développement de nouveaux agents anti-inflammatoires*. Amorcé au cours du dernier CQ, ce projet a été central pour l'exercice en cours et le demeurera pour le contrat futur (projet ANR PRCI DIVE 2020-2023).

Quelques chiffres associés au projet *agents anti-inflammatoires*

- 3 thèses soutenues (K. Alsabil, 09/2016 et A. Ville, 12/2018, C. Phi Dinh, 12/2020),
- 6 articles publiés (*Planta Med.*, *Tetrahedron*, *Tetrahedron Lett.*, *Nat. Commun.*, *J. Nat. Prod.*, *Eur. J. Med. Chem.*)¹
- 1 brevet (PCT Int. Appl. (2017), WO 2017032881 A1 20170302. Preparation of tocotrienol derivatives, pharmaceutical composition and method of use in 5-lipoxygenase related diseases) dont la maturation, notamment dans le domaine de la dermatite atopique, est accompagnée par la SATT Ouest Valorisation.
- L'ensemble de ces travaux s'appuie sur un réseau établi de partenaires internationaux (Autriche, Allemagne, Italie, Mexique) dont l'animation scientifique a été soutenue par divers appels à projets locaux et (inter-)nationaux (PHC Amadeus, 2017-2018, Innsbrück / PHC Procope, 2018-2019, Iéna / MIR - Mobilité Internationale Recherche, Commission Recherche de l'UA, 2019 / Mobilité internationale RFI Objectif Végétal, 2019 / Ecos-Nord 2016-2020, CICY, Merida, Yucatan).²

Les travaux du SONAS associés à ce projet sont en partie des travaux d'hémisynthèse centrés sur l'obtention de molécules actives, dérivés de la vitamine E, à partir de ressources naturelles renouvelables provenant d'une famille botanique très largement étudiée par le SONAS, les Clusiaceae.³

Les résultats obtenus ont montré que différents tocophérols et tocotriénols substitués par une chaîne latérale oxydée et fonctionnalisée en position terminale inhibent la production de médiateurs pro-inflammatoires par la 5-lipoxygénase à des concentrations inférieures à 100 nM, avec pour certains dérivés un impact positif sur la phase de résolution de l'inflammation. Plus particulièrement l'alpha-amplicromanol a fait l'objet d'études approfondies, notamment sur des modèles murins d'inflammation du péritoine ou d'asthme d'une part et sur un modèle de dermatite atopique d'autre part. De plus nos travaux ont permis d'identifier la mPGES-1 (Prostaglandine E Synthase microsomale de type 1) en tant que seconde cible d'intérêt pharmacologique pour les dérivés tocotriénoliques ω -oxydés. Cette enzyme, également impliquée dans le métabolisme de l'acide arachidonique, intervient très en aval dans la voie des cyclooxygénases. Ce potentiel anti-inflammatoire en tant qu'inhibiteur double représente la thématique centrale du projet DIVE (2020-2023),⁴ financé par l'ANR, la DFG et la FWF (programme PRCI) associant le SONAS (coordinateur J.J. Hélesbeux, budget SONAS 244 k€) et ses partenaires allemands, autrichiens (financés par leurs agences respectives) et italiens (non

¹ K. Alsabil, et al., Semisynthetic and natural garcinoic acid isoforms as new mPGES-1 inhibitors. *Planta Med.*, 2016, 82, 1110-1116 ; K. Alsabil, et al., Efficient ortho-formylation in vitamin E series, application to the semi-synthesis of natural 5- and 7-formyl- δ -tocotrienols revealing an unprecedented 5-bromo-7-formyl exchange. *Tetrahedron*, 2017, 73, 6863-6870 ; G. Viault, et al., Concise semisynthesis of novel phenazine-vitamin E hybrids via regioselective tocopheryl ortho-quinone formation. *Tetrahedron Lett.*, 2018, 59, 2627-2630 ; H. Pein, et al. Endogenous metabolites of vitamin E limit inflammation by targeting 5-lipoxygenase. *Nat. Commun.*, 2018, 9, 3834 ; A. Ville, et al., Efficient semi-synthesis of natural δ -(R)-tocotrienols from a renewable vegetal source. *Journal of Natural Products*, 2019, 82, 51-58 ; C. Phi Dinh, et al. Structure-based design, semi-synthesis and anti-inflammatory activity of tocotrienolic amides as 5-lipoxygenase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, sous presse

² Ces financements ont permis des mobilités entrantes et sortantes de chercheurs et de doctorants, le transfert de technologie et la formation (prise en main des outils de modélisation moléculaire, réalisation de tests biologiques, réunions de projet).

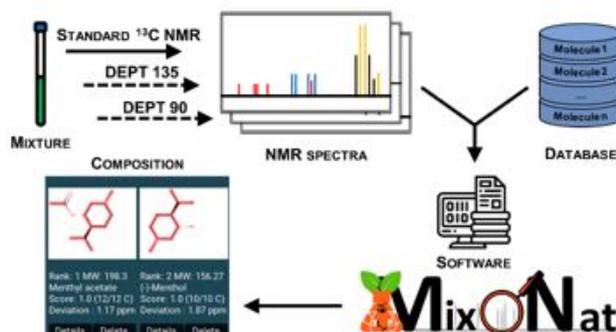
³ Les *Clusiaceae* (s.l.) sont étudiées depuis la création du SONAS (travaux sur plus d'une cinquantaine d'espèces de la famille)

⁴ Réunion de démarrage scientifique : 29/09/2020.

financés).

✓ **Le second fait marquant retenu, illustre la diversité des productions du laboratoire, il concerne la publication par le laboratoire en 2020 d'un logiciel nommé MixONat dédié à la déréplication de mélanges complexes à partir de données RMN-¹³C.⁵**

Depuis plusieurs dizaines d'années, des techniques dites de déréplication émergent. Dans un contexte de valorisation de substances bio-actives, elles visent à identifier rapidement les produits naturels (PNs) en mélange. La spectrométrie de masse (MS) est l'une des méthodes les plus couramment utilisées. Malgré sa sensibilité moindre, la ¹³C-RMN présente l'avantage de distinguer les isomères, y compris les diastéréoisomères. Puisqu'aujourd'hui, les spectromètres RMN fournissent des données spectrales exploitables dans un laps de temps



raisonnable, dans le cadre de la valorisation des acylphloroglucinols polycycliques polyprénylés immunomodulateurs,⁶ Antoine Bruguière (Thèse 2016-2019) s'est lancé, en collaboration avec le LERIA,⁷ dans l'écriture d'un logiciel dédié à la déréplication par ¹³C-RMN. A l'issue de ses travaux, le logiciel MixONat disponible gratuitement, exploite les déplacements chimiques et intensités des ¹³C (δ_c) ainsi que les données des expériences DEPT 135 et 90 qui permettent de distinguer les types de carbones (i.e. CH₃, CH₂, CH et C). Un filtre de poids moléculaire a également été intégré. L'algorithme nécessite des bases de données (DB) regroupant les δ_{SDF} prédits ou expérimentaux et affiche des résultats interactifs qui peuvent être affinés en fonction des connaissances phytochimiques de l'utilisateur. (MixONat : <https://sourceforge.net/projects/mixonat/>).

D'autres travaux au laboratoire concernent les problématiques de déréplication des produits naturels, en particulier par spectrométrie de masse couplée à une source de désorption-ionisation laser associée au non à une matrice dédiée. Initiés par des travaux d'identification de métabolites spécialisés issus d'extraits de lichens par LDI-MS,⁸ l'exploration de cette méthodologie déréplicative originale et directe se poursuit en démontrant les propriétés d'auto-ionisation de nombreux métabolites d'origine végétale et leurs champs d'applications (profils géographiques des polyphénols de propolis,⁹ alcaloïdes de différentes espèces de pavot (Thèse 2017-2020 de M. Skopikova),¹⁰ ...). Par ailleurs, des travaux de synthèses de nouvelles matrices appliquées à cette problématique d'identification des métabolites dans des échantillons complexes par MADLI-MS ont conduit au dépôt d'un brevet (Thèse Ali Jaber).¹¹

✓ **Le troisième fait marquant retenu est la mise en place du Labcom Feed In Tech qui illustre les liens que l'unité a tissé avec le secteur économique local.**

⁵ Bruguière, A. et al., MixONat, a software for the dereplication of mixtures based on 13C NMR spectroscopy. Anal. Chem. 2020, 92 (13), 8793-8801.

⁶ Coste, C. et al., Targeting MHC Regulation Using Polycyclic Polyprénylated Acylphloroglucinols Isolated from *Garcinia bancana*. Biomolecules 2020, 10, 1266.

⁷ Laboratoire d'étude et de recherche en informatique d'Angers

⁸ Le Pogam, P., et al., Matrix-free UV-laser desorption ionization mass spectrometry as a versatile approach for accelerating dereplication studies on lichens". Anal. Chem., 2015, 87, 10421-10428.

⁹ Schinkovitz, A. et al., Matrix-free laser desorption ionization mass spectrometry as a functional tool for the analysis and differentiation of complex phenolic mixtures in propolis : a new approach to quality control. Anal. Bioanal. Chem. 2018, 410 (24), 6187-6195.

¹⁰ Skopikova, M., et al., Matrix-free laser desorption ionization mass spectrometry as an efficient tool for the rapid detection of opiates in crude extracts of *Papaver somniferum*. J. Agric. Food Chem., 2020, 68, 884-891.

¹¹ PCT Int. Appl. (2018), WO 2018189484 A1 20181018. Matrix for specific detection of alkaloids by MALDI-TOF mass spectrometry. Seraphin, D. et al.

La collaboration avec l'entreprise Nor-Feed, spécialisée dans la production d'additifs d'origine végétale pour la nutrition animale, a démarré en 2008 dans le cadre d'un projet région. Après deux thèses CIFRE, les deux structures ont renforcé leur coopération par la création du laboratoire commun (dispositif ANR) pour développer des aspects de R&D ne pouvant s'inscrire dans le dispositif CIFRE.

Quelques chiffres du CQ 2015-2020 associés à la collaboration SONAS-NorFeed

- 1 thèses CIFRE soutenue (P. Engler, 12/2017), 1 prochaine soutenance CIFRE : S. Cissé (06/2021)
- 1 article publié (Translational Animal Science, 2020)¹²
- 2 brevets. Demande. FR1905347 (2019). Procédé de quantification de la teneur totale en saponines dans un échantillon en particulier dans un échantillon complexe. Acceptés PCT Int. Appl. (2019), WO 2019215415 A1 20191114, Increase in the content of essential fatty acids in eggs via nutritional supplementation of animals using a very low dose of a flavonoid-rich grape extract. FR1770986 (2017). Méthode de quantification d'un extrait de plante à faible dose dans de l'aliment pour bétail.
- Financements : Programme ANR Labcom « FeedInTech », 2017-2022 : Porteur du projet D. Guilet. Budget ANR SONAS 300 K€ sur 3 ans (dont équipement 150 K euros), budget privé 220 K€, recrutement 1 doctorant CIFRE (S. Cissé), 3 IgE (M. Le Bot, R. Cornet, C. Mounier). Contrats issus du Labcom Projet Coccinat, 2017-2019, financement Adisseo, budget SONAS (2018-2019) : 110,7 k€, recrutement 1 IgE.
- Equipement : acquisition d'un système UPLC-QTOF (installation sept. 2020), montant global 310 k€ dont 130 k€ ANR labcom, AAP Région 2019 équipement 93,8 k€, Fonds FEDER 67 k€ et complément fonds propres SONAS.

Les travaux de recherche et d'innovation qui sont menés au sein du laboratoire commun Feed In Tech sont organisés selon les trois axes d'action stratégiques suivants : le développement de méthodes d'analyse spécifique aux additifs végétaux (prémix & aliment), les bioessais (essais sur animal et exploitation de leurs données (e.g. métabolomique)) et enfin la modélisation biologique (développement de modèles insectes pour le criblage des extraits végétaux).

Les travaux développés actuellement, nouvelles approches méthodologiques et thématique de valorisation, s'appuient sur les outils spécifiques précédemment mis en place : PTM Phyto, Chimiothèque et la section tests, complétés par un support modélisation moléculaire développé récemment (Figure 1).

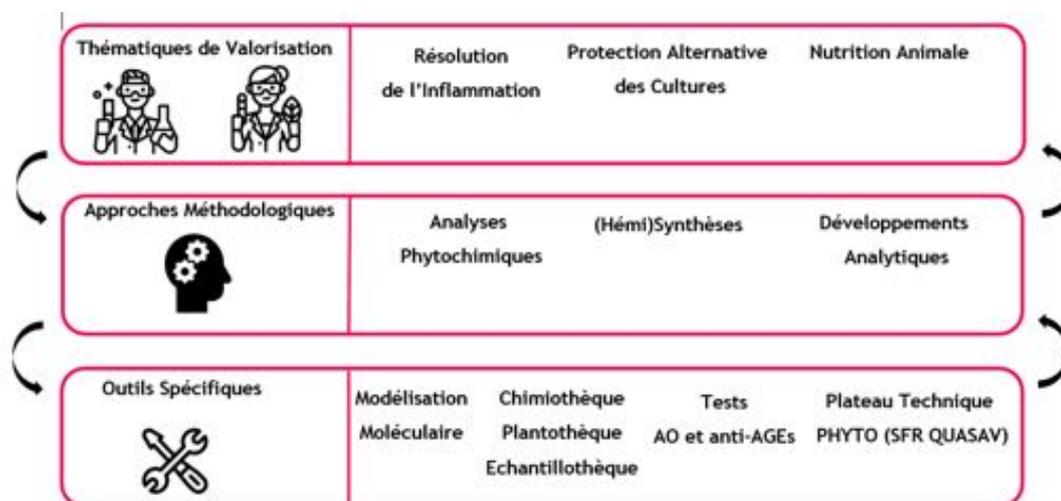


Figure 1 : Thématiques et organisations scientifiques du SONAS

¹² S. Cissé et al., Standardized natural Citrus extract dietary supplementation influences sows' microbiota, welfare, and preweaning piglets' performances in commercial rearing conditions. *Transl. Anim. Sci.*, 2020, 4, 1-12.

Trois grandes thématiques de valorisation sont développées : résolution de l'inflammation, protection alternative des cultures et nutrition animale (Figure 1).

Les **travaux sur le développement de nouveaux agents anti-inflammatoires** se poursuivent en particulier sur la recherche d'inhibiteur double dans le cadre du projet DIVE (2020-2023, programme PCRI de l'ANR, Voir *Faits marquants 1*) avec un partenariat européen (O. Werz, Iéna et A. Koeberle, Innsbruck). Sur la base de résultats précédemment obtenus, DIVE s'efforce de développer de nouveaux inhibiteurs doubles de la 5-lipoxygénase et de la mPGES-1, deux cibles impliquées dans la production de médiateurs lipidiques pro-inflammatoires à partir de l'acide arachidonique.

Deux autres thématiques sont également des axes de valorisation prioritaire du SONAS, à savoir la nutrition animale (labcom FIT) et la protection des cultures.

Pour la **nutrition animale**, le projet Labcom Feed In Tech (2017-2022) se poursuit, l'acquisition récente d'un banc LC-QTOF (installation sur le plateau Phyto sept. 2020), renforce considérablement l'axe bioessais du projet (analyses métabolomiques, thèse CIFRE nov. 2021).

L'axe **protection des cultures** comprend différents projets tel que le ciblage de la voie UPR du phytopathogène, (projet UPROAR, thèse T. Charpentier amorcé en sept. 2019 en collaboration avec l'équipe IRHS-Fungisem). Les travaux initiaux sur de nouveaux inhibiteurs de PKc de pathogènes de végétaux, se sont également poursuivis. Créée en 2019, la start-up angevine [Greenimpulse](#)¹³, exploite sous licence la famille de brevets sensitinesTM. De nombreuses études restent cependant encore à développer, telles que des combinaisons avec des stimulateurs de défense des plantes (SDP), ou encore la recherche biosourcée d'autres inhibiteurs spécifiques, non seulement de la voie des PKc mais également d'autres voies de résistance comme l'Unfolded Protein Response (UPR) ou encore d'inhibiteurs à doubles cibles (projet CIDEPA, porteur G. Viault).¹⁴. Un contrat cadre de collaboration UA-SONAS/INRAE-Fungisem/Green Impulse, signé sous l'égide de la SATT OV, couvre ainsi l'ensemble du prochain contrat quadriennal.

Enfin, le laboratoire SONAS continue son travail sur le **développement méthodologique**, à la fois sur les méthodes d'hémisynthèse et sur les méthodes analytiques.

Un projet d'hémisynthèse concerne la *pharmacomodulation de dihydrochalcones du pommier* ciblant la 17b-hydroxystéroïde deshydrogénase 5. Amorcé en 2018 avec un partenaire autrichien spécialisé en modélisation moléculaire (Pr H. Stuppner, Innsbruck) ce projet a reçu le soutien du RFI Végétal par le financement successif de deux contrats postdoctoraux (Projet ADAPT 2018-2020 et SiTa-PC3 2021-2022).¹⁵

Les approches déréplicatives par RMN ¹³C (améliorations du logiciel MixONat) et par Laser Desorption Ionisation (LDI) MS sont au cœur de la thèse de M. Meunier (oct. 2020, dir. A. Schinkovitz) pour constituer des empreintes chimiques particulières de mélanges complexes reposant sur l'identification fine des métabolites majoritaires (RMN) et une caractérisation sensible et résolutive des minoritaires (LDI MS). Ces empreintes chimiques seront également complétées par la réalisation de réseaux moléculaires par LC-QTOF. Un des objectifs ultimes de ce projet est de contribuer à la compréhension des interactions (synergie/antagonisme) des métabolites constitutifs de mélanges complexes (après définition de leur empreinte chimique) dans des modèles biologiques sélectionnés.

¹³ Green Impulse a successivement été lauréate, en partenariat avec l'IRHS Fungisem et le SONAS, des AAP 2020 du PIA : I-Lab (250 k€) et Innovation (750 k€)

¹⁴ CIDEPA : Conception par (hémi)synthèse d'inhibiteurs nouveaux (à double cible) pouvant être appliquées à des doses non fongicides et capable de promouvoir un effet synergique avec les composés naturellement produits par la plante. Deux cibles sélectionnées pour ces inhibiteurs : la protéine IRE-1 (UPR) et la protéine kinase C (CWI) des phytopathogènes fongiques à l'aide d'un screening in-silico de bibliothèques virtuelles de produits naturels (UA-PULSAR 20/22, porteur G. Viault, 28k€).

¹⁵ Projet ADAPT (2018-2020, contrat postdoctoral 24 mois, Stratégie internationale RFI Objectif Végétal, 149k€) ; Projet SiTa-PC15 (2021-2022, contrat postdoctoral 18 mois, Stratégie internationale, RFI Objectif Végétal, 95k€).

MEMOIRES DES ETUDIANTS EN MASTER 2 (P²AON ET AUTRES) ENCADRES PAR LES EC PHARMACOGNOSTES EN 2021

Camille Boisseau. Recherche et valorisation de produits ou extraits naturels modulateurs de la croissance des végétaux

Mohamed Chaabouni Détection des alcaloïdes pyrrolizidiniques dans des matériaux végétaux en utilisant les méthodes MALDI-TOF-HRMS et LC-HRMS

Marion Chambaud. La chromatographie de partage centrifuge : application à l'étude phytochimique de *Calophyllum caledonicum*

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DU LABORATOIRE SONAS PARUES EN 2021

Herbert-Doctor, L. A., Dzib, G., Hammel, B.E., Chi-Manzanero, B.H., Canto-Canche, B.B., Garcia-Sosa, K., Richomme, P., Derbré, S., Pena-Rodriguez, L.M. *Clusia suborbicularis* is not a synonym of *Clusia flava*: Molecular and metabolomic evidence *Taxon* **2021**, 70 (6), 1229-1238.

Bruguière, A. Derbré, S., Bréard, D, Tomi, F., Nuzillard, J.-M., Richomme, P. ¹³C NMR dereplication using MixONat software: a practical guide to decipher natural products mixtures. *Planta Med.* **2021**, 87 (12/13), 1061-1068.

Silva-Castro, L. F. Derbré, S, Le Ray, A.-M., Richomme, P., García-Sosa, K., Peña-Rodriguez, L. M., Using ¹³C-NMR dereplication to aid in the identification of xanthenes present in the stem bark extract of *Calophyllum brasiliense*. *Phytochem. Anal.* **2021**, 32 (6), 1102-1109.

Guillaume Viault, Marie Kempf, Alexia Ville, Khaled Alsabil, Rodolphe Perrot, Pascal Richomme, Jean-Jacques Helesbeux, Denis Séraphin Semisynthetic Vitamin E Derivatives as Potent Antibacterial Agents against Resistant Gram-Positive Pathogens *ChemMedChem* **2021**, 16 (5), 881-890

Konstantin Neukirch, Khaled Alsabil, Chau-Phi Dinh, Rossella Bilancia, Martin Raasch, Alexia Ville, Ida Cerqua, Guillaume Viault, Dimitri Bréard, Simona Pace, Veronika Temml, Elena Brunner, Paul M. Jordan, Marta C. Marques, Konstantin Loeser, André Gollowitzer, Stephan Permann, Jana Gerstmeier, Stefan Lorkowski, Hermann Stuppner, Ulrike Garscha, Tiago Rodrigues, Gonçalo J. L. Bernardes, Daniela Schuster, Denis Séraphin, Pascal Richomme, Antonietta Rossi, Alexander S. Mosig, Fiorentina Roviezzo, Oliver Werz, Jean-Jacques Helesbeux, Andreas Koeberle. Exploration of Long-Chain Vitamin E Metabolites for the Discovery of a Highly Potent, Orally Effective, and Metabolically Stable 5-LOX Inhibitor that Limits Inflammation *J. Med. Chem.* **2021**, 64 (15), 11496-11526.

Jimmy Josué Ceballos-Cruz, Jean-Jacques Helesbeux, Guillaume Viault, Denis Séraphin, Gumersindo Mirón-López, Rubén M. Carballo, Pascal Richomme, Luis Manuel Peña-Rodríguez. Photochemical Transformations of Chalcone-Vitamin E Hybrids *J. Mex. Chem. Soc.* **2021**, 66 (1)

Lynda Kheloul, Sylvia Anton, Dimitri Breard, Abdellah Kellouche. Fumigant toxicity of some essential oils and eucalyptol on different life stages of *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae) *Bot. Lett.* **2021**.

Cesar Auguste Badji, Jean Dorland, Lynda Kheloul, Dimitri Bréard, Pascal Richomme, Abdellah Kellouche, Claudio Roberto Azevedo de Souza, Antônio Lourenço Bezerra, Sylvia Anton Behavioral and Antennal Responses of *Tribolium confusum* to *Varronia globosa* Essential Oil and Its Main Constituents: Perspective for Their Use as Repellent *Molecules* **2021**, 26 (15), 4393.

Quentin Coquerel, Fabien Démares, Werner Geldenhuys, Anne-Marie Le Ray, Dimitri Bréard Pascal Richomme, Christian Legros, Edmund Norris, Jeffrey R Bloomquist. Toxicity and mode of action of the aporphine plant alkaloid liriodenine on the insect GABA receptor. *Toxicon* **2021**, 201, 141-147.

BREVET EN 2021

Bataillé-Simoneau Nelly, Charpentier Thomas, Guillemette Thomas, Le Ray Anne-Marie, Richomme-Peniguel Pascal, Simoneau Philippe, Vault Guillaume. Compositions and Methods for Controlling Phytopathogenic Infections. EP21306671-20 novembre 2021

COMMUNICATIONS ORALES ET PAR AFFICHES DES PHARMACOGNOSTES EN 2021

Boisard Séverine, Azonwade François Ezin, Le Ray Anne-Marie, Derbré Séverine, Goubalan Elvire, Baba-Moussa Lamine Saïd, Richomme Pascal. Phytochemical study of propolis samples collected in Bénin, Africa. Juillet 2021. AFERP Virtual symposium.

Attia Rym, Derbré Séverine, Bruguère Antoine, Freuze Ingrid, Richomme Pascal, Messaoud Chokri, Girard Corine. Phytochemical screening and arginase inhibitory activity of Crataegus azarolus flower buds. Juillet 2021. AFERP Virtual symposium.

Manon Meunier, Séverine Derbré, Dimitri Bréard, Khalijah Awang, Pascal Richomme, Andreas Schinkovitz. Matrix-Free Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry assisted by ¹³C NMR based dereplication strategies using MixONat software to annotate complex mixtures. Juillet 2021. Virtual ASP Meeting. Vanguard of Natural Product Research 2021.

COMMUNICATIONS ORALES ET CONFÉRENCES INVITÉES DES PHARMACOGNOSTES EN 2021

S. Derbré Pharmacognosie : De l'usage ancestral des plantes médicinales aux valorisations actuelles des métabolites secondaires. Séminaire « Innovation du végétal en sante : Les métabolites secondaires des plantes et leur valorisation pour la santé » Novembre 2021. **Chaire "Innovation Agro-Santé" créée par DelleD et la fondation AgroCampus Ouest.**

S. Derbré. ¹³C NMR-based dereplication of natural products mixtures as a complementary tool to ms analysis and introduction to MixONat software. 24 août 2021. Digital seminar. Kuala-Lumpur, Malaisie.

S. Derbré, A. Bruguère, M. Meunier, J. Dietsch, J. Leguy, V. Rahier, A. Schinkovitz, F. Saubion, P. Richomme MixONat: A ¹³C NMR-based dereplication of natural products mixtures as a complementary tool to MS analysis. Juillet 2021. AFERP Virtual symposium.

P. Richomme. Sensitines™, A New Concept in Alternative Plant Protection-From Laboratory Bench to Field Application. Avril 2021 (visio). University of Innsbruck, Autriche.

A. Schinkovitz Matrix assisted and free laser desorption ionization as a versatile tool for the characterization of complex mixtures of natural products Lecture Series Pharma and Food, Université de Vienne, Autriche

PUBLICATIONS DANS LES JOURNAUX PROFESSIONNELS PARUES EN 2021

<https://business.lesechos.fr/entrepreneurs/idees-de-business/0610269175186-biotech-green-impulse-croit-a-l-agriculture-verte-342002.php>

<https://www.ouest-france.fr/economie/agriculture/agriculture-la-start-up-green-impulse-desarme-les-champignons-parasites-f1a8e1e6-6be4-11eb-a586-d62d393676f2>

<https://www.gocapital.fr/green-impulse-accelere-et-realise-un-grand-chelem-en-remportant-cette-annee-les-prestigieux-concours-nationaux-dinnovation-i-lab-et-i-nov/>

BESANÇON

EA-4267 Pathologies et Epithéliums : Prévention, Innovation, Traitements et Evaluation

UFR Sciences de la Santé, 19 rue Ambroise Paré, Bat. S

CS-71806, 25030 BESANCON Cedex – FRANCE

<http://www.univ-fcomte.fr/sciences-de-la-sante-et-du-sport-3s/pepite>

Rapport d'activité Laboratoire de Pharmacognosie Besançon 2020 - 2021

Pharmacognosie, Responsable : Pr. Corine Girard

Composition du Laboratoire

Enseignants-chercheurs :

- Corine Girard, Professeur (corine.girard@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 59)
- Frédéric Muyard, Maître de Conférences, HDR (frederic.muyard@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 60)
- Marc Pudlo, Maître de Conférences, (marc.pudlo@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 42) **Chimie thérapeutique**
- ATTIA Rym, ATER (rym.attia@univ-fcomte.fr) **2019/2020**
- SAHLI Ramla, ATER (ramla.sahli@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 37) **2020/2021**
- Françoise Bévalot, Professeur émérite (francoise.bevalot@univ-fcomte.fr)

Personnel Technique :

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

Doctorants : (thèses soutenues en 2020)

- ATTIA Rym (rym.attia@univ-fcomte.fr) Bourse d'alternance (Université de Carthage-INSAT/Campus France)
- MULLER Jason (jason.muller@univ-fcomte.fr) Allocation doctorale Région
- PANKLAI Teerapap (teerapap.pan@hotmail.com) Allocation Franco-Thaï programm 12 mois (Naresuan University – Phitsanulok Thailand)

Equipe de recherche

EA 4267 PEPITE "Pathologies et Epithéliums : Prévention, Innovation, Traitements, Evaluation"

Directeur : Pr. Céline Demougeot

École Doctorale

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

Crédits : Université, Région, Ecole doctorale, Ministère

Activité Scientifique :

Thématique de recherche : Recherche de molécules d'origine naturelle ou hémisynthétique à propriétés inhibitrices d'arginase pour la prévention et le traitement de la dysfonction endothéliale impliquée dans diverses pathologies.

Suite à l'établissement de la preuve de concept chez l'animal de l'intérêt des inhibiteurs d'arginase pour la prévention du risque CV dans diverses pathologies, plusieurs études ont été réalisées chez l'Homme, utilisant pour l'instant une administration locale de l'inhibiteur. Ces études ont unanimement confirmé la capacité de ce mécanisme d'action à restaurer une fonction endothéliale normale en cas d'hypertension artérielle, de pathologies coronaires ou de diabète de type 2. L'administration systémique des 3 inhibiteurs d'arginase disponibles dans le commerce est inenvisageable aujourd'hui en raison d'effets toxiques potentiels et de propriétés pharmacocinétiques défavorables, d'où la nécessité de découvrir de nouvelles molécules utilisables en clinique.

Notre thématique de recherche repose sur plusieurs stratégies :

1) le criblage, sur un test utilisant l'arginase bovine (plaques 96 puits/Bioautographie), de composés naturels, de structures variées permettant l'identification de têtes de série, point de départ de la conception par hémisynthèse de molécules actives,

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

3) la modélisation moléculaire par amarrage moléculaire ou « docking », ayant pour but de rationaliser la conception de molécules actives, de mettre en place un criblage virtuel et à terme de prédire l'affinité des ligands pour les différentes isoformes de l'enzyme.

4) le développement de composés synthétiques, enrichissant la diversité et le nombre de molécules à tester, via la stratégie de criblage de fragments.

2. Collaborations

Thaïlande: Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University (Phitsanulok, Thaïlande)
(Dr. K. Ingkaninan, Dr. K. Chootip, Dr. D. Pekthong)

Cameroun : Département de Biologie et Physiologie Animales (Dr Esther Ngo Lemba Tom)
Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I (Cameroun)

Roumanie: Department of Biochemistry and Department of Pharmacology
"Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy (Iasi, Roumanie)
(Pr. A. Miron)

Brésil: Pharmaceutical Science Department
State University of Ponta Grossa (Universidade Estadual de Ponta Grossa - UEPG)
(Dr Flavio Luis Beltrame, Pr Bruno Minozzo)

Departamento de Medicina Veterinária
Faculdade de Zootecnia e Engenharia e Alimentos (FZEA-USP)
(Dr Edson Roberto Da Silva)

Roumanie: Laboratory of Nanobiotechnology and Medicinal Plants / Department of Biology
National Institute of Applied Science and Technology (INSAT), University of Carthage (Tunis, Tunisie)
(Pr Chokri Messaoud)

3. Publications internationales

Attia R., Messaoud C., Arraki K., Zedet A., Demougeot C., Boussaïd M., Girard C. [Phytochemical screening and arginase inhibitory activity of extracts from several Tunisian medicinal plants](#). South African Journal of Botany (2019) 120:313-318. DOI:10.1016/j.sajb.2018.09.022

Moretto J., Girard C., Demougeot C. [The role of arginase in aging: A systematic review](#). Experimental Gerontology (2019) 116:54-73. DOI:10.1016/j.exger.2018.12.011

Tétard A., Zedet A., Girard C., Plésiat P., Llanes C. [Cinnamaldehyde induces pumps expression and multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*](#). American Society for Microbiology (2019) 63(10): e01081-19. DOI:10.1128/AAC.01081-19

Bujor A., Miron A., Luca S.V., Skalicka-Wozniak K., Ancuceanu R., Silion L., Dinu M., Girard C., Demougeot C., Totson P. [Metabolite profiling, arginase inhibition and vasorelaxant activity of *Cornus mas*, *Sorbus aucuparia* and *Viburnum opulus* fruit extracts](#). Food and Chemical Toxicology (2019) 133:110764. DOI:10.1016/j.fct.2019.110764

Bujor A., Miron A., Luca S.V., Skalicka-Wozniak K., Silion L., Dinu M., Trifan A., Girard C., Demougeot C., Totson P. [Vasorelaxant effects of *Crataegus pentagyna*: Links with arginase inhibition and phenolic profile](#). Journal of ethnopharmacology (2020) 252:112559. DOI:10.1016/j.jep.2020.112559

Attia R., Zedet A., Bourjot M., Skhiri E., Messaoud C., Girard C. [TLC-bioautography method for detection of arginase inhibitors in plant extracts](#). Journal of separation Sciences (2020) 43:2477-2486. DOI:10.1002/jssc.201901210

Muller J., Cardey B., Desingle C., Grzybowski M.M., Pomper P., Foley S., Harakat D., Ramseyer C., Girard C., Pudlo M. [Synthesis, evaluation and molecular modelling of piceatannol analogues as arginase inhibitors](#). RSC Medicinal chemistry (2020) 11:559-568. DOI:10.1039/D0MD00011F

Arraki K., Totson P., Attia R., Zedet A., Pudlo M., Messaoud C., Demougeot C., Girard C. [Arginase inhibitory properties of flavonoid compounds from the leaves of Mulberry \(*Morus alba*, Moraceae\)](#). Journal of Pharmacy and Pharmacology (2020) 72:1269-1277. DOI:10.1111/jphp.13297

da Silva E.R., dos Santos Simone Come J.A.A., Brogi S., Calderone V., Chemi G., Campiani G., Ferreira de Sousa Oliveira T.M., Pham T.N., Pudlo M., Girard C., Maquiaveli C. [Cinnamides Target *Leishmania amazonensis* Arginase Selectively](#). Molecules (2020) 25(22): 5271. DOI:10.3390/molecules25225271

Minozzo B.R., Assis de Andrade E., Rebuglio Velloso J.C., Lipinski L.C., Fernandes D., Nardi G.M., Rodrigues R.P., Kitagawa R.R., Girard C., Demougeot C., Beltrame F.L. [Polyphenolic compounds of *Euphorbia umbellata* \(Pax\) Bruyns \(Euphorbiaceae\) improved endothelial dysfunction through arginase inhibition](#). Phytotherapy Research (2020) first published 22/12/2020 doi: 10.1002/ptr.6986.

Muller J., Attia R., Zedet A., Girard C., Pudlo M. [An Update on Arginase Inhibitors and Inhibitory Assays](#). Mini Rev Med Chem. (2021) first published 29/12/2021 doi: 10.2174/1389557522666211229105703.

4. Activités pédagogiques : encadrement de thèse de doctorat en pharmacie

KERAUDREN Lola (2019) - Huiles essentielles d'aiguilles de conifères du massif jurassien- Récolte et distillation de la matière première - Analyse des huiles essentielles - Mise sur le marché de produits finis.

BOBILLIER-MONNOT Marie (2020) - La réglementation des huiles essentielles et leurs dangers sur les populations à risques.

LANDRY Mickaël (2020) - Intérêt potentiel de *Cinnamomum verum* (Cannelier de Ceylan) dans la lutte contre le syndrome métabolique.

GABRIEL Loreen (2020) - *Arenicola marina* : une bouffée d'oxygène pour le monde médical, industriel et de la recherche.

SERRA Joana (2020) - Phytothérapie, une aide possible à la prise en charge de la sclérose en plaque?

GUIDOLIN Hélène (2020) - Résistance antibactérienne et apport potentiel des plantes en thérapeutique anti-infectieuse.

BORDEAUX

UMR 1366 Œnologie (OENO), Université de Bordeaux, INRAE, bordeaux INP (depuis janvier 2022. Anciennement : Unité de recherche Œnologie, EA 4577, USC 1366 INRAE)

Axe Molécules d'Intérêt Biologique (MIB)

Institut des Sciences de la Vigne et du Vin (ISVV), 210 Chemin de Leysotte, CS 50008, 33882 Villenave d'Ornon

Directeur de l'UMR : Pr. Patrick Lucas (patrick.lucas@u-bordeaux.fr ; Tel. 05 57 57 58 33)

Responsables du MIB : Pr. Tristan Richard (tristan.richard@u-bordeaux.fr ; Tel. 05 57 57 59 57) et Pr. Stéphanie Cluzet (stephanie.cluzet@u-bordeaux.fr ; Tel. 05 57 57 59 54)

COMPOSITION DE L'AXE MIB DE L'UMR ŒNOLOGIE EN 2020/2021

- 3 professeurs : Stéphanie Cluzet (Sciences végétales, biotechnologies et mycologie), J.-M. Mérillon (Sciences végétales, biotechnologies et mycologie), T. Richard (Physique et biophysique), P. Waffo Teguo (Pharmacognosie)
- 9 maîtres de conférences : A. Badoc (Sciences végétales, biotechnologies et mycologie), A. Courtois (Toxicologie), G. Da Costa (Physique et biophysique), A. Decendit (Sciences végétales, biotechnologies et mycologie), S. Krisa (Sciences végétales, biotechnologies et mycologie), C. Rouger (Pharmacognosie), J. Valls-Fonayet (Physique et biophysique), Jean-Frédéric Weber (Pharmacognosie)
- 1 ingénieur d'étude : E. Renouf (cellule de transfert Polyphenols Biotech)
- 3 adjoints techniques : M.-L. Iglesias, A. Palos Pinto, E. Pedrot
- 3 ATER : Eva Petit (Sciences végétales, biotechnologies et mycologie & Pharmacognosie), Omar S. Ahmed (Sciences végétales, biotechnologies et mycologie & Pharmacognosie), Moussa Yabré (Toxicologie)
- 11 doctorant(e)s : Aghiles Karim Aissat, Iris Aja Perez, Lila Azib, Aleksandra Burdziej, Pauline Beaumont, Anne Flora Dabro, Inès Le Mao, Grégoire Loupit, Julie Miranda, David Taillis, Charles Tardif
- 1 post-doctorante : Aleksandra Burdziej
- 4 étudiant(e)s en master 2 en 2020, 3 en 2021

ENSEIGNANTS EN PHARMACOGNOSIE EN 2020/2021

Pierre WAFFO TEGUO, PR Pharmacognosie pierre.waffo-teguo@u-bordeaux.fr

Caroline ROUGER, MCU Pharmacognosie caroline.rouger@u-bordeaux.fr

Jean-Frédéric Weber, MCU Pharmacognosie jean-frederic.weber@u-bordeaux.fr

Eva Petit, ATER Pharmacognosie eva.petit@u-bordeaux.fr

Omar S. Ahmed, ATER Pharmacognosie omar-shaaban-omar.ahmed@u-bordeaux.fr

Bénédicte BERKE, MCU Pharmacognosie (en disponibilité)

ENSEIGNEMENTS DES ENSEIGNANTS EN PHARMACOGNOSIE

Au sein du Collège Santé de l'Université de Bordeaux, le service de pharmacognosie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques est (co-)responsable des enseignements suivants en 2020-2021 (nombre d'heures étudiants) :

- PACES : 2 h CM
- Voies d'accès aux substances médicamenteuses (DFGSP2) : 10 h CM, 6 h TP
- Substances médicamenteuses d'origine naturelle (DFGSP3) : 8 h CM
- Analyse et contrôle des matières premières végétales (DFGSP3) : 4 h CM, 12 h TP
- Activités spécialisées de l'officine : phytothérapie – aromathérapie (DFASP1) : 26 h CM, 2 h ED, 10 h TP

Les enseignants du service de pharmacognosie participent également aux enseignements suivants du cursus pharmaceutique :

- Systématique du monde du vivant (DFGSP2) : 2 h CM, 7,5 h TP
- Chaîne du médicament (TPI) (DFGSP3) : 12 h TP
- Physiologie, physiopathologie et médicaments du système respiratoire (DFGSP3) : 3,5 h TP
- Douleur et inflammation (DFGSP3) : 1 h CM
- Cancérologie (DFASP1) : 4 h CM
- Système digestif (DFASP1) : 2 h CM, 3 h ED
- Industrie cosmétique et industrie des compléments alimentaires (DFASP1) : 9 h ED
- Plantes et drogues végétales (DFASP2) : 8 h TP
- Sport et conseils à l'officine (DFASP2) : 2 h CM
- *Drug design* (DFSGP3, DFASP1) : 2 h CM
- Polyphénols, nutrition et santé (DFGSP2 à 6^e année de pharmacie) : 4 h CM, 3h TP

Ils participent aussi aux enseignements des Master 1 et 2 suivants :

- DU agroressources : Agronomie des plantes à valeur santé : 2 h CM
- Master 2 international *Pharmaceutical environment program: analytical chemistry for drugs and natural products* : 6 h CM, 4 h ED, 21 h TP
- Master 2 Polyphénols et santé : 3 h CM
- Master 2 Conception d'outils thérapeutiques : 2 h CM
- Master 2 ISVV Macromolécules d'intérêt et santé : 2 h CM

THESES D'EXERCICE SOUTENUES EN 2020-2021 SOUS LA DIRECTION D'ENSEIGNANTS-CHERCHEURS EN PHARMACOGNOSIE

Elodie Philips (2020). La polyarthrite rhumatoïde et les thérapies non conventionnelles : la place de la phytothérapie. Sous la direction de Catherine Chèze. Thèse d'exercice – Pharmacie, Université de Bordeaux.

Amélie Roussel-Dupre (2020). Rôle du microbiote intestinal sur le risque palustre et mise en perspective de thérapies antipaludiques innovantes. Sous la direction de Catherine Chèze. Thèse d'exercice – Pharmacie, Université de Bordeaux.

Florian Guiraud (2020). Management des connaissances au sein d'un site de production pharmaceutique, stratégies, outils et valeur ajoutée dans l'amélioration des procédés. Sous la direction de Catherine Chèze. Thèse d'exercice – Pharmacie, Université de Bordeaux.

Flora Troussset (2020). Valeur pronostique et prédictive des paramètres radiomiques en TEP/TDM au 18F-FDG dans les cancers bronchiques traités par immunothérapie. Sous la direction de Catherine Chèze. Thèse d'exercice – Pharmacie, Université de Bordeaux.

Hannah Chasseuil (2021). Étude rétrospective et multicentrique de l'efficacité de la chimiothérapie après l'immunothérapie dans le mélanome métastatique (CHIMMIO). Sous la direction de Catherine Chèze. Thèse d'exercice – Pharmacie, Université de Bordeaux.

Jean-René Linzau (2020). Propriétés thérapeutiques de la passiflore (*Passiflora incarnata* et *Passiflora edulis*) dans le diabète de type 2. Sous la direction de Caroline Rouger. Thèse d'exercice – Pharmacie, Université de Bordeaux.

Audrey Dauvergne (2020). Huiles essentielles d'Eucalyptus globulus, d'Eucalyptus radiata et de Corymbia citriodora : botanique, aromathérapie et enquête auprès des pharmaciens d'officine. Sous la direction de Caroline Rouger. Thèse d'exercice – Pharmacie, Université de Bordeaux.

Louise Liet (2020). Enquête auprès de l'Institut du Sein d'Aquitaine, LISA, sur l'utilisation, par les patientes atteintes d'un cancer du sein, de l'aromathérapie en soin de support. Sous la direction de Caroline Rouger. Thèse d'exercice – Pharmacie, Université de Bordeaux.

Leilani Cheung (2021). Douleurs relevant du conseil officinal : efficacité des huiles essentielles et rôle du pharmacien. Sous la direction de Caroline Rouger. Thèse d'exercice – Pharmacie, Université de Bordeaux.

ACTIVITES DE RECHERCHE

L'UMR 1366 Œnologie (INRAE), localisée au sein de l'Institut des Sciences de la Vigne et du Vin (ISVV), vise à préserver et à valoriser la qualité du vin. Elle est structurée en trois axes de recherche : l'axe Déterminants des Propriétés Sensorielles (DPS), l'axe Microorganismes et l'axe Molécules d'Intérêt Biologique (MIB, ex Gesvab). Les travaux de l'axe MIB auquel appartient le laboratoire de Pharmacognosie, portent sur la caractérisation des polyphénols de la vigne et du vin, en particulier les stilbènes doués de propriétés biologiques. Pour cela, trois grandes thématiques de recherche sont développées :

- Analyse des polyphénols de la vigne et du vin
- Etude de ces composés en lien avec la défense de la vigne face aux maladies
- Impact de ces composés en santé humaine

L'équipe développe des projets valorisant les co-produits de la viticulture et de la viniculture riches en polyphénols, dans le domaine de l'agriculture notamment, en privilégiant des méthodes d'extraction écologiques. Des développements de méthodes séparatives et analytiques sont aussi mis en œuvre, impliquant particulièrement la CPC, ainsi que RMN-¹H et l'UPLC-MSⁿ pour des études métabolomiques d'extraits de vigne et de vin. L'axe MIB entretient un lien fort avec le secteur privé, à la fois dans le cadre de ses projets de recherche et au travers de la cellule de transfert Polyphenols Biotech.

Participation à des projets scientifiques :

- Projet ANR METABOHUB 2.0 – Infrastructure française distribuée pour la métabolomique et la fluxomique dédiée à l'innovation, à la formation et au transfert de technologie - plateforme Exploration du Métabolisme, plateforme Metabolome IDF, plateforme MetaToul, plateforme Bordeaux Metabolome (2021-2026)

- Projet STILPROTECT – Protection vigne et alternative au SO₂ – CIVB (2017-2020)
Coordinatrice S. Cluzet
- Projet WISE – *Wine In Space Experiments (ISS): “Effect of Space on wine, bacteria, yeast and grapevine cell plant”* – Société Space Cargo Unlimited, CNES, ESA, Université FAU Erlangen (Allemagne) (2018-2020) Coordinatrice S. Cluzet
- Projet ANR StilDeTox (2019-2023) : « **Les stilbénoides : produits naturels prometteurs, respectueux de l’environnement, destinés à réduire la contamination du blé et du raisin par les champignons toxigènes et les mycotoxines associées** ». Ce projet implique trois partenaires : l’INRAE, la société Biolaffort et l’**Université de Bordeaux**. Le **Professeur Pierre Waffo Tegu** est le **responsable scientifique** pour la partie Université de Bordeaux.
- Projet ANR VITAE – Cultiver la vigne sans pesticides : vers des socio-écosystèmes viticoles agroécologiques – SAVE, AGAP, AGROECOLOGIE, BFP, BIOGECO, EGFV, HREThA, MOISA, Œnologie, SVQV, SYSTEM, UEVB, BIOGER (2021-2026)
- Projet Grand Programme de Recherche (GPR) Bordeaux Plant Science (BPS) – Biogeco, BFP, EGFV, ISPA, GREThA, LBM, MycSA, Œnologie, SAVE, BIC-PIV, Vigne Vin Grande Ferrade (2021-2029)

Le MIB est responsable de la plateforme Vin Recherche Authenticité Identité (GIS-VRAI) et est membre de la plateforme Bordeaux Metabolome et de l’infrastructure nationale en métabolomique et fluxomique (MetaboHUB).

Le MIB est membre du Groupement d’Intérêt Scientifique ChemBioFrance « GIS-CBF ».

THESES DE DOCTORAT SOUTENUES EN 2020-2021

Pauline BAUMONT. L’ε-viniférine, un dimère du resvératrol : encapsulation, métabolisme et propriétés biologiques. Thèse de Doctorat de l’Université de Bordeaux, Soutenue le 14/12/2021 à Bordeaux. Directeur : S. KRISA.

David TAILLIS Etude d’un extrait enrichi en stilbènes complexes pour le contrôle des maladies du vignoble. Thèse de Doctorat de l’Université de Bordeaux, soutenue le 24/03/2021. Directeur : S. CLUZET.

MEMOIRES DES ETUDIANTS EN MASTER 2 EN 2020-2021

Charlyne BAUTISTA: Application of quantitative 1H-NMR to the study of the impact of the fining process of red wines and the authenticity of sparkling wines. Master 2 Biology-Agrosciences Bordeaux, 2021. Encadrants : G. Da COSTA et S. LACAMPAGNE.

Charlotte DENEUX. Stilbenes as biopesticides to control grapevine downy mildew, and as biomarkers. Master 2 Biology-Agrosciences Bordeaux, 2021, Encadrant S. CLUZET.

Faiza TAHANOUT. Eco-salting out liquide-liquide extraction (eco-salle) des stilbenes de la vigne. Master 2 Recherche Sciences du Médicament Bordeaux, 2021. Encadrants : P. WAFFO-TEGUO et O. AHMED.

Julie MIRANDA. Caractérisation chimique d’extraits de co-produits de la vigne a potentiel antifongique et/ou anti-mycotoxines. M2 Chimie moléculaire (Stratégie et Qualité en Chimie Analytique) Orléans, 2020. Encadrants : C. TARDIF et C. ROUGER.

Anthony PÉBARTHÉ-COURROUILH. Grapevine by-products enriched in stilbenes for an eco-friendly vineyard protection. Master2 Biology-Agrosciences, Bordeaux, 2020. Encadrants : S. CLUZET and D. TAILLIS.

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES PARUES EN 2020-2021

Gabaston, J.; Leborgne, C.; **Waffo-Téguo, P.**; Pedrot, E.; Richard, T.; Mérillon, J.-M.; Valls Fonayet, J. Separation and isolation of major polyphenols from maritime pine (*Pinus pinaster*) knots by two-step centrifugal partition chromatography monitored by LC-MS and NMR spectroscopy. *Journal of Separation Science* 2020, 43, (6), 1080-1088.

El Khawand T., Valls Fonayet J., Da Costa G., Hornedo-Ortega R., Jourdes M., Franc C., De Revel G., Decendit A., Krisa S., Richard T. Resveratrol transformation in red wine after heat treatment. *Food Research International*, 2020, DOI: 10.1016/j.foodres.2020.109068

Richard, T.; Petit, E.; Pouységu, L.; Monti, J. P.; Bondon, A.; Sylla, T.; Mérillon, J. M.; Quideau, S.; Da Costa, G. Impact of polyphenols on receptor–ligand interactions by NMR: the case of neurotensin (NT)–neurotensin receptor fragment (NTS1) complex. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2020, 38, (5), 1467-1478.

Jallali, I.; **Waffo Téguo, P.**; Smaoui, A.; Mérillon, J. M.; Abdelly, C.; Ksouri, R. Bio-guided fractionation and characterization of powerful antioxidant compounds from the halophyte *Inula crithmoïdes*. *Arabian Journal of Chemistry* 2020, 13, (1), 2680-2688.

Guerrero, R. F.; Valls-Fonayet, J.; Richard, T.; Cantos-Villar, E. A rapid quantification of stilbene content in wine by ultra-high pressure liquid chromatography – Mass spectrometry. *Food Control* 2020, 108.

El Khawand, T.; Gabaston, J.; Taillis, D.; Iglesias, M.-L.; Pedrot, E.; Palos Pinto, A.; Valls Fonayet, J.; Merillon, J. M.; Decendit, A.; Cluzet, S.; Richard, T. A dimeric stilbene extract produced by oxidative coupling of resveratrol active against *Plasmopara viticola* and *Botrytis cinerea* for vine treatments. *OENO One* 2020, 54, (1), 157-164.

Auberon, F.; Olatunji, O. J.; **Waffo-Teguo, P.**; Makinde, E. A.; Forstinus Nwabor, O.; Bonté, F.; Mérillon, J. M.; Lobstein, A. Further 2R-Benzylmalate derivatives from the undergrounds parts of *Arundina graminifolia* (Orchidaceae). *Phytochemistry Letters* 2020, 35, 156-163.

Loupit, G.; Prigent, S.; Franc, C.; De Revel, G.; Richard, T.; Cookson, S. J.; Valls Fonayet, J. Polyphenol Profiles of just pruned Grapevine Canes from wild *Vitis* accessions and *V. vinifera* cultivars. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2020, 68, (47), 13397-13407. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b08099

Ubeda C.; Hornedo-Ortega R.; Cerezo A.B.; Garcia-Parrilla M.C.; Troncoso A.M. Chemical hazards in grapes and wine, climate change and challenges to face. *Food Chemistry* 2020, 314, 126222.

Gammacurta M.; **Waffo-Teguo P.**; Winstel D.; Dubourdiou D.; Marchal A. Isolation of Taste-Active Triterpenoids from *Quercus robur*: Sensory Assessment and Identification in Wines and Spirit. *J Nat Prod.* 2020, 83, (5), 1611-1622. doi: 10.1021/acs.jnatprod.0c00106.

El Ansari Z.N.; Boussaoudi I.; Benkaddour R.; Tahiri H.; El Oualkadi A.; Badoc A.; Martin P.; Lamarti A. Micropropagation of the Moroccan Endemic Plant *Thymus broussonetii* Boiss. with Aromatic-Medicinal Value and Conservation Concern. *American Journal of Plant Sciences*, 2020, 11, 913-938

Benbouguerra N.; Richard T.; Saucier C.; Garcia F. Voltammetric Behavior, Flavanol and Anthocyanin Contents, and Antioxidant Capacity of Grape Skins and Seeds during Ripening (*Vitis vinifera* var. Merlot, Tannat, and Syrah). *Antioxidants* 2020, 9, 800; doi:10.3390/antiox9090800

Dudoit A.; Benbouguerra N.; Richard T.; Hornedo-Ortega R.; Valls-Fonayet J.; Coussot G.; Saucier C. α -Glucosidase Inhibitory Activity of Tannat Grape Phenolic Extracts in Relation to Their Ripening Stages. *Biomolecules* 2020, 10, 1088; doi:10.3390/biom10081088

Chira K.; Anguelli L.; Da Costa G.; Richard T.; Pedrot E.; Jourdes M.; Teissedre P.L. New C-Glycosidic Ellagitannins Formed upon Oak Wood Toasting; Identification and Sensory Evaluation. *Foods* 2020, 9, (10), 1477; <https://doi.org/10.3390/foods9101477>

Trepiana J.; Krisa S.; Renouf E.; Puy Portillo M. Resveratrol Metabolites Are Able to Reduce Steatosis in Cultured Hepatocytes. *Pharmaceuticals* 2020, 13, (10), 285; <https://doi.org/10.3390/ph13100285>

Gabaston J.; Valls Fonayet J.; Franc C.; **Waffo-Teguo P.**; de Revel G.; Hilbert G.; Gomès G.; Richard T.; and Mérillon J.M. Characterization of Stilbene Composition in Grape Berries from Wild *Vitis* Species in Year-To-Year Harvest. *J. Agric. Food Chem.* 2020, 68, 47, 13408-13417

Aja I.; Ruiz-Larrea M.B.; Courtois A.; Krisa S.; Richard T.; Ruiz-Sanz, J.I. Screening of Natural Stilbene Oligomers from *Vitis vinifera* for Anticancer Activity on Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Antioxidants* 2020, vol. 9, (6), 469. DOI: 10.3390/antiox9060469.

Aliaño-González M.J.; Richard T.; Cantos-Villar E. Grapevine Cane Extracts: Raw Plant Material, Extraction Methods, Quantification, and Applications. *Biomolecules*, 2020, vol. 10, (8), 1195. DOI: 10.3390/biom10081195.

Azib L.; Debbache-Benaida N.; Da Costa G.; Atmani-Kilani D.; Saidene N.; Bouguellid G.; Ourabah A.; Krisa S.; Richard T.; Atmani D. Neuroprotective effects of *Fraxinus angustifolia* Vahl. bark extract against Alzheimer's disease. *Journal of chemical neuroanatomy*, 2020, 109, 101848. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2020.101848.

Cornebise C.; Courtaut F.; Taillandier-Coindard M.; Valls-Fonayet J.; Richard T.; Monchaud D.; Aires V.; Delmas D. Red Wine Extract Inhibits VEGF Secretion and Its Signaling Pathway in Retinal ARPE-19 Cells to Potentially Disrupt AMD. *Molecules*, 2020, 25, (23), 5564. DOI: 10.3390/molecules25235564.

Djemaa-Landri, K.; Hamri-Zeghichi S.; Valls-Fonayet J.; Cluzet S.; Tristan R.; Boulahbal N.; Kadri N.; Madani K. Phenolic content and antioxidant activities of *Vitis vinifera* L. leaf extracts obtained by conventional solvent and microwave-assisted extractions. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 2020, 14, (6), 3551–3564. DOI: 10.1007/s11694-020-00596-w.

El Ansari Z. N.; Boussaoudi I.; Benkaddour R.; Tahiri H.; El Oualkadi A.; Badoc A.; Martin P.; Lamarti A. Micropropagation of the Moroccan Endemic Plant *Thymus broussonetii* Boiss. with Aromatic-Medicinal Value and Conservation Concern. *American Journal of Plant Sciences*, 2020, 11, (6), 913–938. DOI: 10.4236/ajps.2020.116067.

Gabaston J.; Buffeteau T.; Brotin T.; Bisson J.; **Rouger C.**; Mérillon J.M.; **Waffo-Tégou P.** Diastereomeric stilbenoid glucoside dimers from the rhizomes of *Gnetum africanum*. *Phytochemistry Letters*, 2020, 39, 151–156. DOI: 10.1016/j.phytol.2020.08.004.

Medrano-Padial C.; Puerto M.; Merchán-Gragero M. Del Mar; Moreno F. J.; Richard T.; Cantos-Villar E.; Pichardo S. Cytotoxicity studies of a stilbene extract and its main components intended to be used as preservative in the wine industry. *Food research international* (Ottawa, Ont.), 2020, 137, 109738.

Philippe C.; Chaïb A.; Jaomanjaka F.; Cluzet S.; Lagarde A.; Ballestra P.; Decendit A.; Petrel M.; Claisse O.; Goulet A.; Cambillau C.; Le Marrec C. Wine Phenolic Compounds Differently Affect the Host-Killing Activity of Two Lytic Bacteriophages Infecting the Lactic Acid Bacterium *Oenococcus oeni*. *Viruses*, 2020, 12, (11), 1316. DOI: 10.3390/v12111316.

Rahmouni S.; El Ansari Z. N.; Badoc A.; Martin P.; El Kbiach M. L'Bachir; Lamarti A. Effect of Amino Acids on Secondary Somatic Embryogenesis of Moroccan Cork Oak (*Quercus suber* L.) Tree. *American Journal of Plant Sciences*, 2020, 11, (5), p. 626–641. DOI: 10.4236/ajps.2020.115047.

Serni E.; Pedri U.; Valls J.; Sanoll C.; Dordevic N.; Uberegger E.; Robatscher P. Chemical description and organoleptic evaluation of Pinot noir wines from different parts of Italy: a three year investigation. *OenoOne*, 2020, Vol. 54 No. 2. DOI: 10.20870/oeno-one.2020.54.2.3098.

Trepiana J.; Krisa S.; Portillo M. P. Activity of Pterostilbene Metabolites against Liver Steatosis in Cultured Hepatocytes. *Molecules*, 2020, 25, (22), 5444. DOI: 10.3390/molecules25225444.

Gabaston J., Leborgne C., **Waffo-Tégou P.**, Pedrot E., Richard T., Mérillon J.-M., Valls Fonayet J. Separation and isolation of major polyphenols from maritime pine (*Pinus pinaster*) knots by two-step centrifugal partition chromatography monitored by LC-MS and NMR spectroscopy. *J. Sep. Sci.* 2020, 1–9.

Saidi I., Baccari W., Marchal A., **Waffo-Teguo P.**, Halim Harrath A., Mansour L., Ben Jannet H. Iridoid glycosides from the Tunisian *Citharexylum spinosum* L.: Isolation, structure elucidation, biological evaluation, molecular docking and SAR analysis. *Industrial Crops & Products*, 151, 2020 112440.

Kuate-Tegueu C., **Waffo-Teguo P.**, Simo N., Tabue-Teguo M. Promote a new paradigm to prevent neurodegenerative disease in sub-Saharan Africa. *Pan African Medical Journal*. 2020, 36, (138), 1-4. 10.11604/pamj.2020.36.138.21881.

Paissoni M.A., **Waffo-Teguo P.**, Ma W., Jourdes M., Giacosa S., Río Segade S., Rolle L., Teissedre P.-L. Sensory assessment of grape polyphenolic fractions: an insight on anthocyanins effect on in-mouth perceptions. *OENO one*, 2020, 54(4) DOI: [10.20870/oeno-one.2020.54.4.4142](https://doi.org/10.20870/oeno-one.2020.54.4.4142)

Montibus M., Vitrac X., Coma V., Loron A., Pinson-Gadais L., Ferrer N., Verdal-Bonnin M.-N., Gabaston J., **Waffo-Tégou P.**, Richard-Forget F., Atanasova V. Screening of Wood/Forest and Vine By-Products as Sources of New Drugs for Sustainable Strategies to Control *Fusarium graminearum* and the Production of Mycotoxins. *Molecules* 2021, 26, (2), 405; <https://doi.org/10.3390/molecules26020405>

Winstel D., Bahammou D., Albertin W., **Waffo-Tégou P.**, Marchal A. Untargeted LC–HRMS profiling followed by targeted fractionation to discover new taste-active compounds in spirits. *Food Chem.*, 2021, 359, 129825.

Fayad S., Le Scanff M., **Waffo-Teguo P.**, Marchal A. Understanding sweetness of dry wines: First evidence of astilbin isomers in red wines and quantitation in a one-century range of vintages. *Food Chem.*, 2021, 352, 129293.

Vauzour D., Rendeiro C., D'Amato A., **Waffo-Téguo P.**, Richard T., Mérillon J. M., Pontifex M. G., Connell E., Müller M., Butler L. T., M. Williams C., Spencer J. P. E. Anthocyanins promote learning through modulation of synaptic plasticity related proteins in an animal model of ageing. *Antioxidants* **2021**, 10, 1235. <https://doi.org/10.3390/antiox10081235>.

OUVRAGES PARUS EN 2020-2021

Gabaston J., Valls J., **Rouger C.**, Richard T., **Waffo-Teguo P.**, Cluzet S., Mérillon J. M. By-Products from pine: A prospective tool for pest biocontrol. In Ramawat K. G., JM Mérillon J. M. (Eds), Plant defence: Biological control, Springer, Germany 2nd edition **2020**.

COMMUNICATIONS ORALES ET CONFERENCES INVITEES EN 2020-2021

Tardif C., **Rouger C.**, **Waffo-Téguo P.** Valorisation de co-produits de la filière viticole contre les champignons toxigènes et leurs mycotoxines du blé et de la vigne. Réunion Plateforme Bordeaux Métabolome, 12 Mars **2020**.

Tardif C., Miranda J., Rouge C., Collet N., Atanasova V., Richard-Forget F., Bonnin-Verdal M. N., **Waffo-Téguo P.** Integration of bioguided fractionation and molecular networking to identify anti-mycotoxins from grapevine. Franco-Brazilian Network on Natural Products, 14 Décembre **2020**, Webinar

Waffo-Téguo P. Couplage de la chromatographie à contre-courant (CCC) aux techniques analytiques : CCC-SM et CCC-RMN. 14^{ème} Congrès Francophone sur les Sciences Séparatives et les couplages de l'AFSEP (SEP 21)- Paris, 05-07 Oct. **2021**.

Paissoni M. A., Waffo-Teguo P., Ma W., Jourdes M., Giacosa S., Río Segade S., Rolle L., Teissedre P. L. The taste of color: how grape anthocyanin fractions affect in-mouth perceptions. In IVES Conference Series: Enoforum Web Conference **2021**, virtual.

Waffo-Teguo P. Countercurrent Chromatography: Fundamentals and concepts. MUST Webinar – Egypt, August 23rd, **2021**, virtual.

Waffo-Teguo P. Countercurrent Chromatography: Applications in Natural Product Chemistry. MUST Webinar – Egypt, August 26th, **2021**, virtual.

BRUXELLES



PHARMACOGNOSY (GNOS)



Joëlle Leclercq
+32 2 764 72 54

joelle.leclercq@uclouvain.be





PHARMACOGNOSY (GNOS)

Post-Doctoral fellows

Fall F.
Hérent M-F.
Ortiz S.

PhD Students

Abdul Khaliq H.
Schioppa L.
Tchetan E.
Kavungere Kambale E.

Adm. & Techn. Staff

Asta S.
Bourlet M.
David J.
Efole Bampoka E.
Gelders F.
Lukeba A-M



Website GNOS: <https://uclouvain.be/en/research-institutes/ldri/pharmacognosy-gnos.html>

Address: Ehrlich building – Tower 72, 3rd floor, avenue E. Mounier 72, B1.72.03. B-1200 Brussels.
Phone (secre.): +32 2 764 72 30

Email: joelle.leclercq@uclouvain.be



Pharmacognosy implies multidisciplinary studies to identify new drug candidates (pure compounds or extracts) or new leads from natural origin and control their quality.

Our laboratory chose to focus on plants used in traditional medicine to:

- 1. Evaluate the activities of crude extracts from traditional medicinal plants and obtain data to support their traditional uses, their indications and analyse potential toxicities.*
- 2. Isolate and identify bioactive compounds which could constitute new prototypes for drug development*
- 3. Analyse the possible targets and identify structure-activity relationships*
- 4. Control their quality to limit adulterations and standardise treatments.*

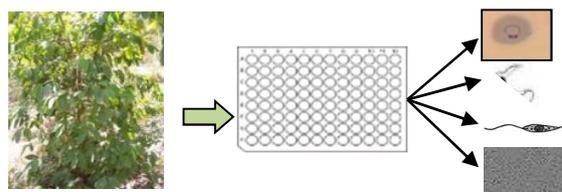
To allow these researches, we developed an expertise in extraction, purification, structure determination of compounds from complex matrices and development of quantification validated methods, while most of the pharmacological experiments are realised in collaboration with teams having expertise in the selected biological activities.

Our future researches will mainly focus on antiparasitic and antimicrobial activities for which a majority of available drugs are natural substances or derivatives, as well as immunostimulating and anti-inflammatory drugs.

1/ CRUDE EXTRACTS AND PURE COMPOUNDS EVALUATIONS

Plants used in traditional medicine in different countries are obtained through research collaborations (Marocco, Benin, Congo Democratic Republic, Rwanda, Madagascar, Mauritius in Africa, Asia, Peru, Bolivia and Brazil in South America). The first step is the selection on an ethnopharmacological basis and a literature survey. Different extracts are prepared and pharmacologically evaluated according to their traditional use(s). Several properties are analysed in our lab or in collaboration with other teams who developed suitable pharmacological tests (LDRI, other UCLouvain or Belgian partners): in the last years we mainly focused on antimicrobial and antiparasitic activities, but two new projects were developed dealing with immunostimulant and anti-inflammatory activities.

Crude extracts are first evaluated by *in vitro* tests and their cytotoxicity assessed on cancer and non-cancer cell lines.



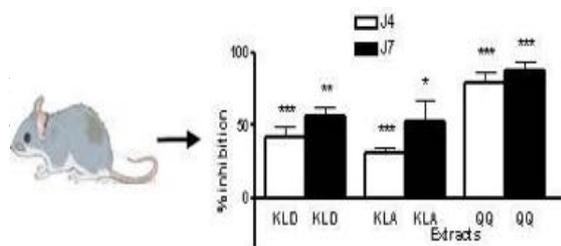
Keetia leucantha

The originality of our works is that we do not just realise screenings. The most promising extracts are also tested *in vivo* to assess their activity and eventual toxicity. The mode of administration is chosen according to the nature of the extract but most of them are given by oral route.

Several extracts possessing biological activities at low concentrations *in vitro* were identified (cfr publications).



The activities of the most interesting ones as well as purified compounds were also analysed *in vivo*. Acute and sub-acute toxicity tests are realised on rodents or using zebrafish (collaboration with Prof. Frédérick, University of Liège or Prof. Kestemont UNamur). Extracts from i.e. *Keetia leucantha* *Carpolobia lutea*, *Vitellaria paradoxa* and *Acanthospermum hispidum* as well as isolated triterpenic esters proved to have antiparasitic properties on infected mice *in vivo*.



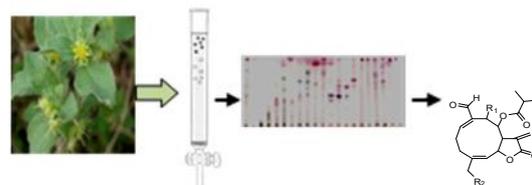
Efficient extracts and pure compounds on mice infected with *Trypanosoma brucei* were also identified and their highest tolerated dose determined.

Our works on antimicrobial plants allowed us to identify some promising plant extracts and natural compounds reducing the resistance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus in vitro* (collaboration with F. Van Bambeke) and *in vivo* (collaboration with Prof. Niset, San Diego, USA). Other collaborations allow us to identify extracts improving fish resistance to microbial infection (collaboration with P. Kestomont, UNamur) or possessing anthelmintic properties for cattle (collaboration with UAC Benin).

Other extracts were shown to reduce the cytokines production of LPS activated macrophages (collaboration with Prof. Muccioli).

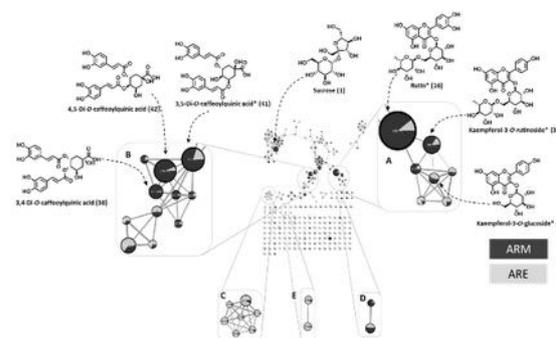
2/ ISOLATION AND STRUCTURE IDENTIFICATION OF BIOACTIVE NATURAL COMPOUNDS

Plant extracts having interesting *in vitro* and/or *in vivo* activities are subject to bio- and chimio- guided fractionations to identify active components which could constitute new leads for further developments.



Acanthospermum hispidum

Fractions obtained by different chromatographic methods are evaluated and active ones analysed by LC-MS to identify well known compounds (based on retention times and MSⁿ spectra, collaboration with MASSMET platform) and determine those which should be further purified (unidentified substances). The use of molecular networks also helped identifying known bioactive compounds and pointing out those that should be isolated. Structural identification is based on UV, IR, SM, 1D and 2DNMR spectra.



Molecular networking of fractions of C. arvensis bioactive fractions

In addition to known compounds, we identified several new molecules which are found for the first time in plants. Among them, we can cite several promising specific antiparasitic terpenic derivatives isolated



from *Keetia leucantha*, *Ocimum basilicum*, *Vitellaria paradoxa* or *Cymbopogon* species or essential oil components from Vietnamese plants.

Identifications of antimalarial compounds is also guided by supervised metabolomics studies of crude extracts (collaboration with Prof. Choi, Leiden) while collaborations with LIST (Luxembourg Institute of Science and Technology, Dr André) allowed us to identify and produce potential bioactive compounds from in vitro plant cell cultures.

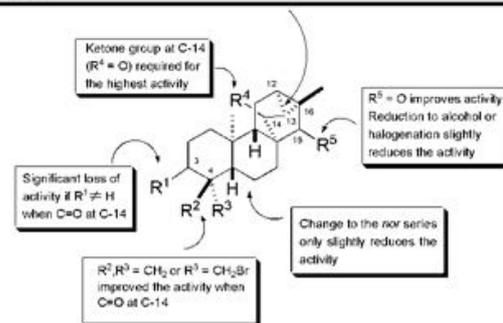
3/ IDENTIFICATION OF TARGET(S) AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS

Once structures are identified, we realise further experiments in collaboration with specialised teams to determine their targets and modes of actions and compare their activities with related natural or (semi)-synthetic compounds to assess structure-activity relationships.

We also analysed the possible targets for crude extracts. For example the activity of an extract of *Keetia leucantha* on different forms of trypanosomas showed a possible effect on glycolysis. We also proved the inhibiting effect of *Pterocarpus erinaceus* extracts on γ -secretase, an enzymatic complex responsible for A-Beta formation, and the effect of *Croton zambesicus* or *Marrubium vulgare* extracts on voltage dependent calcium channels.

Researches on pure isolated compounds allowed us to determine some structure-activity relationships, i.e. for the vasorelaxant effect of trachylobanes diterpenes (collaboration with N. Morel, IREC). Targets were identified as voltage dependent calcium channels.

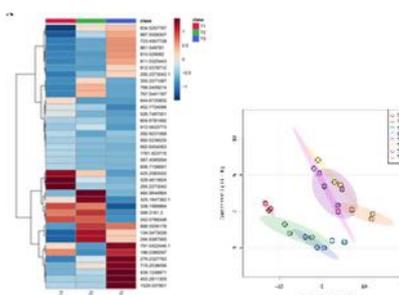
Cleavage of the C12-C13 cyclopropane bond reduces activity by 50% for nor-trachylobanes when C=O at C-14. The C13-C16 cyclopropane bond may be cleaved without significant loss of activity



Structure-activity relationships for the vasorelaxant activity of trachylobanes

In the antiparasitic domain, we identified several antitrypanosomal terpenic compounds, some of them inhibiting trypanosomal GAPDH activity, a key enzyme of glycolysis, a process vital for trypanosoma development during its human cycle. We also collaborate with the teams of Prof. J. Palermo (University of Buenos Aires), Profs. J. Poupaert and R. Frédérick (LDRI-CMFA) and Profs. G. Acrombessi and F. Gbaguidi (UAC-Bénin) for the evaluation of the antiparasitic activities of (semi)synthetic compounds and establishment of structure-activity relationships. Some semi-synthetic compounds showed very promising antiplasmodial *in vitro* activity, in the same range as artemisinin.

Their effects on parasitic cells are now studied by metabolomics using LC-MS and NMR data (in collaboration with M. Frédérick and P. De Tullio from ULiège and B. Govaerts and SMCS from UClouvain) to determine the biochemical pathways modified by these natural pure compounds and identify their targets.





The physico-chemical interactions of natural saponins with cholesterol and biological membranes were studied in collaboration with the team of M.P. Mingeot (TFAR-FACM/LDRI) and new results were obtained which could explain several activities of this class of compounds. We also analyse with Prof. Mingeot the interaction of terpenic compounds with parasites membrane models.

4/ QUALITY CONTROL AND ANALYTICAL VALIDATED METHODS DEVELOPMENT

The last part of our research is to develop and validate analytical methods to identify and quantify natural compounds in complex media (crude extracts, cells, biological fluids...).

Analytical methods are useful:

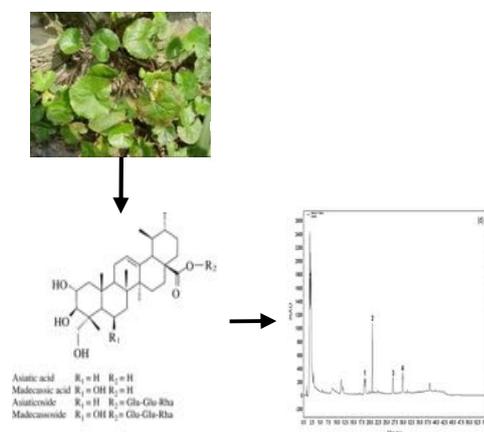
- To control the quality of plant preparations
- To increase the yields and/or the quality of productions by studying the effects of growth/cultivating/harvesting conditions on the active molecules' contents of plants.
- To analyse the mode of action and pharmacokinetic data of natural substances or derivatives
- To find methods to eliminate toxic compounds and find less toxic accessions.

Methods to identify by LC-MS and quantify several types of bio active molecules by GC-FID, GC-MS, LC-UV or LC-MS in crude extracts (particularly alkaloids, mono-, di-, triterpenes, steroids, rotenoids and flavonoids) were developed and validated in collaboration, for LC-MS, with MASSMET platform. We also developed validated methods to analyse metabolic stability, identify metabolites and quantify natural or hemi-synthetic active compounds in blood or culture media.

The laboratory is also officially agreed (by the Federal Agency for Medicine and Health Products) for the quality control of drugs.

5/ DEVELOPMENT OF IMPROVED FORMULATIONS FOR ORAL DELIVERY

After identifying promising natural molecules or derivatives, formations are developed in collaboration with Prof. A Belocqui to improve their oral bioavailability.





SELECTED PUBLICATIONS

Joëlle Quetin-Leclercq

El Hihaly J., Amarouch M.Y., Morel N., Lyoussi B., Quetin-Leclercq J. *Ajuga iva* water extract antihypertensive effect on stroke-prone spontaneously hypertensive rats, vasorelaxant effects ex vivo and in vitro activity of fractions Journal of Ethnopharmacology (2021).

Schioppa L, Fall F, Ortiz S, Poupaert JH, Quetin-Leclercq J. A Validated HPLC-PDA-HRMS Method to Investigate the Biological Stability and Metabolism of Antiparasitic Triterpenic Esters. *Molecules*. 2021 Nov 26;26(23):7154

Schioppa L, Beaufay C, Bonneau N, Sanchez M, Girardi C, Leverrier A, Ortiz S, Palermo J, Poupaert JH, Quetin-Leclercq J. Design, Synthesis and Biological Activity of C3 Hemisynthetic Triterpenic Esters as Novel Antitrypanosomal Hits. *ChemistryOpen*. 2021 Sep;10(9):896-903

Catteau L, Schioppa L, Beaufay C, Girardi C, Hérent MF, Frédéric M, Quetin-Leclercq J. Antiprotozoal activities of triterpenic acids and ester derivatives isolated from the leaves of *Vitellaria paradoxa*. *Planta Medica* 2020, Dec 7.

Frere R.T., Bero J., Beaufay, C., Selegato A., Coquerio A., Choi Y.H., Quetin-Leclercq J. Identification of antiplasmodial triterpenes from *Keetia* species using NMR-based metabolic profiling. *Metabolomics* (2019) 15 (3), 27, 1-11

Le TB, Beaufay C, Pham T.A., Nghiem DT, Mingeot-Leclercq MP, Quetin-Leclercq J. Evaluation of the antitrypanosomal activity of Vietnamese essential oils, with emphasis on *Curcuma lonoga* L. and its components. *Molecules*. (2019);24(6),1158, 1-13

THESES IN PROGRESS

Abdul Khaliq Hafiz: Evaluation of the potential of Pakistan's plants used in traditional medicine for the treatment of inflammatory bowel diseases and identification of their active molecules
Directors: Joëlle Quetin-Leclercq; Giulio Muccioli

Schioppa Laura: Study of the potential of triterpenic esters and derivatives as antiparasitic agents
Director: Joëlle Quetin-Leclercq

Tchetan Esaie **: Phytochemical studies and evaluation of the anthelmintic properties of extracts and molecules isolated from plants used in veterinary traditional medicine in Benin
Directors: Joëlle Quetin-Leclercq, Fernand Gbaguidi

Kavungere Kambale Espoir*: Lipid nanocapsules containing green synthesized zinc oxide nanoparticles using Congolese plant extracts for the treatment of type 2 diabetes mellitus
Directors: Ana Belocqui, Patrice Memvemba, Joëlle Quetin-Leclercq

****Co-promotion PhD UCLouvain and UAC (Université d'Abomey-Calavi)**

*** Co-promotion PhD UCLouvain and UNIKIN (Congo)**

**CLERMONT-
FERRAND**

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
Laboratoire de Pharmacognosie et Phytothérapie
UFR de Pharmacie

28, place Henri Dunant
TSA 50400
63001 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1

Equipe de recherche :

UMR 1019 INRAE-UCA « Unité de Nutrition Humaine » (UNH)

Equipe ECREIN : Micro-Environnement CellulaiRe, Immunomodulation et Nutrition

Laboratoire de Pharmacognosie et Phytothérapie :

➤ **ENSEIGNANTS-CHERCHEURS :**

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

➤ **CHERCHEUR :**

- Didier FRAISSE, Ingénieur d'Etudes

➤ **PERSONNEL TECHNIQUE :**

- Alexis BRED, Adjoint Technique

I. THEMES DE RECHERCHE

Les travaux de l'équipe ECREIN (Unité de Nutrition Humaine, UMR 1019 INRAE-UCA) s'intéressent à caractériser le dialogue entre cellules immunocompétentes (CICs) et leur micro-environnement au cours du vieillissement ou en situation physiopathologique (notamment d'obésité et de stress oxydant). Des efforts importants sont engagés afin d'identifier de nouveaux bioactifs alimentaires, capables de moduler le dialogue entre CICs et de prévenir le risque de certaines pathologies chroniques associées au vieillissement.

Un modèle de digestion simulée a récemment été instauré. Mettant en jeu différentes enzymes digestives essentielles (pepsine, pancréatine), des solutions salines spécifiques ainsi que des conditions de température et de pH physiologiques, cette méthode permet de mimer les principales phases digestives. Elle est actuellement employée afin de déterminer la stabilité de divers métabolites végétaux en situations gastro-intestinales ainsi que l'impact des modifications observées sur certaines activités biologiques induites (antiradicalaires,

antiglycantes, inhibitrices enzymatiques). L'effet du processus de digestion a ainsi été évalué pour un extrait de myrtille enrichi en anthocyanosides et pour différents métabolites végétaux tels que la cyanidine 3-*O*-glucoside et le verbascoside.

Des travaux sont également réalisés afin de permettre une identification accélérée des constituants bioactifs d'extraits végétaux. Différentes méthodes ont ainsi été adaptées ou développées afin de permettre une détection directe de constituants antioxydants, antiglycants ou inhibiteurs enzymatiques dans des matrices végétales complexes. Couplant un prétraitement radicalaire, carbonylé ou enzymatique des extraits à des analyses chromatographiques, ces protocoles permettent d'observer une modification significative et spécifique des signaux des métabolites actifs, ces derniers étant capables de réagir ou d'interagir avec les réactifs employés pour le prétraitement.

Par ailleurs, un projet intitulé PhytoProb'Inov est en cours d'initiation. Associée à un financement ANR de type Labcom, cette collaboration entre l'équipe ECREIN et le groupe industriel Greentech a pour ambition de développer une nouvelle génération de « phyto-probiotiques » (actifs végétaux et probiotiques) ciblant l'inflammation et l'obésité.

COLLABORATIONS

Collaborations nationales :

- Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire et Nutrition, Equipe ECREIN, UFR Pharmacie, Université Clermont Auvergne (Dr A. Rossary)
- Laboratoire des Sciences Végétales et Fongiques Pharmaceutiques, Equipe ECREIN, UFR Pharmacie, Université Clermont Auvergne (Pr F. Caldefie-Chezet)
- Equipe CESMA, ICCF, UMR 6296 UBP-Sigma Clermont-CNRS (Pr P. Chalard)

Collaborations internationales :

- Laboratoire de Pharmacologie et de Chimie Thérapeutique, Université de Ouagadougou, Burkina Faso (Pr. C. Gnoula)
- Department of Plant Sciences, Université de Pretoria, Afrique du Sud (Pr. J.J.M. Meyer)
- Laboratoire de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie de Dakar, Sénégal (Pr. M. Seck)

II. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publications internationales

Gainche, M.; Ripoché, I.; Senejoux, F.; Cholet, J.; Ogeron, C.; Decombat, C.; Danton, O.; Delort, L.; Vareille-Delarbre, M.; Berry, A.; et al. Anti-Inflammatory and Cytotoxic Potential of New Phenanthrenoids from *Luzula sylvatica*. *Molecules* 2020, 25, 2372.

Fraisse, D.; Bred, A.; Felgines, C.; Senejoux, F. Screening and Characterization of Antiglycoxidant Anthocyanins from *Vaccinium myrtillus* Fruit Using DPPH and Methylglyoxal Pre-Column HPLC Assays. *Antioxidants* 2020, 9, 512.

Fraisse, D.; Bred, A.; Felgines, C.; Senejoux, F. Stability and Antiglycoxidant Potential of Bilberry Anthocyanins in Simulated Gastrointestinal Tract Model. *Foods* 2020, 9, 1695.

Gainche, M.; Ogeron, C.; Ripoche, I.; Senejoux, F.; Cholet, J.; Decombat, C.; Delort, L.; Berthon, J.-Y.; Saunier, E.; Caldefie Chezet, F.; et al. Xanthine Oxidase Inhibitors from *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and Their Efficient Detections by HPTLC and HPLC Analyses. *Molecules* 2021, 26, 1939.

Bouchara, N.; Senejoux, F.; Fraisse, D.; Felgines, C.; Caldéfie-Chezet, F.; Vasson, M.-P.; Madani, K.; Rossary, A. Anti-Inflammatory and Prolonged Protective Effects of *Artemisia herba-alba* Extracts via Glutathione Metabolism Reinforcement. *S. Afr. J. Bot.* 2021, 142, 206–215.

Fraisse, D.; Bred, A.; Felgines, C.; Senejoux, F. Impact of Simulated Gastrointestinal Conditions on Antglycoxidant and α -Glucosidase Inhibition Capacities of Cyanidin-3-*O*-Glucoside. *Antioxidants* 2021, 10, 1670.

III. THESES D'EXERCICE

BOURIQUAT Mathilde

« La réglisse : principales propriétés et utilisations »

Soutenu le 04/02/2020

GARNIER Sara

« L'aromathérapie dans le traitement des pathologies respiratoires hivernales »

Soutenu le 03/07/2020

BOUREZGUI Sonia

« Hépatocarcinome : Gestion des effets chimio-induits par la phytothérapie »

Soutenu le 06/11/2020

DUMONT Eve

« Prise en charge de l'insomnie en aromathérapie »

Soutenu le 26/03/2021

MAVEL Magali

« Prise en charge à l'officine des maladies hivernales à l'aide de la phytothérapie »

Soutenu le 07/05/2021

DAUDE Lana

« Utilisation des algues en pharmacie et parapharmacie »

Soutenu le 01/07/2021

DIJON



Centre des Sciences
du Goût et de
l'Alimentation



Laboratoire de Pharmacognosie

CSGA, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, Institut Agro, CNRS, INRAE,
Université de Bourgogne Franche-Comté
UFR des Sciences de santé
7 Bd Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon Cedex, France

RAPPORT D'ACTIVITE 2020-2021

1. STATUT DE L'ÉQUIPE

Le laboratoire de Pharmacognosie de Dijon regroupe 2 enseignants-chercheurs de Pharmacognosie, 1 assistant ingénieur, 1 adjoint technique, 2 doctorants dont 1 contrat doctoral et une thèse en co-tutelle, et 1 Master 2 Recherche. Depuis le contrat d'établissement 2017-2021, le laboratoire est intégré dans l'équipe **PEPITE EA 4267**, dirigée par le Professeur Céline Demougeot. Cette EA est rattachée à l'UFR des Sciences Médicales et Pharmaceutiques (UFR SMP) de l'Université de Franche-Comté (UFC), à Besançon.

Depuis le 1^{er} Janvier 2022, l'équipe a rejoint le **Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA)**, Institut Agro, CNRS, INRAE, dirigé par le Docteur Loïc Briand.

Le laboratoire accueille des étudiants du **M2 Recherche** : Spécialité Biologie Intégrative des Interactions Plantes-Microorganismes-Environnement (B2IPME, INRA) et Nutrition Santé, école doctorale ES « Environnements, Santé, Bourgogne-Franche-Comté ».

2. COMPOSITION DU LABORATOIRE

- **Enseignants-chercheurs**

Anne-Claire Mitaine-Offer, Professeur, anne-claire.offer@u-bourgogne.fr

Antoine Bruguière, Maître de Conférences, antoine.bruguiere@u-bourgogne.fr

Marie-Aleth Lacaille-Dubois, Professeur émérite, m-a.lacaille-dubois@u-bourgogne.fr

- **Personnel chercheur non statutaire**

2 doctorants : Samir Hobloss (contrat doctoral) et Samvel Nazaryan (co-tutelle France/Arménie).

1 M2 R

Divers stagiaires : M1, BTS, ERASMUS de Cork Institute of Technology, Irlande

- **Personnel technique**

Université : David Pertuit (ASI), Simon Dessertaine (ADT)

3. THÈMES DE RECHERCHE

La principale thématique de recherche porte sur l'extraction, l'isolement, la détermination structurale, de composés d'origine naturelle, notamment des saponines triterpéniques et stéroïdiques, ainsi que leurs applications dans le domaine agroalimentaire et la santé.

L'extraction de plantes sélectionnées principalement par chimiotaxonomie (plantes issues de la biodiversité africaine et asiatique, ou plantes horticoles) est réalisée par diverses méthodes (microondes, ultrasons...). Des protocoles variés de chromatographie liquide préparative (Flash, VLC, MPLC, HPLC) sont utilisés pour l'isolement des molécules, dont les structures sont déterminées principalement par spectroscopie de masse et RMN bidimensionnelle à 600 MHz (COSY, NOESY, TOCSY, HMQC, HMBC).

L'activité biologique est évaluée sur différentes cibles grâce à des collaborations. Les activités cytotoxiques sur cellules cancéreuses (collaboration Centre Georges-François Leclerc de Dijon) ainsi que des tests ELISA réalisés dans le but de rechercher les activités des saponines comme détecteurs d'autoanticorps de maladies auto-immunes (collaboration avec l'Université de Florence), sont les principaux domaines d'activité étudiés. De plus, des tests antiphytopathogènes ont été réalisés en collaboration avec l'université de Kaiserslautern (Allemagne).

Depuis le 1^{er} Janvier 2022, le laboratoire a rejoint l'équipe « Flaveur : de la molécule au comportement » au Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA), Institut Agro, CNRS, INRAE. Les saponines naturelles isolées sont maintenant testées sur des récepteurs gustatifs TAS1R2/TAS1R3 au goût sucré afin d'établir des relations structure/activité pour proposer de nouvelles molécules sucrées et/ou d'inhibiteurs du goût.

La valorisation de la flore algérienne, grâce à une collaboration de longue date avec les universités d'Oran et d'Alger, a conduit à l'isolement de nouveaux métabolites spécialisés d'intérêt chimiotaxonomique et/ou biologique.

De plus, deux « reviews » (publiées dans Journal of Ethnopharmacology et dans Phytochemistry Reviews) ont souligné l'intérêt des genres *Polygala* et *Populus* sur le plan des usages traditionnels et du potentiel phytopharmacologique.

MOTS-CLÉS : Saponines, terpénoïdes, stéroïdes, cytotoxique, diagnostic, maladies auto-immunes, récepteurs goût sucré

COLLABORATIONS

Université de Florence, Italie, Pr A.-M. PAPINI

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

Université de Liège, Belgique, Dr. C. DELAUDE

Université d'Alger, Pr D. SMATI

Yerevan State University, Arménie, Dr N. HOVHANNISYAN

Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung (IBWF), Kaiserslautern, Allemagne, Dr J. FISCHER

4. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

4.1. PUBLICATIONS

- Dahmoune A, Smati D, Mitaine-Offer AC, Miyamoto T, Tanaka C, Paululat T, Lacaille-Dubois MA,
Triterpene saponins from roots of *Bupleurum spinosum*,
Phytochemistry Lett **2020**, 39, 157-161.
- Petit B, Mitaine-Offer AC, Fernandez F, Papini AM, Delaude C, Miyamoto T, Tanaka C, Rovero P, Lacaille-Dubois MA,
Triterpene glycosides from *Blighia welwitschii* and evaluation of their antibody recognition capacity in multiple sclerosis,
Phytochemistry **2020**, 176, 112392.
- Nguyen DH, Mitaine-Offer AC, Miyamoto T, Tanaka C, Bellaye PS, Collin B, Chambin O, Lacaille-Dubois MA,
Phytochemical analysis of two *Weigela florida* cultivars, "Pink Poppet" and "Jean's Gold"
Phytochemistry Lett **2020**, 37, 85-89.
- Khitri W, Smati D, Mitaine-Offer AC, Paululat T, Lacaille-Dubois MA,
Chemical constituents from *Phlomis bovei* Noe and their chemotaxonomic significance,
Biochem. Syst. Ecol. **2020**, 91, 104054.
- Lacaille-Dubois MA, Delaude C, Mitaine-Offer AC,
A review on the phytopharmacological studies of the genus *Polygala*,
J. Ethnopharmacol **2020**, 249, 112417.
- Petit B, Mitaine-Offer AC, Fischer J, Schuffler A, Delaude C, Miyamoto T, Tanaka C, Thines, E, Lacaille-Dubois MA,
Anti-phytopathogen terpenoid glycosides from the root bark of *Chytranthus macrobotrys* and *Radlkofera calodendron*,
Phytochemistry, **2021**, 188, 112797.
- Nguyen DH, Mitaine-Offer AC, Miyamoto T, Tanaka C, Bellaye PS, Collin B, Chambin O, Lacaille-Dubois MA,
Steroidal glycosides from the Vietnamese cultivar *Cordyline fruticosa* "Fairchild red",
Phytochemistry, **2021**, 192, 112966.
- Pertuit D, Mitaine-Offer AC, Miyamoto T, Tanaka C, Belloir C, Briand L, Lacaille-Dubois MA,
Triterpenoid saponins from the cultivar "Green Elf" of *Pittosporum tenuifolium*
Molecules, **2021**, 26, 6805.
- Vernoud V, Lebeigle L, Munier J, Marais J, Sanchez M, Pertuit D, Rossin N, Darchy B, Aubert G, Le Signor C, Berdeaux O, Lacaille-Dubois MA, Thompson R,
 β -Amyrin synthase1 controls the accumulation of the major saponins present in Pea (*Pisum sativum*)
Plant and Cell Physiology, **2021**, 62, 784–797.
- Guleria I, Kumari A, Lacaille Dubois MA, Vikas Kumar N, Saini AK, Dhatwalia J, Lal S,
A review on the genus *Populus*: a potential source of biologically active compounds.
Phytochemistry Reviews, **2021**, published on line 12 September 2021,
<https://doi.org/10.1007/s11101-021-09782-0>

4.2. CONFERENCES

- Mitaine-Offer, A.-C., Saponines et goût amer : un frein pour l'utilisation de végétaux comme source de protéines?, Les journées thématiques du CSGA, Dijon, en ligne, 17 Décembre 2020.

4.3. COMMUNICATIONS (Posters)

Samir Hobloss, Tomofumi Miyamoto, Marie-Aleth Lacaille-Dubois, Anne-Claire Mitaine-Offer,

Isolation and structure elucidation of novel triterpene saponins from *Wisteria sinensis* roots, Poster, **Forum des jeunes chercheurs**, Besançon, 23-24 juin 2021.

Samvel Nazaryana, Nelli Hovhannisyamb, Anne-Claire Mitaine-Offer,

The phytochemical characterization of medicinal plants used in the ethno-medicine of Armenia, Poster, **Forum des jeunes chercheurs**, Besançon, 23-24 juin 2021.

Samir Hobloss, Tomofumi Miyamoto, Marie-Aleth Lacaille-Dubois, Anne-Claire Mitaine-Offer,

Isolation and structure elucidation of novel triterpene saponins from *Wisteria sinensis* roots, **Vanguards of Natural Product Research 2021, ASP**, 16, 23 et 30 juillet 2021 (P33).

Samir Hobloss, Tomofumi Miyamoto, Marie-Aleth Lacaille-Dubois, Anne-Claire Mitaine-Offer,

Isolation and structure elucidation of novel triterpene saponins from *Wisteria sinensis* roots, Poster, **Journées virtuelles AFERP**, 15-16 juillet 2021.

5. MASTER 2

2020 : TISSOT Pierre, Extraction et purification de saponines modulatrices du goût, **M2 Nutrition Santé**, UFR Sciences Vie Dijon.

2021 : RIGOULOT Florestine, Extraction, purification par chromatographie et analyse structurale de glycosides stéroïdiques extraits des racines de *Yucca rostrata*, **M2 Spécialité Biologie Intégrative des Interactions Plantes-Microorganismes-Environnement (B2IPME)**, UFR Sciences Vie Dijon.

6. DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

Thèses soutenues :

PETIT Bastien, Valorisation des produits naturels glycosylés pour la santé et l'environnement : du diagnostic de maladies auto-immunes à la protection des cultures, Contrat doctoral ED Environnements-Santé, soutenue le 02/12/2020.

NGUYEN Duc Hung, Valorization of natural products : from extraction to encapsulation, Bourse du gouvernement vietnamien / Campus France, soutenue le 09/11/2020.

KHITRI Walid, Recherche de substances actives et activité biologique d'une plante traditionnellement utilisée en médecine populaire, co-direction Algérie/France, Bourse du gouvernement algérien, soutenue à l'Université d'Oran le 29/09/2020.

DAHMOUNE Amina, Recherche de composés bioactifs à partir de plantes médicinales issues de la biodiversité algérienne, co-direction Algérie/France, Bourse du gouvernement algérien, soutenue à l'Université d'Alger le 15/11/2021.

Thèses en cours :

2020-2023 : HOBLOSS Samir, Isolement, purification et analyse structurale de métabolites secondaires naturels glycosylés, et évaluation de leur activité sur les récepteurs au goût sucré, Contrat doctoral ED Environnements-Santé.

2020-2023 : NAZARYAN Samvel, The phytochemical characterization of medicinal plants used in the ethno-medicine of Armenia, co-tutelle France/Arménie, financée par ISITE-BFC.

7. THÈSES D'EXERCICE PHARMACIE

Launay Clément, Les phyto-estrogènes, propriétés et impacts sur la santé, 20/09/2020.

Decoster Océane, Amélioration des symptômes et optimisation des traitements de la polyarthrite rhumatoïde par les soins de support, 16/12/2020.

Guérinel Floriane, Pharmacie-herboristerie en France : état actuel et perspectives d'évolution, 05/11/2021.

Crozet Marie, Médecines alternatives et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des troubles du sommeil, 16/12/2021.

GIF-SUR-YVETTE



MÉTABOLITES DE PLANTES : ISOLEMENT, SYNTHÈSE ET BIOACTIVITÉ

Labex CEBA
Institut de Chimie des Substances Naturelles
CNRS UPR2301, Université Paris-Saclay
1, avenue de la Terrasse 91198 Gif-sur-Yvette Cedex

Page web : <https://icsn.cnrs.fr/recherche/sncm/metabolites-de-plantes-et-micro-organismes-associes-isolement-synthese-et-bioactivite>

Lien twitter : <https://twitter.com/pmamish>

Fanny ROUSSI , Directrice de Recherche	fanny.roussi@cnrs.fr
Sandy DESRAT , Chargé de Recherche	sandy.desrat@cnrs.fr
Marc LITAUDON , Ingénieur de Recherche	marc.litaudon@cnrs.fr
Cécile APEL , Ingénieure d'Étude	cecile.apel@cnrs.fr
Vincent DUMONTET , Ingénieur de Recherche	vincent.dumontet@cnrs.fr

Effectifs étudiants en 2021 :

3 doctorants : B. H. Hazrina, S. Gapil, C. Guimard

3 masters : M. Chambon, C. Grisel, A. Wang

1 ingénieur de recherche en CDD : B. Petit

1 post-doctorante : G. Jezequel

L'équipe « Métabolites de plantes : isolement, synthèse et bioactivité » travaille sur deux thèmes principaux associés à la découverte de nouvelles substances naturelles bioactives :

1) Isolement de molécules naturelles à potentialité thérapeutique ou autres, à partir de plantes récoltées dans des pays tropicaux.

L'équipe travaille ainsi en collaboration officielle avec divers pays tropicaux (Madagascar, Malaisie, Ouganda, Vietnam,) et d'Outre-Mer (La Réunion, Guyane française, Corse et la Nouvelle-Calédonie), dans le respect des accords sur la biodiversité. L'Extractothèque ICSN, qui fait partie de la Chimiothèque Nationale, est aujourd'hui riche de plus de 14500 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).

En 2021, les études phytochimiques ont conduit, entre autres, à l'isolement de nouveaux agents antiviraux puissants inhibiteurs des virus du Chikungunya, de la dengue et du SARS-CoV-2 (projet maturation SATT AXLR) en collaboration avec l'équipe PIMIT de la Réunion. Un brevet est en cours de rédaction.

2) Synthèse de molécules naturelles et chimie médicinale

Nous effectuons la synthèse totale ou des fonctionnalisations tardives de molécules terpéniques et phénoliques qui présentent des activités anti-cancéreuses sur des cibles connues comme les protéines de la famille de Bcl-2. Des études de relations structure-activité comprenant l'interaction des molécules naturelles et de leurs analogues avec leur cible protéique par RMN, masse et modélisation moléculaire sont également réalisées en collaboration. Le mécanisme d'action de ces molécules et leur activité in vivo sont également étudiés. Un de nos projet (soutenu par la SATT Paris-Saclay) a conduit au dépôt de trois brevets en juillet 2021.

L'équipe appartient depuis 2011 au LABEX CEBA (Centre d'Études de la Biodiversité Amazonienne).

L'équipe assure la responsabilité scientifique et administrative d'un Laboratoire International Associé : "LIA Malaisie", en partenariat avec le Centre des Produits Naturels et de Drug Discovery du Département de Chimie de l'Université Malaya (Kuala Lumpur, Malaisie).

Publications 2021

1. Paysant, H.; Hedir, S.; Justaud, F.; Weiswald, LB.; El Dine, AN.; Soulieman, A.; Hachem, A.; Elie, N.; Brotin, E.; Denoyelle, C.; Bignon, J.; Roussi, F.; Jouanne, M.; Tasseau, O.; Roisnel, T.; Voisin-Chiret, AS.; Gree, R.; Levoine, N.; Poulain, L., **Structural revision of the Mcl-1 inhibitor MIM1: synthesis and biological studies on ovarian cancer cells with evaluation of designed analogues.** *Org. Biomol. Chem.* 2021, 19 (41), 8968-8987.
2. Trieu, QH.; Pham, VC.; Retailleau, P.; Nguyen, V.; Litaudon, M.; Doan, TMH., **Rare flavonoids and sesquiterpenoids isolated from the leaves of *Goniothalamus gracilipes*.** *Fitoterapia* 2021, 155.
3. Thu, HNT.; Minh, QP.; Van, CP.; Van, TN.; Van, KP.; Thanh, TN.; Tu, ALT.; Litaudon, M.; The, SN., **Cytotoxic and alpha-Glucosidase Inhibitory Xanthenes from *Garcinia mckeaniana* Leaves and Molecular Docking Study.** *Chem. Biodivers.* 2021, OCT 2021.
4. Azmi, MN.; Saad, NA.; Abu Bakar, MH.; Omar, MTC.; Aziz, AN.; Wahab, HA.; Siddiq, S.; Choudhary, MI.; Litaudon, M.; Awang, K., **Cyclic Polyketides with alpha-Glucosidase Inhibitory Activity from *Endiandra kingiana* Gamble and Molecular Docking Study.** *Rec. Nat. Prod.* 2021, 15 (5), 414-419.
5. Kouame, T.; Bernadat, G.; Turpin, V.; Litaudon, M.; Okpekon, AT.; Gallard, JF.; Leblanc, K.; Rharrabti, S.; Champy, P.; Poupon, E., **Structure Reassignment of Melonine and Quantum-Chemical Calculations-Based Assessment of Biosynthetic Scenarios Leading to Its Revised and Original Structures.** *Org. Lett.* 2021, 23 (15), 5964-5968.
6. Cardone, C.; Caseau, CM.; Bardiaux, B.; Thureauux, A.; Galloux, M.; Bajorek, M.; Eleouet, JF.; Litaudon, M.; Bontems, F.; Sizun, C., **A Structural and Dynamic Analysis of the Partially Disordered Polymerase-Binding Domain in RSV Phosphoprotein.** *Biomolecules* 2021, 11 (8), 1225.
7. Ha, NTT.; Tuyen, NV.; Tra, NT.; Anh, LTT.; Son, NT.; Litaudon, M., Cuong, PV.; Tai, BH.; Kiem, PV., **Garcimckean A-C, three new xanthenes from the stems of *Garcinia mckeaniana*, and their cytotoxic activity.** *Nat. Prod. Res.* 2021, JUL 2021.
8. Nguyen, TTH.; Nguyen, V.; Cuong, VP.; Thanh, TN.; Thi, TAL.; Huong, DTM.; Truong, BN.; Litaudon, M.; The, SN., **A new flavonoid from the leaves of *Garcinia mckeaniana* Craib and alpha-glucosidase and acetylcholinesterase inhibitory activities.** *Nat. Prod. Res.* 2021, APR 2021.

9. Daressy, F.; Malard, F.; Seguy, L.; Guerineau, V.; Apel, C.; Dumontet, V.; Robert, A.; Groo, AC.; Litaudon, M.; Bignon, J.; Desrat, S.; Malzert-Freon, A.; Wiels, J.; Lescop, E.; Roussi, F., **Drimane Derivatives as the First Examples of Covalent BH3 Mimetics that Target MCL-1.** *ChemMedChem* 2021, 16 (11), 1788-1797.
10. Levaique, H.; Pamlard, O.; Apel, C.; Bignon, J.; Arriola, M.; Kuhner, R.; Awang, K.; Loiseau, PM.; Litaudon, M.; Pomel, S., **Alkyl-Resorcinol Derivatives as Inhibitors of GDP-Mannose Pyrophosphorylase with Antileishmanial Activities.** *Molecules* 2021, 26 (6), 1551.
11. Tra, NT.; Son, NT.; Tuyen, NV.; Cuong, PV.; Ha, NTT.; Anh, LTT.; Huong, DTM.; Ngan, TB.; Litaudon, M., **A new cytotoxic compound from the leaves of *Styrax annamensis* Guillaumin.** *Nat. Prod. Res.* 2021, FEB 2021.

LIBREVILLE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR,
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, DU
TRANSFERT DES TECHNOLOGIES,
DE LA CULTURE ET DES ARTS

UNIVERSITE DES SCIENCES DE LA SANTE

FACULTE DE PHARMACIE

DEPARTEMENT DES SCIENCES DU MEDICAMENT



RAPPORT D'ACTIVITES 2021

I. PUBLICATIONS

Blandine AKENDENGUE, E. M. Caprice Bouckandou Bouyeck Essobo

Les plantes toxiques de trois provinces du Gabon. *In Biodiversité des écosystèmes intertropicaux : connaissance, gestion durable et valorisation.* IRD Éditions. Institut de recherche pour le développement. Collection Synthèses, Marseille, 2021.

Éditeurs scientifiques : Jean-Pierre Profizi, Stéphanie Ardila-Chauvet, Claire Billot, Pierre Couteron, Maïté Delmas, Thi My Hanh Diep, Philippe Grandcolas, Kouami Kokou, Serge Muller, Anshuman Singh Rana, Hery Lisy Tiana Ranarijaona, Bonaventure Sonke.

Raymonde Mboma, Joanna Grace Ombouma, Blandine Akendengué, Alban G. Houngbeme, Marcel R. B. Houinato, Fernand A. Gbaguidi

Preliminary ethnobotanic study of plants used to treat infant diarrhea by the mitsogho people in Gabon. *International Journal of Advanced Research*, 2021, 9(01): 972-983.
doi.org/10.21474/IJAR01/12378

II. THESES D'EXERCICE

1- Kery Capoël LENDJANDJA BOUCKA

« **ÉTUDE ETHNOPHARMACOLOGIQUE DE QUELQUES PLANTES
ANTIFONGIQUES DE LA FLORE DU GABON / CRIBLAGE CHIMIQUE DE
Xylopia hypolampra Mildbraedii** »

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Présentée et soutenue publiquement le 18 Novembre 2021. Faculté de Pharmacie, Université des Sciences de la Santé, Libreville.

Lauréat de la promotion 2021

Directeur de thèse : Blandine AKENDENGUE

2- Laure-Ginaëlle BILONGOU BENGUE

« REVUE DES PLANTES ANTIPALUDIQUES DU GABON

**(ACANTHACEAE – MYRISTICACEAE) / ETUDE DU PROFIL CHIMIQUE DE
Greenwayodendron suaveolens (Engl. & Diels) Verdc. (ANNONACEAE) »**

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Présentée et soutenue publiquement le 19 Novembre 2021. Faculté de Pharmacie, Université des Sciences de la Santé, Libreville.

Directeur de thèse : Blandine AKENDENGUE

3- Arnaud BERE OLIVERA

« REVUE DES COMPOSES NATURELS A POTENTIEL ANTIPALUDIQUE ISOLES DE PLANTES UTILISEES EN MEDECINE TRADITIONNELLE AU GABON »

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Présentée et soutenue publiquement le 19 Novembre 2021. Faculté de Pharmacie, Université des Sciences de la Santé, Libreville.

Directeur de thèse : Blandine AKENDENGUE

4- Anielle Dorcas EMANE MENVOLA

« REVUE DES PLANTES ANTIBACTERIENNES DU GABON ET ETUDE DU PROFIL CHIMIQUE DE QUELQUES ESPECES »

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Présentée et soutenue publiquement le 19 Novembre 2021. Faculté de Pharmacie, Université des Sciences de la Santé, Libreville.

Directeur de thèse : Blandine AKENDENGUE

LIÈGE

UNIVERSITE DE LIEGE
Laboratoire de Pharmacognosie et de Chimie Structurale
Institut de Pharmacie - Faculté de Médecine
C.H.U. - Tour 4 - Bâtiment B36 Quartier Hôpital-Avenue Hippocrate, 15
B-4000 LIEGE
<http://www.lpg-ulg.be>

RAPPORT D'ACTIVITES - Année 2021

1. Composition de l'équipe

Responsables:

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

Dr Allison LEDOUX, chargée de cours adjointe. E-mail: Allison.Ledoux@uliege.be

Scientifiques

M. Olivier BONNET, ATER, olivier.bonnet@uliege.be

Dr. Olivia JANSEN, Post-doctorante,

Dr. Alembert T. TCHINDA, Post-doctorant

M. Védaste Kagisha, post doctorant,

M. Don Jethro Mavungu, Post-doctorant

M. Njaka Ranarivelo, doctorant, Mme Carla Hamann, doctorante, Mme Kristi Leka, doctorante, Mme Lucia Mamede, doctorante, M. Methodius Lahngong, doctorant, Mme Patricia Mbombo, doctorante.

Personnel technique

Mlle Delphine ETIENNE,

Mlle Naima BOUSSIF,

Mlle Alison MAROTTE,

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, antiviraux, anticancéreux et antioxydants ;
- Mise au point de méthodes d'extraction de métabolites secondaires ;
- 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) ;
- Université de Paris-Sud, Pr Pierre Champy, Dr Mehdi Bennidir.
- 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. Nikiema) ;
- La Faculté de Pharmacie (Pr M. Jokhadze, Pr Lasha Mskhiladze) 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. R. Muganga).
- l'Université de Conakry, Guinée (Prof. A. Baldé).
- l'Université de Kinshasa, Congo RDC (Prof. N. Ngombe Kabamba, Dr M. Lusakibanza).
- l'Université d'Abomey-Calavi, Bénin (Prof. Moudachirou).
- l'Université de Ouagadougou, Burkina-Faso (Prof Nikiéma).
- Le CNRS de Gif-sur-Yvette (Pr M. Litaudon, Pr. A. Al Mourabit)
- L'Université de Toulouse (Dr M. Haddad)
- Universitatea de Medicina si Farmacie "Iuliu Hatieganu" (Dr Ramona Paltinean)
- L'Université de Renne (Pr F. Mongin, Pr. J. Boustie)
- L'Université de Genève (Pr. J-L. Wolfender, Pr. E. Ferreira Queiroz)

4. Défenses de thèses

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

Degotte Gilles, décembre 2021, _Design, synthesis and biological evaluation of new antiplasmodial compounds related to ellagic acid.

Kagisha Védaste, septembre 2021, Standardization of production process and quality control for selected phytomedicines produced in Rwanda

Don Jethro Mavungu, février 2020, Accès à des médicaments et plantes médicinales antipaludiques de qualité en zone périurbaine de Kinshasa.

5. Publications :

2021

1. Degotte, G., Pirotte, B., Frederich, M., & Francotte, P. (2021). Polyhydroxybenzoic acid derivatives as potential new antimalarial agents. *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft.* doi:10.1002/ardp.202100190 <https://hdl.handle.net/2268/262252>
2. Ledoux, A., Bériot, D., Coelho Cristino Mamede, L. C., Desdemoustier, P., Detroz, F., Jansen, O., & Frederich, M. (2021). Cytotoxicity of Poupartone B, an Alkyl Cyclohexenone Derivative from *Poupartia borbonica*, against Human Cancer Cell Lines. *Planta Medica.* doi:10.1055/a-1532-2384 <https://hdl.handle.net/2268/262516>

3. Tomani, J. C. D., Bonnet, O., Nyirimigabo, A., Deschamps, W., Tchinda, A. T., Jansen, O., Ledoux, A.,
4. Mukazayire, M.-J., Vanhamme, L., Frederich, M., Muganga, R., & Souopgui, J. (10 May 2021). In Vitro Antiplasmodial and Cytotoxic Activities of Compounds from the Roots of *Eriosema montanum* Baker f. (Fabaceae). *Molecules*, 26 (9), 2795. doi:10.3390/molecules26092795 <https://hdl.handle.net/2268/260163>
5. Kowa, T., Jansen, O., Ledoux, A., Coelho Cristino Mamede, L. C., Wabo, H., Tchinda Tiabou, A., Genta-Jouve, G., & Frederich, M. (2021). Bioassay-guided isolation of vilasinin-type limonoids and phenyl alkene from the leaves of *Trichilia gilgiana* and their antiplasmodial activities. *Natural Product Research*. doi:10.1080/14786419.2021.1920017 <https://hdl.handle.net/2268/259668>
6. Degotte, G., Pirotte, B., Francotte, P., & Frederich, M. (2021). Overview of natural antiplasmodials from the last decade to inspire medicinal chemistry. *Current Medicinal Chemistry*. doi:10.2174/0929867328666210329112354 <https://hdl.handle.net/2268/258568>
7. Toukam, P. D., Kom, C. W., Tchamgoué, A. D., Doupno, E. A. K., Lame, Y., Yamthé, L. R. T., Kopa Kowa, T., Tchinda, A. T., Frederich, M., Mbafor, J. T., & De Théodore Atchadé, A. (2021). A new isoquinoline and ceramide from the stem barks of *Discoglyprena caloneura* (Pax) Prain (Euphorbiaceae) with antiproteinase and cytotoxic activities. *Natural Product Research*, 1-9. doi:10.1080/14786419.2021.1890073 <https://hdl.handle.net/2268/258971>
8. Nea, F., Bitchi, M. B., Genva, M., Ledoux, A., Tchinda Tiabou, A., Damblon, C., Frederich, M., Tonzibo, Z. F., & Fauconnier, M.-L. (2021). Phytochemical investigation and biological activities of *Lantana rhodesiensis*. *Molecules*, 26 (4), 846. doi:10.3390/molecules26040846 <https://hdl.handle.net/2268/257730>
9. Kapepula, P. M., Mungitshi, P. M., Tshitenge, D. T., Franck, T., Ngoyi, D. M., Kalenda, P. D. T., Tits, M., Frederich, M., Ngombe, N. K., & Mouithys-Mickalad, A. (2021). Microscopic Characteristics, Chromatographic Profiles and Inhibition of Peroxidase Activity of the Leaves of *Manihot esculenta* and *Manihot glaziovii*, Consumed as Traditional Vegetables. *Journal of Biosciences and Medicines*, 9, 59--73. doi:10.4236/jbm.2021.99006 <https://hdl.handle.net/2268/264151>
10. Kagisha, V., Marini Djang'Eing'A, R., Muganga, R., Bonnet, O., Tchinda, A. T., Jansen, O., Tomani, J. C., Njakarinala, R., Ledoux, A., Nyirimigabo, A., & Frederich, M. (2021). *Pentas longiflora* Oliv. (Rubiaceae), a plant used in the treatment of Pityriasis Versicolor in Rwanda: Chemical composition and standardization of leaves and roots. *Fitoterapia*, 153, 104974. doi:10.1016/j.fitote.2021.104974 <https://hdl.handle.net/2268/26166>
11. Ma'mag, L. K., Zintchem, A. A. A., Théodora, K. K., Théodore, A. A. D., Lauve, T. Y., Frederich, M., Bikobo, D. S. N., & Pegnyemb, D. E. (2021). Antiplasmodial and antileishmanial inhibitory activity of triterpenes and steroidal alkaloid from the leaves of *Funtumia elastica* (Preuss) Stapf (Apocynaceae). *Fitoterapia*, 104869. doi:10.1016/j.fitote.2021.104869 <https://hdl.handle.net/2268/257565>

2020

1. Kowa TK, Tchokouaha LRY, Nyemb JN, *et al.* Antipromastigote and cytotoxic activities of some chemical constituents of *Hypericum lanceolatum* Lam. (Guttiferae). *J Appl Pharm Sci* 2020; **10**: 26–032.
2. Ledoux, A., Mamede, L., Palazzo, C., Furst, T., Jansen, O., De Tullio, P., Kagisha, V., Pendeville-Samain, H., Fillet, M., Piel, G., & Frederich, M. (2020). Heparin-Coated Liposomes Improve Antiplasmodial Activity and Reduce the Toxicity of Poupartone B. *Planta Medica International Open*
3. Coelho Cristino Mamede, L. C., Ledoux, A., Jansen, O., & Frederich, M. (2020). Natural Phenolic Compounds and Derivatives as Potential Antimalarial Agents. *Planta Medica*
4. Muganga, R., Bero, J., Quetin-Leclercq, J., Angenot, L., Tits, M., Mouithys-Mickalad, A., Franck, T., & Frederich, M. (2020). In vitro Antileishmanial, Antitrypanosomal, and Anti-inflammatory-like Activity of *Terminalia mollis* Root Bark. *Planta Medica*, efirst
5. Kagisha, V., Frederich, M., Ledoux, A., Jansen, O., Nyirimigabo, A., Muganga, R., & Marini Djang'Eing'A, R. (2020). HPLC-UV Method for Standardization of *Neorautanenia mitis*, an African Plant Used in an Anti-Scabies Ointment. *Revista Brasileira de Farmacognosia*.
6. Mahadeo, K., Grondin, I., Herbette, G., Palama, T. L., Bouchemal, N., Soulange, J., Laulloo, S. J., Sadeyen, J., Humeau, L., Frederich, M., Gauvin-Bialecki, A., & Kodja, H. (2020). A 1H NMR-based metabolomic approach to study the production of antimalarial compounds from *Psiadia arguta* leaves (pers.) voigt
7. Mavungu Landu, D. J., Marini Djang'Eing'A, R., Hubert, P., Frederich, M., Michel, B., Gretry, L., Messina Ndzomo, J. P., Bruyère, O., Reginster, J.-Y., & Manzambi Kuwekita, J. (2020). Les déterminants de l'accès à des médicaments antipaludiques de qualité en territoires périurbains africains : résultats d'une enquête menée à Kinshasa (Congo)
8. Tomani, J. C. D., Kagisha, V., Tchinda, A. T., Jansen, O., Ledoux, A., Vanhamme, L., Frederich, M., Muganga, R., & Souopgui, J. (2020). The Inhibition of NLRP3 Inflammasome and IL-6 Production by *Hibiscus noldeae* Baker f. Derived Constituents Provides a Link to Its Anti-Inflammatory Therapeutic Potentials.
9. Saive, M., Frederich, M., & Fauconnier, M.-L. (2020). Plants used in traditional medicine in the Comoros archipelago: a review.
10. Saive, M.* , Genva, M.* , Istasse, T., Frederich, M., Maes, C., & Fauconnier, M.-L. (2020, September 18). Identification of a proanthocyanidin from *Litchi chinensis* Sonn. root with anti-tyrosinase and antioxidant activity.
11. Tanoh, A. E., Blanchard Boué, G., Nea, F., Genva, M., Esse, L. W., Ledoux, A., Martin, H., Tonzibo, Z. F., Frederich, M., & Fauconnier, M.-L. (2020, April). Seasonal effect on the chemical composition, insecticidal properties and other biological activities of *Zanthoxylum leprieurii* Guill. & Perr. essential oils.

12. Catteau, L., Schioppa, L., Beaufay, C., Girardi, C., Hérent, M.-F., Frederich, M., & Quetin-Leclercq, J. (2020). Antiprotozoal activities of Triterpenic Acids and Ester Derivatives Isolated from the Leaves of *Vitellaria paradoxa*
13. Gerometta, E., Grondin, I., Smadja, J., Frederich, M., & Gauvin-Bialecki, A. (2020). A review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology of the genus *Indigofera*. *Journal of ethnopharmacology*

6. Colloques et congrès scientifiques

1. Kagisha, V., Muganga, R., Marini Djang'Eing'A, R., & Frederich, M. (27 September 2020). *HPLC-UV method for standardization of Neorautanenia mitis, an African plant used in an anti-scabies ointment*. Paper presented at Michel Frederich, Kigali, Rwanda. <https://hdl.handle.net/2268/258660>
2. Kagisha, V., Frederich, M., muganga, R., Marini Djang'Eing'A, R., Maeva, J., Uwambajimana, C., & Umumararungu, A. (09 December 2020). *FROM MEDICINAL PLANT TO THE IMPROVED HERBAL MEDICINE*. Poster session presented at Fete de la Science, Huye, Rwanda. <https://hdl.handle.net/2268/258663>
3. Salabao, L., Frederich, M., Lepoint, G., Verheye, M., & Schon, I. (August 2020). *How the Genus Eusirusamphipods evolved and speciated in the Antarctic*. Paper presented at SCAR Online Conference 2020. <https://hdl.handle.net/2268/252112>
4. Degotte, G., Pirotte, B., Frederich, M., & Francotte, P. (20 February 2020). *Pharmacomodulation of natural compounds: medicinal chemistry in antimalarial purposes*. Poster session presented at ChemCys 2020, Blankenberg, Belgium. <https://hdl.handle.net/2268/245638>
5. Degotte, G., Pirotte, B., Pendeville-Samain, H., Frederich, M., & Francotte, P. (19 November 2021). *Pharmacomodulation of Ellagic Acid to Identify New Antimalarial Candidates*. Poster session presented at MedChem 2021, Liège, Belgium. <https://hdl.handle.net/2268/265851>
6. Taouba, H., Vitello, R., Lumb, J.-P., Seutin, V., Frederich, M., & Liégeois, J.-F. (19 November 2021). *A NEW APPROACH FOR THE TREATMENT OF MALARIA THROUGH SK CHANNEL MODULATION ?* Poster session presented at MedChem 2021, Liège, Belgium. <https://hdl.handle.net/2268/267411>
7. Degotte, G., Pirotte, B., Pendeville-Samain, H., Duwez, L., Frederich, M., & Francotte, P. (28 May 2021). *Gallic acid dimerization to open the way for new antimalarial drugs*. Paper presented at One-Day FNRS Med Chem Meeting, Louvain-La-Neuve, Belgium. <https://hdl.handle.net/2268/261423>
8. Degotte, G., Pirotte, B., Pendeville-Samain, H., Duwez, L., Frederich, M., & Francotte, P. (26 May 2021). *Gallic acid dimerization to open the way for new antimalarial drugs*. Poster session presented at 3rd CIRMDay, Liège, Belgium. <https://hdl.handle.net/2268/261422>

9. Taouba, H., Vitello, R., Lumb, J.-P., Seutin, V., Frederich, M., & Liégeois, J.-F. (26 May 2021). *Could Bis-THIQ compounds inhibit plasmodial growth through SK channel interaction ?* Poster session presented at CIRM-day, LIEGE, Belgium. <https://hdl.handle.net/2268/260310>
10. Nea, F., Bitchi, B. M., Genva, M., Ledoux, A., Tchinda Tiabou, A., Frederich, M., Tonzibo, Z. F., & Fauconnier, M.-L. (15 January 2021). *Phytochemical investigation and biological activities from Lantana rhodesiensis Moldenke*. Poster session presented at Les Journées Jeunes Chercheurs Condorcet - J2C2. <https://hdl.handle.net/2268/258715>

LIMOGES

1- COMPOSITION DE L'EQUIPE

EQUIPE DE RECHERCHE :

PEREINE-EA 7500 (Direction : Pr Vincent SOL)

DEPARTEMENT PHARMACOGNOSIE:

Responsable : Pr. L. MAMBU

Enseignants-chercheurs :

MAMBU Lengo Professeur (lengo.mambu@unilim.fr ; 05 55 43 58 34)

MILLOT Marion Maître de conférences (marion.millot@unilim.fr ; 05 55 43 58 35)

Personnel technique :

Léa GIBOT-LECLERC Adjoint technique

Doctorants :

Valentin PICHON Depuis le 01/04/21, Encadrantes L. Mambu et M. Viana

Hind MAKHLOUFI Depuis le 01/10/21, Encadrants L. Mambu et G. Chemin

Etudiants en Master 2 :

Grace DIVINA 01/02/21 au 01/07/21

Marie-Angéline EHTEVE 21/01/21 au 07/07/21

2- ACTIVITES D'ENSEIGNEMENTS

Numerus apertus : 82

Responsable des UE « Sources de Substances Naturelles Actives » en DFGSP3 et DFASP1 (L. MAMBU)

Responsable de la filière industrie en DFGSP3 et DFASP1 (M. MILLOT)

Responsable des DFASP2 filière officine (M. MILLOT)

Responsabilité du DIU « Conseil en Phytothérapie et Aromathérapie » (M. MILLOT)

Responsable du DU « Thérapies Complémentaires » (L. MAMBU)

2-1. Participation au sein des modules suivants :

Sources de Substances Naturelles actives (DFGSP 3, DFASP1) (40h CM, 7.5h ED, 18h TP)

Plantes et champignons à l'officine (5^{ème} année, officine) (14h CM, 12h ED)

Source actuelle et future du médicament (PACES, parcours Pharmacie) (2h CM)

Initiation à la Pharmacognosie (DFGSP2) (5h CM, 3h TP)

Analyse du médicament (DFGSP3 UE Industrie) (8h CM, 25h ED/TP)

Plantes à l'officine (DFGSP3 UE Officine) (10h CM)
Concept et stratégie de développement du médicament (DFASP1 UE industrie) (5h CM, 25h TP)

2-2. Activités contractuelles

Projet INTERPHYCHAL, Financé par la région Nouvelle-Aquitaine (46 300 €)
Développer les interactions entre étudiants de 2 sites distant afin de renforcer les apprentissages en Phytothérapie et Aromathérapie.

2-3 Communications orales ou affichées

C. Rouger & M. Millot. Comment stimuler l'apprentissage des étudiants en développant les interactions entre Universités ? L'exemple du projet InterPhyChal. 1^{er} Forum pédagogique MAPI, 1^{er} Juillet 2021, Bordeaux, Conférences virtuelles.

2-4. Thèses d'exercices encadrés

Marie Verdier. Les phytoestrogènes et l'impact sur l'homme : conseils associés à l'officine. Soutenue le 3 Décembre 2021.

Anne Bourdet. Interactions plantes-médicaments dans les traitements des pathologies chroniques. Soutenue le 14 Décembre 2021.

2-5- Formation continue

DIU Conseil en Phytothérapie et Aromathérapie (1 an sur 2- mise en place avec Toulouse)

3- ACTIVITES DE RECHERCHE

3-1. Thématique de recherche

Le Laboratoire PEREINE (UR 22722) résulte de la fusion au 01/01/17 entre 3 équipes de recherche de l'Université travaillant sur les ressources naturelles (végétales, hydriques, animales). Elle est rattachée à l'institut OmegaHealth (ex IFR 145 GEIST) et constitue une équipe de recherche pluridisciplinaire qui regroupe des biochimistes, biologistes, chimistes, microbiologistes et physiologistes. Avec une proportion équitable entre recherche fondamentale et recherche appliquée, l'équipe « Biomolécules et applications » de PEREINE s'attache à valoriser les substances naturelles à travers l'élaboration de molécules à activité thérapeutique ou phytosanitaire.

Le Laboratoire de Pharmacognosie s'investit dans l'accès et la caractérisation de molécules naturelles à partir de différentes ressources en particulier **des lichens et de leurs champignons associés** ainsi que des plantes. Les organismes étudiés sont sélectionnés à la suite de criblage pour les activités antimicrobiennes et antiprolifératives (cellules de cancer colorectal (HT-29 et HCT116) et de cancer de la prostate (PC-3 et DU145), cellules leucémiques HEL, K562). Ce sont les activités antibiofilms fongique sur *Candida albicans* et bactérienne sur *Staphylococcus aureus* qui sont évaluées principalement. L'étude de potentialité des extraits et molécules

lichéniques ou fongiques sur le biofilm bi-espèce *Candida albicans* et *Staphylococcus aureus* est plus récente.

Etude des depsides lichéniques

Des depsides ayant montré des propriétés anti-biofilms intéressantes sur *Candida albicans*, l'acide evernique, a fait l'objet d'études plus approfondies. Une nanovectorisation a été effectuée montrant une amélioration de la solubilité pour une activité antibiofilm équivalente. D'autres sources lichéniques ont été explorées afin d'accéder à des analogues naturels. Deux depsides de structure proche mais plus lipophiles, la sphaerophorine isolée du lichen *Sphaerophorus globosus* et metascrobiculine isolée de *Lobaria scrobiculata* se sont révélés moins actifs.

Des analogues de l'acide evernique ont été obtenus par hémisynthèse afin de moduler son activité (activité *in vitro* sur isolats cliniques et *in vivo*).

La production de depsides par des champignons endolichéniques a été étudiée par analyse LC/MS-MS.

Les modifications de milieux de culture reproduisant des conditions proches de l'environnement lichénique ont été étudiées sur le champignon endolichénique *Coniochaeta lignicola*. L'influence du milieu de culture "lichénique" sur la croissance de champignons a été observée et la production de depsides et autres métabolites fongiques a été quantifiée par LC-MS.

Etude des champignons endolichéniques

Une collection fongique de plus de 300 isolats a été constituée après culture de dix lichens. Une librairie d'extraits a été obtenue par culture à faible échelle de plusieurs souches sur trois milieux de culture. Le criblage réalisé sur 96 extraits provenant de 32 autres souches fongiques sur la lignée cellulaire cancéreuse chimio-résistante HT-29 a permis de sélectionner 10 extraits actifs. Une investigation phytochimique est en cours sur deux extraits actifs sélectionnés après culture à grande échelle des espèces fongiques correspondantes sur le milieu approprié. De plus, l'évaluation de l'activité des produits purs sera aussi effectuée sur la lignée cellulaire cancéreuse MDA MB-231 chimio-résistante et agressive.

Etude des champignons endophytes

L'étude de la flore endophyte de *Ludwigia grandiflora* a été réalisée (Collaboration Université de Poitiers). Cette plante invasive a été sélectionnée à l'UMR CNRS 7267 car ses extraits se sont révélés actifs sur les biofilms mixtes ou bi-espèces *Candida albicans* et *Staphylococcus aureus*. Une centaine de souches a été isolée. L'évaluation l'activité anti-biofilm bi-espèces sera effectuée sur des extraits fongiques.

Activité contractuelle

ANR JCJC LICSYFILM (01/11/17 au 31/03/2022)

ARIC (01/07/2020 au 31/12/2022)

Ligue contre le cancer (Cd 87) (01/01/2020 au 31/12/2021)

3-2. Collaborations scientifiques

- Pr C. Imbert et Dr Girardot M. UMR CNRS 7267, Laboratoire Ecologie et Biologie des Interaction, Université de Poitiers
- Dr P. Jargeat ; Laboratoire Evolution et Diversité Biologique, Université de Toulouse.
- Pr Ingrid Arnaudin, Laboratoire LIENSs-UMR 7266, Université La Rochelle.
- Dr Karin Seron, U1019-UMR 8204, Institut Pasteur de Lille
- Dr Catherine Roulier, MMS, Université de Nantes
- Dr David Touboul, ICSN-CNRS, Gif sur Yvette.
- Dr J. Bonnet ; Chambre Départementale d'Agriculture et d'Action Sociale (C.D.A.A.S.)
- P. Gadon-Gonzales, Artiste indépendante. Hébergement au laboratoire.

3-3. Production scientifique

PUBLICATIONS INTERNATIONALES

M. Girardot, **M. Millot**, G. Hamion, Jeanne-Louise Billard, Camille Juin, G.M.A Ndong Ntoutoume, V. Sol, **L. Mambu** and C. Imbert. Lichen polyphenolic compounds for the eradication of *Candida albicans* biofilms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. **2021**, 11, 698883 (<https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.698883>) [IF = 4.300]

A. Lagarde, **L. Mambu**, P-Y Mai, Y. Champavier, J-L. Stigliani, M. A. Beniddir, **M. Millot**. Chlorinated bianthrone from the cyanolichen *Nephroma laevigatum*. *Fitoterapia*, 2021, 149, 104811 [IF = 2.630]

J. Bonnet, B. Courtioux, A. Raffier, **M. Millot**. Composition répulsive contre les ectoparasites des ovins et procédé de fabrication de cette composition. Brevet Numéro FR3105912 (2021)

COMMUNICATIONS ORALES

M. Millot. Lichens for the discovery of new therapeutics weapons. Omega-Live de l'Institut GEIST, 23 Novembre 2021, Limoges, France.

G. Hamion, M. Girardot, **L. Mambu**, C. Imbert, **M. Millot**. Effect of the lichen depside evernic acid on *Candida albicans* biofilm. 2nd Microbiology Day, 25th February 2021, Virtual Meeting

COMMUNICATIONS AFFICHES

L. Ory, C. Roullier, M-A. Etheve, S. Toure, E. Pinault, L. Mambu, **M. Millot**. Optimization of culture conditions of endolichenic fungi. IAL9, August 1st-6th 2021, Brazil, Virtual meeting.

LYON



INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES, UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
SERVICE DE BOTANIQUE, PHARMACOGNOSIE, HOMEOPATHIE ET PHYTOTHERAPIE

ISPB, 8 avenue Rockefeller – Bâtiment Nétien - 69373 LYON Cedex 08
Université Lyon 1/UMR CNRS 5557/ UMR INRA 1418 - 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

UMR 5557 CNRS-UCBL : Laboratoire d'Écologie Microbienne (Dir. : DR S. NAZARET)

Centre d'Études des Substances Naturelles (CESN) : plateforme de l'UMR (Resp : Pr. G.COMTE, Pr. MG DIJOUX-FRANCA)

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

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

ENSEIGNANTS-CHERCHEURS :

M.-G. DIJOUX-FRANCA

Professeur

dijoux@univ-lyon1.fr

En Pharmacognosie :

S. MICHALET

Maître de conférences HC

serge.michalet@univ-lyon1.fr

A.E. HAY

Maître de conférences HC, HDR

hay.de-bettignies@univ-lyon1.fr

L. SAIER

ACE (2019-2022)

lousaier@hotmail.fr

H. DE BLANDER

Vacataire (2019-2020)

Hadrien.DEBLANDER@lyon.unicancer.fr

En Botanique – Biologie végétale :

I. KERZAON

Maître de conférences

isabelle.kerzaon@univ-lyon1.fr

A. ROSSO

ACE (2017-2020)

annalisa.rosso@univ-lyon1.fr

C. LEONCE

½ ATER (2020-2021)

camilleleonce@gmail.com

PERSONNELS BIATSS :

S. ACHARD

Jardinier

stephane.achard@univ-lyon1.fr

K. ORTEL

Adjoint technique

kevin.ortel@univ-lyon1.fr

V. GAILLARD

Assistant ingénieur (20%)

vincent.gaillard@univ-lyon1.fr

G. MEIFFREN

Ingénieur d'étude (20%)

guillaume.meiffren@univ-lyon1.fr

STAGIAIRES & DOCTORANTS :

Autres	M1	M2	DOCTORANTS :
	SERRANO MENDOZA Ana Isabel (2021)	FONTEZ Mathias (2020)	PADILLA AGUILAR Rosa (29 juin 2020)
		VINCENT Mathilde (2020)	RIEUSSET Laura (10 juillet 2020)
		HAMION Guillaume (2020)	BARBERIS Louise (14 décembre 2020)
		FONTEZ Mathias (2020)	VINCENT Mathilde (2020-2023)
		LEGER Sylvain (2021)	NGUYEN Ngoc Lien (19 octobre 2021)
			CHAUVIAT Amandine (2020-2023)

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 :

- Messagers chimiques et acteurs des interactions entre hôtes eucaryotes (plantes, amibes, insectes...) et microbes (bactéries, champignons...) dans l'environnement – Profilage métabolique, Métabolomique
- Activité antimicrobienne et modulateurs de la MultiDrug Résistance (MDR) bactérienne
- Matières premières de phytomédicaments : valorisation des flores endémiques et pharmacopées traditionnelles, comme marqueurs chimiotaxonomiques.

Ecologie microbienne (UMR5557)

MG Dijoux, S. Michalet, G. Meiffren (Equipe *BEER - Résistance Environnementale et Efflux Bactérien*)

Resp. Sabine Favre (MCU) et MG Dijoux (Pr)

Influence des environnements naturels et anthropisés sur l'évolution du caractère de résistance aux antibiotiques des bactéries pathogènes environnementales : intérêt des plantes et de leur adaptation aux pressions anthropiques (métaux, antibiotiques), et de la microflore associée.

Rôle des métabolites secondaires dans les interactions entre hôtes eucaryotes (plantes, amibes...) et microbes (bactéries, champignons...) dans un contexte de pression anthropique.

AE Hay (Equipe *SYM - Symbiose actinorhizienne*)

Resp. H. Boubakri (MCU) et A. Herrera (MCU)

Adaptation de la plante à son symbiote et inversement. Evolution et écologie du symbiote *Frankia*
Etudes des métabolites médiateurs au cours de la symbiose *Alnus/Frankia*.

I. Kerzaon, V. Gaillard (Equipe *DABP- Diversité et adaptation des bactéries phytopathogènes*)

Resp. C. Lavire (MCU HC, HDR) et L. Vial (MCU)

Etude de l'interaction spécifique *Agrobacterium fabrum*-Plante, et générale agrobactéries-Plante.

(Métabolomique, dérégulation, voie métabolique spécifique, métabolites secondaires végétaux et microbiens médiateurs ou biomarqueurs de l'interaction/infection, méthode diagnostique de l'infection)

Plateforme d'UMR5557 : Centre d'Etudes des Substances Naturelles (<https://www.ecologiemicrobiennelyon.fr/Plateformes/CESN>)

(G. Comte, M.G. Dijoux-Franca, P.E. Mercier, V. Gaillard, A.E. Hay, I. Kerzaon, C. Lavire, L. Legendre, G. Meiffren, S. Michalet, M. Rey)

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

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

1.2. COLLABORATIONS NATIONALES

F. PIOLA, Faculté des Sciences et Technologies, LYON

A. JORDHEIM, ISPB, Faculté de Pharmacie, LYON

S. RADIX, L. ROCHEBLAVE, N. WALCHSHOFER ISPB, Faculté de Pharmacie, LYON

P. BINET, C. BERTHEAU-ROSSEL, Chrono-Environnement, MONTBELLARD

Rovaltain Research Company, VALENCE

P.PETRIACQ, Bordeaux Metabolome

L. SANCHEZ (Stress, Défense et Reproduction des Plantes), REIMS

1.3. COLLABORATIONS INTERNATIONALES

K. KUCHO, M. HASHIMOTO, Université de Kagoshima (JAPON)
M. NOUR, E. HNAWIA, M. TOUSSIROU, Université de Nouvelle Calédonie
GHEDIRA K., et CHEKIR-GHEDIRA L., Université de Monastir (TUNISIE)
NGUYEN K O, NGUYEN T D, Université des Sciences et technologies de Hanoï (VIETNAM)
WOLFENDER J-L, ALLARD P-M, Université de Genève
LEBOT V, Vanuatu

2. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

2.1. PUBLICATIONS INTERNATIONALES

- Guéguan M, Tran Van T, Mardi E, Minard G, Tran FH, Fel B, [Hay A-E](#), Simon L, Barakat M, Potier P, Haichar FEZ, Valiente Moro C. 2020. Who is eating fructose within the *Aedes albopictus* gut microbiota? *Environmental microbiology* 22, 1193-1206. DOI: 10.1111/1462-2920.14915
- [Hay A-E](#), Herrera-Belaroussi A, Rey M, Fournier P, Normand P, Boubakri H. 2020. Feedback regulation of N fixation in *Frankia-Alnus* symbiosis through amino acids profiling in field and greenhouse nodules. *MPMI* 33, 499-508. DOI: 10.1094/MPMI-10-19-0289-R
- Zaabat N., [Hay A-E](#), [Michalet S](#), Skandrani I, Chekir-Ghedira L, [Dijoux-Franca M-G](#), Akkal S. 2020. Chemical composition, antioxidant, genotoxic and antigenotoxic potentials of *Phlomis Bovei* De Noé aerial parts. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 19, 282-291. DOI: 10.22037/ijpr.2019.15197.12938
- Habbadi K, Duplay Q, Chapulliot D, [Kerzaon I](#), Benkirane R, Benbouazza A, Wisniewski-Dyé F, Lavire C, Achbani EH, Vial L, 2020. Characterization and phylogenetic diversity of *Allorhizobium vitis* isolated from grapevine in Morocco. *Journal of Applied Microbiology* 128, 828-839. (IF 3.066) DOI: 10.1111/jam.14523
- Barberis L, Chevalier W, Toussaint M. Binet P, Piola F, [Michalet S](#). 2020. Responses of the species complex *Fallopia* × *bohemica* to single-metal contaminations to Cd, Cr or Zn: growth traits, metal accumulation and secondary metabolism. *Environmental Monitoring Assessment*, 192, 673. DOI :10.1007/s10661-020-08627-1
- Duangsoodri T, Villain L, Vestalys I.R, [Michalet S](#), Abdallah C, Breitler J-C, Bordeaux M, Villegas A.M., Raherimandimby M, Legendre L, Etienne H, Bertrand B, Campa C. 2020. 5-CQA and mangiferin, two leaf biomarkers of adaptation to full sun or shade conditions in *Coffea arabica* L. *Metabolites*, 10, 383. DOI:10.3390/metabo10100383
- Denet E, Triadou S, [Michalet S](#), Nazaret S, Favre-Bonté S. 2020. Growth of *Stenotrophomonas maltophilia* and expression of Sme efflux pumps encoding genes in the presence of supernatants from amoebal and bacterial co-cultures: towards the role of amoebal secondary metabolites. *Environmental Microbiology Reports*. 12 702-711. DOI :10.1111/1758-2229.12884
- Girard M, Martin E, Vallon L, Raquin V, Bellet C, Rozier Y, Desouhant E, [Hay AE](#), Luis P, Valiente Moro C, Minard G. 2021. Microorganisms Associated with Mosquito Oviposition Sites: Implications for Habitat Selection and Insect Life Histories. *Microorganisms*, 9(8), 1589. DOI: 10.3390/microorganisms9081589
- Padilla R, Gaillard V, Le TN, Bellvert F, Chapulliot D, Nesme X, Dessaux Y, Vial L, Lavire C, [Kerzaon I](#). 2021. Development and validation of a UHPLC-ESI-QTOF mass spectrometry method to analyze opines, plant biomarkers of crown gall or hairy root diseases. *Journal of Chromatography B* 1162, 122458. DOI: 10.1016/j.jchromb.2020.122458
- [Michalet S](#), Allard PM, Commun C, Ngoc VTN, Nouwade K, Gioia B, [Dijoux-Franca MG](#), Wolfender JL, Doleans Jordheim A. et al. 2021. Alkyl-Quinolones derivatives as potential biomarkers for *Pseudomonas aeruginosa* infection chronicity in Cystic Fibrosis. *Scientific Report* 11, 20722. DOI: 10.1038/s41598-021-99467-7 IF: 4.379
- Barberis L, [Michalet S](#), Piola F, Binet P. 2021. Root fungal endophytes: identity, phylogeny and roles in plant tolerance to metal stress. *Fungal Biology* 125, 326-345. DOI: 10.1016/j.funbio.2020.11.011 IF: 2.789
- Chahad AM, Adey SA, Chatté A, Louis Z and [Dijoux-Franca M-G](#). 2021. Chemical analysis and Biological properties of *Terminalia macroptera* Guill. & Perr. from Eastern Chad. *Mediterranean Journal of Chemistry*, 11(1), 104-114. DOI:10.13171/mjc02102121561saa
- Nguyen Thi K-O, Nguyen NL, Pham HN, Sawada Y, Hirai MY, Dauwe R, [Dijoux-Franca M-G](#). 2021. Development of a *Pteris vittata* L. compound database by widely targeted metabolomics profiling. *Biomedical Chromatography*, 35: e5110. DOI: 10.1002/bmc.5110

2.2. PUBLICATIONS NATIONALES

Saisine n° 2020-SA-0045 : « Avis de l'ANSES relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant des plantes pouvant interférer avec la réponse immunitaire et inflammatoire associée à l'infection par le SARS-Cov-2 » publiée le 23/04/202 (Expertise collective d'urgence, SM)

Saisine n° 2018-SA-0180 : « Avis de l'ANSES relatif à l'évaluation du risque d'hépatotoxicité lié à la teneur en coumarine de certaines plantes pouvant être consommées dans les compléments alimentaires ou dans d'autres denrées alimentaires. » publiée le 13/04/21 (Expertise collective, SM)

2.3. CHAPITRE D'OUVRAGE

2.4. COMMUNICATIONS & ORGANISATION DE CONGRES

Communications orales

Hay AE et al. Feed-back regulation of N-fixation in *Frankia-Alnus* symbiosis through amino acids profiling in field and greenhouse nodules. 14e Rencontres Plantes-Bactéries, Aussois, 27-31 Janvier 2020.

Kerzaon I, Miotto-Vilanova L, Couteaux B, Padilla R, Rabenoelina F, Jacquard C, Clement C, Comte G, Lavire C, Aït Barka E, Lisa Sanchez. Impact of *Paraburkholderia phytofirmans* PsJN on grapevine phenolics metabolism. 14e Rencontres Plantes-Bactéries, Aussois, 27-31 Janvier 2020.

Hay AE et al. Metabolic response of *Buxus sempervirens* to the invasive moth *Cydalima perspectalis*. 14e JS du RFMF. Aussois. 23-26 novembre

Communications par affiche

Gioia B, Commun C, Arnaud A, Michalet S, Radix S, Dijoux-Franca M-G, Blaha D, Walchshofer N, Rocheblave L, Doléans-Jordheim A. 2020. Clinical observation leads to the synthesis of BG185, a new anti-staphylococcal compound. Posters / Journal of Cystic Fibrosis 19S2 (2020) S55–S168. DOI : 10.1016/S1569-1993(20)30478-1

Gioia B, Doléans-Jordheim A, Arnaud A, Commun C, Michalet S, Radix S, Dijoux-Franca MG, Walchshofer N, Rocheblave L. 2020. *Pseudomonas aeruginosa* produces 4-hydroxyquinoline derivatives involved into antagonist interactions with *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients. Posters / Journal of Cystic Fibrosis 19S2 (2020) S55–S168. DOI : 10.1016/S1569-1993(20)30469-0

Michalet S, Allard PM, Commun C, Nguyen Ngoc VT, Nouwade K, Gioia B, Dijoux-Franca MG, Wolfender JL, Doléans-Jordheim A. 2020. Alkyl-Quinolones derivatives could predict *Pseudomonas* infection chronicity in cystic fibrosis. E-Posters / Journal of Cystic Fibrosis 19S2 (2020) S37–S54. DOI : 10.1016/S1569-1993(20)30331-3

Le TN, Padilla R, Rozier C, Gaillard V, Gouriou Y, Combourieu B, Lavire C, Nesme X, Vial L, Kerzaon I. *Agrobacterium*-plant pathogenic interaction: Metabolomic investigation of tumor induced by *Agrobacterium fabrum*. 14èmes Journées Scientifiques du RFMF, Aussois, 23-26 Novembre 2021.

Organisation de congrès :

Participation à l'organisation des Rencontres Plantes-bactéries, Aussois, janvier 2020. (A.E. Hay)

Participation à l'organisation de RFMF-MPF, Toulouse, Janvier 2020. (A.E. Hay)

Participation à l'organisation des 14 e JS du RFMF, Aussois, Novembre 2021. (A.E. Hay)

3. DOCTORATS EN CO-DIRECTION SOUTENUS

Rosa Maria PADILLA AGUILLAR (bourse MENRT & CONACYT, soutenue le 29/06/2020, Thèse de Doctorat) « Rôles des gènes spécifiques d'*Agrobacterium fabrum* dans l'adaptation de la bactérie à la plante. » (I. Kerzaon 40% (co-directrice), X. Nesme 20% (directeur), L. Vial 40% (co-encadrant)).

Louise Barberis (bourse ENS Lyon, soutenue le 14/12/2020). Rôles des communautés fongiques endophytes dans la tolérance de *Fallopia x bohemica* aux Eléments Traces Métalliques. Co-Directeurs: F Piola (34%), P Binet (33%), S Michalet (33%).

Ngoc Lien NGUYEN (bourse USTH et IDEX Lyon, soutenue en octobre 2021). Metabolomics and metallomics analysis for identification of antibacterial agents in hyperaccumulator plants. Co-Directeurs : TKO Nguyen (50%), MG Dijoux-Franca (50%).

Aurélien Croze (bourse CIFRE Société Amoeba, débutée en décembre 2020). Rôle des métabolites de *Willaertia magna* C2c Maky dans la régulation des populations de micro-organismes. Co-Directeurs: S Favre-Bonté (34%), S Demaneche (33%), S Michalet (33%).

Amandine Chauviat (bourse MENRT). Prise en charge des métabolites ambiens par les mécanismes d'efflux de *Stenotrophomonas maltophilia* : conséquences sur l'antibiorésistance. Co-Directeurs: S Favre-Bonté (40%), T Meyer (40%), MG Dijoux-Franca (20%).

4. THESES DE DOCTORAT D'ETAT EN PHARMACIE

GARNIER Sophie. Monographies de onze des huiles essentielles parmi les plus vendues en officine (16/06/2020 ; SM)

FIGARD Victoria. Utilisation de l'aromathérapie en dermo-cosmétique applicable à l'officine : proposition d'un guide d'utilisation d'huiles essentielles, d'huiles végétales et d'eaux florales destiné aux pharmaciens d'officine (22/06/2020 ; SM)

BAKAR Busra. De l'identification des plantes sèches à la dispensation en officine. Réalisation de fiches d'aide à la reconnaissance de drogues de la sphère digestive en lien avec le projet du droguier pédagogique en ligne de l'ISPB. (8/07/2020 ; AEH)

GUDIN Malory. Un site internet pédagogique pour la reconnaissance et l'utilisation des drogues végétales : le cas de plantes médicinales des sphères de la douleur et de l'inflammation, orl et pulmonaire, dermatologique et tonique-nerveuse. (15/07/2020 ; IK)

RAYANE Samantha. Permaculture : vers une pharmacie durable écoresponsable. (01/09/2020 ; IK)

SOITEL Alexandre. Drogues végétales et molécules d'origine naturelle dans la prise en charge neuropsychiatrique, actualités et dérivés (11/03/2021 ; SM)

SESQUE Caroline. La phyto-aromathérapie en pédiatrie : les maux du quotidien (18/03/2021 ; AEH)

JOUVE Mélissa. Thérapeutiques alternatives et complémentaires des infections urinaires féminines : bilan et perspectives (22/06/2021 ; MGDF)

GALLOT Mathilde. La phytothérapie, une aide thérapeutique contre l'infection à SARS-CoV-2 (23/08/2021 ; AEH)

ALICHE Lilia. Utilisation des huiles essentielles par les patients atteints de mucoviscidose : Etude quantitative et qualitative auprès des CRCM (31/08/2021 ; AEH)

JOLY Pauline. Phytothérapie et Cytochrome P450 3A4 : interactions entre plantes et médicaments (22/10/2021 ; SM)

5. FORMATIONS CONTINUES

DU Plantes Médicinales et Phytothérapie

6. VULGARISATION

Dans le cadre des collections que nous gérons à l'ISPB (Droguier et Jardin Botanique de la Faculté de Pharmacie de Lyon), des animations scientifiques ont été organisées à destination du grand public permettant de faire vivre et connaître ce patrimoine scientifique de l'Université, de faire découvrir le monde végétal et de transmettre au grand public des connaissances sur les plantes médicinales (bénéfiques et dangers), toxiques ou utilisées comme source de principes actifs de médicaments.

- **Université Ouverte 2020** : Visite commentée du Droguier ISPB sur le thème des plantes aromatiques et épicés.

- **9^{ème} Exposition Mycologique et Botanique de l'ISPB**, 26/10/2021.

7. ENSEIGNEMENTS DISPENSES (année universitaire 2019-2020-2021)

PASS et LAS

UE4 : Initiation à la connaissance du Médicament 2h CM

UE Spé Pharma : «Bases fondamentales : chimie, **sc. végétales**, microbiologie, biotechnologies » 8h CM / 1.5h ED

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

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

UE2.7 : R & D du médicament 2h CM

UELC : Intégration aux études de Pharmacie 2h CM (fin en 2021)

Enseignements coordonnés 3A :

UE Cardio-néphro : 1,5h CM

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

UE Anti-infectieux/antiparasitaires : 2h CM

4A :

UE digestif/hépto-gastro: 1h CM

UE neuro-psy : 4h CM

4A parcours officine :

UE Activités spécialisées à l'officine 14h CM, 4h ED (Phytothérapie, Aromathérapie) + 2h ED nutrition

UELC Actualités de la Pharmacie d'officine 1 :

Module 1 : Toxicité des plantes et champignons : 4h CM (Plantes et baies toxiques, Cas de confusion)

Module 2 : Thérapeutiques alternatives (niv. 1 et 2) : 9h CM (Phytothérapie, Aromathérapie, Homéopathie)

UELC Actualités de la Pharmacie d'officine 2 :

8h CM (recherche en Phytothérapie, Aromathérapie et Homéopathie)

5A filière officine :

UE Activités spécialisées à l'officine : 8h CM (homéopathie)

UE Pharmacien et environnement : Plantes toxiques 2h CM / 4h ED

UELC Champignons et plantes dans tous leurs états ! : 36h TP

6A filière officine :

UE Pédiatrie : Homéopathie 2h CM / 2h ED ; Phytothérapie 6h ED

M1 Sciences du médicament :

UE « Substances Actives d'Origine Naturelle » : 20h CM / 4h ED / 4h TP

UE « LADMET de l'animal à l'homme » : 4h CM

M2 Sciences du médicament :

Parcours Innovations et développement pharmaceutique (Resp. MGDF)

UE « Nouvelles stratégies et nouvelles cibles des médicaments d'origine naturelle » (niveau 1) : 10h CM / 12h ED

UE « Nouvelles stratégies et nouvelles cibles des médicaments d'origine naturelle » (niveau 2) : 4h CM

Hors ISPB:

M1 USTH (Parcours Biotechnology and Pharmacology): 17H CM

M1 Phytoressources (FST, Lyon1): 8H eqED jury de l'UE stage.

IUT Agronomie, 2A : 7h eq ED

MARSEILLE

Aix-Marseille Université

SERVICE DE PHARMACOGNOSIE – ETHNOPHARMACOLOGIE

Faculté de Pharmacie de Marseille

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

Tel : 04 91 83 55 24 - Fax : 04 91 83 55 30

ACTIVITE DE RECHERCHE 2020-2021

IMBE

Institut Méditerranéen de Biodiversité et d'Ecologie marine et continentale
Equipe « Diversité et Fonctionnement : des Molécules aux Ecosystèmes »

Professeur Evelyne OLLIVIER
Professeur émérite Guy BALANSARD

evelyne.ollivier@univ-amu.fr
guy.balansard@univ-amu.fr

Docteur Béatrice BAGHDIKIAN, MCF
Docteur Sok-Siya BUN-LLOPET, MCU-PH
Docteur Riad ELIAS, MCF émérite
Docteur Elnur GARAYEV, MCF
Docteur Valérie MAHIOU-LEDDET, MCF

beatrice.baghdikian@univ-amu.fr
sok-siya.bun@univ-amu.fr
riad.elias@univ-amu.fr
elnur.garayev@univ-amu.fr
valerie.mahiou@univ-amu.fr

Chercheurs non statutaires (sauf thèse exercice)
Personnel BIATSS : 4

Master II Recherche : 3

Le laboratoire de Pharmacognosie exerce son activité de recherche au sein de l'IMBE « Institut Méditerranéen de Biodiversité et d'Ecologie marine et continentale » dans le cadre de l'équipe « Diversité et Fonctionnement : des Molécules aux Ecosystèmes ». Le laboratoire est responsable de l'axe ethnopharmacologique et phytochimique. La thématique du laboratoire est l'étude de plantes utilisées en médecine traditionnelle dans le but de valider leurs usages traditionnels et de rechercher de nouvelles molécules bioactives, source de nouveaux candidats-médicaments. Nous développons l'étude de plantes et de substances naturelles à action antipaludique, insecticide, antimicrobienne, anti-oxydante et anti-inflammatoire.

Cette activité s'exerce par ailleurs à travers des coopérations internationales et des projets français, européens et internationaux. Ceci nous permet d'étudier des médecines traditionnelles très différentes les unes des autres et d'étudier de zones riches en ressources végétales appartenant à des hotspots de biodiversité. Nous nous intéressons également à la valorisation de la flore méditerranéenne en particulier la flore du Parc Naturel Régional du Luberon et celle du Parc des Calanques à travers plusieurs projets de recherche.

Principales collaborations : Bakou (Azerbaïdjan), Bangangté (Cameroun), Bangkok (Thaïlande), Beyrouth (Liban), Liège (Belgique), Ho Chi Minh (Vietnam), Phnom Penh (Cambodge), Tbilissi (Géorgie).

Des enquêtes ethnobotaniques sont ainsi conduites dans divers pays en partenariat avec les centres de Médecine Traditionnelle des pays concernés. Ces enquêtes sont

réalisées auprès de tradipraticiens afin de recenser les plantes utilisées en médecine traditionnelle. Les résultats d'enquête sont analysés et la liste des plantes retenues est établie en tenant compte des études bibliographiques et de données chimiotaxonomiques. Les plantes sont alors collectées et identifiées avec l'aide de botanistes des Herbières Nationaux et ceux du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris. A partir des plantes sélectionnées, différents extraits sont préparés en suivant une méthodologie standardisée. Le laboratoire développe également des techniques innovantes d'éco-extractions, telles que l'extraction assistée par les micro-ondes et par les ultrasons qui s'inscrivent dans la démarche de la « chimie verte ». Les techniques d'éco-extraction permettent de proposer des procédés d'extraction plus rapides, d'intensifier les processus d'extraction, de réduire les consommations énergétiques, de limiter les volumes de solvants issus de la pétrochimie et d'utiliser des solvants "verts" tels que l'eau et l'éthanol.

L'activité pharmacologique de ces différents extraits est évaluée *in vitro*. Les extraits actifs sont ensuite soumis au fractionnement bio-guidé. Il consiste à évaluer, à chaque étape du fractionnement, l'activité biologique (antiparasitaire *in vitro* sur *Plasmodium*, insecticide sur des moustiques du genre *Anopheles* ou *Aedes*, cytotoxique sur des lignées cancéreuses humaines, anti-oxydante, anti-inflammatoire ou cicatrisante), jusqu'à l'isolement des molécules bioactives. L'évaluation des activités pharmacologiques est réalisée grâce à diverses collaborations (autres équipes de l'IMBE, Faculté d'agriculture de l'Université de Kasetsart, Bangkok, Thaïlande). Depuis 2013, nous développons ainsi un travail de recherche sur des plantes provenant principalement de la flore cambodgienne et/ou thaïlandaise, utilisées traditionnellement comme insecticide ou répulsif. L'objectif principal de ce projet est de trouver de nouvelles alternatives naturelles et biodégradables aux insecticides utilisés actuellement contre les moustiques vecteurs du paludisme et de la dengue. Des tests sont réalisés sur des moustiques d'élevage, en particulier *Anopheles minimus*, vecteur majeur d'agents du paludisme et *Aedes aegypti*, vecteur majeur des virus de la dengue. L'évaluation de l'activité répulsive/insecticide des extraits est effectuée en chambres confinées dans lesquelles sont placés des papiers imprégnés par des extraits à analyser. Les extraits les plus prometteurs seront testés sur des populations de moustiques de terrain en zones endémiques de paludisme et de dengue en Thaïlande.

Le laboratoire développe des techniques d'isolement et de séparation par différentes méthodes chromatographiques pour obtenir les molécules actives. La détermination de structure est réalisée par des méthodes spectroscopiques (SM, RMN). Par ailleurs, des méthodes d'analyses par CLHP et/ou UCLHP sont développées afin de définir un profil chimique caractéristique et de quantifier les principes actifs des préparations traditionnelles et des extraits standardisés.

Un des objectifs des études chimiques et pharmacologiques menées en parallèle est d'étudier les associations synergiques et de mettre en évidence l'existence de prodrogues.

Notre thématique de recherche évolue depuis cinq ans vers l'écologie chimique. Cette discipline étudie le langage chimique qui permet aux organismes vivants de communiquer entre eux et avec leur environnement grâce à des médiateurs chimiques qui sont des métabolites spécialisés.

Ces métabolites évoluent en fonction des conditions de vie de la plante et sous la pression de stress biotiques, abiotiques et anthropiques.

Nos travaux de recherche ont pour objectif de développer des liens entre Ethnopharmacologie et Ecologie chimique.

FORMATION CONTINUE

Diplôme de formation générale en sciences pharmaceutiques

Diplôme de Formation Approfondie en Sciences Pharmaceutiques

THESES D'EXERCICE

- Romane LABISE : Intérêt de la phytothérapie dans la prise en charge de la constipation chez l'adulte.
- TAHAR Ahlem : Prise en charge de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs à l'officine
- OUDOR Myriam : *Opuntia indica* : de son origine à ses applications
- BISARBOIS Marine : Hypertension artérielle primaire : les alternatives phytothérapeutiques pour la réduire
- CARLES Marie : Rôle du pharmacien hospitalier dans la gestion des interactions anticalcineurines/phytothérapie. A propos d'une cohorte de transplantés pédiatriques
- REYNIER Clément : Guide des huiles essentielles dans les pathologies ORL et cutanées : cas de comptoir et fiches pratiques
- COIGNET Clément. : Prise en charge des plaies chroniques : traitement et prévention.
- ALMEIDA Marc : Phytovigilance : contribution du pharmacien d'officine.
- DAVIN Oriane : Les plantes polynésiennes en médecine traditionnelle : leurs utilisations dans les affections cutanées.
- YEGAVIAN Claudia : Intérêt de l'aromathérapie dans la prise en charge des pathologies ORL hivernales.

MASTERS

Camille-Lèna LO PRESTI : Développement d'éco-extraits bioactifs à partir d'*Inula montana* L.

M2 Ingénierie de la Santé M&PS Drug Design

Thalia PINTO NEVES : Etude phytochimique d'une plante de la biodiversité du Parc Naturel Régional du Luberon, *Inula montana* L.

M1 Science du médicament et des produits de la santé

HABILITATION A DIRIGER LES RECHERCHES

Sok-Siya BUN : Valorisation de la biodiversité végétale d'Asie du Sud-Est au pourtour méditerranéen : Apport de l'ethnopharmacologie, soutenue le 10 Mai 2021.

PROJET DE RECHERCHE

Projet SESAME : Characterizing Sponge Exo-metabolomes as sustainable Sources of new AntiMicrobials - Partenaire du Projet – AAP ANR JCJC

PUBLICATIONS INTERNATIONALES

Callizot, N., Campanari, M., Rouvière, L., Jacquemot, G., Henriques, A., **Garayev, E.**, Poindron, P., 2021. *Huperzia serrata* Extract 'NSP01' With Neuroprotective Effects-Potential Synergies of Huperzine A and Polyphenols. *Front. Pharmacol.* 12, 681532.

Bun SS, Taghji P, Courjon J, Squara F, Scarlatti D, Theodore G, Baudouy D, Labbaoul M, Doyen D, Marquette CH, Levraut J, Esnault V, **Bun SS**, Ferrari E. QT interval prolongation under hydroxychloroquine/ azithromycin association for inpatients with SARS-CoV-2 lower respiratory tract infection. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 108, 5, 1090-1097, 2020

Nguyen XMA, **Bun SS**, Ollivier E, TPT Dang. Ethnobotanical study of medicinal plants used by K'Ho people for treatment of diarrhea in Lam Dong province, Vietnam. *Journal of Herbal Medicine*, 19, 2020

MONTPELLIER

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

1. RENSEIGNEMENTS GENERAUX

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

Université de Montpellier – UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Intitulé du Laboratoire

Botanique, Phytochimie et Mycologie

Adresse du Laboratoire et de l'équipe de recherche

15 avenue Charles Flahault – C.S. 14491, F-34093 Montpellier cedex 5

Situation du laboratoire dans l'UFR : Bâtiment I – Rez-de-chaussée

Moyens d'accès : Tramway « Arrêt Boutonnet »

Téléphone secrétariat du laboratoire : 04 11 75 96 56

Télécopie du Laboratoire : 04 11 75 97 24

UFR : UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

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

Equipe de recherche : Substances Naturelles et Médiation Chimique

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

UMR : UMR 5175 CEFE (CNRS / Université de Montpellier / EPHE / IRD) ;

<http://www.cefe.cnrs.fr/>

2. EFFECTIFS

Enseignants-chercheurs :

Pr. Françoise FONTS, 04 11 75 96 60 **Responsable administratif et scientifique** à partir du 1^{er} janvier 2021

francoise.fons@umontpellier.fr

<http://www.cefe.cnrs.fr/fr/recherche/ines/subnamed/1057-ec/279-francoise-fons>

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

ORCID 0000-0003-0884-389X

Pr. Sylvie RAPIOR, 04 11 75 96 55 Responsable administratif et scientifique jusqu'au 31 décembre 2020

sylvie.rapior@umontpellier.fr

<http://www.cefe.cnrs.fr/fr/recherche/ines/subnamed/1057-ec/277-sylvie-rapior>

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

ORCID 0000-0002-9105-1561

Dr. Sylvie MOREL, MCU, 04 11 75 96 57

sylvie.morel@umontpellier.fr

<http://www.cefe.cnrs.fr/fr/recherche/ines/subnamed/1057-ec/3110-sylvie-morel>

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

ORCID 0000-0003-0435-6269

Dr. Luis Portillo LEMUS, ATER (à compter du 01/12/2021 jusqu'au 31/05/2022)
luis.portillo-lemus@umontpellier.fr

Dr. Laurence MONDOLOT, MCU, 04 11 75 96 58 (retraite à compter du 01/09/2021)
laurence.mondolot@umontpellier.fr
<http://www.cefe.cnrs.fr/fr/recherche/ines/subnamed/1057-ec/284-laurence-mondolot>

Personnels techniques :

Florence JEGO, Technicienne (secrétaire-gestionnaire), 04 11 75 96 56
florence.jego@umontpellier.fr

Philippe LA FISCA, ADT, 04 11 75 96 62
philippe.la-fisca@umontpellier.fr
<http://www.cefe.cnrs.fr/fr/recherche/ines/subnamed/823-it/629-philippe-la-fisca>

Manon VITOU, Technicienne (phytochimiste, assistante de prévention), 04 11 75 96 61
manon.vitou@umontpellier.fr
<http://www.cefe.cnrs.fr/fr/recherche/ines/subnamed/823-it/3112-manon-vitou>

3. ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT

DFGSP-2 Pharmacie Enseignement pratique obligatoire d'Instrumentation et d'apprentissage des techniques de geste de base

DFGSP-2 Pharmacie Enseignements théorique, dirigé et pratique dans l'UE obligatoire Biodiversité 3 : Mycologie / Botanique

DFGSP-2 Pharmacie Enseignements théorique et dirigé dans l'UE optionnelle « Emergence, Résistance et Adaptation (E.R.A.) : Impact sur la biodiversité et la santé humain)

DFGSP -3 Pharmacie Enseignement théorique de Biotechnologie fongique (UE obligatoire Biotechnologies/Biopharmacie).

DFGSP -3 Pharmacie Enseignements théorique et dirigé dans l'UE optionnelle de Botanique pharmaceutique

DFGSP -3 Pharmacie Enseignement théorique de Botanique dans l'UE optionnelle Mondialisation du commerce

DFASP-1 Pharmacie Enseignements théorique et pratique de Mycologie dans l'UE obligatoire Mycologie appliquée aux secteurs Alimentaire Pharmaceutique et Environnemental.

DFASP-1 Pharmacie Enseignement théorique de Botanique dans l'UE optionnelle Conseils aux voyageurs.

DFASP-2 Filière Officine Enseignements théoriques et pratiques de Mycologie appliquée aux intoxications par les champignons dans l'UE obligatoire Risques sanitaires environnementaux et l'UE obligatoire Risques sanitaires environnementaux appliqués).

Master M1 (IMHE) Enseignement théorique de Mycologie dans le Master Interactions Micro-organismes, Hôtes et Environnements (**IMHE ; M1** ; UE E.R.A. Santé),

Master Nutrition et Sciences des Aliments

Enseignements théoriques et pratiques de Mycologie et de Botanique dans le Master 1 NSA, UE outils pour la recherche – analyse des aliments (confusions, falsifications, moisissures), Enseignements théoriques et dirigés dans l'UE obligatoire Aliments à finalités spécifiques (M1), et dans l'UE obligatoire Risque alimentaire (M2).

UFR Médecine (DFGSM-2-3-4 ; étudiants de maïeutique)

UE optionnelle « Ouverture au monde végétal et fongique à destination du médecin en formation ».

UFR Médecine (étudiants en médecine ; internes en médecine, en pharmacie ; urgentistes)

Enseignement théorique de Mycotoxicologie au DU de Toxicologie d'urgence avec pratiques en simulation

4. ACTIVITES DE RECHERCHE

Intitulé de l'équipe de rattachement :

Substances Naturelles et Médiation chimique » (SubNaMed) / UMR 5175 CEFE

Directeur d'équipe :

Pr. Françoise FONS depuis le 1^{er} janvier 2021

Membres statutaires de l'équipe :

F. Fons, P. La Fisca, L. Mondolot, S. Morel, L. Portillo Lemus, S. Rapior, M. Vitou

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

Tutelles principales : CNRS / Université de Montpellier (UM) / EPHE / IRD

Tutelles secondaires : INRAE, Institut Agro, Université Paul Valéry Montpellier (UPVM)

Thème de recherche :

Substances naturelles d'origines végétale et fongique : isolement, identification, activités biologiques, mode d'action et valorisations des molécules bioactives

4.1. Compétences techniques spécifiques de l'équipe SubNaMed

Pour répondre aux problématiques sur les médiateurs chimiques d'origines fongique et végétale, les membres de l'équipe SubNaMed ont développé un savoir et un savoir-faire dans quatre grands domaines d'expertise :

- **En Botanique et en Mycologie** (Françoise Fons, Laurence Mondolot, Sylvie. Morel, Luis Portillo Lemus, Sylvie Rapior)
 - Identifier morphologiquement les plantes et les champignons.
 - Reconnaître les plantes et les champignons toxiques pour prévenir les risques de confusion et d'intoxication du grand public notamment en automne et au printemps.
 - Connaître les écosystèmes méditerranéens et préalpins.

- **Sur l'analyse des médiateurs chimiques in planta/fungi:** Outils en Phytochimie (Françoise Fons, Sylvie Morel, Sylvie Rapior, Manon Vitou)
 - Extraire, isoler, identifier et doser les médiateurs chimiques par différentes méthodes : Chromatographie sur Couche Mince (CCM), Chromatographies moyenne et haute pression, Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP), Spectrophotométrie.
 - Réaliser un criblage phytochimique à partir de matériels végétal ou fongique.
- **Sur les activités biologiques des champignons** (Françoise Fons, Sylvie Morel, Sylvie Rapior, Manon Vitou) :
 - Développer des modèles pour tester les activités biologiques d'extraits de champignons (activités antioxydante, antiinflammatoire, antimicrobienne, immunomodulatrices)
 - Purifier les extraits actifs en vue d'isoler les molécules d'intérêt.
- **Sur la localisation des médiateurs chimiques in planta :** Outils en histologie, histochimie et microspectrofluorimétrie (Philippe La Fisca, Laurence Mondolot, Sylvie Morel, Manon Vitou)
 - Réaliser des coupes anatomiques de matériels végétal et fongique (histologie).
 - Localiser et déterminer, pour chaque tissu, les grandes classes chimiques des composés constitutifs ou induits (histochimie).
 - Obtenir à l'échelle cellulaire des spectres d'émission de fluorescence des médiateurs chimiques (microspectrofluorimétrie).

4.2. Equipements majeurs

En Phytochimie

- Chromatographie sur couche mince.
- Déposeur d'échantillons (ATS4, Camag)
- Séparation et Purification : Flash Chromatography (InterChim)
- Analyse : Scanner pour CCM (Camag), CLHP (Thermo Fisher), Spectrophotomètres (Unicam) et Spectrofluorimètre (Schimadzu)

En histologie, histochimie et microspectrofluorimétrie

- Cryostat Jung 2800 E, Vibratome Leica 1000 VT1000S
- Microscope Nikon Optiphot utilisable en microscopie optique en lumière visible et en épifluorescence. Appareil photo Nikon F 301 et appareil photo numérique Nikon 4500
- Microspectrofluorimètre Jobin-Yvon

En biotechnologies

- Hotte à flux lumineuse verticale
- Hotte à flux laminaire horizontale

4.3. Ecole Doctorale GAIA (Université de Montpellier)

L'Ecole Doctorale GAIA (Biodiversité, Agriculture, Alimentation, Environnement, Terre, Eau), est officiellement créée en juillet 2015, fruit de la fusion de l'ED SIBAGHE (Systèmes intégrés en Biologie, Agronomie, Géosciences, Hydrosociétés et Environnement, ED 477) et de l'ED SPSA (Sciences des procédés et des Aliments, ED 306).

4.4. Projets réalisés et/ou encore en cours

Phytochimie et activités biologiques

- Mettre au point des techniques d'isolement, de purification et d'analyse de biomolécules végétales et fongiques.
- Etudier les profils chimiques des Ascomycota et des Basidiomycota afin d'évaluer leur potentiel sur différents modèles biologiques.

Mots clés : Activité antiinflammatoire – *Arctium lappa* – Capacité antioxydante – Champignons – *Cordyceps sp.* – Flavonoïdes – HPLC – HPTLC – Mycochimie – Phytochimie – Polyphénols – *Rosmarinus officinalis* – *Lentinula edodes* (Shiitake)

Histocalisation et histochimie

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

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

4.5. Liste des publications et encadrements

ARTICLES DANS DES REVUES INTERNATIONALES A COMITE DE LECTURE

2020

Diallo I., Boudard F., Morel S., Vitou M., Guzman C., Saint N., Michel A., Rapior S., Traoré L., Poucheret P. et Fons F.

Antioxidant and anti-inflammatory potential of Shiitake culinary-medicinal mushroom, *Lentinus edodes* (Agaricomycetes), sporophores from various culture conditions.

International Journal of Medicinal Mushrooms, 22 (6), 535-546 (2020).
doi:10.1615/IntJMedMushrooms.2020034864 ; [hal-02810176](#)

Badalyan S.M. et Rapior S.

Perspectives of biomedical application of macrofungi.

Current Trends in Biomedical Engineering & Biosciences, 19 (5), 556024 (2020).
doi:10.19080/CTBEB.2020.19.556024 : [hal-02943347](#)

Badalyan S.M. et Rapior S.

Agaricomycetes medicinal mushrooms with potential neuroprotective activity growing in Armenia.

Proceedings of the Yerevan State University, Chemistry and Biology, 54 (3), 196-203 (2020). doi:10.46991/PYSU:B/2020.54.3.196 ; [hal-03090953](#)

2021

Morel S., Vitou M., Masnou A., Jumas-Bilak E., Rapior S. et Licznar-Fajardo P.

Antibacterial activity of wild mushrooms from France.

International Journal of Medicinal Mushrooms, 23 (1), 79-89 (2021)
doi:10.1615/IntJMedMushrooms.2020037443 ; [hal-03091426](#)

Badalyan S.M. et Rapior S.

The neurotrophic and neuroprotective potential of macrofungi.

In: Medicinal Herbs and Fungi – Neurotoxicity vs. Neuroprotection. Agrawal D.C. et Dhanasekaran M. (Eds). Publisher Springer. Chapter 2: 37-78 (2021). doi:10.1007/978-981-33-4141-8_2 ; [hal-03120024](#)

El Khatib N., Morel M., Hugon G., Rapior S., Carnac G. et Saint N.
Identification of a sesquiterpene lactone from *Arctium lappa* leaves with antioxidant activity in primary human muscle cells.
Molecules, 26 (5), 1328 (2021). doi:10.3390/molecules26051328. [hal-03157239](#)

Badalyan S.M., Barkhudaryan A. et Rapior S.
The cardioprotective properties of Agaricomycetes mushrooms growing in the Territory of Armenia: Review.
International Journal of Medicinal Mushroom, 23 (5), 21-31 (2021). doi:10.1615/IntJMedMushrooms.2021038280. [hal-03202984](#)

Diallo I., Morel S., Vitou M., Michel A., Rapior S., Traoré L., Poucheret P. et Fons F.
Ergosterol and amino acids contents of culinary-medicinal Shiitake from various culture conditions.
Proceedings (ISSN 2504-3900), 70 (1), 78, 5 pages (2021). doi:10.3390/foods_2020-07702 ; [hal-03088931](#)

Badalyan S.M. et Rapior S.
Agaricomycetes mushrooms (Basidiomycota) as potential neuroprotectants.
Italian Journal of Mycology, 50, 30-43 (2021). doi:10.6092/issn.2531-7342/12542. [hal-03210193](#)

Niego A.G.T., Rapior S., Thongklang N., Raspé O., Jaidee W., Lumyong S. et Hyde K.D.
Macrofungi as nutraceutical source: promising bioactive compounds and market value.
Journal of Fungi, 7, 397 (2021). doi:10.3390/jof7050397. [hal-03231166](#)

Morel S., Hugon G., Vitou M., Védère M., Fons F., Rapior S., Saint N. et Carnac G.
A bioassay-guided fractionation of rosemary leaf extract identifies carnosol as a major hypertrophy inducer in human skeletal muscle cells.
Nutrients Special Issue Nutrition and Regulation of Muscle Protein Synthesis, 13 (12), 4190 (2021). doi:10.3390/nu13124190. [hal-03445491](#)

COMMUNICATIONS ORALES et/ou CONFERENCES

Fons F.
Les plantes de notre environnement : attention à leur toxicité !
41^{ème} édition du Salon : champignons et plantes d'automne, 23/10/2021

COMMUNICATIONS AFFICHEES

2020

Lallet-Daher H., Fons F., Nirdé P. et Rapior S.
Ganoderma lucidum : le champignon d'immortalité, nouvel allié dans la lutte contre la douleur induite lors de traitements anticancéreux.
iCEPS e-Conference 2020, 8^{ème} édition internationale. Preventing and treating pain with non-pharmacological interventions (24-25/11/2020). P26. [hal-03090871](#)

Diallo I., Boudard F., Guzman C., Morel S., Vitou M., Saint N., Michel A., Rapior S., Traoré L., Poucheret P. et Fons F.
Evaluation of in vitro anti-inflammatory potential of Shiitake from various growing

conditions: preliminary results.

iCEPS e-Conference 2020, 8^{ème} édition internationale. Preventing and treating pain with non-pharmacological interventions (24-25/11/2020). P41. [hal-03090886](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03090886)

Fons F., Weber Ravn H. et Rapior S.

Focus on *Plantago* species used in human affections with a base of pain or inflammation. iCEPS e-Conference 2020, 8^{ème} édition internationale. Preventing and treating pain with non-pharmacological interventions (24-25/11/2020). P39. [hal-03090877](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03090877)

Grégory NINOT, Isabelle BOULZE-LAUNAY, Estelle GUERDOUX, Sophie LAFFRAY, Sylvie RAPIOR, Anne STOEBNER-DELBARRE, Pierre SENESSE, Sacha TORRES, Frédéric FITENI.

INMCancer : Base de données ouverte des publications d'études interventionnelles en prévention et soin des cancers sur les interventions non médicamenteuses (INM).

Connaître les publications d'études comparatives sur les INM en prévention et soin des cancers.

iCEPS e-Conference 2020, 8^{ème} édition internationale. Preventing and treating pain with non-pharmacological interventions (24-25/11/2020). P47. [hal-03090862](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03090862)

Grégory NINOT, Pierre-Louis BERNARD, Gérard BOURREL, Isabelle BOULZE-LAUNAY, François CARBONNEL, Béatrice LOGNOS FOLCO, Jérôme MAITRE, Agnès OUDE-ENGBERINK, Sylvie RAPIOR, Michel NOGUES.

Connaître les études comparatives sur les INM pour mieux vieillir.

iCEPS e-Conference 2020, 8^{ème} édition internationale. Preventing and treating pain with non-pharmacological interventions (24-25/11/2020). P46. [hal-03090834](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03090834)

Grégory NINOT, Pierre-Louis BERNARD, Isabelle BOULZE-LAUNAY, Gérard BOURREL, Sandra BRINGAY, François CARBONNEL, Béatrice LOGNOS FOLCO, Patrick POUCHERET, Sylvie RAPIOR, Lise ROCHAIX, Pierre SENESSE, Sacha TORRES, Raphaël TROUILLET.

NIRI : L'annuaire mondial des chercheurs et des organismes de recherche sur les interventions non médicamenteuses (INM).

iCEPS e-Conference 2020, 8^{ème} édition internationale. Preventing and treating pain with non-pharmacological interventions (24-25/11/2020). P 49. [hal-03090848](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03090848)

Diallo I., Morel S., Vitou M., Michel A., Rapior S., Traoré L., Poucheret P. et Fons F. Nutraceutical components of culinary-medicinal Shiitake from various culture conditions. 1st International Electronic Conference on Food Science and Functional Foods, Section: Nutraceuticals and Functional Foods (10-25/11/2020, online), Poster Submission ID sciforum-036831. <https://sciforum.net/paper/view/conference/7702>. [hal-03090904](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03090904)

2021

Rapior S., Weber Ravn H. et Fons F.

Evaluation of efficacy of *Plantago* species for human affections of digestive system. iCEPS Conference 2021, 9^{ème} congrès international francophone (e-congrès) INM : Innovations scientifiques, économiques et réglementaires. (01-02/04/2021). [hal-03155745](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03155745)

Soutadé M., Poucheret P., Crespel A., Lisowski V., Rapior S. et Fons F.

Place du cannabidiol chez les patients épileptiques.

iCEPS Conference 2021, 9^{ème} congrès international francophone (e-congrès). INM : Innovations scientifiques, économiques et réglementaires (01-02/04/2021). [hal-03194151](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03194151)

DIRECTION DE MASTERS

Masters 1 (SIR 1 mois, DFASP1 filière Recherche, 31/05/2021 au 27/06/2021)

POUSA Bérénice, soutenance le 02/07/2021. Détermination de l'activité antioxydante et du profil phénolique d'une russule comestible (Directrices : Françoise Fons et Sylvie Rapior)

BLONDEL Charline, soutenance le 02/07/2021. Activité antioxydante de *Pholiota squarrosa*. (Directrice : Françoise Fons)

DIRECTION DE THESES D'EXERCICE

2020

KERBASTARD Nicolas, 06/03/2020. Des abeilles, des humains et du miel (Directrice de thèse : Sylvie Rapior)

CALVENTUS Alexia, 12/06/2020. Apport de la phytothérapie dans la prise en charge des principaux troubles mineurs de santé rencontrés par les femmes (hors grossesse) (Directrice de thèse : Sylvie Morel)

SOURDON Carine, 05/03/2020 Vins médicinaux et autres alcoolats pharmaceutiques : de l'Antiquité à aujourd'hui (Directrice de thèse : Sylvie Morel)

2021

GUILLAUME Clara, 09/07/2021. Etat des connaissances sur le Mélisse officinale complété par une analyse expérimentale (Directrice de thèse : Sylvie Morel)

HAMEL-MONTHEAN Louise, 05/07/2021. *Schizophyllum commune* : un champignon aux multiples facettes (Directrice de thèse : Sylvie Rapior)

NANCY

Université de Lorraine
Laboratoire de Pharmacognosie
UMR 7053 CNRS – L2CM
Faculté de Pharmacie
7 avenue de la Forêt de Haye – BP 90170
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cédex
Tél : 03 72 74 72 24 - 03 72 74 56 75

COMPOSITION DU LABORATOIRE en 2020

Enseignants chercheurs : 2

Professeur : Dominique LAURAIN-MATTAR*

Maître de Conférences : Rosella SPINA*

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

*Membre de l'UMR 7053 CNRS, L2CM (ex SRSMC – Contrat quinquennal 2018-2022).

Etudiants : 2 doctorantes

- Nadirah ZAWANI, 4^{ème} année de thèse de doctorat en co-tutelle avec l'Université Sains de Malaisie, soutenance le 1^{er} septembre 2020 (co-Directeurs : D. LAURAIN-MATTAR et H. OSMAN).
- Yuka MUNAKATA, 3^{ème} année de thèse de doctorat, Financement Lorraine Université d'Excellence (co-directeurs : D. LAURAIN-MATTAR, L2CM et A. HEHN, LAE).

THEMES DE RECHERCHE

Nos différentes thématiques de recherche réalisées, au sein de l'UMR 7053, portent sur l'étude du métabolisme spécialisé, principalement des alcaloïdes, de plantes médicinales *in vivo* et en conditions *in vitro* en vue de découvrir ou de produire des molécules d'intérêt thérapeutique, en particulier dans le domaine des anti-infectieux et des anti-prolifératifs.

L'objectif de nos travaux est d'extraire, purifier et identifier de nouvelles molécules naturelles selon trois stratégies distinctes :

1.A - à partir de plantes choisies selon les données ethnopharmacologiques.

1.B - à partir de cellules ou tissus végétaux d'Amaryllidaceae issus de procédés biotechnologiques

1.C – à partir d'endophytes fongiques

1.A – Recherche de principes actifs à partir de plantes choisies selon les données ethnopharmacologiques

Plusieurs plantes endémiques au Soudan (*Hydnora johannis*, *Citrullus lanatus*, divers *Solanum*, *Catharanthus roseus*, ...) ont fait l'objet d'études phytochimiques au Laboratoire

dans le cadre de trois thèses de Doctorat d'Université (Sakina Yagi soutenance le 1^{er} juillet 2011, Afra Khiralla soutenance le 16 septembre 2015 et Nahla Fadlemula soutenance le 5 décembre 2017). Par ailleurs, des plantes de la médecine traditionnelle à Djibouti (thèse de doctorat de Abdirahman Elmi soutenance le 30 novembre 2018) ont été étudiées pour rechercher les composés doués d'activités antimicrobiennes et cytotoxiques, en particuliers *Indigofera caerulea*, *Acacia seyal*, *Cymbopogon commutatus*, *Aloe djiboutiensis* (A. Elmi, *et al.* **Evaluation of Antioxidant and Antibacterial Activities, Cytotoxicity of *Acacia seyal* Del Bark Extracts and Isolated Compounds. *Molecules*, MDPI, 2020, 25 (10), pp.2392**). Les travaux de thèse de doctorat de Nadirah Zawani (soutenance le 1^{er} septembre 2020), portaient sur l'étude phytochimique de fruits de *Momordica charantia* et sur la synthèse de dérivés de benzylidène indanone comme inhibiteurs de la protéase NS2B/NS3 du virus de la dengue de type 2. (Nadirah Zawani Mohd Nesfu, *et al.* *Journal of Physical Science*, 2019, Vol. 30(Supp.2), 191–198).

1.B – Les alcaloïdes d'Amaryllidaceae : Extraction, identification, élicitation de la voie de biosynthèse de la galanthamine et de la lycorine à partir de cultures de tissus d'Amaryllidaceae et à partir d'endophytes

Les alcaloïdes d'Amaryllidaceae, présents dans des plantes de la famille des Amaryllidaceae, sont connus pour leurs nombreuses activités biologiques. En fonction de leur structure chimique, ils sont classés en huit groupes dont les principaux représentants sont: la galanthamine, la lycorine, la tazettine, la narciclasine, la montanine, la lycorénine, l'haemanthamine, et la crinine (Figure 1).

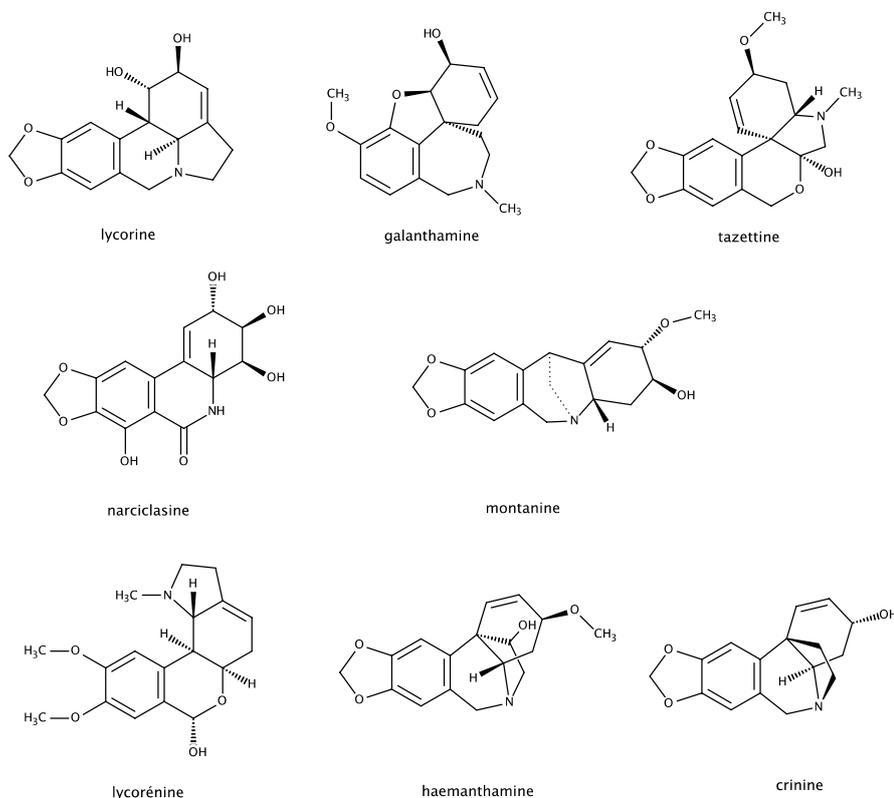


Figure 1: Différents groupes d'alcaloïdes d'Amaryllidaceae (Laurain-Mattar & Ptak, *Amaryllidaceae Alkaloid Accumulation by Plant in vitro Systems. In: Bioprocessing of*

Plant in vitro Systems, Atanas Pavlov and Thomas Bley ed, Springer, Heidelberg, Germany, 2016, 1-22).

Nos travaux précédents ont montré qu'il est possible d'élucider la voie de biosynthèse des alcaloïdes d'Amaryllidaceae en ajoutant un précurseur biogénétique au milieu de culture des cellules végétales. La suite de ce travail a porté sur la production accrue d'alcaloïdes, particulièrement la galanthamine et la lycorine, par des bulbillles de *Leucojum aestivum* en conditions contrôlées dans le cadre de la thèse de doctorat de Sahar Saliba (2012/ 2015). L'élucideration de la voie de biosynthèse de ces alcaloïdes a permis de multiplier par 140 la concentration en galanthamine et par 5 la concentration en lycorine dans les cultures végétales comparativement aux témoins. Ces travaux de thèse ont conduit à la publication de trois articles dans des revues internationales (Saliba et al., Engineering in Life Sciences, 2015, 15(6), 640-645 ; Saliba et al., Engineering in Life Sciences, 2016, 16, 731-739. ; Ptak et al., Plant Cell, Tissue Organ Cult, 2017, 128, 335-345). Nous avons montré également que la nature et la quantité de sucres ajoutés dans le milieu de culture des cellules végétales influencent la biosynthèse des alcaloïdes d'Amaryllidaceae (**Ptak et al., Peerj, 2020, 8, pp.e8688. DOI : <https://doi.org/10.7717/peerj.8688>**).

Actuellement, nous étudions les interactions plante-microorganismes endophytes issus de *Leucojum aestivum* (Amaryllidaceae) pour caractériser de nouvelles molécules actives antimicrobiennes destinées aux secteurs de l'agrochimie et de la pharmacie (**thèse de Yuka Munakata 2018/2021**) en collaboration avec le Laboratoire Agronomie et Environnement (LAE) de l'Université de Lorraine. Pour réaliser ce travail, la métabolomique par Spectrométrie de Masse et la métabolomique par RMN ont été choisies car elles permettront de décrire, aussi bien qualitativement que quantitativement, les métabolites présents dans un organisme vivant à un moment précis. De plus ce travail comporte une étude statistique importante : les évaluations qualitative et quantitative des métabolites primaires et spécialisés par comparaisons directes des spectres enregistrés sont réalisées.

1.C – Recherche de principes actifs à partir d'endophytes fongiques

Depuis quelques années, nous étudions une approche alternative et originale pour extraire des biomolécules à partir d'endophytes. Les endophytes sont des microorganismes vivants dans les espaces intercellulaires des plantes et ils sont connus pour synthétiser des métabolites spécialisés originaux ou identiques à ceux de la plante hôte (Khiralla et al., Nova Science Publishers, Hauppauge NY, USA.2017, 1-38). Les premiers résultats se sont révélés prometteurs et ont permis d'isoler et de caractériser 22 souches de champignons endophytes à partir de plantes médicinales du Soudan (Thèse de doctorat d'Afra Khiralla, soutenance 16 septembre 2015 ; Khiralla et al., Asian Pac. J. Trop. Med., 2015, 8(9), 701-704). Les extraits de ces endophytes sont actifs biologiquement et ont conduit à l'isolement de nombreux composés purs (Khiralla et al., FEMS Microbiology Letters, 2016, 363, fnw089) dont certains sont nouveaux (**Khiralla et al., Microorganisms, MDPI, 2020, 8 (9), 1353**).

Par ailleurs, nous avons utilisé des endophytes fongiques, isolés de feuilles et de racines de *Catharanthus roseus*, comme éliciteurs fongiques pour stimuler à la fois la biomasse des cellules végétales et augmenter l'accumulation des alcaloïdes indoliques (**N. Hemmati et al., Accumulation of ajmalicine and vinblastine in cell cultures is enhanced by endophytic fungi of *Catharanthus roseus* cv. Icy Pink. Industrial Crops & Products, 2020, 158, 112776. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112776>**).

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publications internationales

- Agata Ptak, Emilia Morańska, Edyta Skrzypek, Marzena Warchoń, Rosella Spina, Dominique Laurain-Mattar, Magdalena Simlat. Carbohydrates stimulated Amaryllidaceae alkaloids biosynthesis in *Leucojum aestivum* L. plants cultured in RITA® bioreactor. Peerj, 2020, 8, pp.e8688. DOI : <https://doi.org/10.7717/peerj.8688>
- A. Elmi, R. Spina, A. Risler, S. Philippot, A. Mérito, R. Duval, F. M. Abdoul-Latif, D. Laurain-Mattar. Evaluation of Antioxidant and Antibacterial Activities, Cytotoxicity of *Acacia seyal* Del Bark Extracts and Isolated Compounds. Molecules, MDPI, 2020, 25 (10), pp.2392. DOI : <https://doi.org/10.3390/molecules25102392>
- A. Khiralla, R. Spina, M. Varbanov, S. Philippot, P. Lemiere, S. Slezack-Deschaumes, P. André, I. Mohamed, S. M. Yagi, D. Laurain-Mattar. Evaluation of Antiviral, Antibacterial and Antiproliferative Activities of the Endophytic Fungus *Curvularia papendorfii*, and Isolation of a New Polyhydroxyacid. Microorganisms, MDPI, 2020, 8 (9), pp.1353. DOI : <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091353>
- N. Hemmati, M. Azizi, R. Spina, F. Dupire, H. Arouei, M. Saeedi, D. Laurain-Mattar. Accumulation of ajmalicine and vinblastine in cell cultures is enhanced by endophytic fungi of *Catharanthus roseus* cv. Icy Pink. Industrial Crops & Products, 2020, 158, 112776. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112776>

Publications nationales

- F. Couic-Marinier, D. Laurain-Mattar. Huile essentielle de Lavande aspic. Actualités Pharmaceutiques, Elsevier, 2020, 59 (593), pp.57-59.
- D. Laurain-Mattar, F. Couic-Marinier, J. Marchand. Huile essentielle de Camomille romaine. Actualités Pharmaceutiques, Elsevier, 2020, 59 (595-596), pp.53-56.
- D. Laurain-Mattar, F. Couic-Marinier. Huile essentielle de Mandarine verte. Actualités Pharmaceutiques, Elsevier, 2020, 59 (598), pp.57-59.
- F. Couic-Marinier, D. Laurain-Mattar. Huile essentielle d'Encens. Actualités Pharmaceutiques, Elsevier, 2020, 59 (601), pp.59-61.

Produits et outils informatiques

Base de données – Spina, R., Dupire, F., Laurain-Mattar, D., DataNat, base de données dédiée à l'identification de molécules d'origine naturelle par spectrométrie de masse. N° IDD: FR.001.480019.000.S.P.2020.000.10300.

Conférences invitées

- **Laurain-Mattar D.**, conférence invitée par l'association Gink'go à Nancy : le *Ginkgo biloba*, un arbre ancestral toujours d'actualité, Nancy le 29 janvier 2020.
- **Laurain-Mattar D.**, Conférence invitée dans le cadre du partenariat CNRS avec le Jardin éphémère de Nancy, La terre, l'agriculture biologique et les plantes médicinales, place Stanislas dimanche 11 octobre 2020.

Séminaires

- **Munakata Y.**, J. Genestier, C. Gavira, F. Bourgaud, **R. Spina**, S. Slezack-Deschaumes, **D. Laurain-Mattar**, A. Hehn
Communication affichée: Characterization of bacterial endophytes as biocontrol agents and bioactive compound producers with agronomical and pharmaceutical interests.
Séminaire Ecole doctorale SiReNa, Feb 2020, Nancy, France.

Thèses de Doctorat en Pharmacie

Alba Leclerc. « Remèdes traditionnels en Turquie ». Université de Lorraine, 25 juin 2020.

Aziz Chekatt : « Phytochimie et propriétés pharmacologiques de la plante de *Nigella sativa* et les perspectives thérapeutiques de son miel ». Université de Lorraine, 29 juin 2020.

Alice Masius. « Prise en charge des maladies infectieuses chez l'enfant en homéopathie ». Université de Lorraine, 9 juillet 2020.

Paul Genois. « *Mitragyna speciosa* : Aspects botanique, historique, chimique et toxicologique ». Université de Lorraine, 2 novembre 2020.

Laëtita Delarue. « La gemmothérapie au service des troubles de la femme ». Université de Lorraine, 29 octobre 2020.

COLLABORATIONS

Institut National Polytechnique de Lorraine – LAE, 2 Avenue Forêt de Haye, 54500 Vandœuvre (Pr. Alain Hehn).

Laboratoire SIMPA Stress, IMMunité, Pathogènes, Campus Biologie-Santé, bâtiment AB, 2ème étage, 9 avenue de la Forêt de Haye, F-54500 Vandœuvre-lès-Nancy (Pr. Jean-Pol Fripiat et Dr. Armelle Ropars).

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

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).

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

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

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

CERD, Centre d'Etude et de Recherche sur les Plantes Médicinales de Djibouti.

Université de Lorraine
Laboratoire de Pharmacognosie
UMR 7053 CNRS – L2CM
Faculté de Pharmacie
7 avenue de la Forêt de Haye – BP 90170
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cédex
Tél : 03 72 74 72 24 - 03 72 74 56 75

COMPOSITION DU LABORATOIRE en 2021

Enseignants chercheurs : 2

Professeur : Dominique LAURAIN-MATTAR*

Maître de Conférences : Rosella SPINA*

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

*Membre de l'UMR 7053 CNRS, L2CM (ex SRSMC – Contrat quinquennal 2018-2022).

Etudiants : 1 doctorante

- Yuka MUNAKATA, 3^{ème} année de thèse de doctorat, Financement Lorraine Université d'Excellence (co-directeurs : D. LAURAIN-MATTAR, L2CM et A. HEHN, LAE).

2 étudiantes Master 2

- Sihem BOUAZZI, financement Projet Emergent LUE Impact Biomolécules (encadrante : R. SPINA).
- Habiba HASNAOUI, financement partenariat industriel (encadrante : D. LAURAIN-MATTAR)

THEMES DE RECHERCHE

Nos différentes thématiques de recherche réalisées, au sein de l'UMR 7053, portent sur l'étude du métabolisme spécialisé, principalement des alcaloïdes, de plantes médicinales *in vivo* et en conditions *in vitro* en vue de découvrir ou de produire des molécules d'intérêt thérapeutique, en particulier dans le domaine des anti-infectieux et des anti-prolifératifs.

L'objectif de nos travaux est d'extraire, purifier et identifier de nouvelles molécules naturelles selon trois stratégies distinctes :

- 1.A - à partir de plantes choisies selon les données ethnopharmacologiques.
- 1.B - à partir de cellules ou tissus végétaux d'Amarylidaceae issus de procédés biotechnologiques
- 1.C – à partir d'endophytes fongiques

1.A – Recherche de principes actifs à partir de plantes choisies selon les données ethnopharmacologiques

Plusieurs plantes endémiques au Soudan (*Hydnora johannis*, *Citrullus lanatus*, divers *Solanum*, *Catharanthus roseus*, ...) ont fait l'objet d'études phytochimiques au Laboratoire dans le cadre de trois thèses de Doctorat d'Université (Sakina Yagi soutenance le 1^{er} juillet 2011, Afra Khiralla soutenance le 16 septembre 2015 et Nahla Fadlemula soutenance le 5 décembre 2017). Récemment, un travail de phytochimie a été réalisé sur l'huile extraite de différentes lignées de graines de tournesol issues de cultures au Soudan (A. Abdalla, *et al.*, **A comparative study of physicochemical properties, antioxidant and enzyme inhibition activities of oils extracted from seeds of seven new sunflower (*Helianthus annuus* L.) lines.** *Turkish Journal of Botany, Scientific and Technical Research Council of Turkey*, 2021, 45 (SI-2), pp.765-775. DOI : <https://doi.org/10.3906/bot-2107-32>).

Par ailleurs, des plantes de la médecine traditionnelle à Djibouti (thèse de doctorat de Abdirahman Elmi soutenance le 30 novembre 2018) ont été étudiées pour rechercher les composés doués d'activités antimicrobiennes et cytotoxiques, en particuliers *Indigofera caerulea*, *Acacia seyal*, *Cymbopogon commutatus*, *Aloe djiboutiensis* (A. Elmi, *et al.* *Molecules*, MDPI, 2020, 25 (10), pp.2392; A. Elmi, *et al.*, ***Aloe djiboutiensis*: Antioxidant Activity, Molecular Networking-Based Approach and In Vivo Toxicity of This Endemic Species in Djibouti.** *Molecules*, MDPI, 2021, 26 (10), pp.3046).

Les travaux de thèse de doctorat de Nadirah Zawani (soutenance le 1^{er} septembre 2020), portaient sur l'étude phytochimique de fruits de *Momordica charantia* et sur la synthèse de dérivés de benzylidène indanone comme inhibiteurs de la protéase NS2B/NS3 du virus de la dengue de type 2. (Nadirah Zawani Mohd Nesfu, *et al.* *Journal of Physical Science*, 2019, Vol. 30(Supp.2), 191–198; N. Z. Mohd Nesfu, *et al.*, **The Effect of the Aqueous Enzymatic Extraction Method towards *Momordica charantia* Seed Oil and Its Lignocellulosic Biomass.** *Walailak Journal of Science and Technology (WJST)*, 2021, 18 (6), pp.9098. DOI : <https://doi.org/10.48048/wjst.2021.9098>).

1.B – Les alcaloïdes d'Amaryllidaceae : Extraction, identification, élicitation de la voie de biosynthèse de la galanthamine et de la lycorine à partir de cultures de tissus d'Amaryllidaceae et à partir d'endophytes

Les alcaloïdes d'Amaryllidaceae, présents dans des plantes de la famille des Amaryllidaceae, sont connus pour leurs nombreuses activités biologiques. En fonction de leur structure chimique, ils sont classés en huit groupes dont les principaux représentants sont: la galanthamine, la lycorine, la tazettine, la narciclasine, la montanine, la lycorenine, l'haemanthamine, et la crinine (Figure 1).

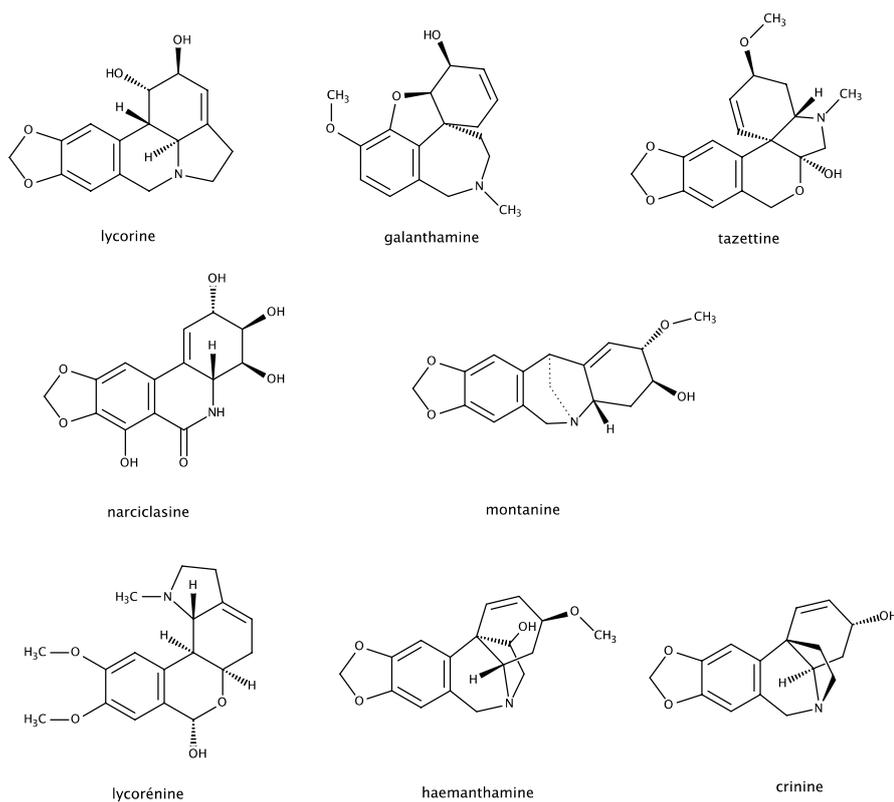


Figure 1: Différents groupes d'alcaloïdes d'Amaryllidaceae (Laurain-Mattar & Ptak, Amaryllidaceae Alkaloid Accumulation by Plant in vitro Systems. *In: Bioprocessing of Plant in vitro Systems*, Atanas Pavlov and Thomas Bley ed, Springer, Heidelberg, Germany, 2016, 1-22).

Nos travaux précédents ont montré qu'il est possible d'élucider la voie de biosynthèse des alcaloïdes d'Amaryllidaceae en ajoutant un précurseur biogénétique au milieu de culture des cellules végétales. La suite de ce travail a porté sur la production accrue d'alcaloïdes, particulièrement la galanthamine et la lycorine, par des bulbillés de *Leucojum aestivum* en conditions contrôlées dans le cadre de la thèse de doctorat de Sahar Saliba (2012/ 2015). L'élucider la voie de biosynthèse de ces alcaloïdes a permis de multiplier par 140 la concentration en galanthamine et par 5 la concentration en lycorine dans les cultures végétales comparativement aux témoins. Ces travaux de thèse ont conduit à la publication de quatre articles dans des revues internationales (Saliba et al., *Engineering in Life Sciences*, 2015, 15(6), 640-645 ; Saliba et al., *Engineering in Life Sciences*, 2016, 16, 731-739. ; Ptak et al., *Plant Cell, Tissue Organ Cult*, 2017, 128, 335-345 ; **R. Spina, et al., Molecular Identification of Endophytic Bacteria in *Leucojum aestivum* In Vitro Culture, NMR-Based Metabolomics Study and LC-MS Analysis Leading to Potential Amaryllidaceae Alkaloid Production. *International Journal of Molecular Sciences*, MDPI, 2021, 22 (4), pp.1773. DOI : <https://doi.org/10.3390/ijms22041773>). Nous avons montré également que la nature et la quantité de sucres ajoutés dans le milieu de culture des cellules végétales influencent la biosynthèse des alcaloïdes d'Amaryllidaceae (Ptak *et al.*, *Peerj*, 2020, 8, pp.e8688. DOI : <https://doi.org/10.7717/peerj.8688>). Actuellement, nous étudions les interactions plante-microorganismes endophytes issus de *Leucojum aestivum* (Amaryllidaceae) pour caractériser de nouvelles molécules actives antimicrobiennes destinées aux secteurs de l'agrochimie et de la pharmacie (**thèse de Yuka****

Munakata 2018/2021) en collaboration avec le Laboratoire Agronomie et Environnement (LAE) de l'Université de Lorraine. Pour réaliser ce travail, la métabolomique par Spectrométrie de Masse et la métabolomique par RMN ont été choisies car elles permettront de décrire, aussi bien qualitativement que quantitativement, les métabolites présents dans un organisme vivant à un moment précis. De plus ce travail comporte une étude statistique importante : les évaluations qualitative et quantitative des métabolites primaires et spécialisés par comparaisons directes des spectres enregistrés sont réalisées.

1.C – Recherche de principes actifs à partir d'endophytes fongiques

Depuis quelques années, nous étudions une approche alternative et originale pour extraire des biomolécules à partir d'endophytes. Les endophytes sont des microorganismes vivants dans les espaces intercellulaires des plantes et ils sont connus pour synthétiser des métabolites spécialisés originaux ou identiques à ceux de la plante hôte (Khiralla et al., Nova Science Publishers, Hauppauge NY, USA.2017, 1-38). Les premiers résultats se sont révélés prometteurs et ont permis d'isoler et de caractériser 22 souches de champignons endophytes à partir de plantes médicinales du Soudan (Thèse de doctorat d'Afra Khiralla, soutenance 16 septembre 2015 ; Khiralla et al., Asian Pac. J. Trop. Med., 2015, 8(9), 701-704). Les extraits de ces endophytes sont actifs biologiquement et ont conduit à l'isolement de nombreux composés purs (Khiralla et al., FEMS Microbiology Letters, 2016, 363, fnw089) dont certains sont nouveaux (Khiralla *et al.*, Microorganisms, MDPI, 2020, 8 (9), 1353).

Par ailleurs, nous avons utilisé des endophytes fongiques, isolés de feuilles et de racines de *Catharanthus roseus*, comme éliciteurs fongiques pour stimuler à la fois la biomasse des cellules végétales et augmenter l'accumulation des alcaloïdes indoliques (N. Hemmati *et al.*, Industrial Crops & Products, 2020, 158, 112776).

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publications internationales

- A. Abdalla, S. M. Yagi, G. Zengin, A. H. Abdallah, A. Elmi Fourreh, R. Spina, F. Dupire, D. Laurain-Mattar. A comparative study of physicochemical properties, antioxidant and enzyme inhibition activities of oils extracted from seeds of seven new sunflower (*Helianthus annuus* L.) lines. Turkish Journal of Botany, Scientific and Technical Research Council of Turkey, 2021, 45 (SI-2), pp.765-775.

DOI : <https://doi.org/10.3906/bot-2107-32>

- A. Elmi, F. Mohamed Abdoul-Latif, R. Spina, F. Dupire, S. Philippot, C. Marie-France, H. Jacobs, D. Laurain-Mattar. *Aloe djiboutiensis*: Antioxidant Activity, Molecular Networking-Based Approach and In Vivo Toxicity of This Endemic Species in Djibouti. Molecules, MDPI, 2021, 26 (10), pp.3046.

DOI : <https://doi.org/10.3390/molecules26103046>

- R. Spina, S. Saliba, F. Dupire, A. Ptak, A. Hehn, S. Piutti, S. Poinsignon, S. Leclerc, S. Bouguet-Bonnet, D. Laurain-Mattar. Molecular Identification of Endophytic Bacteria in *Leucosium aestivum* In Vitro Culture, NMR-Based Metabolomics Study and LC-MS Analysis

Leading to Potential Amaryllidaceae Alkaloid Production. International Journal of Molecular Sciences, MDPI, 2021, 22 (4), pp.1773.
DOI : <https://doi.org/10.3390/ijms22041773>

- N. Z. Mohd Nesfu, H. Osman, S. Mohamad, L. Muniglia, N. Brosse, D. Laurain-Mattar, R. Spina, E. Kamarulzaman. The Effect of the Aqueous Enzymatic Extraction Method towards *Momordica charantia* Seed Oil and Its Lignocellulosic Biomass. Walailak Journal of Science and Technology (WJST), 2021, 18 (6), pp.9098.
DOI : <https://doi.org/10.48048/wjst.2021.9098>

Publications nationales

- F. Couic-Marinier, D. Laurain-Mattar (2021). Huile essentielle de Myrrhe amère. Actualités Pharmaceutiques, Elsevier, 60 (604), pp.59-61. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.01.017>
- F. Couic-Marinier, D. Laurain-Mattar (2021). Huile essentielle de Petit grain bigarade. Actualités Pharmaceutiques, Elsevier, 60 (607), pp.51-53.
- F. Couic-Marinier, D. Laurain-Mattar (2021). L'essence d'Orange douce. Actualités Pharmaceutiques, Elsevier, 60 (609), pp.59-61.
- F. Couic-Marinier, D. Laurain-Mattar (2021). L'huile essentielle de marjolaine à coquilles. Actualités Pharmaceutiques, Elsevier, 60 (611), pp.57-59.

Conférences

- S. Bouazzi, R. Spina, A. Ropars, J.-P. Frippiat, A. Khiralla, D. Laurain-Mattar
Conférence : Identification et caractérisation de biomolécules à partir d'endophytes fongiques à activité anti-inflammatoire
Journées virtuelles AFERP Association Francophone pour l'Enseignement et la Recherche en Pharmacognosie, Juillet 2021, Paris, France.
- Spina R. Conférence invitée "Metabolomics study of Amaryllidaceae plants and of their endophytes by Nuclear Magnetic Resonance and by Mass Spectrometry" AFSEP, Club Grand Est Journée OMIC à Strasbourg-ESBS 26 novembre 2021

Thèses de Doctorat en Pharmacie

- Pauline Cuny. « Des épices au service des diabétiques ». Université de Lorraine, 19 janvier 2021.
- Fabio Champagne. « Les propriétés pharmaceutiques de l'extrait de pépins de pamplemousse ». Université de Lorraine, 15 juin 2021.
- Charles Viard. « Les principales espèces de lamiacée d'un point de vue historique, botanique et thérapeutique ». Université de Lorraine, 21 juin 2021.
- Mélanie Antoine. « La prise en charge homéopathique des troubles du sommeil chez l'adulte et l'enfant ». Université de Lorraine, 2 juillet 2021.

- Virginie Colliot. « l'Ail des ours : description, historique, propriétés pharmaceutiques, application à l'officine ». Université de Lorraine, 12 juillet 2021.
- Virgile Villeneuve. « Plantes aphrodisiaques et troubles sexuels ». Université de Lorraine, 2 septembre 2021.
- Hanan Ouassou. « *R. damascena*, plante sacrée aux usages multiples : aspects ethnobotaniques et apports thérapeutiques potentiels ». Université de Lorraine, 8 septembre 2021.
- Clément Habran. « Usages traditionnels des baies d'açaï, études phytochimiques et pharmacologiques ». Université de Lorraine, 9 septembre 2021.
- Corentin Dété. « Enquête ethnopharmacologique sur les plantes dans les Hautes-Vosges, versant lorrain, des vallées de la Déodatie au théâtre de Bussang en passant par les crêtes ». Université de Lorraine, 14 septembre 2021.
- Caroline Martin. « Le *Panax ginseng* : phytochimie et propriétés pharmacologiques ». Université de Lorraine, 16 septembre 2021.
- Julia Lahalle. « Industrialisation du *Ginkgo biloba*, de sa récolte à son utilisation thérapeutique ». Université de Lorraine, 20 septembre 2021.
- Jérémie Gelpi. « *Viscum album*, son histoire, ses utilisations en phytothérapie et homéopathie ». Université de Lorraine, 24 septembre 2021.
- Marie Weisse. « Echinacea Spp : botanique, phytochimie et activités pharmacologiques ». Université de Lorraine, 9 décembre 2021.

COLLABORATIONS

Institut National Polytechnique de Lorraine – LAE, 2 Avenue Forêt de Haye, 54500 Vandœuvre (Pr. Alain Hehn).

Laboratoire SIMPA Stress, IMMunité, Pathogènes, Campus Biologie-Santé, bâtiment AB, 2ème étage, 9 avenue de la Forêt de Haye, F-54500 Vandœuvre-lès-Nancy (Pr. Jean-Pol Frippiat et Dr. Armelle Ropars).

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

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).

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

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

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

CERD, Centre d'Etude et de Recherche sur les Plantes Médicinales de Djibouti.

ORLEANS

**Institut de chimie Organique et Analytique (ICOA)
UMR7311 CNRS-Université d'Orléans**

Directeur Pr. Pascal Bonnet, puis Pr. Sylvain Routier

Membres AFERP : E. Destandau (Pr), L. Fougère (IE), E. Lesellier (MCU-HDR), S. Messaili
(doctorante)

Contact : Emilie.destandau@univ-orleans.fr

Les axes de recherche développés au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) sont orientés vers la conception, la synthèse et l'analyse de molécules susceptibles de présenter une activité dans le domaine des sciences du vivant.

Ces activités de recherches s'inscrivent majoritairement dans 3 axes : (i) Innovation thérapeutique et Diagnostique, (ii) Diversité moléculaire et (iii) Bioactifs et Cosmétique

Composition en 2020:

33 enseignants chercheurs (25 Enseignants chercheurs, 4 chercheurs (4 CR CNRS), 4 Enseignants chercheurs émérites); 21 (BIATSS et IT), une cinquantaine de Doctorants, CDD Post-Doc répartis en 5 équipes de recherche

Les 5 Équipes de Recherche :

➤ **Bioinformatique Structurale et Chémoinformatique** : Bonnet Pascal (Pr-Resp), Aci-Sèche Samia (CR), West Caroline (Pr), Stéphane Bourg (IR)

Thématiques de recherche :

- **Recherche de molécules bioactives, Drug Design** : Relations structures moléculaires / activités biologiques / voies de signalisation / « omics », Criblage virtuel (Docking) et dynamique moléculaire, Prédiction polypharmacologique et toxicité, Nouvelles approches basées sur les fragments
- **Développement de nouvelles méthodes de bioinformatique structurale** : Relations Structure / Fonction / Flexibilité des protéines, Prédiction de la résistance aux molécules bioactives
- **Gestion de chimiothèques pour le criblage** : Gestion de la diversité chimique, Analyse de chimiothèques, Développement d'outils informatiques (Screening Assistant, DRCS), Création de librairies moléculaires
- **Etudes des relations structure-propriétés en chimie analytique** : Relations quantitatives structure-rétention chromatographique

- **GlycoBio&Chimie** Tatibouët Arnaud (Pr-Resp), Daniellou Richard (Pr), Duverger Eric (MCU), Galienne Estelle (MCU-HDR), Lafite Pierre (MCU-HDR), Lopin Chrystel (Pr), Martin Olivier (Pr-Em), Rollin Patrick (Pr-Em), Schuler Marie (MCU)

Thématiques de recherche :

- **Chimie de synthèse** : Chimie des glycosides: fragments de glycosaminoglycanes (GAGs), Chimie des glycomimétiques : iminosucres, thiosucres, Méthodologies - diversité moléculaire en chimie des glucides, Synthèse de sondes - analogues de substrats – inhibiteurs
- **Enzymologie moléculaire** : Glycosidases, Glycosyltransferases (GalfT) d'intérêt thérapeutique, Synthèses chimioenzymatiques de O, S, C-glycosides

- **Hétérocycles, Nucléosides et Agents d'Imagerie** : Agrofoglio Luigi (Pr-Resp), Buron Frédéric (MCU-HDR), Favetta Patrick (MCU), Guillaumet Gérald (Pr-Em), Hiebel Marie-Aude (MCU), Plé Karen (CR-HDR), Routier Sylvain (PR), Roy Vincent (MCU-HDR), Suzenet Franck (Pr)

Thématiques de recherche :

- **Recherche par cibles thérapeutiques** :
 - Diabète de type 2 – Obésité : Conception, synthèse et évaluation de ligands PPAR d, g et a/g
 - Maladies du système nerveux central, dépression, Alzheimer : Recherche de ligands mélatoninergiques et sérotoninergiques, Inhibiteurs de l'agrégation de la protéine TAU
 - Cancer : Inhibiteurs de kinases, de topoisomérases, intercalants
 - Douleur – Nociception
- **Recherche sur la base de produits naturels** : Valorisation des produits de la mer (Canceropôle Grand-Ouest), Extraction, synthèse, hémisynthèse, pharmacomodulation
- **Imagerie** : Sondes PET, fluorescentes, IRM, optique, sondes bimodales
- **Nucléosides modifiés : antiviraux, anti-tumoraux, bactéricides**
 - Cibles : VIH – VHC – Variole - Cancer**
 - Synthèse et Vectorisation, Méthodologies de synthèse innovantes en chimie des nucléosides, Synthèse dirigée par les cibles enzymatiques (*i.a.* nucléoside kinases), Approches pro-nucléotides, nanovecteurs à empreintes moléculaires (MIP)
- **Bioanalyse** : MIPs comme outils diagnostic, Dosages ultra-sensibles pour la détection de métabolites d'antiviraux et de biomarqueurs - cancers, affections métaboliques

- **Méthodologies, Chimie Hétérocyclique, Chimie Verte** : Gillaizeau Isabelle (Pr-Resp), Berteina-Raboin Sabine (Pr), Bouyssou Pascal (MCU), Nicolas Cyril (CR)

Thématiques de recherche

- **Recherche par diversité moléculaire**

Méthodologies de synthèse innovantes en série hétérocyclique

- **Chimie Verte, hémisynthèse de produits naturels**

➤ **Stratégie Analytiques, Affinité et Bioactifs** : Nehmé Reine (Pr), Resp), Chartier Agnès (CR), Claude Bérengère (CMU), Campos Pierre-Eric (MCU), Da Silva David (MCU), Destandau Emilie (Pr), Elfakir Claire (Pr-Em), Favetta-Dufresne Christelle (MCU), Lesellier Eric (MCU-HDR), West Caroline (Pr)

Thématiques de recherche : Développement de méthodes d'extraction, séparation et détection de molécules bioactives

- **De la Plante à l'extrait Bioactif** : Eco-extraction & extraction sélective, Profils chromatographiques, Fractionnement bio-guidé, Imprégnation d'ingrédients
- **Bioanalyse** : Analyse d'ingrédients pharmaceutiques, Dosage dans des échantillons biologiques
- **Interactions et modélisation** : Phases stationnaires, Cinétique enzymatique, Affinité cible/ligand, Chimiométrie & systèmes séparatifs
- **Ecologie chimique** : Dialogue moléculaire

Plateformes technologiques : Service d'analyse Spectrométrie de masse, HRMS, RMN
Plateforme de synthèse
Service de modélisation
Techniques biochimiques
Chimiothèque

Enseignement

Cours, TD et Travaux Pratiques de **Chimie de Synthèse Organique et de Chimie Analytique** en Licences de Chimie et Licence de Biologie-Biochimie, en Master Chimie Moléculaire parcours Chimie de Synthèse, Stratégie et Qualité en chimie Analytique et Bioactifs et Cosmétique et à l'IUT d'Orléans

Descriptifs des modules

Pratique de la synthèse Organique
Hémisynthèse et produits naturels
Biomolécules peptides nucléosides
Glycochimie, chimie hétérocycliques
Biochimie, Réactions enzymatiques

Méthodes séparatives HPTLC, HPLC, GC, SFC, EC, CPC
Couplages avec la spectrométrie de masse
Méthodes spectroscopiques RMN, MS
Techniques d'extraction de composés volatils et non volatils

Modélisation moléculaire
Traitement de données
Drug design

Production scientifique

Publications (rang A) : 70 - Publications (rang B) : 3 - Chapitres/Livres : 7 – Brevet : 1 - vulgarisation : 2

26 communications orales et 9 communications par affiche dans des congrès nationaux et internationaux

Thèses : 10 dont 3 en cotutelle et 1 d'état marocain

HDR : 1

Quelques Publications

- Blažević, I. ; Dulović, A. ; Čikeš-Čulić, V. ; Popović, M. ; Guillot, X. ; Burčul, F. ; Rollin, P.
Microwave-Assisted versus conventional isolation of glucosinolate degradation products from *Lunaria annua* L. and their cytotoxic activity, *Biomolecules* 2020, 10, 215.
- Blažević, I. ; Dulović, A. ; Burčul, F. ; Popović, M. ; Montaut, S. ; Vrca, I. ; Markić, J. ; Ljubenković, I. ; Ruščić, M. ; Rollin, P.
Stability and bioaccessibility during ex vivo digestion of glucoraphanin and glucoraphasatin from *Matthiola incana* (L.) R. Br., *Journal of Food Composition and Analysis* 2020, 90, 103483.
- Blažević, I. ; Montaut, S. ; Burčul, F. ; Olsen, C.E. ; Burow, M. ; Rollin, P. ; Agerbirk, N.
Glucosinolate structural diversity, identification, chemical synthesis and metabolism in plants, *Phytochemistry* 2020, 169, 112100.
- Bose, S. ; Munsch, T. ; Lanoue, A. ; Garros, L. ; Tungmunnithum, D. ; Messaili, S. ; Destandau, E. ; Billet, K. ; St-Pierre, B. ; Clastre, M. ; Haider Abbasi, B. ; Hano, C. ; Gigliolo-Guivarc'h, N.
UPLC-HRMS analysis revealed the differential accumulation of antioxidant and anti-aging and neolignans in *in vitro* cultures of *Linum usitatissimum* L., *Front. Plant Sci.* 2020, 11, 508658.
- Braka, A. ; Garnier, N. ; Bonnet, P. ; Aci-Sèche, S.
Residence time prediction of type 1 and 2 kinase inhibitors from unbinding simulations, *J. Chem. Inf. Model.* 2020, 60, 342-348.
- Campos, J. F. ; Berteina-Raboin, S.
Eucalyptol as a bio-based solvent for Migita-Kosugi-Stille reaction on O,S,N-heterocycles, *Catalysis Today* 2020, 358, 138-142.
- Cao-Ngoc, P. ; Leclercq, L. ; Rossi, J.C. ; Hertzog, J. ; Tixier, A.-S. ; Chemat, F. ; Nasreddine, R. ; Al Hamoui Diti Banni, G. ; Nehmé, R. ; Schmitt-Kopplin, P. ; Cottet, H. **Water-based extraction of bioactive principles from blackcurrant leaves and *Chrysanthellum americanum*: a comparative study**, *Foods* 2020, 9, 1478.

- Dubuis, A. ; Le Masle, A. ; Chahen, L. ; Destandau, E. ; Charon, N.
Off-line comprehensive size exclusion chromatography x reversed-phase liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry for the analysis of lignocellulosic biomass products, J. Chromatogr. A 2020, 1609, 460505.
- Fougère, L. ; Rhino, B. ; Elfakir, C. ; Destandau, E.
Comparison of the flavonoid profiles of corn silks to select efficient varieties as trap plants for *Helicoverpa zea*, J. Agric. Food Chem. 2020, 68, 5356-5364.
- Ibrahim, N. ; Bonnet, P. ; Brion, J.-D. ; Peyrat, J.-F. ; Brignon, J. ; Levaique, H. ; Josselin, B. ; Robert, T. ; Colas, P. ; Bach, S. ; Messaoudi, S. ; Alami, M. ; Hamze
Identification of a new series of flavopiridol-like structures as kinase inhibitors with high cytotoxic potency, Eur. J. Med. Chem. 2020, 199, 112355.
- Lefebvre, T. ; Talbi, A. ; Atwi-Ghaddar, S. ; Destandau, E. ; Lesellier, E.
Development of an analytical method for chlorophyll pigments separation by reverse-phase supercritical fluid chromatography, J. Chromatogr. A 2020, 1612, 460643.
- Lefebvre, T. ; Destandau, E. ; Lesellier, E.
Evaluation of the extraction and stability of chlorophyll-rich extracts by supercritical fluid chromatography, Anal. Bioanal. Chem. 2020, 412, 7263–7273.
- Lefebvre, T. ; Destandau, E. ; West, C. ; Lesellier, E.
Supercritical Fluid Chromatography development of a predictive analytical tool to selectively extract bioactive compounds by supercritical fluid extraction and pressurised liquid extraction, J. Chromatogr. A 2020, 1632, 461582.
- Messaili, S. ; Colas, C. ; Fougère, L. ; Destandau, E.
Combination of molecular network and centrifugal partition chromatography fractionation for targeting and identify *Artemisia annua* L. antioxidant compounds, J. Chromatogr. A 2020, 1615, 460785.
- Molineau, J. ; Meunier, M. ; Noireau, A. ; Fougère, L. ; Petit, A.-M. ; West, C.
Analysis of flavonoids with unified chromatography-electrospray ionization mass spectrometry-method development and application to compounds of pharmaceutical and cosmetic interest, Anal. Bioanal. Chem. 2020, 412, 6595–6609.
- Montaut, S. ; Read, S. ; Blažević, I. ; Nuzillard, J.-M. ; Roje, M. ; Harakat, D. ; Rollin, P.
Investigation of the glucosinolates in *Hesperis matronalis* L. and *Hesperis laciniata* All.: Unveiling 4'-O-β-D-apiofuranosylglucomatronalin, Carbohydr. Res. 2020, 488, 107898.
- Montaut, S. ; Read, S. ; Marquis, F. ; Bizard, L. ; Rollin, P.
Glucosinolates from wild and cultivated *Brassicales* indigenous to French Polynesia, Nat. Prod. Res. 2020, 34, 2847-2851.

- Mussard, E. ; Jousselin, S. ; Cesaro, A. ; Legrain, B. ; Lespessailles, E. ; Esteve, E. ; Berteina-Raboin, S. ; Toumi, H.

***Andrographis paniculata* and its bioactive diterpenoids against inflammation and oxidative stress in keratinocytes**, *Antioxidants* 2020, 9, 530.

- Mussard, E. ; Jousselin, S. ; Cesaro, A. ; Legrain, B. ; Lespessailles, E. ; Esteve, E. ; Berteina-Raboin, S. ; Toumi, H.

***Andrographis paniculata* and its bioactive diterpenoids protect dermal fibroblasts against inflammation and oxidative stress**, *Antioxidants* 2020, 9, 432.

- Raimbault, A. ; Ma, C.M.A. ; Ferri, M. ; Bäuer, S. ; Bonnet, P. ; Bourg, S. ; Lämmerhofer, M. West, C.

***Cinchona*-based zwitterionic stationary phases: Exploring retention and enantioseparation mechanisms in supercritical fluid chromatography with a fragmentation approach**, *J. Chromatogr. A* 2020, 1612, 460689.

THÈSES

- Le, T. N..
Chaimbault, P. [R] ; Daniellou, R. [P] ; Da Silva, D. ; Darrouzet, E. ; Maunit, B. ; Pujos-Guillot, E. ; Treilhou, M. [R]

Le frelon asiatique (*Vespa velutina nigrithorax*) : Stratégie d'études sur l'identification de nouvelles molécules actives pour la dermacosmétique.

13 mars 2020 - Orléans.

- Hervin, V.
Agrofoglio, L. A. ; Gravier-Pelletier, C. [R] ; Pochet, S. [P] ; Roy, V. ; Sol, V. [R]

Développement d'une approche protéo-chimométrique tridimensionnelle pour l'identification d'inhibiteurs de protéines kinases.

25 septembre 2020 - Orléans.

- Messaili, S.
Beniddir, M. [R] ; Bertrand, C. [R] ; Destandeu, E. ; Grovel, O. [P] ; Hubert, J. ; Michel T.

Criblage de molécules naturelles d'intérêt cosmétique par combinaison d'outils analytiques, bioinformatiques et métabolomiques.

20 novembre 2020 - Orléans.

- Lefbvre, T.
Boudesocque-Delaye, L. ; Chemat, F. [R] ; Destandeu, E. ; Lesellier, E. ; Subra-Paternault, P. [R][P] ; Toribio A.

Production d'extraits non colorés de plantes enrichis en composés bioactifs. Investigation des techniques d'extraction modernes (US, MO, SFE, PLE).

27 novembre 2020 - Orléans.

- Laurent, M.
Aucagne, V. [P] ; Bazureau, P. [R] ; Bostyn, S. ; Buron, F. ; Gomez, C. ; Guillarme, S. [R] ; Routier, S.

Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles fusionnés à motif quinuclidine.

14 décembre 2020 - Orléans.

- Soklou, K. E.

Bouillon, J.-P. [P] ; Massaoudi, S. [R] ; Plé, K. ; Roussi, F. [R] ; Routier, S

Synthèse d'hétérocycles par hydroaminations et hydroalkoxylations d'alcynes catalysées par l'or (I) – Méthodologie et application au développement de fragments spirocycliques pour la chimie médicinale.

16 décembre 2020 - Orléans.

THÈSES EN CO-TUTELLE

- El Abbouchi, A.

Akssira, M. [R] [P] ; El Kazzouli, S. ; Guillaumet, G. ; Lebegue, N. [R] ; Radi, S. ; Suzenet F.

Synthèse et évaluation in vitro de nouveaux dérivés de l'acide éthacrynique comme agents anticancéreux.

9 juillet 2020 – Fès (Maroc).

- Ejjoumany, A.

Akssira, M. ; Benhida, R. [R] ; Buron, F. ; El Hakmaoui, A. ; Rakib, E. M. [R] ; Routier, S. ; Safi, M. [P] ; Yous, S.

Design et fonctionnalisation d'hétérocycles originaux de type bicycliques [5-5] et tricycliques [6-5-6] à visée thérapeutique potentielle.

24 septembre 2020 – Mohammedia (Maroc).

- Jouad, K.

Akssira, M. ; Durand, P. [P] ; El Hadrami, E. M. [R] ; El Kazzouli, S. ; Peng, L. [R] ; Petoud, S. ; Suzenet, F. ; Taourirte, M.

Développement de dendrimères PAMAMs à basse de fluorophores organiques pour l'imagerie optique dans le proche infrarouge.

21 octobre 2020 - Orléans.

- Gambouz, K.

Akssira, M. ; El Brahmî, N. [R] ; El Hakmaoui, A. [R] ; El Kazzouli, S. ; Khouili, M. [R] ; Khoumri, E. M. [P] ; Guillaumet, G. ; Safi, M.

C-H activation des 1H-indazoles et réarrangement inhabituel des dérivés imidazoliques.

02 novembre 2020 – Mohammedia (Maroc).

HDR

- Nicolas, C.

Blériot, Y. [R] ; Gillaizeau, I. ; Lubin-Germain, N. ; Norsikian, S. [R] ; Pannecoucke, X. [P] ; Prestat, G. [R]

10 décembre 2020 - Orléans.

**Institut de chimie Organique et Analytique (ICOA)
UMR7311 CNRS-Université d'Orléans**

Directeur Pr. Sylvain Routier

Membres AFERP : E. Destandau (Pr), L. Fougère (IE), E. Lesellier (MCU-HDR), P-E Campos
(MCU)

Contact : Emilie.destandau@univ-orleans.fr

Les axes de recherche développés au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) sont orientés vers la conception, la synthèse et l'analyse de molécules susceptibles de présenter une activité dans le domaine des sciences du vivant.

Ces activités de recherches s'inscrivent majoritairement dans 3 axes : (i) Innovation thérapeutique et Diagnostique, (ii) Diversité moléculaire et (iii) Bioactifs et Cosmétique

Composition en 2021:

34 enseignants chercheurs (27 Enseignants chercheurs, 4 chercheurs (4 CR CNRS), 3 Enseignants chercheurs émérites); 21 (BIATSS et IT), une cinquantaine de Doctorants, CDD Post-Doc répartis en 5 équipes de recherche

Les 5 Équipes de Recherche :

➤ **Bioinformatique Structurale et Chémoinformatique** : Bonnet Pascal (Pr-Resp), Aci-Sèche Samia (CR), West Caroline (Pr), Stéphane Bourg (IR)

Thématiques de recherche :

- **Recherche de molécules bioactives, Drug Design** : Relations structures moléculaires / activités biologiques / voies de signalisation / « omics », Criblage virtuel (Docking) et dynamique moléculaire, Prédiction polypharmacologique et toxicité, Nouvelles approches basées sur les fragments
- **Développement de nouvelles méthodes de bioinformatique structurale** : Relations Structure / Fonction / Flexibilité des protéines, Prédiction de la résistance aux molécules bioactives
- **Gestion de chimiothèques pour le criblage** : Gestion de la diversité chimique, Analyse de chimiothèques, Développement d'outils informatiques (Screening Assistant, DRCS), Création de librairies moléculaires
- **Etudes des relations structure-propriétés en chimie analytique** : Relations quantitatives structure-rétention chromatographique

- **GlycoBio&Chimie** Tatibouët Arnaud (Pr-Resp), Caille Julien (MCU), Daniellou Richard (Pr), Galiene Estelle (MCU-HDR), Lafite Pierre (MCU-HDR), Lopin Chrystel (Pr), Martin Olivier (Pr-Em), Mekhalfi Malika (MCU), Rollin Patrick (Pr-Em), Schuler Marie (MCU)

Thématiques de recherche :

- **Chimie de synthèse** : Chimie des glycosides: fragments de glycosaminoglycanes (GAGs), Chimie des glycomimétiques : iminosucres, thiosucres, Méthodologies - diversité moléculaire en chimie des glucides, Synthèse de sondes - analogues de substrats – inhibiteurs
- **Enzymologie moléculaire** : Glycosidases, Glycosyltransferases (GalfT) d'intérêt thérapeutique, Synthèses chimioenzymatiques de O, S, C-glycosides

- **Hétérocycles, Nucléosides et Agents d'Imagerie** : Agrofoglio Luigi (Pr-Resp), Buron Frédéric (MCU-HDR), Favetta Patrick (MCU), Guillaumet Gérald (Pr-Em), Hiebel Marie-Aude (MCU), Plé Karen (CR-HDR), Routier Sylvain (PR), Roy Vincent (MCU-HDR), Suzenet Franck (Pr)

Thématiques de recherche :

- **Recherche par cibles thérapeutiques** :
 - Diabète de type 2 – Obésité : Conception, synthèse et évaluation de ligands PPAR d, g et a/g
 - Maladies du système nerveux central, dépression, Alzheimer : Recherche de ligands mélatoninergiques et sérotoninergiques, Inhibiteurs de l'agrégation de la protéine TAU
 - Cancer : Inhibiteurs de kinases, de topoisomérases, intercalants
 - Douleur – Nociception
- **Recherche sur la base de produits naturels** : Valorisation des produits de la mer (Canceropôle Grand-Ouest), Extraction, synthèse, hémisynthèse, pharmacomodulation
- **Imagerie** : Sondes PET, fluorescentes, IRM, optique, sondes bimodales
- **Nucléosides modifiés : antiviraux, anti-tumoraux, bactéricides**
 - Cibles : VIH – VHC – Variole - Cancer**
 - Synthèse et Vectorisation, Méthodologies de synthèse innovantes en chimie des nucléosides, Synthèse dirigée par les cibles enzymatiques (*i.a.* nucléoside kinases), Approches pro-nucléotides, nanovecteurs à empreintes moléculaires (MIP)
- **Bioanalyse** : MIPs comme outils diagnostic, Dosages ultra-sensibles pour la détection de métabolites d'antiviraux et de biomarqueurs - cancers, affections métaboliques

➤ **Méthodologies, Chimie Hétérocyclique, Chimie Verte** : Gillaizeau Isabelle (Pr-Resp), Berteina-Raboin Sabine (Pr), Bouyssou Pascal (MCU), Nicolas Cyril (CR)

Thématiques de recherche

- **Recherche par diversité moléculaire**
Méthodologies de synthèse innovantes en série hétérocyclique
- **Chimie Verte, hémisynthèse de produits naturels**

➤ **Stratégie Analytiques, Affinité et Bioactifs** : Nehmé Reine (Pr, Resp), Chartier Agnès (CR), Claude Bérengère (CMU), Campos Pierre-Eric (MCU), Da Silva David (MCU), Destandau Emilie (Pr), Favetta-Dufresne Christelle (MCU), Lesellier Eric (MCU-HDR), Nasreddine Rouba (MCU), West Caroline (Pr)

Thématiques de recherche : Développement de méthodes d'extraction, séparation et détection de molécules bioactives

- **De la Plante à l'extrait Bioactif** : Eco-extraction & extraction sélective, Profils chromatographiques, Fractionnement bio-guidé, Imprégnation d'ingrédients
- **Bioanalyse** : Analyse d'ingrédients pharmaceutiques, Dosage dans des échantillons biologiques
- **Interactions et modélisation** : Phases stationnaires, Cinétique enzymatique, Affinité cible/ligand, Chimiométrie & systèmes séparatifs
- **Ecologie chimique** : Dialogue moléculaire

Plateformes technologiques : Service d'analyse Spectrométrie de masse, HRMS, RMN
Plateforme de synthèse
Service de modélisation
Techniques biochimiques
Chimiothèque

Enseignement

Cours, TD et Travaux Pratiques de **Chimie de Synthèse Organique et de Chimie Analytique** en Licences de Chimie et Licence de Biologie-Biochimie, en Master Chimie Moléculaire parcours Chimie de Synthèse, Stratégie et Qualité en chimie Analytique et Bioactifs et Cosmétique et à l'IUT d'Orléans

Descriptifs des modules

Pratique de la synthèse Organique
Hémisynthèse et produits naturels
Biomolécules peptides nucléosides
Glycochimie, chimie hétérocycliques
Biochimie, Réactions enzymatiques

Méthodes séparatives HPTLC, HPLC, GC, SFC, EC, CPC
Couplages avec la spectrométrie de masse
Méthodes spectroscopiques RMN, MS
Techniques d'extraction de composés volatils et non volatils

Modélisation moléculaire
Traitement de données
Drug design

Production scientifique

Publications (rang A) : 71 - Publications (rang B) : 3 - Chapitres/Livres : 8 - vulgarisation : 2
33 communications orales et 35 communications par affiche dans des congrès nationaux et internationaux
Thèses : 6 dont 1 en cotutelle

Quelques Publications

- Buche, G. ; Colas, C. ; Fougère, L. ; Giordanengo, T. ; Destandau, E.
Untargeted UHPLC-Q-TOF-HRMS based determination of discriminating compounds for oak species *Quercus robur* L. and *Quercus petraea* Liebl. identification, *Phytochem. Anal.* 2021, 32, 660-671.
- Buche, G. ; Fougère, L. ; Giordanengo, T. ; Destandau, E.
Oak species *Quercus robur* L. and *Quercus petraea* Liebl. identification based on UHPLC-HRMS/MS molecular networks, *Metabolites* 2021, 11, 684.
- Campos, J. F. ; Ferreira, V. ; Berteina-Raboin, S.
Eucalyptol: A bio-based solvent for the synthesis of O,S,N-heterocycles. Application to Hiyama coupling, cyanation, and multicomponent reactions, *Catalysts* 2021, 11, 222.
- Dulović, A. ; Burčul, F. ; Čikeš-Čulić, V. ; Ruščić, M. ; Brzović, P. ; Montaut, S. ; Rollin, P. ; Blažević, I.
***Lepidium graminifolium* L.: glucosinolate profile and antiproliferative potential of volatile isolates**, *Molecules* 2021, 26, 5183.
- Faci, M. ; Douzane, M. ; Hedjal, M. ; Daas, M.S. ; Fougère, L. ; Lesellier, E.
Changes in secoiridoids content and chemical characteristics of cultivated and wild Algerian olive oil, in term of fruit maturation, *PLoS ONE* 2021, 16, e0260182.
- Gros, Q. ; Duval, J. ; West, C. ; Lesellier, E.
On-line supercritical fluid extraction-supercritical fluid chromatography (SFE-SFC) at a glance: a coupling story, *Trends in Anal. Chem.* 2021, 144, 116433.
- Lebrun, M. ; Miard, F. ; Bucci, A. ; Fougère, L. ; Nandillon, R. ; Naclerio, G. ; Scippa, G.S. ; Destandau, E. ; Morabito, D. ; Bougerie, S.

The rhizosphere of *Salix viminalis* plants after a phytostabilization process assisted by biochar, compost, and iron grit: chemical and (micro)-biological analyses, Environ. Sci. Pollut. Res. 2021, 1-16.

- Lefebvre, T. ; Destandau, E. ; Lesellier, E.

Sequential extraction of carsonic acid, rosmarinic acid and pigments (carotenoids and chlorophylls) from *Rosemary* by online supercritical fluid extraction-supercritical fluid chromatography, J. Chromatogr. A 2021, 1639, 461709.

- Lefebvre, T. ; Destandau, E. ; Lesellier, E.

Selective extraction of bioactive compounds from plants using recent extraction techniques: A review, J. Chromatogr. A 2021, 1635, 461770.

- Lemaitre-Guillier, C. ; Dufresne, C. ; Chartier, A. ; Cluzet, S. ; Valls, J. ; Jacquens, L. ; Douillet, A. ; Aveline, N. ; Adrian, M. ; Daire, X.

VOCs are relevant biomarkers of elicitor-induced defences in grapevine, Molecules 2021, 26, 4258.

- Lesellier, E. ; Lefebvre, T. ; Destandau, E.

Recent developments for the analysis and the extraction of bioactive compounds from *Rosmarinus officinalis* and medicinal plants of the *Lamiaceae* family, Trends in Anal. Chem. 2021, 135, 116158.

- Messaili, S. ; Qu, Y. ; Fougère, L. ; Colas, C. ; Desneux, N. ; Lavoit, A.-V. ; Destandau, E. ; Michel, T.

Untargeted metabolomic and molecular network approaches to reveal tomato root secondary metabolites, Phytochem. Anal. 2021, 32, 672-684.

- Montaut, S. ; Read, S. ; Blažević, I. ; Nuzillard, J.-M. ; Harakat, D. ; Rollin, P.

Glucosinolates of *Lepidium graminifolium* L. (Brassicaceae) from Croatia, Nat. Prod. Res. 2021, 35, 494-498.

- Pérez-Lozano, M.-L. ; Cesaro, A. ; Mazor, M. ; Esteve, E. ; Berteina-Raboin, S. ; Best, T.M. ; Lespessailles, E. ; Toumi, H.

Emerging natural-product-based treatments for the management of osteoarthritis, Antioxidants 2021, 10, 265.

LIVRE(S) ET CHAPITRE(S) DE LIVRE

- Villedieu-Percheron, E. ; Ferreire, V. ; Campos, J.F. ; Destandau, E. ; Pichon, C. ; Berteina-Raboin, S.

Quantitative determination of andrographolide and related compounds in *andrographis paniculata* extracts and biological evaluation of their anti-inflammatory activity, Book chapter of The benefits of plant extracts for human health, Ed. Charlampos Proetos printed edition of the special issue published in foods, 2021, 129-140

- West, C.

Optimization strategies in packed column supercritical fluid chromatography (SFC), Performance optimization in HPLC: Concepts and Strategies, John Wiley & Sons, Ltd, S. Kromidas (E.) 2021

THÈSES

- Abuduaini, T.

Agrofroglio, L. A. ; Brand, D. ; Lubin-Germain, N. [R] ; Sol, V. [R] ; Xie, J. [P]

Génération de nouveaux acyclonucleosides phosphoantes oléfiniques et de 1-C-arylglycosides.

11 mars 2021 - Orléans.

- Gutierrez, V.

Gros P. [R] ; Hiebel M.-A. ; Inack Ngis S. ; Perrio S. [R] ; Specht A. [P] ; Suzenet F

Synthèse de fluorophores organiques dérivés des triazapentalènes : étude de leurs propriétés spectroscopiques pour une éventuelle application en conversion d'énergie.

15 mars 2021 - Orléans.

- Al Hamoui Dit Banni, G.

Clarot, I. [P] [R] ; Hamacek, J. ; Nehmé, R. ; Perrin, C. [R] ; Roy, V. ; Sebban, J.

Suivi de l'activité enzymatique et de sa modulation par CE : application à l'étude des lipases et nucléosides kinases.

25 mai 2021 - Orléans.

- Peyrat, G.

Aci-Sèche, S. ; Bonnet, P. ; Bureau, R. [R] ; Chaloin, L. [R] ; Denevault, C. ; Ruchaud, S. [P]

Conception d'inhibiteurs de protéines kinases à partir de méthodes in silico basées sur les fragments.

26 novembre 2021 - Orléans.

- Pescheteau, C.

Buron, F. ; Demange, L. [P] ; Rochais, C [R] ; Routier, S. ; Ruchaud, S. ; Thiéry V. [R]

Conception et synthèse d'inhibiteurs duaux de DYRK1A et CLK1, kinases impliquées dans la maladie d'Alzheimer.

09 décembre 2021 - Orléans.

- Garros, L.

Gontier, E. [R] ; Rivière, C. [R] ; Lautrain-Mattar, D. ; Breton, C. ; Destandau, E. [P] ; Hano, C. ;

Da Silva, D. ; Maunit, B.

Impact de conduites culturelles innovantes sur la production de métabolites actifs pour la cosmétique.

15 décembre 2021 - Orléans.

THÈSES EN CO-TUTELLE

- Sava, A.

Buron, F. ; Demange, L. [P] [R] ; Limban, C. ; Oniga, O. [R] ; Profire, L. ; Routier, S.

La conception, la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux agents anti-inflammatoires.

22 octobre 2021 – Iasi (Roumanie).

PARIS

**Université Paris Cité – Faculté de Santé – Faculté de Pharmacie
4 Avenue de l’Observatoire - 75006 PARIS**

<p>Equipe PNAS - Produits Naturels Analyse et Synthèse – UMR CNRS CITCOM N°8038 Directeur de l’équipe : Pr Philippe BELMONT (PU) Directeur de l’UMR : Pr Nicolas LEULLIOT</p>	<p>Unité Pédagogique Pharmacognosie – Biologie végétale. Responsable de l’Unité Pédagogique : Dr Sabrina BOUTEFNOUCHET (MCF)</p>
* = Membres AFERP	
<p>Axe 1 – Produits Naturels : Valorisation, Analyse et standardisation : Xavier Cachet* PU Thi Hanh Dufat* MCF Annabelle Dugay MCF Martine Largeton DR2, CNRS Sylvie Michel* PU Emérite Judith Nzoughe-Kouassi* MCF Thomas Gaslonde * IATSS Bouzidi Chouaha* IATSS</p> <p>Axe 2 - Produits Naturels : Phytochimie. Sabrina Boutefnouchet* MCF Raphael Grougnet* MCF, HDR Marina Kritsanida* MCF, HDR Raimundo Goncalves ATER Julia Fernandes ATER</p> <p>Axe 3 - Produits Naturels : Hémisynthèse, méthodes et scale-up. Claire Cuyamendous* MCF Brigitte Deguin* PU Marie-Christine Lallemand* PU Anne Neudorffer MCF</p> <p>Axe 4 - Produits Naturels : Synthèse Méthodologie. Janick Ardisson PU Emérite Philippe Belmont PU Etienne Brachet MCF, HDR Luc Demange PU Diana Lamaa MCF Marie-Isabelle-Lannou CR1, CNRS, HDR Joëlle Perard-Viret CR1, CNRS, HDR Geoffroy Sorin MCF, HDR Florence Souquet MCF</p>	<p>Professeurs Xavier Cachet* PU Brigitte Deguin* PU Marie-Christine Lallemand* PU Sylvie Michel* PU Emérite</p> <p>Maîtres de conférences : Sabrina Boutefnouchet* MCF Claire Cuyamendous* MCF Thi Hanh Dufat* MCF Raphael Grougnet* MCF, HDR Marina Kritsanida* MCF, HDR Florence Chapeland-Leclerc* MCF, HDR Gwenael Ruprich-Robert* MCF, HDR</p> <p>ATER Raimundo Goncalves ATER Julia Fernandes ATER</p>

THÈMES DE RECHERCHE :

L'expertise scientifique de l'équipe PNAS - Produits Naturels Analyse et Synthèse – est la connaissance des produits naturels : l'extraction, l'isolement, la détermination structurale, l'hémisynthèse et la synthèse totale dans le but de valoriser le modèle naturel afin d'obtenir de nouveaux composés actifs principalement comme anticancéreux, antiparasitaires et anti-infectieux.

Axe 1 – Produits Naturels : Valorisation, Analyse et standardisation

Cet axe se focalise sur l'analyse de mélanges complexes à travers les empreintes chimiques "fingerprints" d'extraits végétaux dans un but de caractérisation chimique, botanique ou bien de standardisation dans une démarche de contrôle qualité, ou encore métabolomique. Une des approches développées est l'identification d'échantillons impliqués dans des intoxications, en étroite collaboration avec les centres anti-poisons (Paris, Guyane, Antilles françaises), à titre d'exemple nous pouvons signaler des préparations à base de *Tinospora crispa* (Menispermaceae) impliquées dans des hépatites fulminantes, ou encore, l'étude du remède traditionnel "Chiniy-Trèf", contenant des acides aristolochiques néphrotoxiques (en collaboration avec l'ARS Martinique).

Une thématique « microalgues (Nostoc) » a été récemment introduite. L'étude de l'influence des divers facteurs abiotiques sur la culture de Nostoc pour la production d'un anticancéreux : la cryptophycine 1, a été réalisée dans le cadre d'une thèse européenne (SE2B : Solar Energy to Biomass –Optimisation of light energy conversion in plants and microalgae), Horizon 2020, Marie Skłodowska-Curie (grant agreement No 675006). Cette thématique est poursuivie dans le cadre d'une ANR.

Dans le cadre d'un projet interdisciplinaire financé par l'IdEx Emergence en recherche (2020-2022) il est prévu de mieux comprendre les voies de biosynthèse des annularines et leur régulation chez le champignon filamenteux modèle *Podospora anserina*. Nos objectifs sont (1) d'identifier et d'isoler les annularines chez *P. anserina* par la mise au point de procédures analytiques fiables; (2) d'identifier le(s) clusters(s) impliqué(s) dans la synthèse des annularines chez *P. anserina* et de caractériser les phénotypes des mutants de délétion et de surexpression que nous construirons, afin de mieux comprendre le rôle des annularines dans la physiologie du champignon ; (3) d'élucider la voie de biosynthèse des annularines, en réalisant des empreintes moléculaires basées sur des réseaux moléculaires. En santé humaine, ce projet peut permettre d'identifier de nouveaux produits naturels bioactifs potentiellement prometteurs pour des applications pharmaceutiques. La recherche d'activités biologiques se concentre d'abord sur les aspects anti-infectieux, avec pour objectif de trouver de nouvelles molécules antivirales, antibactériennes ou antifongiques, ce qui constitue un défi majeur en matière de santé publique.

Axe 2 - Produits Naturels : Phytochimie.

Pour la recherche de molécules actives, le choix des plantes est guidé par leur utilisation en médecine traditionnelle dans le respect du protocole de Nagoya, ou basé sur une approche chimiotaxonomique. Nous appliquons des méthodes durables pour l'extraction et la purification (extraction sous pression, chromatographie de partage centrifuge-CPC) Ces recherches s'inscrivent dans le cadre de projets collaboratifs avec diverses universités partenaires (Brésil, Chili, Argentine, Algérie, Tunisie, Maroc, Cameroun ...), parfois à travers des programmes européens (OLITEC, CHEMBIOFIGHT, EXANDAS...). L'étude de plantes utilisées en médecine traditionnelle a pour objectif principal d'identifier de nouveaux composés bioactifs, à travers

l'élaboration d'une chimiothèque large, composée notamment de polyméthoxyflavones (PMF), de diterpènes ou encore lactones sesquiterpéniques (KSL), lignanes etc... Cet axe a permis notamment de mettre en évidence des propriétés antiplasmodiales dues à la liaison à l'hème de certaines PMF, des propriétés inhibitrices de l'interaction protéine-protéine ARF-Big Sec7, des propriétés antibactériennes par inhibition de la production de facteurs de virulence de *P. aeruginosa*, de propriétés antiinflammatoires ciblant P2X7 etc...

Dans le cadre d'un projet interdisciplinaire financé par l'IdEx Emergence en recherche (2021-2023) et suite à l'identification de la sarmentosine, un nitrile glucoside (NG), dans un extrait de *Bryophyllum pinnatum*, il est prévu 1/de détecter et de quantifier la sarmentosine et ses dérivés dans d'autres espèces du genre *Bryophyllum/Kalanchoe*, et 2/de déchiffrer les séquences génétiques de plusieurs espèces de *Bryophyllum/Kalanchoe*, visant à déterminer les clusters codant pour les enzymes responsables de la biosynthèse des NG en collaboration avec nos collègues du Laboratoire Interdisciplinaire des Energies de Demain - LIED UMR CNRS 8236.

Axe 3 - Produits Naturels : Hémisynthèse, méthodes et scale-up.

Nous continuons à adapter les méthodes durables pour l'extraction et la purification (extraction sous pression, chromatographie de partage centrifuge-CPC) afin d'obtenir des produits purs en grandes quantités pour l'hémisynthèse et en quantité moindre pour la détermination structurale et l'évaluation biologique. Les ressources végétales sélectionnées sont renouvelables et le choix des organes des végétaux est réalisé dans le but de ne pas surexploiter ces ressources naturelles (fruits de *Symphonia globulifera*, iridoïdes des plantes communes ou sauvages). L'approche hémisynthétique est principalement développée à partir de deux séries chimiques de composés : les iridoïdes et les dérivés polyprénylés du phloroglucinol (PPAP pour Polycyclic Polyprenylated Acyl Phloroglucinol).

Axe 4 - Produits Naturels : Synthèse et Méthodologie.

Pas de membres AFERP.

<p style="text-align: center;">PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DES MEMBRES AFERP DE L'ÉQUIPE PNAS ET DE L'UNITÉ PEDAGOGIQUE DE PHARMACOGNOSIE PERIODE 2020-2022</p>
--

Sont incluses les publications des membres AFERP de l'UP non rattachées à l'équipe PNAS (Ruprich-Robert G., Chapeland-Leclerc F.), rattachées au Laboratoire Interdisciplinaire des Energies de Demain - LIED UMR CNRS 8236 - Bâtiment Lamarck B - Faculté des Sciences - Université Paris Cité

ANNEE 2022

- Da Silva Almeida J.R.G., **Grougnet R.**, Quintans Junior L.J., Chevalier S., Feuilloley M., Robert T., Bach S., de Oliveira Junior R.G., Thiéry V., Bazureau J.-P., Mongin F., **Kritsanida M.**, Sol V., de Oliveira Costa V.C., Bourgougnon N., Marchand P., Picot L. The Franco-Brazilian Network On Natural Products (FB2NP): A New Network Promoting Cooperation And Exchanges In Natural Products Research. Letter to the Editor. Quimica Nova 2022, <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170847>

- Elloumi W, Maalej A, Ortiz S, **Michel S**, Chamkha M, **Boutefnouchet S**, Sayadi S. *Pistacia lentiscus* L. Distilled Leaves as a Potential Cosmeceutical Ingredient: Phytochemical Characterization, Transdermal Diffusion, and Anti-Elastase and Anti-Tyrosinase Activities.

Molecules. 2022, 27; 27, 3, 855. doi: 10.3390/molecules27030855. PMID: 35164116; PMCID: PMC8838631.

- Elloumi W, Mahmoudi A, Ortiz S, **Boutefnouchet S**, Chamkha M, Sayadi S, Wound healing potential of quercetin-3-O-rhamnoside and myricetin-3-O-rhamnoside isolated from Pistacia lentiscus distilled leaves in rats model, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 2022, 112574,, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112574>.

- Keita A., Franetich JF, Carraz M., Valentin L., Bordessoules M., Baron L., Bigeard P., Dupuy F, Geay V., Tefit M., Sarrasin V, **Michel S.**, Lavazec C, Houzé S, Mazier D., Soulard V, **Porée FH**, Duval R., Potent Antiplasmodial Derivatives of Dextromethorphan Reveal the *Ent*-Morphinan Pharmacophore of Tazopsine-Type Alkaloids , *Pharmaceutics* 2022, 14(2):372. doi: 10.3390/pharmaceutics14020372.

- M. C. Tenuta, **B. Deguin**, M. R. Lorizzo, **C. Cuyamendous**, M. Bonesi, V. Sicari, L. Trabalzini, A.-L. Mitaine-Offer, J. Xiao, R. Tundis An overview of traditional uses, phytochemical compositions and biological activities of edible fruits of European and Asian Cornus species., *Foods*, 2022, 11, 1240-1273. DOI : 10.3390/foods11091240.

- Shen L., Roullier C., Porée F.-H., **Gaslonde T.**, Riffault-Valois L., Grovel O., **Ruprich-Robert G.**, **Chapeland-Leclerc F.**, Complementary strategies to unlock biosynthesis gene clusters encoding secondary metabolites in the filamentous fungus *Podospira anserina*. *Microbiol. Spectrum* (IF=7,2). Spectrum00724-22.

- Ledoux C., **Chapeland-Leclerc F.**, **Ruprich-Robert G.**, Bobée C., Lalanne C., Herbert E. and David P. Prediction and experimental evidence of the optimisation of the angular branching process in the thallus growth of *Podospira anserina*. *Sci Rep.* (IF=4,1). ID 01d5a8dd-73b7-4a9f-97d1-f8817b097307.

- Shen L., **Chapeland-Leclerc F.**, **Ruprich-Robert G.**, Chena Q., Chena S., Adnana M., Wangd J., Liua G. and Xie N. (2022). Involvement of VIVID in white light-responsive pigmentation, sexual development and sterigmatocystin biosynthesis in the filamentous fungus *Podospira anserina*. *Environ Microbiol.* Early view, online. (IF=5,5).

- Shen L., **Gaslonde T.**, Roullier C., Wang H., Bodin J., Porée F.-H., **Ruprich-Robert G.**, **Chapeland-Leclerc F.** Functional characterization of the GATA-type transcription factor PaNsdD in the filamentous fungus *Podospira anserina* and its interplay with the sterigmatocystin pathway. *Appl Environ Microbiol.* 2022, 88:e0237821. (IF=4,8).

- Hallaj-Nezhadi S., Hamdipour R., Shahrivirani M., Zare tin R., **Chapeland-leclerc F.**, **Ruprich-Robert G.**, Esnaashari S., Far B. E. and Dilmaghani A., Antimicrobial activity of *Bacillus* sp. isolated strains of wild honey. *BMC Complement Med Ther.*, 2022, 22: 78. (IF=3,5).

- Arshad R., Saccon F., Bag P., Biswas A., Calvaruso C, Bhatti A.F, Grebe S, Mascoli V, Mahbub M, Muzzopappa F., **Polyzois A.**, Schiphorst C., Sorrentino M., Streckaité S., van Amerongen H, Aro E-M, Bassi R, Boekema E J, Croce R, Dekker J, van Grondelle R, Jansson S, Kirilovsky D, Kouril R., **Michel S**, Mullineaux C W, Panzarova K, Robert B, Ruban A, van Stokkum I., Wientjes E and Claudia Büchel, A kaleidoscope of photosynthetic antenna proteins and their emerging roles, *Plant Physiology*, 2022: 00: 1–16, doi.org/10.1093/plphys/kiac175 (IF 8,34)

ANNEE 2021

Tundis R, Tenuta MC, Loizzo MR, Bonesi M, Finetti F, Trabalzini L, **Deguin B.** Vaccinium Species (Ericaceae): From Chemical Composition to Bio-Functional Activities. *Applied Sciences*. 2021; 11(12):5655. <https://doi.org/10.3390/app11125655>

Amroun D, Hamoudi M, Khenouf S, **Boutefnouchet S**, Harzallah D, Amrane M, Dahamna S. In-vivo anti-inflammatory activity and safety assessment of the aqueous extract of Algerian *Erica arborea* L. (Ericaceae) aerial parts. *J Ethnopharmacol*. 2021, 271, 13881. doi:10.1016/j.jep.2021.113881

Sengxeu N, Aon C, **Dufat H**, Boumediene F, Chan S, Ros S, Preux PM, Ratsimbazafy V, Jost J. Availability, affordability, and quality of essential anti-seizure medication in Cambodia. *Epilepsia Open*. 2021 Sep;6(3):548-558. doi: 10.1002/epi4.12514. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34101380; PMCID: PMC8408618.

Pereira C.G., Moraes C.B., Franco C.H., Feltrin C., **Grougnet R.**, Barbosa E.G., Panciera M., Roque D. Correia C., Rodrigues M.J., Custódio L. In Vitro Anti-Trypanosoma cruzi Activity of Halophytes from Southern Portugal Reloaded: A Special Focus on Sea Fennel (*Crithmum maritimum* L.). *Plants* 2021, 10, 2235.

El Yaagoubi M., Mechqoq H., Ortiz S., Cavaleiro C., Lecsö-Bornet M., Pereira C.G., Rodrigues M.J., Custódio L., El Mousadik A., Picot L., **Kritsanida M.**, Msanda F., El Aouad N., **Grougnet R.** Chemical Composition and Biological Screening of the Essential Oils of *Micromeria macrosiphon* and *M. arganietorum* (Lamiaceae). *Chemistry and Biodiversity* 2021, <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100115>.

Fernandes J.M., Termentzi A., Mandova T., Hammad K., Machera K., Magiatis P., **Michel S.**, Zucolotto S.M., **Grougnet R.** Detection, Isolation and ¹H NMR Quantitation of the Nitrile Glycoside Sarmentosin from *Bryophyllum pinnatum* Hydro-Ethanollic Extract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2021, 69, 8081-8089.

Júlia Morais Fernandes, Sergio Ortiz, Raquel Padilha M Tavares, , Tsvetelina Mandova Edilane Rodrigues D Araújo, Anederson Wilbur L Andrad ¹, Sylvie Michel ², Raphaël Grougnet ⁴, Silvana Maria Zucolotto *Bryophyllum pinnatum* markers: CPC isolation, simultaneous quantific, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 193 (2021) 113682

El Yaagoubi M., Ortiz S., Mechqoq H., Cavaleiro C., Lecsö-Bornet M., Rodrigues M.J., Custódio L., El Mousadik A., **Grougnet R.**, El Aouad N., Msanda F., **Kritsanida M.** Chemical composition, antibacterial screening and cytotoxic activity of *Chiliadenus antiatlanticus* (Emb. & Maire) Gómiz (Asteraceae) essential oil. *Chemistry and Biodiversity* 2021, 18, e2100115.

Dantas-Medeiros R., Zanatta A.C., B. de Souza L., Fernandes J.M., Amorim-Carmo B., Torres-Rêgo M., Fernandes-Pedrosa M.F., Vilegas W., Araújo T.A., **Michel S.**, **Grougnet R.**, Chaves G.M., Zucolotto S.M. Antifungal activity of B-type oligomeric procyanidins from *Commiphora leptophloeos* used alone or in combination with fluconazole against *Candida* spp. *Frontiers in Microbiology*, section Antimicrobials, Resistance and Chemotherapy 2021 doi: 10.3389/fmicb.2021.613155.

Menelle P., Quintin J., Cottet K., Fromentin Y., Dupont J., **Lallemand, M.-C.**, Buisson D., Biotransformation of guttiferones, *Symphonia globulifera* metabolites, by *Bipolaris cactivora*, an endophytic fungus isolated from its leaves. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2021, 19. 10.1039/D0OB02443K.

Morais Fernandes J., Ortiz S., Padilha M. Tavares R., Mandova T., Rodrigues D. Araújo E., Andrade A.W.L., **Michel S.**, **Grougnet R.**, Zucolotto S.M. Bryophyllum pinnatum markers: CPC isolation, simultaneous quantification by a validated UPLC-DAD method and biological evaluations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2021, 193, 113682.

T. Xu, **C. Cuyamendous**, S. L. Brown, S. K. Andreassend, H. Cumming, G. B. Evans, P. H. Teesdale-Spittle, J. E. Harvey, Gold(I)-Catalyzed, One-Pot, Oxidative Formation of 2,4-Disubstituted Thiazoles: Application to the Synthesis of a Pateamine-Related Macrodiolide. *Tetrahedron*, 2021, DOI : 10.1016/j.tet.2021.132109.

Hosseini K., Ahangari H., **Chapeland-leclerc F.**, **Ruprich-Robert G.**, Tarhriz V. and Dilmaghani A. (2021). Role of Fungal Infections in Carcinogenesis and Cancer Development: A Literature Review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. doi: 10.34172/apb.2022.076

Camara A., Haddad M., Traore M. S., **Chapeland-Leclerc F.**, **Ruprich-Robert G.**, Fourasté I., Balde M. A., Royo J., Parny M., Batigne P., Salon M., Coste A., Balde A. M. and Aubouy A., Variation in chemical composition and antimalarial activities of two samples of *Terminalia albida* collected from separate sites in Guinea. *BMC Complement Med Ther*. 2021, 21:64.

Bocca, C., Le Paih, V., Chao de la Barca, J. M., **Kouassy Nzoughet, J.**, Amati-Bonneau, P., Blanchet, O., Védie, B., Géromin, D., Simard, G., Procaccio, V., Bonneau, D., Lenaers, G., Orssaud, C., & Reynier, P.. A plasma metabolomic signature of Leber hereditary optic neuropathy showing taurine and nicotinamide deficiencies. *Human molecular genetics*, 2021, 30, 1, 21–29. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab013>

Barkallah, M., **Nzoughet-Kouassi, J.**, Simard, G., Thoulouze, L., Marze, S., Ropers, M. H., & Andriantsitohaina, R., Enhancement of the Anti-Angiogenic Effects of Delphinidin When Encapsulated within Small Extracellular Vesicles. *Nutrients*, 2021, 13, 12, 4378. <https://doi.org/10.3390/nu13124378>

Année 2020

Azuama O.C., Ortiz S., Quirós-Guerrero L., Bouffartigues E., Tortuel D., Maillot O., Feuilloley M., Cornelis P., Lesouhaitier O., **Grougnet R.**, **Boutefnouchet S.**, Wolfender J.-L., Chevalier S., Tahrioui A. Tackling *Pseudomonas aeruginosa* virulence by mulinane-like diterpenoids from *Azorella atacamensis*. *Biomolecules* 2020, 10, 1626.

Araújo-Filho H.G., Pereira E.W.M., Heimfarth L., Souza Monteiro B., Rocha Santos Passos F., Siqueira-Lima P., Gandhi S.R., Viana dos Santos M.R., da Silva Almeida J.R.G., Picot L., **Grougnet R.**, Almeida R.S., Quintans-Júnior L.J., Martins N., Quintans J.S.S. Limonene, a food additive, and its active metabolite perillyl alcohol improve regeneration and attenuate neuropathic pain after peripheral nerve injury: Evidence for IL-1 β , TNF- α , GAP, NGF and ERK involvement. *International Immunopharmacology* 2020, 86, 106766.

Ortiz S., Vásquez-Ocmín P.G., Cojean S., **Bouzi** C., **Michel S.**, Figadère B., **Grougnet R.**, **Boutefnouchet S.**, Maciuk A. Correlation study on methoxylation pattern of flavonoids and their heme-targeted antiplasmodial activity. *Bioorganic Chemistry* 2020, 104, 104243.

Gonçalves de Oliveira-Júnior R., **Grougnet R.**, Bodet P.-E., Bonnet A., Nicolau E., Jebali A., Rumin J., Picot L. Updated pigment composition of *Tisochrysis lutea* and purification of fucoxanthin using centrifugal partition chromatography coupled to flash chromatography for the chemosensitization of melanoma cells. *Algal Research* 2020, 51, 102035.

Gonçalves de Oliveira-Júnior R., Marcoult-Fréville N., Prunier G., Beaugeard L., Beserra de Alencar Filho E., Simões Mourão E.D., **Michel S.**, Quintans-Júnior, L.J., da Silva Almeida J.R.G., **Grougnet R.**, Picot L. Polymethoxyflavones from *Gardenia oudiepe* (Rubiaceae) induce cytoskeleton disruption-mediated apoptosis and sensitize BRAF-mutated melanoma cells to chemotherapy. *Chemico-Biological Interactions* 2020, 325, 109109.

Tahrioui A., Ortiz S., Azuama O.C., Bouffartigues E., Benalia N., Tortuel D., Maillot O., Chemat S., **Kritsanida M.**, Feuilloley M.G.J., Orange N., Michel S., Lesouhaitier O., Cornelis P., **Grougnet R.**, **Boutefnouchet S.**, Chevalier S. Membrane-interactive compounds from *Pistacia lentiscus* L. thwart *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Frontiers in Microbiology*, section Microbial Physiology and Metabolism 2020 doi: 10.3389/fmicb.2020.01068.

De los Angeles Gómez A., Terán Baptista Z.P., Mandova T., Barouti A., **Kritsanida M.**, **Grougnet R.**, Vattuone M.A., Sampietro D.A. Antifungal and antimycotoxigenic metabolites from native plants of northwest Argentina: isolation, identification and potential for control of *Aspergillus* species. *Natural Product Research* 2020, 34, 3299-3302.

Sissoko A., Vásquez-Ocmín P., Maciuk A., Barbieri D., Neveu G., Rondepierre L., **Grougnet R.**, Leproux P., Blaud M., Hammad K., **Michel S.**, Lavazec C., Clain J., Houzé S., Duval R. a chemically stable fluorescent mimic of dihydroartemisinin, artemether, and arteether with conserved bioactivity and specificity shows high pharmacological relevance to the antimalarial drugs. *ACS Infectious Diseases* 2020, 6, 1532-1547.

Apud G.R., Aredes-Fernández P.A., **Kritsanida M.**, **Grougnet R.**, Sampietro D.A. Antifungal activity of Bignoniaceae plants on *Aspergillus carbonarius* and *Aspergillus niger*. *Natural Product Research* 2020, 34, 2656-2659.

Terán Baptista Z.P., de los Angeles Gómez A., **Kritsanida M.**, **Grougnet R.**, Mandova T., Aredes Fernandez P.A., Sampietro D.A. Antibacterial activity of native plants from Northwest Argentina against phytopathogenic bacteria. *Natural Product Research* 2020, 34, 1782-1785.

De la Torre-Tarazona HE, Jiménez R, Bueno P, Camarero S, Román L, Fernández-García JL, Beltrán M, Nothias LF, **Cachet X**, Paolini J, Litaudon M, Alcami J, Bedoya LM. 4-Deoxyphorbol inhibits HIV-1 infection in synergism with antiretroviral drugs and reactivates viral reservoirs through PKC/MEK activation synergizing with vorinostat. *Biochem Pharmacol.* 2020 Jul;177:113937. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113937. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32224142.

Nothias LF, Petras D, Schmid R, Dührkop K, Rainer J, Sarvepalli A, Protsyuk I, Ernst M, Tsugawa H, Fleischauer M, Aicheler F, Aksenov AA, Alka O, Allard PM, Barsch A, **Cachet X**, Caraballo-Rodríguez AM, [...] Alexandrov T, Bandeira N, Wang M, Dorrestein PC. Feature-based molecular networking in the GNPS analysis environment. *Nat Methods.*, 2020 Sep;17(9):905-908. doi: 10.1038/s41592-020-0933-6. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839597; PMCID: PMC7885687.

Duval, R., Cottet, K., Blaud, M., Merckx, A., Houzé, S., Grellier, P., **Lallemand, M. C.**, & Michel, S. (2020). A Photoalkylative Fluorogenic Probe of Guttiferone A for Live Cell Imaging and Proteome Labeling in *Plasmodium falciparum*, *Molecules*. 2020; 25, 21, 5139. doi:10.3390/molecules25215139

POITIERS



Laboratoire Ecologie et Biologie des Interactions, UMR CNRS 7267 Equipe Microorganismes, Hôtes, Environnements

Bat B36/37, PBS/IBMIG
1 Rue Georges Bonnet
TSA 51106
86073 POITIERS Cedex 9
Tél : +33(0)5.49.45.37.00

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

L'UMR CNRS 7267 EBI Ecologie et Biologie des Interactions, créée en 2012 et renouvelée en 2018 et 2022, est constituée de quatre équipes (Ecologie, Evolution, Symbiose (EES), Sucres & Echanges Végétaux-Environnement (SEVE), Microorganismes, Hôtes, Environnements (MHE) et Interactions Hôte Environnement, Santé (IHES)). Cette UMR dirigée par le Pr Jean-Marc Berjeaud, est composée de chercheurs CNRS, d'enseignants-chercheurs intervenant en facultés des sciences et techniques ou médecine-pharmacie, de médecins, de pharmaciens, d'ingénieurs et de scientifiques. Ses objectifs de recherche sont d'analyser et de comprendre les interactions entre espèces hôtes, microorganismes et facteurs du milieu en développant une approche intégrée des molécules à l'organisme jusqu'aux écosystèmes sur différents modèles plantes, arthropodes, microorganismes, Homme... Les travaux de recherche de l'UMR ont pour but d'apporter des réponses aux grandes problématiques liées à la fois au changement climatique global, aux conséquences des activités humaines sur l'environnement et à leurs effets, directs ou indirects, sur la santé environnementale et humaine. Les domaines de compétences de l'UMR sont variés : écologie évolutive, microbiologie, physiologie végétale, biochimie, pharmacognosie... Ce dernier domaine est développé au sein de l'équipe Microorganismes, Hôtes, Environnements (MHE) au travers des travaux menés par le Dr GIRARDOT Marion et le Pr IMBERT Christine.

❖ Composition de l'équipe MHE

- Enseignants Chercheurs

BERJEAUD Jean-Marc (Professeur)

CATEAU Estelle (Maître de conférences/PH)

CREPIN Alexandre (Maître de conférences)

DELAFONT Vincent (Maître de conférences)

GIRARDOT Marion (Maître de conférences) : marion.girardot@univ-poitiers.fr /05 49 45 37 00

HECHARD Yann (Professeur)

IMBERT Christine (Professeur) : christine.imbert@univ-poitiers.fr /05 49 45 43 55

SAMBA LOUAKA Ascel Régis (Maître de conférences)

VERDON Julien (Maître de conférences)

VILLEGGER Romain (Maître de conférences)

- ATER / Post-doctorants

ALAFACI Aurélien

BERNARD Clément

- Doctorants

HAMION Guillaume

HAY Alban

JESSU Amélie

THIROUX Audrey

WEISSE Louis

- Ingénieurs/ Techniciens

AUCHER Willy (Ingénieur de recherche)

CRAPART Stéphanie (Technicienne)

GUYONNET Daniel (Technicien)

SOUIL Christophe (Adjoint technique)

- Secrétariat

BELLIGOT Laurence

CLERCY-MOREL Sylvie

❖ Thématiques de recherche

L'équipe MHE 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 indésirables dans l'eau. Cette équipe étudie particulièrement les microorganismes pathogènes tels que *Legionella pneumophila* et leurs 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 : l'étude des microbiotes, concernant l'Homme, comme le microbiote intestinal ou cutané et concernant certains réseaux d'eau, grâce notamment à des techniques de métagénomique.

- Axe 3 : la compréhension et la maîtrise du développement de levures du type *Candida*, capables de former des biofilms mono- ou pluri-espèces 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.

Plusieurs activités ayant attrait à la pharmacognosie sont alors mises en œuvre :

- l'étude phytochimique bioguidée de plantes (bois de tailles, plantes invasives...) à activités antifongiques et/ou anti-biofilms de *Candida* sp. mono- ou poly-microbiens ainsi que la compréhension des mécanismes d'action des fractions enrichies ou composés isolés actifs.

- l'évaluation et la caractérisation des activités anti-biofilms fongiques d'extraits et composés d'origine naturelle ou hémisynthétique issus de collaborations, comme des extraits et fractions obtenus à partir de spiruline, encapsulés ou non, ou de jus de canneberge (Tours), des extraits ou composés d'origine lichénique ou issus de champignons associés aux lichens (Limoges) ou des dérivés hémisynthétiques du resveratrol (Poitiers).

- la recherche de composés dispersants d'origine naturelle, utilisables en combinaison avec des antifongiques conventionnels

Mots-clefs : étude phytochimique, biofilms, *Candida*, antimicrobiens, métabolites secondaires, substances naturelles, plantes invasives, co-produits de taille

❖ Collaborations (en lien avec la pharmacognosie)

- **Limoges** :

UR 22722 Laboratoire PEREINE, Université de Limoges (Pr L. Mambu, Dr M. Millot et Dr C. Pouget)

- **Tours** :

EA 7502 Synthèse et Isolement de Molécules Bio-Active (SIMBA), Université de Tours François Rabelais (Pr C. Enguehard-Gueiffier, Pr L. Boudesocque-Delaye)

EA 6295 Nanomédicaments et Nanosondes, Université de Tours François Rabelais (Pr E. Munnier)

- **Nantes**:

EA1155 IICiMed Institut de recherche en Santé, Université de Nantes (Pr P. Le Pape, Dr F. Pagniez)

- **Bordeaux**:

Unité de recherche Œnologie, EA 4577, USC 1366 INRA, Axe Molécules d'Intérêt Biologique (MIB) Université de Bordeaux (Dr C. Rouger et Pr P. Waffo Teguo)

- **Poitiers**:

UMR CNRS IC2MP 7285, équipe synthèse organique, Université de Poitiers (Pr J. Guillard)

Direction des espaces verts de la ville de Poitiers (N. Jolibois, S. Collin)

Conservatoire Botanique National Sud-Atlantique (CBNSA) (A. Caillon et R. Bissot)

Agence régionale de la biodiversité Nouvelle-Aquitaine (ARBNA) (A. Ribreau)

Société Novamex (M Jotrau)

- **Amsterdam**:

Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam, Pays Bas (Dr B. Krom)

- **Indonésie**:

Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta (Pr Mustofa, Dr T. Nuriastuti)

❖ Production scientifique (en lien avec la pharmacognosie)

- Publications

- Clément Bernard, Camille Juin, Marine Vitry, Van Thanh Danh Le, Julien Verdon, Anne-Solène Toullec, Christine Imbert, et Marion Girardot. « Can Leaves and Stems of *Rubus idaeus* L. Handle *Candida albicans* Biofilms? » *Pharmaceuticals* 13, 12 (2020): 477. <https://doi.org/10.3390/ph13120477>.

- Virginie Lemoine, Clément Bernard, Charlotte Leman-Loubière, Barbara Clément-Larosière, Marion Girardot, Leslie Boudesocque-Delaye, Emilie Munnier, et Christine Imbert. « Nanovectorized Microalgal Extracts to Fight *Candida albicans* and *Cutibacterium acnes* Biofilms: Impact of Dual-Species Conditions », *Antibiotics* 9(6):279 (2020)

- Marion Girardot, Marion Millot, Guillaume Hamion, Jeanne-Louise Billard, Camille Juin, G M A Ndong Ntoutoume, Vincent Sol, Lengo Mambu, et Christine Imbert. « Lichen Polyphenolic Compounds for the Eradication of *Candida albicans* Biofilms ». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 11 (2021): 698883. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.698883>.

- Communications orales ou affichées

- Effect of the lichen depside Evernic acid on *Candida albicans* biofilm. Guillaume Hamion, Marion Girardot, Lengo Mambu, Christine Imbert, Marion Millot, 2nd Microbiology Day, **2021** (Visioconférence), Flash poster

- Valuation of invasive plants against the bi-species biofilm *Staphylococcus aureus-Candida albicans*. Guillaume Hamion, Willy Aucher, Charles Tardiff, Julie Miranda, Stéphanie Crapart, Clément Bernard, Caroline Rouger, Marion Girardot, Christine Imbert, Congrès annuel conjoint des Sociétés Françaises de Mycologie Médicale et de Parasitologie, **2021**, Lyon; Journée de Microbiologie et d'immunologie Poitevine, **2021**, Poitiers, Communications orales

- Les plantes invasives et leurs champignons endophytes, vers une issue de valorisation contre les biofilms. Guillaume Hamion, Marion Girardot, Christine Imbert, Journées EBI, **2021**, Poitiers, Communication orale

❖ Encadrement scientifique (en lien avec la pharmacognosie)

- **DESRINI Sufi, doctorat**, en cotutelle avec Yogyakarta University, Indonesia. Indonesian medicinal plants and french invasive plants: solutions against biofilms ? (2020-2022)

- **HAMION Guillaume, doctorat**, Les plantes invasives et leurs champignons endophytes, vers une valorisation contre les biofilms ? (2020-2023)

- **MITRO SUKARTO Setiawati, stage doctoral** de 3 mois, Doctorante à Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia. Isolation, antimicrobial and antibiofilm activities of secondary metabolites of Indonesian actinomycetes (2020)

- **BILLARD Jeanne-Louise, Master 2** (Microbiologie et Immunologie, Université de Poitiers). Evaluation et caractérisation de l'activité anti-biofilm de *Candida albicans* de composés d'origines lichénique et fongique (2020)

- **LEZIN Joanna, Master 1** (Biologie, Santé, Sciences du médicament, Université de Poitiers), Evaluation de l'effet anti-biofilm de composés lichéniques (2020)

- **ROBERT DUBIN Alexandra, Master 1** (Biologie, Santé, Sciences du médicament, Université de Poitiers) Evaluation de l'effet anti-biofilm d'extraits de plantes invasives (2020)

- **BETTIO Delphine, Master 1** (Biologie, Santé, Sciences du médicament, Université de Poitiers), Evaluation de l'activité anti-biofilm de composés issus de lichens et de leurs champignons endophytes (2021)

- **GOUT Soraya, Master 1** (Biologie, Santé, Sciences du médicament, Université de Poitiers), Anti-biofilm activities of 3 lichen molecules and 3 synthetic depsides against *Candida albicans*, (2021)

Enseignements de Pharmacognosie/ Botanique/ Mycologie

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

❖ Enseignants en Pharmacognosie/ Botanique/ Mycologie (2020/2021)

Carato Pascal, Pr Chimie thérapeutique, Pharmacognosie (TP) (pascal.carato@univ-poitiers.fr)
Girardot Marion, MCU Biodiversité végétale, Pharmacognosie (CM, ED, TP) (marion.girardot@univ-poitiers.fr)
Guillard Jérôme, Pr Pharmacochimie, Pharmacognosie (TP) (jerome.guillard@univ-poitiers.fr)
Pain Stéphanie, MCU Toxicologie, Mycologie (CM, ED, TP) (stephanie.pain@univ-poitiers.fr)
Rabouan Sylvie, Pr Sciences physico-chimiques, Homéopathie (CM) (sylvie.rabouan@univ-poitiers.fr)
Thoreau Vincent, MCU Biologie cellulaire, Biodiversité végétale (ED) (vincent.thoreau@univ-poitiers.fr)
Wahl Anne, MCU Phytothérapie, Aromathérapie (CM, TP) (anne.wahl@univ-poitiers.fr)

❖ Enseignements de Pharmacognosie/ Botanique/ Mycologie (2020/2021)

	CM(h)	ED(h)	TP(h)	Conf(h)/APP
PACES				
Biodiversité végétale	6			
Les classes de substances naturelles pharmacologiquement actives	4			
DFGSP2				
Voies d'accès aux substances actives médicamenteuses	10,5			
Biodiversité végétale	16,5	3		
DFGSP3				
Enseignements coordonnés (douleur, système cardiovasculaire)	3,5			
Pharmacognosie: les métabolites secondaires	10,5	4,5	10,5	
Homéopathie	6			
DFASP 1				
Enseignements coordonnés (oncologie)	1,5			
Homéopathie à l'officine	6			10
DFASP 2				
Aromathérapie	16,5			
Mycologie	16,5	6		
Phytothérapie	20			
Herborisation et plantes toxiques	10		16	
PH6				
Mycologie et fruits	2		9	9
Reconnaissance de plantes sèches		12		

❖ **Thèses d'exercice soutenues en 2020 et 2021 sous la direction d'enseignants chercheurs en Pharmacognosie/ Botanique/ Mycologie et/ou en lien avec ces disciplines**

2020:

BAILLEUL Mélanie, La médecine traditionnelle, une alternative aux traitements conventionnels contre le paludisme, sous la direction de A. Wahl (2020)

GUICHARD Camille, Plantes responsables de toxicité par contact cutané : mécanismes d'action, prise en charge et enquête auprès de professionnels et amateurs du Poitou-Charentes, sous la direction de M. Girardot (2020)

MAGNIEN Clémentine, Pour une intégration de la phytothérapie locale dans la prise en charge du diabète de type 2 en Guyane, sous la direction de L. Hounkanlin (2020)

ROBREAU Nathan, La cocaïne : étude des cas d'hospitalisations au CHU de Poitiers (2011-2019), sous la direction de S. Pain (2020)

SIKOUK Bessma, L'HPTLC et le contrôle qualité : 3 exemples d'application dans le domaine des extraits végétaux, sous la direction de M. Girardot (2020)

TOULLEC, Anne-Solène, Interactions plantes-médicaments : étude in vitro de l'effet de deux extraits issus de *Passiflora incarnata* et *Salix alba* sur l'activité d'efflux de la glycoprotéine-P entérocytaire, sous la direction de M. Girardot (2020)

2021:

CHAABAN Sarah, Cannabis : actualités et étude du profil des consommations chez des sujets participant à des événements festifs d'après les données de l'observatoire OCTOPUS 2017-2018, sous la direction de M. Istvan et de S. Pain (2021)

DHERBOMEZ Bérenger, Présentation de plantes à essences originaires de Chine, analyses de questionnaires quant à l'utilisation des huiles essentielles par les usagers, sous la direction de D. Hussain (2021)

DUCHE Stéphanie, Cannabis : consommation récréative et applications thérapeutiques, sous la direction de B. Fauconneau (2021)

LERNO Maud, Le chocolat : de l'aliment plaisir aux vertus thérapeutiques, sous la direction de M. Girardot et G. Eliot (2021)

MERCERON Kevin, Intérêts de l'aromathérapie dans la prise en charge des infections bactériennes communautaires, sous la direction de C. Deloffre (2021)

REIMS



Institut de **Chimie Moléculaire de Reims** ; CNRS UMR 7312

Directeur : Jean-Hugues RENAULT

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

Equipe « Chimie des Substances Naturelles »

SFR CAP-Santé, SFR Condorcet (FR CNRS 3417)

UFR Sciences Exactes et Naturelles, BP 1039

51687 Reims Cedex 2

Responsable : NUZILLARD Jean-Marc (jusqu'en octobre 2021) puis

VOUTQUENNE-NAZABADIOKO Laurence

LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE - BOTANIQUE

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

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

I. COMPOSITION DE L'EQUIPE DE RECHERCHE EN 2020-21

ALABDUL MAGID Abdulmagid (MCU)
DUMA-CATOIRE Luminita (CR CNRS, depuis 15-10 2021)
LAMEIRAS Pedro (MCU)
LAVAUD Catherine (PR)
MASSIOT Georges (DREM CNRS)
NUZILLARD Jean-Marc (DR CNRS)
REMY Simon (MCU)
RENAULT Jean-Hugues (PR)
VOUTQUENNE-NAZABADIOKO Laurence (PR)

BERTAUX Benjamin (T)
BORIE Nicolas (AI)
SAYAGH Charlotte (AI)

Doctorants

AKISSI Evariste
BARTHEL Cédric
CANTON Marine
CAUCHIE Gaëla
DARME Pierre
PEDINIELLI François

LEROY Ritchy
MINSAT Laurène
CORDONNIER Julien
OUATTARA Nangouban

Ingénieurs contractuels, post-doctorants

NOVIKOV Gleb
AKISSI Evariste

II. THEMES DE RECHERCHE

L'activité de l'équipe « Chimie des Substances Naturelles » concerne l'exploration de la chimiodiversité et le développement de méthodes chromatographiques et d'analyses de molécules naturelles pour la découverte de nouvelles substances actives. Les ressources naturelles sont sélectionnées selon des critères ethnopharmacologique (plantes Africaine, valorisation de la flore

locale...), bio-économique (algues, valorisation des résidus sylvicoles, agricoles...), chimiotaxonomique ou écologique. L'objectif principal est d'en développer des applications thérapeutiques comme les agents antimicrobiens (antibactériens ou antiparasitaires), cytotoxiques ou inhibiteurs de la Neuraminidase 1 (une sialidase qui régule l'activation ou l'inhibition de nombreux récepteurs membranaires) ou cosmétiques (antioxydant, antityrosinase...). Pour cela, ces ressources naturelles sont profilées pour déterminer leur contenu chimique et le relier à de potentielles activités biologiques. En parallèle, des travaux méthodologiques permettent d'enrichir notre gamme de méthodes expérimentales disponibles dans divers domaines : le fractionnement de mélanges complexes, notamment par chromatographie de partage centrifuge (CPC), l'étude des relations entre paramètres physicochimiques et activités biologiques, et la caractérisation spectroscopique de composés naturels et de synthèse, purs et en mélange, par RMN, et par spectrométrie de masse. Plus récemment, l'équipe a significativement contribué au développement d'un outil de criblage virtuel de docking inverse à très haut débit. Enfin, depuis octobre 2021, l'équipe a également acquis du savoir-faire dans l'étude des interactions moléculaires par RMN et calorimétrie isotherme ainsi que la RMN des biomolécules et la RMN du solide.

1. Etude de la diversité structurale des substances naturelles et de leurs activités biologiques

Les molécules étudiées appartiennent à différentes classes chimiques : saponosides, terpènes, flavonoïdes, anthocyanosides polyphénols, iridoïdes; alcaloïdes, glucosinolates et glycolipides, et sont isolées de différentes familles : Menispermaceae, Sabiaceae, Loganiaceae, Euphorbiaceae, Combretaceae, Asteraceae, Lamiaceae, Fabaceae, Dypsacaceae, Brassicaceae, Salicaceae...

Cette activité de recherche se développe notamment au travers de nombreuses collaborations avec des universités étrangères et l'accueil de stagiaires et chercheurs (Algérie, Côte d'Ivoire, Sénégal, Italie, Canada, Pakistan...).

Les plantes sont sélectionnées sur des critères chimiotaxonomiques ou ethnopharmacologiques. Nous nous intéressons également aux plantes régionales dans le cadre de valorisations non alimentaires de ces végétaux, notamment ceux de la filière bois avec l'étude des écorces, des résidus fruiticoles, vinicoles...

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, ...), de dichroïsme circulaire (ECD), sont également utilisées.

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

Des tests d'activités biologiques sont réalisés au laboratoire : évaluation des propriétés antioxydantes (piégeage des radicaux (DPPH) et hydroxyle, capacité réductrice (CUPRAC)), inhibitrices de la tyrosinase ou de l'élastase.

En collaboration avec des équipes de recherche dont celles de la SFR CAP-Santé et de la SFR Condorcet (FR CNRS 3417) de Reims, sont évaluées également des activités biologiques telles que : cytotoxicité, activation et inhibition d'enzymes, antimicrobienne, antiparasitaire (paludisme, toxoplasmose, néosporose, ...).

Nous nous intéressons aux interactions moléculaires des substances naturelles au sein de mélanges, comme les effets solubilisants et complexants des saponosides vis à vis de métabolites naturels actifs peu hydrosolubles au sein de formulations de phytothérapie. Une méthode originale d'analyse du coefficient de partage (K) par RMN ¹H a été mise au point et permet de déterminer le profil d'évolution de K de métabolites naturels au contact de saponosides.

2. Développement de méthodes séparatives

L'activité de l'équipe se situe principalement à l'interface entre : i) la chimie des substances naturelles et le génie des procédés avec le développement de modes chromatographiques originaux, la modélisation et l'intensification de procédés en chromatographie de partage centrifuge et ii) la chimie des substances naturelles et la chimiométrie avec le développement d'outils de dérégulation de substances naturelles en mélange. Plus précisément, les sujets développés se déclinent dans les axes suivants :

- Aspects méthodologiques en Chromatographie de Partage Centrifuge (mode de développement par déplacement, modélisation, nouveaux systèmes biphasiques de solvants), chromatographie réactive
- Industrialisation de procédés (intensification et changement d'échelle). Les outils développés dans ce cadre, notamment en collaboration avec l'UMR 6144 (GEPEA, Université de Nantes Saint-Nazaire) ont suscité l'intérêt de plusieurs partenaires industriels et sont exploités dans le cadre de la cellule de compétences CPCEng (<http://cpceng.sites.capacites.fr/>).
- Application de la CPC à l'isolement de substances naturelles, (alcaloïdes, glycolipides, glucosinolates, acides organiques, terpènes, flavonoïdes, nucléotides, peptides...)
- Développement de procédés appliquée au domaine des biotechnologies blanches (extraction d'acides organiques) et bleues (fractionnement de micro-algues, projets Interreg ALPO et ANR i-Chem'Algae).

3. Développement de méthodes d'analyses avancées par Résonance Magnétique Nucléaire et spectrométrie de masse

Le développement d'outils de profilage chimique d'extraits naturels impliquant initialement principalement le traitement de données issues de la RMN (méthode « CaraMel » et NatExplore » (<http://nat-explore.com/>)) », s'oriente à présent vers une utilisation combinée des données issues de la spectrométrie de masse et de la RMN afin d'augmenter conjointement le nombre de structures annotées et le niveau de confiance de cette annotation. Ces travaux ont mis en lumière l'importance de la structure des données contenues dans les bases de données de substances naturelles et de leur fiabilité. Des travaux en cours visent à proposer ce type de ressources (bases de données structurales et spectrales) dans une optique FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable). Un article de revue donne un éclairage sur l'intérêt qu'il y a de mettre en œuvre simultanément les outils de la spectroscopie de RMN, de la spectrométrie de masse et des méthodes chémo-informatiques pour accélérer et augmenter la fiabilité de l'analyse structurale des substances naturelles.

La RMN a été utilisée dans l'étude métabolomique d'un mollusque d'eau douce (*Dreissena polymorpha*) utilisée comme sentinelle de pollution. Ce travail a été l'occasion de proposer une modification de la séquence de RMN 2D HSQC permettant de bénéficier simultanément de la sensibilité apportée par une cryosonde et de toute la résolution disponible.

L'analyse par RMN du ¹³C d'échantillons contenant de grandes quantités de solvants non deutériés a bénéficié de la mise au point d'une méthode de présaturation simultanée de résonances multiples. Cette méthode a été mise en œuvre dans l'étude de substances naturelles à visée cosmétique supportées par le glycérol et de molécules de synthèse conditionnées dans le DMSO pour le criblage d'activité biologique.

Les aspects dynamiques de la RMN sont mis à profit pour résoudre un certain nombre de problèmes analytiques :

- L'utilisation de la diffusion de spin révélée par l'effet Overhauser nucléaire pour des petites molécules dissoutes dans des solvants visqueux permet d'accéder aux sous-spectres de substances pures au sein de mélanges, sans séparation physique, sans détérioration notable ni de la résolution ni de la sensibilité, avec une mise en œuvre conventionnelle de l'enregistrement des spectres et avec une possibilité d'explorer le réseau des couplages scalaires pour l'attribution des signaux, la déréplication voire l'analyse structurale. Un article de revue a été publié sur la modulation de l'effet Overhauser par la viscosité du solvant.
- Des spectres enregistrés à des températures différentes et un outil d'analyse des données nous permettent d'étudier la hauteur de la barrière énergétique de rotation autour de liaisons σ encombrées dans des composés synthétiques analogues de substances naturelles.

III. COLLABORATIONS

ET PARTENARIATS INDUSTRIELS

▪ Nationales

- Professeur S. GANGLOFF, docteurs F. REFUVEILLE, F. VELARD - BIOS, URCA, Reims

- Professeurs H. MORJANI, G. SOCKALINGUM - BIOSPECT, URCA, Reims
- Professeur C. de CHAMPS de SAINT-LEGER – CHU Reims
- Professeur L. DUCA, S. BAUD, M. DAUCHEZ, docteurs B. BRASSART – MEDyC, URCA, Reims
- Professeurs C. CLEMENT, F. BAILLEUL, docteurs E. COUROT, S. DOREY – RIBP, URCA, Reims
- Docteurs L. MARCHAL, O. GONCALVES – GEPEA, Université de Nantes
- Docteur A. MACIUK, BIOCIS, Faculté de Pharmacie Paris XI – Chatenay-Malabry
- Professeur F. ALLAIS–URD ABI, CEBB, AgroParisTech, Pomacle
- Professeur I. VILLENA et docteur D. AUBERT- UFR Médecine - Reims
- Professeur S. MICHEL, Université Paris Descartes
- Professeur P. ROLLIN, ICOA, Université d'Orléans
- Professeur H. EL BTAOURI, URCA, Reims
- Docteurs J. CHANE-MING, J. Yong-Sang, CYROI, La Réunion
- Professeur T. PETIT, docteur Y. CARO, CHEMBIOPRO, Université de La Réunion
- Docteur, A. LE MASLE, IFPEN , Lyon

▪ *Internationales*

- Professeur L. SKALTSOUNIS, docteur N. FOKIALAKIS – Athènes (Grèce)
- Professeur H. HABA – Université de Batna (Algérie)
- Professeurs Z. KABOUCHE, A. KABOUCHE, Dr N. BOUTAGHANE – Université de Constantine (Algérie)
- Docteur P. AKOUA KOUASSI – Université de Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire)
- Docteur D. NGNOKAM – Université de Dschang (Cameroun)
- Docteur R. KISS et Professeur V. MATHIEU – Université Libre de Bruxelles (Belgique)
- Professeur M. DARABANTU – Université de Cluj-Napoca (Roumanie)
- Professeur O. GENILLOU, Fondation Medina, Grenade (Espagne)
- Professeurs P. GERBAUX, JM. RAQUEZ, Université de Mons (Belgique)
- Professeur L. PIETERS, Université d'Anvers (Belgique)
- Professeur I. CHOUDHARY, Université de Karachi, ICCBS (Pakistan)
- Professeur J.-L. WOLFENDER – Université de Genève (Suisse)
- Professeur. D. MULHOLLAND – Université du Surrey (Royaume-Uni)
- Professeur E. GNANSOUNOU – EPFL, Suisse

▪ *Partenariats Industriels*

- R. MICHUD – Rousselet-Robatel - Kromaton Technologies – Annonay (France)
- G. AUDO – Gilson – Vannes (France)
- R. REYNAUD, Docteurs C. LAMBERT et A. HUMMEAU –Givaudan – Pomacle, Toulouse (France)
- Docteurs M. HAMZAOUI, J. TCHOUMTCHOUA, S. CALLOT – Celabor (Belgique)
- Docteurs S. POIGNY et R. ROE – Laboratoires Pierre Fabre (France)
- Docteurs S. SAHLI, J.F. TROTZIER, M.-C. BERGOT, Sanofi Aventis (France)
- Mme P. VESQUE, Sensient Cosmetic Technologies (France)
- Docteurs P. RIVA, JF KUNTZ, L'Oréal (France)
- Docteurs A. FERREIRA, M. DALOSE, G. LORVELEC, L. PETIT, Minakem (Belgique)
- N. POTEAU, C. FACTOR, Guerbet (France)
- Docteur J. MASSON et Mme E. LEBORGNE, Cosmo International Ingredients (France)

IV. PUBLICATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES (ACL)

2020

Abedini A., Colin M., Hubert J., Charpentier É., Angelis A., Bounasri H., Bertaux B., Kotland A., Reffuveille F., Nuzillard J.-M., Renault J.-H., Gangloff S.,
Abundant Extractable Metabolites from Temperate Tree Barks: The Specific Antimicrobial Activity of *Prunus Avium* Extracts
Antibiotics 2020,9(3):111. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030111>. Réf. HAL: [hal-02507587](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02507587)

Angelis A., Michailidis D., Antoniadis L., Stathopoulos P., Tsantila V., Nuzillard J.-M., Renault J.-H., Skaltsounis L.,

Pilot continuous centrifugal liquid-liquid extraction of extra virgin olive oil biophenols and gram-scale recovery of pure oleocanthal, oleacein, MFOA, MFLA and hydroxytyrosol
Separation and Purification Technology 2020,255:117692. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.117692>. Réf. HAL: [hal-02934323](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02934323)

Badaoui M. I., [Alabdul Magid A.](#), [Voutquenne-Nazabadioko L.](#), Benkhaled M., Harakat D., Robert A., Haba H.,
Antioxidant activity-guided isolation of constituents from *Euphorbia gaditana* Coss. and their antioxidant and tyrosinase inhibitory activities
Phytochemistry Letters 2020,39:99-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2020.07.012>. Réf. HAL: [hal-03339949](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03339949)

Bechkri S., [Alabdul Magid A.](#), [Sayagh C.](#), Berrehal D., Harakat D., [Voutquenne-Nazabadioko L.](#), Kabouche Z., Kabouche A.,
Triterpene saponins from *Silene gallica* collected in North-Eastern Algeria
Phytochemistry 2020,172:112274. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112274>. Réf. HAL: [hal-02490507](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02490507)

Bendamene S., Boutaghane N., Bellik Y., [Sayagh C.](#), [Alabdul Magid A.](#), Harakat D., Kabouche Z., [Voutquenne-Nazabadioko L.](#),
Semipapposides A-M, triterpenoid bidesmosides saponins from the roots of *Scabiosa semipapposa*
Phytochemistry 2020,180:112526. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112526>. Réf. HAL: [hal-03339952](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03339952)

[Canton M.](#), [Hubert J.](#), [Poigny S.](#), [Roe R.](#), [Brunel Y.](#), [Nuzillard J.-M.](#), [Renault J.-H.](#),
Dereplication of Natural Extracts Diluted in Glycerin: Physical Suppression of Glycerin by Centrifugal Partition Chromatography Combined with Presaturation of Solvent Signals in ¹³C-Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
Molecules 2020,25(21):5061. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25215061>. Réf. HAL: [hal-03191067](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03191067)

[Canton M.](#), [Roe R.](#), [Poigny S.](#), [Renault J.-H.](#), [Nuzillard J.-M.](#),
Multiple solvent signal presaturation and decoupling artifact removal in ¹³C[¹H nuclear magnetic resonance
Magnetic Resonance 2020,1(2):155-164. DOI: <https://doi.org/10.5194/mr-1-155-2020>. Réf. HAL: [hal-02900066](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02900066)

[Dongmo Nguetse J.](#), [Nkwenti Wonkam A.](#), [Tamokou J.-D.](#), [Ekom S. E.](#), Harakat D., [Voutquenne-Nazabadioko L.](#), [Ngnokam D.](#),
Monanthisin, a new monoterpene from the leaves of *Monanthis littoralis* (Annonaceae) with the antimicrobial and antioxidant activities of chemical constituents
IOSR Journal of Applied Chemistry 2020,13(12):01-09. URL: www.iosrjournals.org. Réf. HAL: [hal-03340605](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03340605)

[Flourat A.](#), [Haudrechy A.](#), [Allais F.](#), [Renault J.-H.](#),
(S)- γ -hydroxymethyl- α,β -butenolide (aka HBO), a Valuable Chiral Synthone: Syntheses, Reactivity and Applications
Organic Process Research and Development 2020,24(5):615-636. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00468>. Réf. HAL: [hal-02400639](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02400639)

[Fortunato M.](#), [Gimbert Y.](#), [Rousset E.](#), [Lameiras P.](#), [Martinez A.](#), [Gatard S.](#), [Plantier-Royon R.](#), [Jaroschik F.](#),
Diastereoselective synthesis of axially chiral xylose-derived 1,3-disubstituted alkoxyallenes: scope, structure and mechanism
Journal of Organic Chemistry 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01240>. Réf. HAL: [hal-02919423](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02919423)

[Hammoud Mahdi D.](#), [Hubert J.](#), [Renault J.-H.](#), [Martinez A.](#), [Schubert A.](#), [Engel K. M.](#), [Koudogbo B.](#), [Vissiennon Z.](#), [Ahyi V.](#), [Nieber K.](#), [Vissiennon C.](#),
Chemical Profile and Antimicrobial Activity of the Fungus-Growing Termite Strain *Macrotermes Bellicosus* Used in Traditional Medicine in the Republic of Benin
Molecules 2020,25(21):5015. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25215015>. Réf. HAL: [hal-02984802](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02984802)

[Langat M.](#), [Ndunda B.](#), [Salter C.](#), [Odusina B.](#), [Isyaka S.](#), [Mas-Claret E.](#), [Onocha P.](#), [Midiwo J.](#), [Nuzillard J.-M.](#), [Mulholland D.](#),
Diterpenoids from the stem bark of *Croton megalocarpoides* Friis & M. G. Gilbert
Phytochemistry Letters 2020,39:1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2020.07.003>. Réf. HAL: [hal-](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02919423)

[02934856](#)

Massiot G.,

Some thoughts on Barry M. Trost and Natural Products

Israel Journal of Chemistry 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijch.202000058>. Réf. HAL: [hal-02955634](#)

Montaut S., Read S., Blažević I., Nuzillard J.-M., Harakat D., Rollin P.,

Glucosinolates of *Lepidium graminifolium* L. (Brassicaceae) from Croatia

Natural Product Research 2021,35(3):494-498. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1633643>. Réf.

HAL: [hal-02307209](#)

Montaut S., Read S., Blažević I., Nuzillard J.-M., Roje M., Harakat D., Rollin P.,

Investigation of the glucosinolates in *Hesperis matronalis* L. and *Hesperis laciniata* All.: Unveiling 4'-O- β -d-apiofuranosylglucomatronalin

Carbohydrate Research 2020,488:107898. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.107898>. Réf. HAL: [hal-](#)

[02481518](#)

Pagnotta E., Montaut S., Matteo R., Rollin P., Nuzillard J.-M., Lazzeri L., Bagatta M.,

Glucosinolates in *Reseda lutea* L.: Distribution in plant tissues during flowering time

Biochemical Systematics and Ecology 2020,90:104043. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bse.2020.104043>. Réf.

HAL: [hal-02880966](#)

Pedinielli F., Nuzillard J.-M., Lameiras P.,

Mixture Analysis in Viscous Solvents by NMR Spin Diffusion Spectroscopy: *ViscY*. Application to High- and Low-Polarity Organic Compounds Dissolved in Sulfolane/Water and Sulfolane/DMSO-d₆ Blends

Analytical Chemistry 2020,92(7):5191-5199. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b05725>. Réf. HAL: [hal-](#)

[02934861](#)

Prud'Homme S. M., Hani Y. M. I., Cox N., Lippens G., Nuzillard J.-M., Geffard A.,

The Zebra Mussel (*Dreissena polymorpha*) as a Model Organism for Ecotoxicological Studies: A Prior 1H

NMR Spectrum Interpretation of a Whole Body Extract for Metabolism Monitoring

Metabolites 2020,10(6):256. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo10060256>. Réf. HAL: [hal-02934872](#)

Schmitt M., Alabdul Magid A., Hubert J., Etique N., Duca L., Voutquenne-Nazabadioko L., Bio-guided

isolation of new phenolic compounds from *Hippocrepis emerus* flowers and investigation of their antioxidant, tyrosinase and elastase inhibitory activities

Phytochemistry Letters 2020,35:28-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.10.014>. Réf. HAL: [hal-](#)

[02430970](#)

Schmitt M., Alabdul Magid A., Nuzillard J.-M., Hubert J., Etique N., Duca L., Voutquenne-Nazabadioko L.,

Investigation of Antioxidant and Elastase Inhibitory Activities of *Geum urbanum* Aerial Parts, Chemical

Characterization of Extracts Guided by Chemical and Biological Assays

Natural Product Communications 2020,15(3):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/1934578X20915307>. Réf.

HAL: [hal-02880950](#)

Seri S. C., Okpekon T. A., Yao-Kouassi P. A., Alabdul Magid A., Sayagh C., Voutquenne-Nazabadioko L.,

Saponins and flavonoid glycosides from the leaves of *Ziziphus mauritiana* Lam. native of a forest area of Ivory Coast

Phytochemistry Letters 2020,37:5-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2020.03.001>. Réf. HAL: [hal-](#)

[02888681](#)

Spalenka J., Hubert J., Voutquenne-Nazabadioko L., Escotte-Binet S., Borie N., Velard F., Villena I., Aubert

D., Renault J.-H.,

In Vitro and In Vivo Activity of *Anogeissus leiocarpa* Bark Extract and Isolated Metabolites against

Toxoplasma gondii

Planta Medica 2020,86(4):294-302. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1088-8449>. Réf. HAL: [hal-02498431](#)

Schmitt M., Alabdul Magid A., Etique N., Duca L., Hubert J., Nuzillard J.-M., Voutquenne-Nazabadioko

L.,

Chemical characterization, antioxidant, tyrosinase and elastase inhibitory activities of *Colutea arborescens*

aerial parts guided by chemical and biological assays

Currents Topics in Phytochemistry 2020,16:91-103. URL:

<http://researchtrends.net/tia/abstract.asp?in=0&vn=16&tid=24&aid=6705&pub=2020&type=>. Réf. HAL: [hal-03200726](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03200726)

2021

Hani Y. M. I., Prud'Homme S., Nuzillard J.-M., Bonnard I., Robert C., Nott K., Ronkart S., Dedourge-Geffard O., Geffard A.,

¹H-NMR metabolomics profiling of zebra mussel (*Dreissena polymorpha*): A field-scale monitoring tool in ecotoxicological studies

Environmental Pollution 2021,;116048. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116048>. Réf. HAL: [hal-03100830](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03100830)

Albrecht C., Akissi Z. L. E., Yao-Kouassi P. A., Alabdul Magid A., Maurice P., Duca L., Voutquenne-Nazabadioko L., Bennisroune A.,

Identification and Evaluation of New Potential Inhibitors of Human Neuraminidase 1 Extracted from *Olyra latifolia* L.: A Preliminary Study

Biomedicines 2021,9(4):411. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040411>. Réf. HAL: [hal-03339958](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03339958)

Ali S., Hénon E., Leroy R., Massiot G.,

Addition of Vindoline to p-Benzoquinone: Regiochemistry, Stereochemistry and Symmetry Considerations

Molecules 2021,26(21):6395. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26216395>. Réf. HAL: [hal-03406894](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03406894)

Barthel C., Massiot G., Lavaud C.,

An easy-to-use and general nuclear magnetic resonance method for the determination of partition coefficients of drugs and natural products

Magnetic Resonance in Chemistry 2021,59(8):835-843. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrc.5159>. Réf. HAL: [hal-03359891](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03359891)

Bruguière A., Derbré S., Bréard D., Tomi F., Nuzillard J.-M., Richomme P.,

¹³C NMR Dereplication Using MixONat Software: A Practical Guide to Decipher Natural Products Mixtures

Planta Medica 2021. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1470-0446>. Réf. HAL: [hal-03220850](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03220850)

Canton M., Poigny S., Roe R., Nuzillard J.-M., Renault J.-H.,

Dereplication of Natural Extracts Diluted in Propylene Glycol, 1,3-Propanediol and Glycerin. Comparison of *Leontopodium alpinum* Cass. (Edelweiss) Extracts as a Case Study

Cosmetics 2021,8(1):10. DOI: <https://doi.org/10.3390/cosmetics8010010>. Réf. HAL: [hal-03126785](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03126785)

Cauchie G., Delfau-Bonnet G., Caulier G., Hantson A.-L., Renault J.-H., Gerbaux P.,

Comprehensive lipid profiling of *Microchloropsis gaditana* by liquid chromatography - (tandem) mass spectrometry: Bead milling and extraction solvent effects

Algal Research - Biomass, Biofuels and Bioproducts 2021,58:102388. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102388>. Réf. HAL: [hal-03284365](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03284365)

Charlier C., Cox N., Prud'homme S., Geffard A., Nuzillard J.-M., Luy B., Lippens G.,

Virtual decoupling to break the simplification versus resolution trade-off in nuclear magnetic resonance of complex metabolic mixtures

Magnetic Resonance 2021,2:619-627. DOI: <https://doi.org/10.5194/mr-2-619-2021>. Réf. HAL: [hal-03338624](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03338624)

Darme P., Dauchez M., Renard A., Voutquenne-Nazabadioko L., Aubert D., Escotte-Binet S., Renault J.-H., Villena I., Steffanel L.-A., Baud S.,

AMIDE v2: High-Throughput Screening Based on AutoDock-GPU and Improved Workflow Leading to Better Performance and Reliability

International Journal of Molecular Sciences 2021,22. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22147489>. Réf. HAL: [hal-03287272](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03287272)

Darme P., Spalenka J., Hubert J., Escotte-Binet S., Debelle L., Villena I., Sayagh C., Borie N., Martinez A., Renault J.-H., Bertaux B., Voutquenne-Nazabadioko L., Aubert D.,

Investigation of antiparasitic activity of ten European tree bark extracts on *Toxoplasma gondii* and bioguided identification of triterpenes in *Alnus glutinosa* barks

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2021, 66 (1) e01098-21. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01098-21>. Réf. HAL: [hal-03374475](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03374475)

- Diatta D., Fodé M., Sène M., Akoua Yao-Kouassi P., Gassama A., Lavaud C., Yoro G., Isolation, Chemical Characterization, Evaluation of Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Triterpenoids from the Tubers of *Raphionacme vignei* E. A. Bruce (Apocynaceae) *European Journal of Medicinal Plants* 2021. Réf. HAL: [hal-03437083](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03437083)
- Flourat A., Combes J., Bailly-Maitre-Grand C., Magnien K., Haudrechy A., Renault J.-H., Allais F., Accessing p-Hydroxycinnamic acids: chemical synthesis, biomass recovery or engineered microbial production? *ChemSusChem* 2021,14(1):118-129. DOI: <https://doi.org/10.1002/cssc.202002141>. Réf. HAL: [hal-02980663](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02980663)
- Ioannou I., Barboza E., Willig G., Marié T., Texeira A., Darme P., Renault J.-H., Allais F., Implementation of an Enzyme Membrane Reactor to Intensify the α -O-Glycosylation of Resveratrol Using Cyclodextrins *Pharmaceuticals* 2021,14(4):319. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14040319>. Réf. HAL: [hal-03190124](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03190124)
- Kengne I. C., Feugap L. D. T., Njouendou A. J., Ngnokam C. D. J., Djamalladine M. D., Ngnokam D., Voutquenne-Nazabadioko L., Tamokou J.-D., Antibacterial, antifungal and antioxidant activities of whole plant chemical constituents of *Rumex abyssinicus* *BMC Complementary Medicine and Therapies* 2021,21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03325-y>. Réf. HAL: [hal-03340614](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03340614)
- Kuhn S., Wieske L., Trevorrow P., Schober D., Schlörer N., Nuzillard J.-M., Kessler P., Junker J., Herráez A., Farés C., Erdelyi M., Jeannerat D., NMRReDATA: Tools and applications *Magnetic Resonance in Chemistry* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrc.5146>. Réf. HAL: [hal-03191016](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03191016)
- Lameiras P., Nuzillard J.-M., Tailoring the nuclear Overhauser effect for the study of small and medium-sized molecules by solvent viscosity manipulation *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2021,123:1-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2020.12.001>. Réf. HAL: [hal-03191060](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03191060)
- Lianza M., Leroy R., Machado Rodrigues C., Borie N., Sayagh C., Remy S., Kuhn S., Renault J.-H., Nuzillard J.-M., The Three Pillars of Natural Product Dereplication. Alkaloids from the Bulbs of *Urceolina peruviana* (C. Presl) J.F. Macbr. as a Preliminary Test Case *Molecules* 2021,26(3):637. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26030637>. Réf. HAL: [hal-03126780](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03126780)
- Minsat L., Peyrot C., Brunissen F., Renault J.-H., Allais F., Synthesis of Biobased Phloretin Analogues: An Access to Antioxidant and Anti-Tyrosinase Compounds for Cosmetic Applications *Antioxidants* 2021,10(4):512. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10040512>. Réf. HAL: [hal-03408325](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03408325)
138. Nguyen P.-D., Sayagh C., Massiot G., Lavaud C., Phenyl glycosides from the leaves of *Flacourtia indica* (Burm. f.) Merr (Salicaceae) *Phytochemistry* 2021,190:112891. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112891>. Réf. HAL: [hal-03359888](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03359888)
- Nuzillard J.-M., Taxonomy-Focused Natural Product Databases for Carbon-13 NMR-Based Dereplication *Analytica* 2021,2:50-56. DOI: <https://doi.org/10.3390/analytica2030006>. Réf. HAL: [hal-03338621](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03338621)
- Pedinielli F., Leroy R., Martinez A., Nuzillard J.-M., Lameiras P., ViscY NMR experiments in phosphoric acid as viscous solvent for the individualization of small molecules within mixtures by spin diffusion *Analyst* 2021,146(17):5316-5325. DOI: <https://doi.org/10.1039/D1AN00899D>. Réf. HAL: [hal-03331622](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03331622)
- Pouny I., Long C., Batut M., Aussagues Y., Jean Valère N., Achoundong G., David B., Lavaud C., Massiot G., Quinolizidine Alkaloids from *Cylicomorpha solmsii* *Journal of Natural Products* 2021,84(4):1198-1202. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01261>. Réf. HAL: [hal-03359925](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03359925)

Prangé T., Lavaud C., Massiot G.,
A reappraisal of the structure of xylosmin
Phytochemistry Letters 2021,41:123-124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2020.11.007>. Réf. HAL: [hal-03359964](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03359964)

Schellenberger R., Crouzet J., Nickzad A., Shu L.-J., Kutschera A., Gerster T., Borie N., Dawid C., Cloutier M., Villaume S., Dhondt-Cordelier S., Hubert J., Cordelier S., Mazeyrat-Gourbeyre F., Schmid C., Ongena M., Renault J.-H., Haudrechy A., Hofmann T., Baillieul F., Clément C., Zipfel C., Gauthier C., Déziel E., Ranf S., Dorey S.,
Bacterial rhamnolipids and their 3-hydroxyalkanoate precursors activate Arabidopsis innate immunity through two independent mechanisms
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2021,118(39)e2101366118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2101366118>. Réf. HAL: [hal-03356415](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03356415)

Schmitt M., Alabdul Magid A., Etique N., Hubert J., Duca L., Nuzillard J.-M., Voutquenne-Nazabadioko L.,
Bio-guided studies of *Lotus maritimus* aerial parts and investigation of their antioxidant, tyrosinase and elastase inhibitory activities
The Natural Products Journal 2021. DOI: <https://doi.org/10.2174/2210315511666210827092430>. Réf. HAL: [hal-03339475](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03339475)

Tao Y., Duma L., Rossez Y.,
Galleria mellonella as a Good Model to Study *Acinetobacter baumannii* Pathogenesis
Pathogens 2021,10:1483-1494. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10111483>. Réf. HAL: [hal-03526080](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03526080)

Tsamo D. L. F., Tamokou J.-D., Kengne I. C., Ngnokam C. D. J., Djamalladine M. D., Voutquenne-Nazabadioko L., Ngnokam D.,
Antimicrobial and Antioxidant Secondary Metabolites from *Trifolium baccarinii* Chiov. (Fabaceae) and Their Mechanisms of Antibacterial Action
BioMed Research International 2021,2021:1-15. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/3099428>. Réf. HAL: [hal-03406867](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03406867)

Tsamo L. D. F., Yimgang L. V., Wouamba S. C. N., Mkounga P., Nkengfack A. E., Voutquenne-Nazabadioko L., Ngnokam D., Lenta B. N., Sewald N.,
A New Ceramide (Rumexamide) and Other Chemical Constituents from *Rumex abyssinicus* (Polygonaceae): Isolation, Characterization, Antibacterial Activities and Chemophenetic Significance
Advances in Biological Chemistry 2021,11(05):266-282. DOI: <https://doi.org/10.4236/abc.2021.115018>. Réf. HAL: [hal-03509558](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03509558)

Ioannou I., Barboza E., Willig G., Marié T., Texeira A., Darme P., Renault J.-H., Allais F., Implementation of an Enzyme Membrane Reactor to Intensify the α -O-Glycosylation of Resveratrol Using Cyclodextrins. In Nosheen Akhtar (dir.), *Updates in pharmacology*, Vide Leaf, 2021.
Réf. HAL: [hal-03523797](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03523797) -

COMMUNICATIONS ORALES ET PAR AFFICHES

Orales : 2020

Coat R., Chollet S., Bernard S., Humeau A., Sockalingum G., Untereiner V., Marchal L., Gonçalves O., Renault J.-H. (2020). Multilevel chemotyping of microalgae, a necessary tool for chemodiversity exploration and blue biotechnology development : the i-chemalgae project, European RFMF Metabomeeting, 22 janvier 2020, Toulouse (France).. Réf. HAL: [hal-02543586](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02543586)

Pedinielli F., Nuzillard J.-M., Lameiras P.
Mixture Analysis for High- and Low- polarity Organic Compounds by NMR in Sulfolane/Water and Sulfolane/DMSO-d₆ Solvents under Spin Diffusion Conditions
61st Experimental Nuclear Magnetic Resonance (ENC), Hilton Inner Harbor Baltimore, Maryland (USA). (8-13 mars 2020)

Pedinielli F., Nuzillard J.-M., Lameiras P.
In-situ chemical reaction monitoring under spin diffusion conditions
Journée Rémoise des Jeunes Chercheurs en Santé (JRJCS) 2020 – Reims, France (22 octobre 2020)

2021

Pedinielli F., Nuzillard J.-M., Lameiras P.
ViscY experiments in phosphoric acid as viscous solvent for the individualization of small molecules within mixtures by spin diffusion
Congrès Virtuel : Experimental Nuclear Magnetic Resonance (ENC) (USA)(29-31 mars 2021).

Pedinielli F., Nuzillard J.-M., Lameiras P.
ViscY experiments in phosphoric acid as viscous solvent for the individualization of small molecules within mixtures by spin diffusion »
Congrès Virtuel : Groupement d'Etudes de Résonances Magnétique (GERM) 6 au 9 avril 2021).

Minsat L., Renault J.-H., Allais F.
Modifications enzymatiques d'extraits naturels, purification et caractérisation
Workshop organisé par Celabor ("Stratégies d'extraction des molécules à haute valeur ajoutée à partir des résidus agricoles ") (18 mai 2021)

Minsat L., Renault J.-H., Allais F.
La phlorétine : source d'inspiration pour le développement d'analogues bioactifs
Les Journées Condorcet, Webinaire (2 juillet 2021)

Courot E., Crouzet J., Aziz A., Borie N., Hubert J., Renault J.-H.
Biotechnologies végétales appliqués à l'étude du métabolisme spécialisé : exemple des phytostilbènes (resvératrol et dérivés)
29èmes Journées scientifiques de STOLON, Reims, France (25-27 août 2021)

Akissi Z. L. E., Alabdul Magid A., Kouassi-Yao A.P., Voutquenne-Nazabadioko L.
Etude phytochimique d'une Asparagaceae de Côte d'Ivoire
29èmes Journées scientifiques de STOLON, Reims, France (25-27 août 2021)

Nangouban O., Akissi Z. L. E., Alabdul Magid A., Kouassi-Yao A.P., Voutquenne-Nazabadioko L.
Etude chimique de plantes médicinales de Côte d'Ivoire, cas de *Icacina mannii*
29èmes Journées scientifiques de STOLON, Reims, France (25-27 août 2021)

Minsat L., Renault J.-H., Allais F.
Enzymatic glycosylation of phloretin analogues to develop new bioactives molecules
28e colloque du Club de Biocatalyse en Synthèse Organique, **Lège Cap Ferret, France** (28 septembre au 1er octobre 2021)

Minsat L., Renault J.-H., Allais F.
Extraction et modification chimio-enzymatique de métabolites du bois de pommier : un accès à des produits bioactifs pour l'industrie cosmétique
Workshop AgriwasteValue – Valoriser les coproduits agroforestiers pour l'industrie cosmétique, Webinaire (9 novembre 2021)

Affiches :

2020

2021

Minsat L., Renault J.-H., Allais F.
Synthèse d'analogues biosourcés de la phlorétine: un accès à des molécules antioxydantes et anti-tyrosinases pour des applications cosmétiques
Journées de Jeunes Chercheurs Condorcet, en visio, (14 et 15 Janvier 2021)

Cordonnier J., Ratibou Z., Darme P., Sayagh C., Martinez A., Borie N., Villena I., Aubert D., Remy S., Nuzillard J.-M., Renault J.-H.

Profilage chimique de l'écorce de *Larix decidua* grâce à des techniques de déréplication innovantes. (Flash poster)
29èmes Journées scientifiques de Stolon, Reims, France (25-27 août 2021).

V. CONFERENCES & SEMINAIRES

2020

Nuzillard J.-M., Lianza M.

Identification rapide par RMN de substances naturelles en mélange (dereplication)

Présentation exposée au cours de la réunion des utilisateurs de logiciels de la société ACD/Labs. (24 mars 2020) visio Réf. HAL: [hal-03489949](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03489949)

Lianza M., Renault J.-H., Nuzillard J.-M.

Identification of known compounds from natural extracts: dereplication

Industrie et Agro-Ressources « do Brasil » Pôle IAR (14 septembre 2020), visio

2021

Lianza M., Nuzillard J.-M.

Rapid Identification of Known Natural Compounds in Mixtures,

Open Cheminformatics of Natural Products and Metabolites, Bolzano, Italie (12 juillet 2021). Réf. HAL: [hal-03360200](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03360200)

Duma-Catoire L.

NMR Spectroscopy - methods and their applications

Société de Chimie de France

Université de Reims Champagne Ardenne, Reims (7 octobre 2021)

Nuzillard J.-M.

Quelques principes de base communs à l'IRM et à la SRM

5ième congrès scientifique de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine, SFRMBM 21, Lyon. (27-29 septembre 2021) [hal-03356335](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03356335)

Massiot G.

Hemicalide, a complex marine natural product with strong biological activity: structure and synthesis

Webinar le 29/11/2021, <https://www.comstech.org/comstech-webinar-biological-activity/>

VI. DOCTORATS DE L'UNIVERSITE

Amandine FLOURAT – Valorisation de co-produits de filières agroindustrielles, de la chimie verte aux applications

20 novembre 2020 ; Dir. JH Renault, A. Haudrechy

Marine CANTON – Développement d'outils pour le profilage chimique d'extraits naturels préparés dans des solvants à haut point d'ébullition et destinés à l'industrie cosmétique

24 février 2021 ; Dir. JH Renault, JM Nuzillard

Cédric BARTHEL – Contribution à la connaissance des pharmacopées traditionnelles : biodisponibilité des substances naturelles et influence des saponosides

24 mars 2021 ; Dir. C. Lavaud

Zachée L. Evariste AKISSI– Etude chimique de plantes médicinales de Côte d'Ivoire, cas : de *Asparagus africanus* Lam., de *Icacina mannii* Oliv. et de *Olyra latifolia* L.

26 mars 2021 ; Dir : L. Voutquenne-Nazabadioko, A. Alabul Magid, P. Akoua Yo-Kouassi

Gaëla CAUCHIE – Profilage chimique de la biomasse microalgale par MS et RMN : étude de cas avec *Microchloropsis gaditana*

26 octobre 2021 ; Dir. JH Renault, Pascal Gerbaux.

Pierre DARME – Détermination du potentiel anti-*Toxoplasma gondii* de triterpènes naturels et mise en place d'un outil in silico de criblage à haut débit

VII. MASTERS et DU

- Master « Chimie et Sciences du Vivant »

2 parcours : « Chimie Moléculaire (CHIMO) », et « Médicaments : Structure, synthèse et Réglementation (MQR) »

- DU de Mycologie Pratique et Officinale ; responsable : Pr. L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO

- DIU de Thérapeutique Homéopathique (médecine et pharmacie), Co-responsable : Pr. L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO

VIII. THESES D'EXERCICE EN PHARMACIE

Liyes MOING - « Intérêts potentiels de *Nigella Sativa* - mythe et réalité - Place du conseil à l'officine » - Dir : Pr L. Voutquenne-Nazabadioko

Marie BONGRAIN – « Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des pollinoses saisonnières dans le département de la Marne » - Dir : Pr L. Voutquenne-Nazabadioko

Guillaume ROGER – « Intérêt de la propolis sur le virus Herpès. » - Dir : Pr L. Voutquenne-Nazabadioko

Frédérique NOLIN « *Pleurotus eryngii* : obtention et propriétés thérapeutiques actuelles. » - Dir : Pr L. Voutquenne-Nazabadioko

Mariam MAHBOUD MAHDI –« Fenugrec (*Trigonella foenum-graecum* L.) et ses propriétés médicinales »- Dir : Pr L. Voutquenne-Nazabadioko

Marie Georges BANNERY –« Rôle des microalgues dans la prévention des complications du diabète de type II - Dir : Pr L. Voutquenne-Nazabadioko

Clément PAULET – « Le Chocolat, médicament de demain : mythe ou réalité scientifique ? » - Dir : Pr. C. Lavaud.

Pauline HALBIN – « Alternatives thérapeutiques aux antalgiques codéinés à l'officine » - Dir : Pr. C. Lavaud.

Cédric BARTHEL – « Intérêts des plantes à saponosides en médecine traditionnelle chinoise. Effets sur la biodisponibilité des constituants à effets thérapeutiques » - Dir : Pr. C. Lavaud.

Romain SAUSSET – « Contribution à l'étude phytochimique de *Siparuna monogyna*, plante brésilienne à activité anti-oxydante » - Dir : Pr. C. Lavaud.

IX. ORGANISATION DE CONGRES

29èmes Journées scientifiques de Stolon, Reims, France (25-27 août 2021).

ROUEN

Laboratoire de Pharmacognosie/ CNRS UMR 6014, C.O.B.R.A.- I.R.C.O.F.

22, Boulevard Gambetta

76183 Rouen Cedex 1

Tél : 0235148591

RAPPORT D'ACTIVITE 2021

COMPOSITION DU LABORATOIRE

Abdelhakim ELOMRI, Professeur, Pharmacognosie UMR/CNRS 6014,	E-mail : Hakim.Elomri@univ-rouen.fr
Olivier PERRUCHON, ATER en Pharmacognosie,	E-mail : olivier.perruchon1@univ-rouen.fr
Sébastien HUPIN, Ingénieur d'étude	E-mail : sebastien.hupin1@univ-rouen.fr
Samantha VESPHER MORI, Technicienne (1/2 poste)	E-mail : samantha.vespber-mori@univ-rouen.fr
Léa BEHR, Agent de laboratoire (1/2 poste)	E-mail : lea.behr1@univ-rouen.fr

Mots clés : Plantes médicinales, Levures, Spectrométrie de masse, métabolomique, réseaux moléculaires

THEMES DE RECHERCHE

Les activités de recherches sont développées au sein de l'institut de Recherche en Chimie organique fine (IRCOF). La pharmacognosie fait partie du groupe spectrométrie de masse et sciences séparatives au sein de l'équipe 1 « Analyse et modélisation » de l'UMR CNRS 6014.

L'évolution de la recherche dans le domaine de la chimie des substances naturelles s'appuie sur le développement de nouvelles méthodologies basées sur des outils analytiques modernes de métabolomique par LC-MS-MS pour la sélection et l'isolement des molécules originales d'intérêt pharmacologique.

En effet, les produits naturels sont une source fiable de molécules originales bioactives et représentent un enjeu industriel et pharmaceutique. La stratégie de recherche développée par la pharmacognosie a pour objectif la découverte et la caractérisation de nouvelles substances bioactives dans des domaines variés et représente un domaine de pointe comme le montrent les nombreux articles récents publiés sur le sujet.

Nous développons ainsi au sein de notre UMR un nouveau programme axé sur l'utilisation d'outils analytiques innovants basés sur la spectrométrie de masse à haute résolution couplée à des techniques séparatives, pour l'étude de matrices complexes (LC-MS/MS, LC-MI-MS) telles que des végétaux supérieurs et des levures.

- Dans le domaine de l'étude de végétaux supérieurs, nous poursuivons nos travaux sur l'extraction, l'isolement et la détermination de structure, la synthèse partielle ou totale de métabolites secondaires isolés de végétaux supérieurs principalement d'origine exotique (Gabon, Togo, Algérie) appartenant à des familles végétales utilisées en médecine traditionnelle et contenant potentiellement des structures hétérocycliques à potentialité anticancéreuse, antiparasitaire et antimicrobienne. La stratégie de recherche de métabolites potentiellement actifs s'appuie sur un fractionnement bio-guidé des extraits d'intérêt.

Les extraits végétaux et /ou les métabolites secondaires isolés ont montré des propriétés pharmacologiques diverses : antipaludiques (*Tropical Medicine & International Health*, **2012**, 17(3), 316-321), cytotoxiques et antioxydantes (*Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, **2013**, 5(3), 154-158 ; *Plants*, **2021**, 10(9), 1955), antibactériennes (*Chin. J. Integr. Med.*, **2010**, 16(4), 337-343 ; *Chem. Nat. Compds.*, **2011**, 47, (3), 404-407 ; *Oriental Journal of Chemistry*, **2019**, 35(6), 1678-1689)...

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

En complément de l'approche classique d'isolement et d'analyse structurale, la méthodologie d'étude développée actuellement par métabolomique permet, à partir des extraits de végétaux supérieurs sélectionnés, d'obtenir une quantité importante de données dont l'interprétation manuelle est très complexe. Nous optimisons donc ces analyses pour pouvoir réaliser une déréplication automatique en utilisant des bases de données en ligne comme la plateforme (GNPS) et nous élaborons des procédures visant à réaliser l'interprétation automatisée des résultats grâce à la construction de réseaux moléculaires.

Cette méthodologie permet d'approfondir les études entreprises sur diverses espèces végétales et permettra aussi d'explorer d'autres sources naturelles et d'élargir cette démarche à la recherche et l'isolement d'autres molécules douées de diverses propriétés biologiques. L'identification de nouvelles molécules pourrait servir comme point de départ pour le développement de nouveaux médicaments, ou servir comme précurseurs pour développer des études relations structures activités et concevoir de nouveaux analogues par hémi synthèse ou synthèse totale.

- Nous avons étendu nos travaux à l'étude de levures en particulier de *Saccharomyces cerevisiae* qui est un organisme eucaryote, bien connu et largement utilisé comme outil biotechnologique, mais dont les métabolites secondaires ont été peu étudiés. Le but de nos travaux est d'enrichir les bases de données et d'apporter de nouvelles informations sur la souche standard de *S. cerevisiae* dans un milieu donné. Les méthodes analytiques et les outils bioinformatiques ont été combinés dans une méthodologie à haut débit utilisable pour dérépiquer de nombreux types d'extraits biologiques et cartographier les métabolites. Diverses petites molécules telles que les dérivés d'acides aminés et des alcaloïdes indoliques ont été déterminés pour la première fois dans cette levure.

La complémentarité du FTICR-MS et L'UHPLC-MS/MS pour l'annotation des métabolites secondaires a apporté cette nouvelle cartographie de *S. cerevisiae* secondaires (*J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2021**, 195, 113857-113867). Nous poursuivons l'étude de levures et nous nous sommes intéressés à deux espèces récemment découvertes *Starmerella reginensis* et *Starmerella kourouensis*, qui ont des activités fermentaires décrites dans la littérature, et des applications dans l'industrie agroalimentaire. Les métabolites secondaires de ces deux levures ont été explorés via des approches métabolomiques. (*J. Agric Food Chem.*, **2021**, 69, 11502-11511). Un grand nombre de métabolites secondaires d'une grande diversité structurale ont ainsi été identifiés.

Collaborations :

- 1 - CIRM-Levures INRAE Montpellier (Pr. Jean-Luc Legras et Cécile Grondin, Ingénieur)
- 2 - Laboratoire de Chimie Organique et des substances Naturelles (Lab COSNat) (Pr. Kafui Kpegba), Faculté des Sciences, Université de Lomé, Togo
- 3 - Laboratoire de Phytochimie, Analyses phytochimiques et biologiques (Pr. Salah Akkal), Université Mentouri, Constantine, Algérie.
- 4 - Département de Chimie (Dr. Jean-Bernard Bongui), Université des Sciences et Techniques de Masuku, Franceville, Gabon.

Financement :

- Programme Opérationnel Régional FEDER-FSE/IEJ-Haute-Normandie (n°19P03906) : Projet collaboratif de Valorisation des Coproduits végétaux en Cosmétique (V2C), 2019 – 2022.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publications

- 1- O. Perruchon, I. Schmitz-Afonso, C. Grondin, S. Casaregola, C. Afonso, A. Elomri, Combination of UHPLC-MS/MS-molecular networking approach and FTICR-MS for the metabolic profiling of *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2021**, 195, 113857-113867.

- 2 - O. Perruchon, I. Schmitz-Afonso, C. Afonso, A. Elomri,
State-of-the art in analytical methods for metabolic profiling of *Saccharomyces cerevisiae*,
Microchem. J., **2021**,170, 106704-106713.
- 3 - O. Perruchon, I. Schmitz-Afonso, C. Grondin, J-L Legras, C. Afonso, A. Elomri,
Metabolome exploration by high-resolution mass spectrometry methodologies of two new yeast
species: *Starmerella reginensis* and *Starmerella kourouensis*. *J. Agric Food Chem.*, **2021**, 69, 11502-
11511.
- 4 - Hatem Beddier, Sameh Boudiba, Merzoug Benahmed, Alfred Ngenge Tamfu, Özgür Ceylan, Karima Hanini,
Selcuk Kucukaydin, Abdelhakim Elomri, Chawki Bensouici, Hocine Laouer, Salah Akkal, Louiza Boudiba
and Rodica Mihaela Dinica,
Chemical Composition, Anti-Quorum Sensing, Enzyme Inhibitory, and Antioxidant Properties of
Phenolic Extracts of *Clinopodium nepeta* L. Kuntze. *Plants*, **2021**, 10(9), 1955.

Communications

1. S. Hupin, E. Vrignaud, I. Schmitz-Afonso, M. Hubert-Roux, I. Neyt, P. Neyt, P-H. Neyt, A. Giger, E. Gore, M. Grisel, A. Elomri
Extraction verte et caractérisation des métabolites de coproduits végétaux de mangue pour la
valorisation en cosmétique,
14èmes journées scientifiques du RFMF, Aussois du 23 au 26 Novembre 2021.
- 2 - E. Vrignaud, S. Hupin, I. Schmitz-Afonso, M. Hubert-Roux, A. Elomri, I. Neyt, P. Neyt, P-H. Neyt, A. Giger, E. Gore, M. Grisel.
Valorization of carrot crop growing by-products in cosmetic formulations,
Congrès: Lipids & Cosmetics, Innovations in Lipids for the Cosmetic Market, BORDEAUX
(Pessac) (France) 26 et 27 janvier 2022.

THESE de DOCTORAT

Olivier PERRUCHON

Thèse de Doctorat de l'Université de Rouen Normandie

« Identification et cartographie des métabolites secondaires de nouvelles souches de levures
tropicales »

Soutenue le 10 décembre 2021.

THESES D'EXERCICE

Houda TAMIMY

Place des plantes médicinales dans les compléments alimentaires : ambiguïtés, limites et risques

Soutenue le 24 juin 2021.

Azza JAAFAR

Le syndrome de l'œil sec : *Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz, aspect botanique et intérêt
nutraceutique

Soutenue le 28 juin 2021.

Florine HELEINE

Contribution à l'étude de *Smalanthus sonchifolius* (Poepp.) H. Rob. : (botanique, phytochimie et
thérapeutique).

Soutenue le 15 octobre 2021.

STRASBOURG

- *IPHC*

- *LIT*



Laboratoire d'Innovation Thérapeutique
UMR CNRS 7200

UNIVERSITE DE STRASBOURG

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

UMR CNRS 7200 *Directeur : Dr D ROGNAN*

Faculté de Pharmacie - 74, route du Rhin, CS 60024 - 67401 ILLKIRCH Cedex – France
Tel (33) 03 68 85 42 20 - Fax (33) 03 68 85 43 10 - <https://medchem.unistra.fr/>

I. COMPOSITION DU LABORATOIRE EN 2021/2022

5 DR, 2 PR, 4 CR, 4 MCU, 6 ITA, 8 CDD, 4 Post-doctorants, 13 Doctorants

Equipe de recherche

Chimie Biologie Intégrative et Pharmacognosie – Institut du Médicament de Strasbourg (responsable D Bonnet)

2 DR CNRS et INSERM, 2 PR, 2 MCF, 4 ITA, 2 CDI, 6 Doctorants

<https://medchem.unistra.fr/chimie-biologie-integrative-et-pharmacognosie-cbip/accueil/>

Groupe Molécules Naturelles Antiprotozoaires (responsable C. Vonthron-Sénécheau)

<https://medchem.unistra.fr/chimie-biologie-integrative-et-pharmacognosie-cbip/groupe-vonthron/>

Enseignant-Chercheur

Catherine VONTHRON-SENECHEAU

PR

vonthron@unistra.fr

Sergio ORTIZ

MCF

ortizaguirre@unistra.fr

Maël GAINCHE

ATER

Doctorant

Elora AUBERT

Contrat doctoral MENRT (2019-2022)

Stagiaire Master 2

François GAUVIN

M2 Biologie, Agrosociences (Parcours « Plantes à valeurs santé et Biomolécules d'intérêts (Université de Bordeaux)

II. THEMATIQUE DE RECHERCHE

Projet scientifique : Découvrir rapidement des petites molécules permettant de comprendre le Vivant dans sa complexité et de le 'manipuler' dans une perspective cognitive ou/et thérapeutique

Compétences : elles recouvrent chimie médicinale, chimie biologique, pharmacologie moléculaire et animale et pharmacognosie

Nos domaines d'expertise en pharmacognosie concernent plus particulièrement les substances naturelles obtenues par phytochimie extractive, et dotées de **propriétés anti-infectieuses** 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 du règne végétal.

Nos stratégies mises en place s'appuient à la fois sur notre expertise interne en pharmacognosie et pharmacologie cellulaire 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 bioguidé d'extraits puis fractionnement bioguidé.
- Exploration des mécanismes d'actions cellulaires des molécules purifiées.

Réseaux : *Research Network Natural Products against Neglected Diseases* (ResNet NPND) ; Consortium de Chimiothérapie antiparasitaire et fongique (CaPF), *Ancient PHarmacopeias for tomorROW's meDICine and ThErapy* (APHRODITE)

Collaborations : *Medicines for Malaria Venture*, D. Mazier (U1135, UPMC-Pitié Salpêtrière), ; V. Collot CERMN, A-M. Rusig UMR BOREA 7208, (Université de Caen) ; S. Boutefnouchet, R. Grougnet, UMR 8038 (Université de Paris) ; E. Deharo UMR IRD 152 (Université Paul Sabatier, Toulouse) ; S. Chevalier, EA4312 (Université de Rouen) ; E. Houel UMR Ecofog, Cayenne ; G. Odonne LEEISA, Cayenne ; M. Kaiser (University of Basel) ; B. Witkowski Institut Pasteur (Cambodge) ; B. Lenta (Université de Yaoundé) ; J. Quetin-Leclercq LDRI (UCLouvain, Belgique) A. Marticorena (Universidad de Concepcion, Chili) ; L. Sanz (GSK Tres Cantos, Winzeler Team, University of California San Diego) ; A. Hemmerlin IBMP UPR CNRS 2357, M-A. Delsuc IGBMC, S. Fournel UMR 7199, L. Choulier UMR 7142, V. Pitchon UMR 7044, P. Fechter UMR 7242, F. Le Ber iCUBE, M. Schmitt UMR 7200, N. Girard UMR7200 (Université de Strasbourg).

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

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

Trois approches rationnelles sont actuellement développées dans l'équipe pour appréhender cette thématique :

1. Approche phylogénétique : Algues marines anti-Apicomplexes

Problème scientifique abordé : *Plasmodium* exprime un organelle vestigial d'origine algal, l'apicoplaste. Issu d'une endosymbiose secondaire entre une cellule ancestrale et une algue rouge (Baumeister *et al.*, 2010 ; Biot *et al.*, 2012), son génome code pour des voies de biosynthèse héritées de l'algue rouge, essentielles à la survie du parasite. Parmi elles, la voie de biosynthèse des isoprénoïdes qui n'est pas exprimée chez les mammifères (voie du MEP) est une cible pertinente. En effet, sur la base d'une similarité de structure possible entre métabolites algaux et intermédiaires des voies de biosynthèse apicomplastiques, des métabolites d'algues rouges pourraient interférer avec ces voies de biosynthèse chez *Plasmodium*.

Objectifs : exploiter la relation phylogénétique entre *Plasmodium* et les algues rouges (Rhodophytes) afin de découvrir des molécules algales antipaludiques pour une application à la thérapeutique combinée antipaludique.

Stratégie : i) rechercher dans des espèces d'algues rouges des molécules susceptibles d'inhiber la prolifération de *Plasmodium* en culture dans le globule rouge ; ii) évaluer leur capacité à cibler la voie de biosynthèse apicomplastique des isoprénoïdes héritée de l'algue ancestrale ; iii) mesurer leur activité en association avec des antipaludiques de référence sur la survie de *Plasmodium* dans différents modèles in vitro et in vivo

Résultats majeurs : dans le but d'accélérer la découverte de molécules algales bioactives, nous avons développé une **méthode originale de déconvolution pharmacophorique** basée sur l'analyse différentielle de spectres RMN 2D et la technique couplée HPLC-DAD-MS-SPE-NMR (Margueritte et al., 2019, 2018). Cela nous a permis de montrer que les **algues rouges anti-Plasmodium** appartenant au clade phylogénétiquement le plus proche de *Plasmodium* **partagent toutes la même empreinte pharmacophorique**

2. Approche ethnopharmacologique : Combinaisons plantes-métal issues de la pharmacopée médiévale arabe

Problème scientifique abordé : Bien que ces dernières années le développement de nouveaux anti-infectieux soit devenu un enjeu majeur de santé publique, il existe encore peu de pistes pour concevoir de nouveaux antibiotiques. Parmi elles, l'association molécule naturelle-métal représente une source potentielle d'antibactériens innovants. Les recherches sur les plantes médicinales s'orientent vers l'analyse de textes historiques médico-botaniques, à la fois pour étudier le développement des pharmacopées et pour identifier des molécules naturelles comme candidats médicaments. Nous nous intéressons en particulier à la médecine médiévale arabe, qui a notamment su mettre à profit les connaissances des civilisations antiques et les a perfectionnées

Objectifs : Une sélection de dix remèdes a été réalisée à partir de textes médicaux de la pharmacopée médiévale arabe, associant plantes et métaux et décrits pour leur utilisation dans le traitement de différentes affections bactériennes (plaies cutanées, furoncles, abcès). Les objectifs sont : i) d'identifier de façon précise les ingrédients utilisés et les étapes de préparation prescrites, ii) de les reproduire le plus fidèlement possible au laboratoire, iii) d'évaluer leur activité antibactérienne et iv) d'identifier les entités moléculaires responsables de l'activité antibactérienne ainsi mise en évidence

Stratégie : i) criblage préliminaire des extraits issus des 10 remèdes présélectionnés vis-à-vis d'un panel de bactéries pathogènes (de référence, d'isolats cliniques et multi-résistantes) ; ii) analyse différentielle par RMN et HRMS et de réseaux moléculaires ; iii) évaluation des propriétés antibactériennes sur des modèles de culture planctonique, des propriétés inflammatoires et cicatrisantes ; iv) obtention de nanoparticules plantes/métaux et caractérisation par ICP-AES, IR, DRX

Résultats majeurs : Un consortium de chercheurs a été préalablement mis en place pour aborder ce projet interdisciplinaire, associant des historiens, des pharmacognostes, des chimistes, des immunologistes, des microbiologistes et des spécialistes en biotechnologie. Une banque de plus de 100 remèdes à étudier a été constituée, des outils numériques ont été développés pour extraire de ces manuscrits les informations nécessaires à leur reproduction et à leur évaluation biologique ainsi qu'à évaluer leur pertinence. Les méthodes d'analyse chimique et d'analyses des propriétés biologiques de ces remèdes ont également été mises au point. Les **premiers composés** végétaux bioactifs ont été identifiés dans un premier remède, ainsi que les **rôles respectifs des métaux et des extraits végétaux**.

3. Approche par chimie médicinale : Flavones antipaludiques contre le paludisme résistant

Problème scientifique abordé : *Plasmodium falciparum*, le parasite le plus dangereux responsable du paludisme, résiste aux traitements de référence qui combinent artémisinines et partenaires de mécanisme d'action différent (Noedl et al, 2008). Les châssis en développement sont globalement redondants (<https://www.mmv.org/research-development/>) et l'espace chimique occupé par les molécules naturelles reste peu exploité dans le domaine (Guiguemde, et al., 2012) alors que l'expérience montre que les plantes médicinales sont des sources pertinentes de nouveaux châssis antipaludiques comme ce fut le cas pour la quinine et l'artémisinine.

Objectifs : identifier un nouveau châssis antipaludique efficace contre le paludisme résistant au traitement de référence

Stratégie : i) isolement bio-guidé du principe actif de *Camposperma panamense* antérieurement identifiée comme antipaludique *in vitro* ; ii) optimisation du profil pharmacologique par chimie médicinale ; iii) compréhension de son mode d'action sur différents modèles *in vitro* et *in vivo* de paludisme

Résultats majeurs : l'isolement d'un biflavonoïde naturel à partir d'une espèce végétale colombienne et actif *in vitro* contre *Plasmodium falciparum* a permis de découvrir une **nouvelle classe de molécules antipaludiques synthétiques avec des applications dans le paludisme résistant aux traitements à base d'artémisinine** (Nardella et al., 2018, Brevet européen). Le composé tête-de-série a été intégré dans le **Global portfolio of antimalarial medicines de MMV** et est en cours d'optimisation

III. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

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

Quentin Chevalier, Jean-Baptiste Galle, Nicolas Wasser, Valerie Mazan, Claire Villette, Jerome Mutterer, Maria Mercedes Elustondo, Nicolas Girard, Mourad Elhabiri, Hubert Schaller, Andrea Hemmerlin, **Catherine Vonthron-Sénécheau**

Unravelling the Puzzle of Anthranoid Metabolism in Living Plant Cells Using Spectral Imaging Coupled to Mass Spectrometry

Metabolites 2021 11(9), 571. DOI: 10.3390/metabo11090571, IF 4.9

Emeline Houël; Marine Ginouves; Nadine Azas; Eliane Bourreau; Véronique Eparvier; Sébastien Hutter; Adeline Knittel-Obrecht; Arnaud Jahn-Oyac; Ghislaine Prévot; Pascal Villa; **Catherine Vonthron-Sénécheau**; Guillaume Odonne

Treating leishmaniasis in Amazonia, part 2: Multi-target evaluation of widely used plants to understand medicinal practices.

Journal of Ethnopharmacology 2022 289, 115054. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115054, IF 4.3

Basma Abdallah; Cendrine Seguin; **Elora Aubert**; Hassan Ait BenHassou; Laila Sbabou; Laurence Choulier; **Catherine Vonthron-Sénécheau**; Isabelle J. Schalk; Gaetan L.A. Mislin; Sylvie Fournel; Véronique Pitchon; Pierre Fechter

Past mastering of metal transformation enabled physicians to increase their therapeutic potential.

Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 2022, 126926. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.126926, IF 3.8

2. Communication orales/par affiches

Le développement des compétences centrées sur la situation de travail (retour d'expérience)

Vonthron-Sénécheau C, Bouraschnikova O

Les journées d'étude AIPU section France 2019: la notion de posture pour éclairer le développement pédagogique

21-22 mai 2019, Strasbourg

Actes des Journées AIPU France, Les Cahiers de l'Idip 2020 Hors-série p.85-88

Construire son identité professionnelle à partir de situations de travail vécues

Vonthron-Sénécheau C, Bouraschnikova O

Évaluation des pratiques et construction identitaire dans les formations professionnalisantes en alternance, HETS

6^{ème} Colloque du GEVAPP, 13-14 février 2020, Fribourg, Suisse

Elora Aubert, Maël Gainche, Basma Abdallah, Armando Espinosa-Prieto, Laurent Hardion, Régine Janel, Véronique Pitchon, Pierre Fechter, **Catherine Vonthron-Sénécheau**
Reproduction and antibacterial activity of a traditional remedy from Arab Medieval Pharmacopeiae, combining plants and metals. Journées virtuelles de l'AFERP, 15-16 Juillet 2021

Elora Aubert, Maël Gainche, Sergio Ortiz, Basma Abdallah, Armando Espinosa-Prieto, Laurent Hardion, Régine Janel, Véronique Pitchon, Pierre Fechter, **Catherine Vonthron-Sénécheau**
Reproduction et activité antibactérienne d'un remède issu d'une pharmacopée arabe médiévale, combinant plantes et métaux. REncontres en Chimie Organique Biologique, 20-24 mars, 2022, Aussois, France

3. Chapitres de livres

Kati-Coulibaly et al. (Experts : Antoine Serge Amari, **Catherine Vontrhon-Sénécheau**, Jean David N'Guessan, Mohamed Haddad, Robin Duponnois, Simplicite Tagro)
Les substances d'origine végétale en Côte d'Ivoire Potentiel et développement durable / Plant-based Substances in Côte d'Ivoire. Potential and Sustainable Development. IRD Éditions 2021, coll. Expertise collective, bilingue français-anglais.

Véronique Pitchon, **Elora Aubert, Catherine Vontron-Sénécheau**, Pierre Fechter
In "Medicinal Plants as Anti-infectives: Current Knowledge and New Perspectives", Edited by François Chassagne. Chapter 14: How history can help present research of new antimicrobial strategies: The case of cutaneous infections remedies containing metals from the middle age Arabic Pharmacopeia

Romina Pacheco, **Sergio Ortiz**, Mohamed Haddad, Marieke Vansteelandt
In "Medicinal Plants as Anti-infectives: Current Knowledge and New Perspectives", Edited by François Chassagne. Chapter 12: Fungal endophytes: a source of antibacterial and antiparasitic compounds

4. Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès international

Sergio Ortiz

Exploring the traditional medicine of lickán antay people from north of Chile, as in inestimable source of bioactive compounds. Simpósio de Plantas Medicinais do Vale do São Francisco, September 24th 2021

IV. ACTIVITES PEDAGOGIQUES

1. Formation en alternance

Licence professionnelle 3 en alternance « Industries Pharmaceutiques, Cosmétologiques et de Santé, Option Produits de santé à base de plantes, avec le CFA Leem Apprentissage
Responsable pédagogique : C. Vonthron-Sénécheau
<https://www.leem-apprentissage.org/formation/developpement-production/licence-professionnelle-produits-sante-base-plantes>
<https://www.facebook.com/L3ProPlantesUnistra/>

2. Thèses de doctorat

Quentin CHEVALIER, soutenue le 16/11/2020

Dynamic flexibility of protein prenyltransferase activities

Financement : Contrat doctoral MESR

Directrice : A. Hemmerlin ; Co-directrice : C. Vonthron-Sénécheau

Elora Aubert (2019- en cours)

Identification de nouvelles associations antibactériennes issues d'une pharmacopée arabe médiévale

Financement : Contrat doctoral MESR

Directrice : C. Vonthron-Sénécheau ; Co-directeur : P. Fechter



Université de Strasbourg

Équipe Chimie Analytique des Molécules Bioactives et Pharmacognosie
Institut pluridisciplinaire Hubert Curien, UMR 7178 – Faculté de Pharmacie
74, route du Rhin – CS 60024 – 67401 ILLKIRCH Cedex – France

I. COMPOSITION DE L'ÉQUIPE EN 2020-2021

Enseignants-chercheurs

BERGAENTZLE Martine, MCU Chimie analytique
BOURJOT Mélanie, MCU Pharmacognosie
ENNAHAR Saïd, MCU Chimie analytique, responsable de l'équipe
GONDET Laurence, MCU Physiologie végétale
JULIEN-DAVID Diane, MCU Chimie analytique
LORDEL-MADELEINE Sonia, MCU Chimie analytique
MARCHIONI Eric, PU Chimie analytique
MARCIC Christophe, MCU Chimie analytique
RIFFAULT-VALOIS Ludivine, MCU Analyse du médicament
URBAIN Aurélie, MCU Pharmacognosie

Chercheurs

MULLER Christian, CR
FAVRE-GODAL Quentin, Chargé de projet contractuel LVMH

Ingénieurs, techniciens et administratifs

ZHAO Minjie, IR
CHARLES Han, ITA

ATER

BARTHEL Cédric

Post-doctorants

EMHEMMED Fathi
TRIAUX Zélie

Doctorants

CHAMANDY Abir	MATSUO Yu
HUGUET Clément	THIAM Khadidiatou
FLIELLER Gwenaëlle	TIERNO Mouhamed

Stagiaires Master 2

En 2020 :

DANIEL Valentin
HAMERS Violette
MARTIN Priscilla
SCHWOOB Paul

En 2021 :

HERNANDEZ MELGAR Sara
SCHMITT Magali
YORULMAZ Selvi
GRUNER Adèle

II. PRINCIPAUX THEMES DE RECHERCHE

Les recherches menées par l'équipe portent sur la recherche, l'analyse et l'identification de molécules bioactives, dans différentes matrices telles que les plantes, les champignons, les aliments, les souches bactériennes ou encore les médicaments. Nous étudions aussi bien les métabolites primaires que secondaires, notamment les vitamines, les lipides, les composés phénoliques et terpéniques, les bactériocines, les alcaloïdes, etc. Les champs d'applications sont également variés : pharmaceutiques, alimentaires, cosmétiques, environnementales. Parmi nos principaux projets de recherches :

- **Antibactériens issus de Macromycètes**
 - Mise en évidence de l'activité antibactérienne par bioautographie sur couche mince.
 - Isolement et identification des molécules actives.
- **Cancer colorectal et maladies inflammatoires**
 - Test de criblage à haut contenu basé sur des perles liquides incubatrices de micro-tumeurs.
 - Identification bioguidée (activité anti-cancéreuse) de cannabinoïdes bioactifs dans des extraits de chanvre médicinal par HPLC/MS.
- **Couplages chromatographie-bioactivité**
 - Design de bioréacteurs et mise au point de procédés de séparations compatibles avec les bioréacteurs.
 - Analyse de substances naturelles issues de la médecine traditionnelle chinoise.
 - Développement de nouveaux tests d'inhibition enzymatique sur couche mince (*confidentiel*)
- **Bioherbicides issus d'extraits végétaux**
 - Mise au point de tests in vitro pour l'évaluation du potentiel allelopathique d'extraits de plantes (antigerminatif et inhibition de la croissance racinaire).
 - Isolement et identification des molécules actives par des méthodes miniaturisées à haut débit.

III. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture

Abid F.; Saleem M.; Muller C.D.; Asim S.H.; Arshad S.; Maqbool T.; Hadi F. Anti-Proliferative and Apoptosis-Inducing Activity of *Acacia Modesta* and *Opuntia Monocantha* Extracts on HeLa Cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2020, 20(10): 3125-3131

Belaouira, R.; Marchioni, E.; Benayache, F.; Benayache, S. On-line screening and identification of polyphenolic antioxidant compounds of *Convolvulus trautmanianus*. *Natural Product Research* 2020, 34(10): 1490-1493

Ben Ayache, S.; Saafi, E. B.; Emhemmed, F.; Flamini, G.; Achour, L.; Muller, C. D. Biological Activities of Aqueous Extracts from Carob Plant (*Ceratonia siliqua* L.) by Antioxidant, Analgesic and Proapoptotic Properties Evaluation. *Molecules* 2020, 25(14): 3120

Favre-Godal, Q.; Gourguillon, L.; Lordel-Madeleine, S.; Gindro, K.; Choisy, P. Orchids and their mycorrhizal fungi: an insufficiently explored relationship. *Mycorrhiza* 2020, 30(1): 5-22

Filipovic, N. R.; Bjelogrić, S. K.; Pelliccia, S.; Jovanovic, V. B.; Kojic, M.; Sencanski, M.; La Regina, G.; Silvestri, R.; Muller, C. D.; Todorovic, T. R. Selenotriapine - An isostere of the most studied thiosemicarbazone with pronounced pro-apoptotic activity, low toxicity and ability to challenge phenotype reprogramming of 3-D mammary adenocarcinoma tumors. *Arabian Journal of Chemistry* 2020, 13(1): 1466-1489

Hamers, V.; Huguet, C.; Bourjot, M.; Urbain, A. Antibacterial compounds from mushrooms: a lead to fight ESKAPEE pathogenic bacteria? *Planta Medica* 2020, 87(5): 351-367

Huguet, C.; Real, E.; Zhao, W.; Urbain, A. Secretion of glucagon-like peptide-1 induced by *Cynanchum pregnane* derivatives: preliminary hypotheses regarding key structural elements. *Phytochemistry Letters* 2021, 41: 88-91

Matsuo, Y.; Miura, L. A.; Araki, T.; Riffault-Valois, L.; Yoshie-Stark, Y. Comparison of Antioxidant Properties of Different Crude Extracts from *Citrus natsudaidai* Peel. *Food Science and Technology Research* 2020, 26(6): 837-846

Pleger, L.; Weindl, P. N.; Weindl, P.; A.; Carrasco.; L. S.; Leitao, C.; Zhao, M.; Aulrich, K. Bellof, G. Effects of increasing alfalfa (*Medicago sativa*) leaf levels on the fattening and slaughtering performance of organic broilers. *Journal of Animal Physiology* 2020, 104(5): 1317-1332

Tihara R., F.; Marchioni, E.; Lordel-Madeleine, S.; Kuntz, F.; Casañas Haasis Villavicencio, A.; Julien-David, D. Degradation of profenofos in aqueous solution and in vegetable sample by electron beam radiation. *Radiation Physics and Chemistry* 2020, 166: 108441

Triaux, Z.; Petitjean, H.; Marchioni, E.; Boltoeva, M.; Marcic, C. Deep eutectic solvent-based headspace single-drop microextraction for the quantification of terpenes in spices. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2020, 412(4): 933-948

Yang, F.; Zhou, L.; Zhang, M. H.; Liu, J. K.; Marchioni, E. Exploration of natural phosphatidylcholine sources from six beans by UHPLC-Q-HRMS. *Journal of Food Science* 2020, 85: 3202-3213

Yuan, Y.; Zhao, M. J.; Riffault-Valois, L.; Ennahar, S.; Bergaentzle, M.; Marchioni, E. Online acetylcholinesterase inhibition evaluation by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry hyphenated with an immobilized enzyme reactor. *Journal of Chromatography A* 2020, 1609: 460506

Adjali, A.; Clarot, I.; Chen, Z.; Marchioni, E.; Boudier, A. Physicochemical degradation of phycocyanin and means to improve its stability: A short review. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 2021

Balde, M.; Urbain, A.; Diédhiou, A.; Gueye, S.; Dior Fall, A.; Wélé, A.; Marchioni, E.; Julien-David, D. Phytochemical characterization and free radical scavenging capacity of aqueous and ethanolic extracts of Parinari macrophylla Sabine (Chrysobalanaceae). *Asian Journal of Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences* 2021, 9: 1-8

Chamandy A.; Zhao, M.; Rammal, H.; Ennahar, E. Hyphenated LC-ABTS⁺⁺ and LC-DAD-HRMS for simultaneous analysis and identification of antioxidant compounds in *Astragalus emarginatus* Labill. extracts. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 2021

Charlet, A.; Hilfiger, L.; Triaux, Z.; Marcic, C.; Emhemmed, F.; Darbon, P.; Marchioni, E.; Petitjean, H. Anti-hyperalgesic Properties of Menthol and Pulegone. *Frontiers in Pharmacology* 2021, 753873

Esseid, C.; Leon, F.; Mosset, P.; Benayache, S.; Marchioni, E.; Brouard, I.; Benayache, F. Coumarins and other constituents from *Deverra battandieri*. *Phytochemistry Letters* 2021, 42: 129-133

Favre-Godal Q.; Schwob P.; Lecoultré N.; Hofstetter V.; Gourguillon L.; Riffault-Valois L.; Lordel-Madeleine S.; Gindro K.; Choisy P. Plant-microbe features of *Dendrobium fimbriatum* (Orchidaceae) fungal community. *Symbiosis* 2021, 85(1): 31-46

Gosset-Erard, C.; Zhao, M. J.; Lordel-Madeleine, S.; Ennahar, S. Identification of punicalagin as the bioactive compound behind the antimicrobial activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) peels. *Food Chemistry* 2021, 352

Pleger, L.; Weindl, P.N.; Weindl, P.A.; Carrasco, L.S.; Leitao, C.; Zhao, M.; Aulrich, K. Bellof, G. Precaecal digestibility of crude protein and amino acids of alfalfa (*Medicago sativa*) and red clover (*Trifolium pratense*) leaves and silages in broilers. *Animal Feed Science and Technology* 2021, 275: 114856 2021

Radajewska, A.; Przybyszewski, O.; Emhemmed, F.; Muller, C. D.; Barg, E.; Moreira, H. Three dimensional in vitro culture systems in anticancer drug discovery targeted on cancer stem cells. *American Journal of Cancer Research* 2021, 11(10): 4931-4946

Terfassi, S.; Dauvergne, X.; Cerantola, S.; Lemoine, C.; Bensouici, C.; Fadila, B.; Christian, M.; Marchioni, E.; Benayache, S. First report on phytochemical investigation, antioxidant and antidiabetic activities of *Helianthemum getulum*. *Natural Product Research* 2021

Triaux, Z.; Petitjean, H.; Marchioni, E.; Steyer, D.; Marcic, C. Comparison of Headspace, Hydrodistillation and Pressurized Liquid Extraction of Terpenes and Terpenoids from Food Matrices- Qualitative and Quantitative Analysis. *Journal of Analytical Chemistry* 2021, 76(3): 284-295

Triaux, Z.; Briard, L.; Petit, O.; Marchioni, E.; Julien-David, D.. Effect of simulated foregut digestion on the antioxidant capacity of plants naturally consumed by horses. *Animal Feed Science and Technology* 2021, 282

Yang, F.; Zhao, M.; Zhou, L.; Zhang, M.; Liu, J.; Marchioni E. Identification and differentiation of wide edible mushrooms based on lipidomics profiling combined with principal component analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2021, 69(34): 9991–10001

Zhou, L.; Yang, F.; Zhao, M. J.; Zhang, M. H.; Liu, J. K.; Marchioni, E. Determination and comparison of phospholipid profiles in eggs from seven different species using UHPLC-ESI-Triple TOF-MS. *Food Chemistry* 2021, 339: 127856

Chapitres d'ouvrage

Urbain A and Simões-Pires CA. (2020). Thin-Layer chromatography for the detection and analysis of bioactive natural products. In *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, R.A. Meyers (Ed.).

Julien-David D., C. Marcic 2020 Nutritional and health aspects of foods of Western Europe; Chapter: Food, nutrition and health in France Academic Press, Elsevier.

Communications avec actes dans un congrès international

Chamandy, A., Zhao, M., Rammal, H. and Ennahar, S. Screening and identification of antioxidant compounds in *Astragalus emarginatus* Labill by HPLC-ABTS^{•+} and UHPLC-HRMS. Communication orale par A. Chamandy, International Aegean Symposium on Natural & Medical Sciences, Izmir, Turkey, mars 12-13, 2021

Favre-Godal Q, Hubert J, Kotland A, Beaugendre C, Gourguillon L, Urbain A, Lordel-Madeleine S, Choisy P. Phytochemical assessment of *Dendrobium fimbriatum* Hook (Orchidaceae). 69th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, online, 5-8 septembre 2021

Favre-Godal, Schwob P, Lecoultre N, Hofstetter V, Gourguillon L, Riffault-Valois L, Lordel-Madeleine S, Gindro K, Choisy P. Fungal community of *Dendrobium fimbriatum* (Orchidaceae): Selection of the most probable interacting fungi and their molecular compositions. 69th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, online, 5-8 septembre 2021

Flieller G., Riffault-Valois L., Bergaentzlé M., Lordel-Madeleine S., Ennahar S. Couplage innovant HPLC-test d'activité antigerminative pour la recherche de molécules à potentiel bioherbicide. 14^{ème} congrès francophone sur les sciences séparatives et les couplages, Paris, 5-7 octobre 2021

Flieller G., Riffault-Valois L., Bergaentzlé M., Ennahar S. Allelopathy, a model to find new bioherbicides? 1^{er} symposium de la Fédération de Recherche en Environnement et Durabilité (FERED), Strasbourg, 20-22 octobre 2021

Huguet C., Bellanger J.M., Prévost G., Bourjot M., Urbain A. Macromycetes metabolites to fight multidrug resistant bacteria. 69th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, online, 5-8 septembre 2021

IV. ACTIVITES PEDAGOGIQUES - DIFFUSION

Ouvrage à destination des étudiants

Bourderioux A., M. Bourjot, S. Lordel-Madeleine, L. Valois, 2020 : livre « Mémo visuel de chimie analytique » collection « Tout en fiches » édition Dunod

Brevet

Emhemmed F. & C.D. Muller, Method of Production of Organoids and Uses Thereof, Procédé original de culture cellulaire 3D en « PERLES-Liquides » EP 21213133, 2021

Organisation de congrès

24ème Congrès Annuel de l'Association Française de Cytométrie, 6 au 8 octobre 2021, au Palais des Congrès de Strasbourg

Chimie Verte, journée scientifique du club Grand EST de l'AFSEP, en visioconférence, 11 mars 2021

Validation de méthodes, journée scientifique du club Grand EST de l'AFSEP, online, 25 mai 2021

Les sciences OMICS, journée scientifique du club Grand EST de l'AFSEP, Illkirch, 26 novembre 2021

Thèses de doctorat

Abir Chamandy. Etude des molécules bioactives et de leurs activités chez deux espèces d'astragales utilisées dans la médecine traditionnelle : *Astragalus emarginatus* Labill. et *Astragalus coluteoides* Will. Septembre 2021

Clément HUGUET : Les molécules issues de macromycètes, une nouvelle arme pour lutter contre les bactéries multirésistantes ? Novembre 2021

V. ACTIVITES PARTICULIERES

- Expertise auprès de l'Anses (E Marchioni)
- Expertise auprès de l'Assemblée Nationale « chanvre thérapeutique » (CD Muller)

TOULOUSE



Responsable : Professeur Nicolas FABRE

**RAPPORT D'ACTIVITE
- ANNEE 2020 – 2021 -**

COMPOSITIONS DU SERVICE / EQUIPES de RECHERCHE

Enseignants-Chercheurs

FABRE Nicolas, *Professeur*

nicolas.fabre@univ-tlse3.fr

GADEA Alice, *Maître de Conférences*

alice.gadea@univ-tlse3.fr

LE LAMER Anne-Cécile, *Maître de Conférences*

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

MARTI Guillaume, *Maître de Conférences*

guillaume.marti@univ-tlse3.fr

VANSTEELANDT Marieke, *Maître de Conférences*

marieke.vansteelandt@univ-tlse3.fr

CROSSAY Elise, *Doctorante contractuelle chargée d'enseignement*

elise.crossay@gmail.com

MONCHANIN Coline, *Doctorante contractuelle chargée d'enseignement*

coline.monchanin@univ-tlse3.fr

GROPPI Emie, *Doctorante contractuelle chargée d'enseignement*

emie.groppi@univ-tlse3.fr

Personnel technique

CRISTOFOLI Valérie, Adjoint technique

valerie.cristofoli@univ-tlse3.fr

DA LOZZO Benoît, Adjoint technique

benoit.da-lozzo@adm.ups-tlse.fr

VITRAI Adrien, Technicien

adrien.vitrai@ird.fr

Post-doctorants

DUTHEN Simon (Post-doctorant), Etude des dilutions homéopathiques. 1 an. Projet Boiron

simon.duthen@ird.fr

VASQUEZ-OCMIN Pedro (Post-doctorant)

pedro.vasquez-ocmin@ird.fr

Chercheurs associés membres de l'AFERP

HADDAD Mohamed, Chargé de Recherche

mohamed.haddad@ird.fr

JULLIAN Valérie, Chargée de Recherche

valerie.jullian@univ-tlse3.fr

CHASSAGNE François, Chargé de Recherche

françois.chassagne@ird.fr

Doctorants

CASTRO DIONICIO Inés, 3^{ème} année

Caractérisation des métabolites secondaires responsables de l'activité anti *Helicobacter pylori* d'une plante médicinale péruvienne *Cordia lutea* LAM. (Boraginaceae).

Financement bourse ARTS IRD. En alternance avec l'UPCH, Lima, Pérou. ED SdM.

Co-direction : FABRE N., JULLIAN V. (soutenue le 13 Mars 2020)

CHIOBOUAPHONG Phakeovilay - 3^{ème} année

Etude des changements REDOX chez Leishmaniose par des approches holistiques

Financement Fondation Pierre Fabre. ED SdM

Co-direction : REYBIER K., MARTI G. (soutenue le 19 Juin 2020)

CROSSAY Elise, 2^{ème} et 3^{ème} année

Etude des diterpènes de type daphnanes isolés du latex de *Hura crepitans* sur un modèle cellulaire de cancer colorectal.

Financement MESRI. ED SdM

Co-direction : FABRE N., JULLIAN V.

GROPPI Emie, 1^{ère} année

Contaminants toxigènes du manioc et de l'igname au Bénin : occurrence et biocontrôle.

Financement MESRI. ED SdM

Co-direction : GADEA A., HADDAD M.

MESSI Lin Marcellin – 3^{ème} année

Valorisation des ressources de la biodiversité végétale du Cameroun et du Congo : identification des plantes, criblage et caractérisation des molécules ; Potentiels candidats-médicaments antihelminthiques pour améliorer la santé animale.

Financement Camerou/AUF.

Co-direction : HADDAD M., NGO MBING J.

MOCQUARD Julia – 2^{ème} et 3^{ème} année

Nouvelles méthodologies de conservation/extraction des feuilles de pastel *Isatis tinctoria* optimisant la production du pigment Indigo.

Financement Université Fédérale de Toulouse/Région Occitanie. ED SdM

Co-direction : VANDENBOSSCHE V., LE LAMER A-C.

PACHECO TAPIA Romina, 3^{ème} année

Exploration de la biodiversité fongique associée aux plantes médicinales du Pérou : recherche de nouveaux composés anti-infectieux à partir de souches endophytes

Financement bourse ARTS IRD. En alternance avec l'UPCH, Lima, Pérou. ED SdM.

Co-direction : HADDAD M., VANSTEELANDT M. (soutenue le 25 octobre 2021)

Stagiaires (M1, M2, autres...)

ABDELWAHED Lina– M1 EVE Toulouse (2 mois). Les champignons endophytes du platane (*Platanus x acerifolia*): des agents de biocontrôle potentiels contre *Ceratocystis platani* (Ascomycète).

Encadrement : GADEA A.

ANGULO Carla - M1 Chimie Verte Toulouse (2 mois). Etude des endophytes fongiques de plantes d'intérêt local : Cas de *Platanus x acerifolia*.

Encadrement : GADEA A., VANSTEELANDT M.

DHILLY Elise – M 1 biodiversité, écologie et évolution - Parcours environnement et santé - MNHN Paris (2 mois). Étude de la bio-transformation de l'indican par des endophytes fongiques isolés du Pastel des teinturiers (*Isatis tinctoria L.*)

Encadrement : Anne-Cécile Le Lamer et Marieke Vansteelandt

MIRRE Alexandre– M2 P2AON, Angers. Implication des champignons endophytes du pastel des teinturiers (*Isatis tinctoria L.*) dans la production des précurseurs de l'indigo.

Encadrement : Anne-Cécile Le Lamer et Marieke Vansteelandt

Formation doctorale :

Ecole doctorale Sciences de la Matière (Benoist Eric, UPS, Toulouse III)

THÈMES 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 antiparasitaire (paludisme, leishmanioses, helminthiases) et/ou anticancéreuse. 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, phytochimie, micromycètes endophytes, macromycètes
- Paludisme, leishmaniose, anthelminthiques, vers gastrointestinaux
- Couplages LC-MS, dérégulation, métabolomique, isolement, élucidation structurale

COLLABORATIONS

* CAMEROUN

Mission d'enseignement pour les étudiants en Pharmacie de l'Université des Montagnes de Bangangté (Cameroun) 3^{ème} année (40 heures de cours) et 5^{ème} année industrie (12 heures).

* TOULOUSE

Laboratoire de Chimie Agroindustrielle, LCA, UMR 1010 INRA – INPT/ENSIACET. Virginie Vandebossche et Céline Mathieu. Projet Pastel.

Inserm U1043, CNRS U5282, Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan (CPTP), Université de Toulouse UPS, Toulouse, France. claire.racaud@inserm.fr RACAUD-SULTAN Claire. 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.

Laboratoire Evolution et Diversité Biologique, EDB, UMR 5174 (UPS, CNRS, ENFA). Dr JARGEAT Patricia. Etude de la diversité microbienne associée aux plantes médicinales.

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Publications

Revues internationales

Cabanillas B, Chassagne F, Vásquez-Ocmín P, Tahrioui A, Chevalier S, **Vansteelandt M**, Triastuti A, Amasifuen Guerra CA, **Fabre N**, **Haddad M**.

Pharmacological validation of *Solanum mammosum* L. as an anti-infective agent: Role of solamargine.

J Ethnopharmacol. 2021 Nov 15;280:114473. doi: 10.1016/j.jep.2021.114473. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34343650.

Vial T, **Marti G**, Missé D, Pompon J.

Lipid Interactions Between Flaviviruses and Mosquito Vectors.

Front Physiol. 2021 Nov 5;12:763195. doi: 10.3389/fphys.2021.763195. PMID: 34899388; PMCID: PMC8660100.

Vásquez-Ocmín PG, **Marti G**, Bonhomme M, Mathis F, Fournier S, Bertani S, Maciuk A.

Cannabinoids vs. whole metabolome: Relevance of cannabinomics in analyzing *Cannabis* varieties.

Anal Chim Acta. 2021 Nov 1;1184:339020. doi: 10.1016/j.aca.2021.339020. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34625242.

Le Doux Kamto E, Noté OP, Kinyok MJ, Wilhelm A, Mbing JN, Antheaume C, de Théodore Atchadé A, Pegnyemb DE, Ndinteh DT, **Haddad M**, Bonnet SL.

Glycosides of polygalacic acid from the stem barks of *Piper guineense* Schum and Thonn.

Carbohydr Res. 2021 Sep;507:108374. doi: 10.1016/j.carres.2021.108374. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34153825.

Cancino K, Castro I, Yauri C, **Jullian V**, Arévalo J, Sauvain M, Adai V, Castillo D.

Toxicity assessment of synthetic chalcones with antileishmanial potential in BALB/c mice.

Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021 Jul-Sep;38(3):424-433. Spanish, English. doi: 10.17843/rpmesp.2021.383.6937. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34932744.

Triastuti A, **Haddad M**, Barakat F, Mejia K, Rabouille G, **Fabre N**, Amasifuen C, Jargeat P, **Vansteelandt M**.

Dynamics of Chemical Diversity during Co-Cultures: An Integrative Time-Scale Metabolomics Study of Fungal Endophytes *Cophinforma mamane* and *Fusarium solani*.

Chem Biodivers. 2021 Feb;18(2):e2000672. doi: 10.1002/cbdv.202000672.

Camara A, **Haddad M**, Traore MS, Chapeland-Leclerc F, Ruprich-Robert G, **Fourasté I**, Balde MA, Royo J, Parny M, Batigne P, Salon M, Coste A, Balde AM, Aubouy A.

Variation in chemical composition and antimalarial activities of two samples of *Terminalia albida* collected from separate sites in Guinea. BMC

Complement Med Ther. 2021 Feb 15;21(1):64. doi: 10.1186/s12906-021-03231-3. PMID: 33588819; PMCID: PMC7885413.

Drissi F, Lahfa F, Gonzalez T, Peiretti F, Tanti JF, **Haddad M**, **Fabre N**, Govers R.A. *Citrullus colocynthis* fruit extract acutely enhances insulin-induced GLUT4 translocation and glucose uptake in adipocytes by increasing PKB phosphorylation. *J Ethnopharmacol.* 2021 Apr 24;270:113772. doi: 10.1016/j.jep.2020.113772. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33418030.

Coll S, Alhazmi M, de Aguiar Amaral P, Bourgeade-Delmas S, **Le Lamer AC**, Barlow JW. Synthesis and Evaluation of Novel 2,2-Dimethylthiochromanones as Anti-Leishmanial Agents. *Molecules.* 2021 Apr 12;26(8):2209. doi: 10.3390/molecules26082209. PMID: 33921252; PMCID: PMC8069510.

Bourgeade-Delmas S, André-Barrès C, Lucas J, Trinel M, Castillo Pareja D, **Jullian V**. Bioactive Isocedrenes from *Perezia multiflora*. *Planta Med.* 2021 Mar;87(3):201-208. doi: 10.1055/a-1298-4706. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33231270.

Vásquez-Ocmín PG, **Gadea A**, Cojean S, **Marti G**, Pomel S, Van Baelen AC, Ruiz-Vásquez L, Ruiz Mesia W, Figadère B, Ruiz Mesia L, Maciuk A. Metabolomic approach of the antiprotozoal activity of medicinal *Piper* species used in Peruvian Amazon. *J Ethnopharmacol.* 2021 Jan 10;264:113262. doi: 10.1016/j.jep.2020.113262. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32818574.

Vial T, Tan WL, Deharo E, Missé D, **Marti G**, Pompon J. Mosquito metabolomics reveal that dengue virus replication requires phospholipid reconfiguration via the remodeling cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Nov 3;117(44):27627-27636. doi: 10.1073/pnas.2015095117. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33087565; PMCID: PMC7959568.

Moffi Biang AE, Messi LM, Le Doux Kamto E, Simo LM, Lavedan P, Vedrenne M, Mbing JN, Pegnyemb DE, **Haddad M**, Noté OP. Triterpenoid saponins and others glycosides from the stem barks of *Pancovia turbinata* Radlk. *Carbohydr Res.* 2021 Oct;508:108393. doi: 10.1016/j.carres.2021.108393. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34273843.

Trinel M, **Le Lamer AC**, **Jullian V**, Jacquemin D, Graton J, **Cristofoli V**, Crossay E, Yassine M, Rolland C, Vergnolle N, Mejia K, Joel Cabanillas B, Racaud-Sultan C, **Fabre N**. Daphnanes diterpenes from the latex of *Hura crepitans* L. and activity against human colorectal cancer cells Caco-2. *Bioorg Chem.* 2020 Oct;103:104132. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104132. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32768743.

Messi LM, Noté OP, Mbing JN, **Vansteelandt M**, Lavedan P, Vedrenne M, Pegnyemb DE, **Haddad M**. Farnesyl glycosides and one new triterpenoid saponin from the roots of *Lecaniodiscus cupanioides* Planch. ex Benth. *Carbohydr Res.* 2020 Sep;495:108092. doi: 10.1016/j.carres.2020.108092. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32755723.

Fraisier-Vannier O, Chervin J, Cabanac G, Puech V, Fournier S, Durand V, Amiel A, André O, Benamar OA, Dumas B, Tsugawa H, **Marti G.**

MS-CleanR: A Feature-Filtering Workflow for Untargeted LC-MS Based Metabolomics. *Anal Chem.* 2020 Jul 21;92(14):9971-9981. doi: 10.1021/acs.analchem.0c01594. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32589017.

Gadea A, Fanuel M, **Le Lamer AC**, Boustie J, Rogniaux H, Charrier M, Lohézic-Le Devehat F.

Mass Spectrometry Imaging of Specialized Metabolites for Predicting Lichen Fitness and Snail Foraging.

Plants (Basel). 2020 Jan 6;9(1):70. doi: 10.3390/plants9010070. PMID: 31935813; PMCID: PMC7020473.

Revue nationale

Livre ou chapitre d'ouvrage

Communication Poster - Orale / Conférences invitées

Poster

International

Pacheco R, **Haddad M**, Jargeat P, Cabanillas B, Amasifuen C, **Fabre N**, **Vansteelandt M**
Analysis of metabolome time-variations of an endophytic fungal strain of *Botryosphaeria mamane* through untargeted LCMS profiling.
European RFMF Metabomeeting 2020. Toulouse, France Jan 2020

Gadea A, Rouaud I, Vásquez-Ocmín P, Ferron S, Bernard A, Ertz D, Boustie J and Lohézic-Le Devehat F, Deciphering the ecological roles in Subantarctic lichens: specialized metabolites with photoprotective and antioxidant activities. The 9th IAL Symposium (Brazil), Août 2021.

Gadea A, Fautrel A, **Le Lamer AC**, Boustie J, Charrier M, Lohézic-Le Devehat F, Laser microdissection for localization of specialized metabolites: Application in lichen-snail interactions. The 9th IAL Symposium (Brazil). Août 2021.

Vitrai A, Mocquard J, Dhilly E, Jargeat P, Banessy S, Germain JJ, **Fabre N**, **Le Lamer AC**, **Vansteelandt, M.** Etude de la biotransformation de l'indican par des endophytes fongiques isolés du Pastel des teinturiers (*Isatis tinctoria* L.). AFERP – Rencontres virtuelles, Juillet 2021

Communication Orale

Nationale

Marti G. & Romeo A : Biocontrôle et modification des réponses précoces du bois aux microbes associés à l'esca : développement d'une approche transcriptomique. VINSEO, Juin 2021 en visioconférence

Pacheco R. Non-targeted modulation of an endophytic fungal strain of *Cophinforma mamane* by epigenetic modifier treatment and amino acid addition. 13th Annual Meeting of the Doctoral School of Material Sciences. Toulouse, France May 2021

Conférences invitées

Manifestations scientifiques

Gadea A., Le Lamer AC., Vansteelandt M.

Participation à l'encadrement de l'exposition Mycologique organisée par l'Association Mycologique de Toulouse
Exposition Champignons 6, 7 et 8 Novembre 2021

Cristofoli V., Gadea A., Haddad M.

Participation à l'organisation des journées du GDR Mediatec, Toulouse. 27-29 octobre 2021

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Pharmacie

Amouzoune, L. Les compléments alimentaires dans la perte de poids : dangers et rôle du pharmacien. Soutenu en 2020. Direction : **Vansteelandt M.**

Barthe V. Analyse LCMS du miel et intérêt pour la santé. Soutenu en 2020. Direction : **Marti G.**

Nalix G. La dysfonction érectile : place de la phytothérapie et rôle du pharmacien d'officine. Soutenu en 2020. Direction : **Vansteelandt M.**

Wright L. Le poivre, de l'épice au médicament. Soutenu en 2020. Direction : **Marti G**

Adoukonou A. Supports pédagogiques pour l'identification des principales espèces de champignons de la région toulousaine appartenant aux Agaricomycetidae (à l'exception des Boletales) Soutenu en 2021. Direction : **Le Lamer AC**

Convert A. La cystite récidivante : les limites de l'antibiothérapie et les alternatives en phytothérapie, aromathérapie et gemmothérapie. Soutenu en 2021. Direction : **Marti G**

Feral C. La place des plantes médicinales dans l'industrie pharmaceutique et la réglementation européenne. Soutenu en 2020. Direction : **Fabre N.**

Gineste A. Le cannabis thérapeutique. Soutenu en 2020. Direction : Fabre N.

Idres K. Le conseil du pharmacien d'officine face à l'émergence de la cosmétique maison. Soutenu en 2021. Direction : **Vansteelandt M.**

Marty M. Prise en charge des troubles fonctionnels intestinaux à l'officine : allopathie, aromathérapie, phytothérapie. Soutenu en 2020. Direction : **Fabre N**

Mirre A. Contribution au projet Newcocagne : étude phytochimique des feuilles du Pastel des teinturiers et investigation des endophytes fongiques associés. Soutenu en 2021. Direction : **Le Lamer AC et Vansteelandt M.**

Murat, M Prise en charge des pathologies de gynécologie médicale non cancéreuses par la phytothérapie et l'aromathérapie à l'officine. Soutenue en 2021. Direction : **Vansteelandt M.**

Rossit M. La prise en charge des troubles schizophréniques et bipolaires à l'officine et les alternatives non médicamenteuses. Soutenue en 2021. Direction : **Vansteelandt M.**

Sedira O. Supports pédagogiques pour l'identification des principales espèces de macromycètes de la région toulousaine d'intérêt pour le pharmacien, appartenant essentiellement aux ordres des Boletales, Cantharellales, Geastrales, Lycoperdales, Phallales, Russulales et Tremellales (Basidiomycètes) ainsi qu'à la sous division des Pezizomycotina (Ascomycota). Soutenue en 2021. Direction : **Le Lamer AC**

TOURS

EA 7502 Synthèse et Isolement de Molécules BioActives (SIMBA)

Directeur : Pr Jérôme Thibonnet

Laboratoire de Pharmacognosie

Composition du Laboratoire

✓ Enseignants-Chercheurs

L. BOUDESOCQUE-DELAYE, Professeur

S. HILALI, ATER

✓ Personnel technique

I. THERY-KONE, Adjoint technique

J. DORAT, Ingénieur d'étude

✓ Post-doctorant/doctorant

L. WILS, Doctorante (soutenue en Décembre 2021)

I.M. ARDEZA, Doctorant (2020-2023)

M. YAGMUR, Doctorante (2021-2024)

Dr L VAN GHELUWE, Post-doctorante

Thématiques de recherche

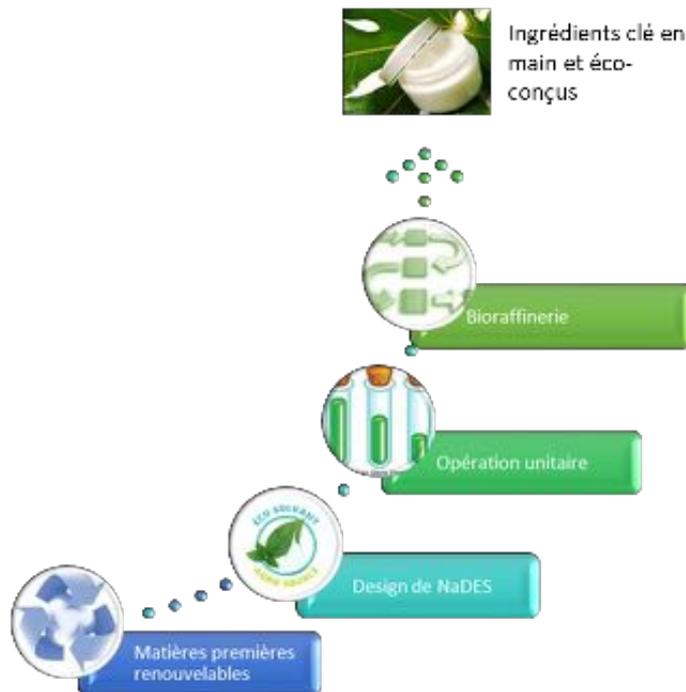
Les thématiques de recherche de l'équipe sont structurées autour du développement de nouveaux procédés verts, en particulier sur le développement de solvants alternatifs, les solvants eutectiques profonds naturels (NaDES). Deux axes principaux sont développés :

Axe 1 : Conception de NADES et innovation procédé

Cet axe de recherche s'intéresse à la conception de solvants verts pour la valorisation de métabolites, notamment apolaires, ainsi qu'au développement de procédés extractifs innovants utilisant les NaDES.

Conception de NaDES

Ce travail s'inscrit dans le cadre de la thèse de L Wils (Financement Région Centre Val de Loire) ainsi que dans l'ANR JCJC DERMIC. Notre laboratoire s'est ainsi spécialisé dans la conception de NADES utilisables directement dans des formulations cosmétiques.



Approche développée dans le projet DERMIC

Dans un premier temps, une bibliothèque de NADES en conformité avec le règlement cosmétique a été développée et caractérisée. Au travers notre collaboration avec l'équipe NMNS (Dr F Bonnier, Dr E Munnier) des outils analytiques innovants ont été développés pour la caractérisation de ces NADES, en utilisant la spectroscopie vibrationnelle.

Notre laboratoire a ainsi généré une librairie de NaDES de composition inédite, dédiés au domaine cosmétique et à la valorisation des métabolites apolaires ou de polarité intermédiaire.

Une approche plus fondamentale est en cours de déploiement dans le cadre de la thèse de M YAGMUR (Financement Les Rabelaisiennes). Son projet de thèse s'intéresse à l'utilisation d'outils de prédiction *in silico* pour le design, le criblage et la modélisation de NaDES et de procédés extractifs. En particulier, une approche utilisant le logiciel COSMO-RS est confrontée aux données expérimentales générées, pour valider la pertinence et la validité des données.

Innovation procédé

L'utilisation de NaDES, solvants non volatils, nous a amené à repenser les procédés extractifs utilisés pour tirer avantage de ces solvants. Des résultats prometteurs ont été obtenus avec un procédé développé au sein du laboratoire permettant un gain de productivité d'un facteur 30 à 85 selon les biomasses considérées (L Wils, S. Hilali, M Yagmur).

Une approche multi-étapes est en cours de développement dans le cadre de l'ATER de S Hilali et du post-doctorant de L Van Gheluwe. Plusieurs stratégies sont étudiées en parallèle : approches séquentielles, multiphasiques. Dans ce cadre, plusieurs technologies sont à l'étude dont la Chromatographie de Partage Centrifuge.

Axe 2 : Valorisation de biomasses pour le domaine cosmétique

Notre laboratoire s'intéresse à la valorisation de deux grand types de biomasses : les microalgues et les végétaux supérieurs.

Microalgues (ANR JCJC DERMIC)

Les microalgues possèdent un potentiel remarquable comme source de composés actifs pour le domaine cosmétique : PUFA, protéines, MAA etc...

Notre laboratoire s'est penché sur la valorisation des acides gras libres issus de microalgues en tant qu'agent anti-biofilm ou comme régulateur du microbiote cutané dans les manifestations cutanées inflammatoires. Ainsi des extraits lipidiques de Spiruline ont été préparés en utilisant des solvants biosourcés et ont été testés sous forme libre et nanoencapsulés contre des biofilms de *Candida albicans* seul ou en mélange avec *Cutibacterium acnes* (Projet VESPA, collab. Dr E Munnier, Pr C Imbert, Dr M Girardot). Les résultats ont montré un intérêt à la vectorisation des extraits notamment sur biofilm de *C. albicans*. En revanche, la formation de bofilm mixte confère une protection croisée aux germes diminuant leur sensibilité au traitement.

Une approche par NADES a également été développée dans le cadre du projet ECoAlg (ARD Cosmétosciences, collab. AquaEcoCulture et Dr C Bodet) en ciblant les AGL de spiruline et la régulation du microbiote cutané en condition inflammatoires. Ce volet est poursuivi dans le cadre du projet ANR DERMIC et la thèse de L. Wils. Un effet bactériostatique a ainsi été mis en évidence pour certains NaDES seuls, notamment vis-à-vis de *Staphylococcus aureus*, sans toucher des souches commensales représentatives du microbiote cutané. Les extraits enrichis en AGL et pigments ont pour certains montré une capacité à stimuler la croissance des souches commensales. Cette dualité d'effet permet d'envisager l'utilisation de ces combinaisons NaDES/extraits comme alternative verte pour le traitement de la dermatite atopique, caractérisée par une surcolonisation de la peau par *S. aureus*. Nos travaux ont également montré une bonne innocuité des NaDES et extraits sur culture de kératinocytes.

Végétaux supérieurs (ARD Cosmétosciences PIERIC)

Dans le cadre d'un projet collaboratif porté par l'Université d'Orléans, notre laboratoire explore le potentiel des NaDES comme alternative pour revisiter une gamme d'actifs lipophiles d'un partenaire industriel. Ces travaux s'inscrivent dans le cadre de la thèse de IM Ardeza qui se focalise sur l'exploration de deux plantes riches en métabolites terpéniques, ainsi que sur la formulabilité des extraits obtenus, en collaboration avec le Pr E Munnier (EA NMNS, co-directrice de thèse).

L'impact sur la sensorialité de l'introduction de ces nouveaux solvant est également explorée.

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), de l'Université de Poitiers (Dr C. Bodet)

Equipe Multirésistance et pouvoir pathogène des nématodes, UMR INRA 1282 ISP, INRA Centre-Val de Loire (Dr C Neveu, Dr G Sallé)

Equipe Bactérie et Risque Materno-fœtal, UMR INRA 1282 ISP (Dr E Camiade)

Equipe NanoMédicaments et NanoSondes (NMNS) EA 6295, Université de Tours (Pr E. Munnier, Dr F Bonnier)

Laboratoire Nutrition Croissance et Cancer (N2C), UMR INSERM 1069, Université de Tours (Pr. S. Chevalier, M. Pinault)

Institu des BioMolécules Max Mousseron, UMR CNRS 5247, Université de Montpellier (Pr T Durand, Dr C Vigor, Dr C Oger)

✓ 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 El Gezira, Soudan (Pr M Elhadi)

Laboratoire de Physiologie et Biotechnologies Végétales, Faculté des Sciences, Université de Lomé, Togo (Pr C De Souza)

✓ Industrielles

AquaEcoCulture, Lamballe (Dr B. Clément-Larosière, Dr A. Lacoste)

Roquette Frères, Lestrem (Dr D Wils)

INDENA, Tours Nord (Dr H Careil)

Production scientifique

✓ Publications

S. Elderderi, S. Hilali, L. Wils, I. Chourpa, M.Soucé, B. Clément-Larosière, A. A Elbashir, H. J Byrne, E. Munnier, L. Boudesocque-Delaye, F. Bonnier, Monitoring water content in NADES extracts from Spirulina biomass by means of ATR-IR spectroscopy, **Analytical Methods**, just accepted, <https://doi.org/10.1039/D2AY00234E>

S. Hilali, L. Wils, A. Chevalley, B. Clément-Larosière, L. Boudesocque-Delaye, Glycerol-based NaDES as green solvents for ultrasound-assisted extraction of phycocyanin from Arthrospira platensis-RSM optimization and ANN modeling, **Biomass Conversion and Biorefinery**, 2022, <https://doi.org/10.1007/s13399-021-02263-6>

L. Wils, S. Hilali and L. Boudesocque-Delaye, Biomass valorization using Natural Deep Eutectic Solvents: what's new in France? **Molecules**, 2021, 26, 6556. <https://doi.org/10.3390/molecules26216556>

Elderderi, S.; Wils, L.; Leman-Loubière, C.; Byrne, H.J.; Chourpa, I.; Enguehard-Gueiffier, C.; Munnier, E.; Elbashir, A.A.; Boudesocque-Delaye, L.; Bonnier, F. In Situ Water Quantification in Natural Deep Eutectic Solvents Using Portable Raman Spectroscopy. **Molecules** 2021, 26, 5488. <https://doi.org/10.3390/molecules26185488>

S. Elderderi, L. Wils, C. Leman-Loubière, S. Henry, H. J. Byrne, I. Chourpa, E. Munnier, A. A. Elbashir, L. Boudesocque-Delaye, F. Bonnier *Comparison of Raman and ATR-IR for water quantification in NaDES* **Analytical Bioanalytical Chemistry**, 2021, 413(19), 4785–4799 <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03432-2>

L. Wils, C. Leman-Loubière, N. Bellin, B. Clément-Larosière, M. Pinault, S. Chevalier, C. Enguehard-Gueiffier, C. Bodet, Leslie Boudesocque-Delaye *Natural Deep Eutectic Solvent formulations for spirulina: preparation, intensification, and skin impact*. **Algal Research Special Issue on Advanced Technologies** 2021, 56, 102317, <https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102317>

A. M. A. Alsayed, B. L. Zhang, P. Bredeloux, L. Boudesocque-Delaye, A. Yu, N. Peineau, C. Enguehard-Gueiffier, E. M. Ahmed, C. Pasqualin, V. Maupoil *Aqueous fraction from Hibiscus sabdariffa relaxes mesenteric arteries of normotensive and hypertensive rats through calcium current reduction and possibly potassium channels modulation*, **Nutrients** 2020, 12(6), 1782; doi:10.3390/nu12061782

V. Lemoine, C. Bernard, C. Leman-Loubière, B. Clément-Larosière, M. Girardot, L. Boudesocque-Delaye, E. Munnier, C. Imbert, *Nanovectorized Microalgal Extracts to Fight Candida albicans and Cutibacterium acnes Biofilms: Impact of Dual-Species Conditions*, **Antibiotics**, **2020**, 9, 279; doi:10.3390/antibiotics9060279

S. Elderderi, C. Leman-Loubière, L. Wils, S. Henry, D. Bertrand, H. J. Byrne, I. Chourpa, C. Enguehard-Gueiffier, E. Munnier, A. A. Elbashir, L. Boudesocque-Delaye, F. Bonnier, *ATR-IR spectroscopy for rapid quantification of water content in deep eutectic solvents*, *Journal of Molecular Liquids*, **2020**, 311, 113361 <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113361>

O. Dubois, C. Allanic, C. L. Charvet, F. Guégnard, H. Février, I. Théry-Koné, J. Cortet, C. Koch, F. Bouvier, T. Fassier, D. Marcon, J. B. Magnin-Robert, N. Peineau, E. Courtot, C. Huau, A. Meynadier, C. Enguehard-Gueiffier, C. Neveu, L. Boudesocque-Delaye, G. Sallé *Lupin (*Lupinus spp.*) seeds exert anthelmintic activity associated with their alkaloid content*. *Scientific reports*, **2019**, 9: 9070, DOI: 10.1038/s41598-019-45654-6

R. Boutin, E. Munnier, N. Renaudeau, M. Girardot, M. Pinault, S. Chevalier, I. Chourpa, B. Clément-Larosière, C. Imbert, L. Boudesocque-Delaye, *Spirulina platensis sustainable lipid extracts in alginate-based nanocarriers: an algal approach against biofilms*, Algal research, **2019**, 37, 160-168
DOI:10.1016/j.algal.2018.11.015

✓ Communications orales

Invitées

1. L. Boudesocque-Delaye, *Solvants eutectiques profonds naturels (NaDES): quel impact en chromatographie ?*, 7^{ème} Journée Thématique Club de Chromatographie Ouest Atlantique Chimie durable et sciences séparatives : comment concilier efficacité au laboratoire et respect de l'environnement, Association Francophone des Sciences Séparatives (AFSEP) Webinaire (France) **2021**

Internationales

L Boudesocque-Delaye, *Natural deep eutectic solvents for microalgae biorefinery: Spirulina as a case study*, Vitrual Meeting of AFERP, July **2021**

L. Wils, S. Hilali, S. Elderli, M. Yagmur, C. Leman-Loubière, B. Clément-Larosière, F. Bonnier, L. Boudesocque-Delaye *Natural deep eutectic solvents for microalgae biorefinery: Spirulina as case of study*, 2nd International Meeting on Deep Eutectic System, Lisbon (Portugal), 15-17 juin **2021**

S. Elderderi, C. Leman-Loubière, L. Wils, S. Henry, D. Bertrand, H. J. Byrne, I. Chourpa, C. Enguehard-Gueiffier, E. Munnier, A. A. Elbashir, L. Boudesocque-Delaye, F. Bonnier, *ATR-IR spectroscopy for rapid quantification of water content in deep eutectic solvents* 2nd International Meeting on Deep Eutectic System, Lisbon (Portugal), 15-17 juin **2021**

I. M. Ardeza, L. Boudesocque-Delaye, L. Wils, X. Perse, S. de La Motte, E. Munnier *Impact of hydrophilic natural deep eutectic solvents on hydrogels intended for skin application*, 2nd International Meeting on Deep Eutectic System, Lisbon (Portugal), 15-17 juin **2021**

I. M. Ardeza, L. Boudesocque-Delaye, L. Wils, A. Despres, F. Bonnier, X Perse, C. Bodet, I. Chourpa, E Munnier *Natural deep eutectic solvents: the future of natural cosmetic formulation?* 2nd International Meeting on Deep Eutectic System, Lisbon (Portugal), 15-17 juin **2021**

L. Wils, S. Hilali, M.Yagmur, B. Clément-Larosière, L. Boudesocque-Delaye, *NaDES for microalgae biorefinery: biomass pre-treatment and comparison with bio-sourced solvents*, 2nd International Meeting on Deep Eutectic System, Lisbon (Portugal), 15-17 juin **2021**

C. Leman-Loubière, L. Wils, N. Bellin, B. Clément-Larosière, C. Enguehard-Gueiffier, C. Bodet, L. Boudesocque-Delaye, *Natural Deep Eutectic Solvents for Microalgae Biorefinery in Cosmetics: focus on free fatty acids*, Lipids and cosmetic, Bordeaux (France) 2020

E. Munnier, R. Boutin, M. Girardot, M. Pinault, C. Enguehard-Gueiffier, I. Chourpa, B. Clément-Larosière, C. Imbert, L. Boudesocque-Delaye, *Shielding the skin from biofilm: Spirulina platensis sustainable lipid extracts and their formulation*, Skin & Formulation 5th symposium and 17th skin forum, Reims (France) 2019

E. Munnier, R. Boutin, M. Girardot, M. Pinault, C. Enguehard-Gueiffier, I. Chourpa, B. Clément-Larosière, C. Imbert, L. Boudesocque-Delaye, *Lutte contre les biofilms : une stratégie biomimétique basée sur les ressources algales*, 4ème colloque du GDR Cosm'actifs, Vannes (France), 2019

✓ Communications par affiche

S. Hilali, L. Wils, M. Yagmur, B. Clément-Larosière, F. Bonnier, L. Boudesocque-Delaye *Glycerol based NaDES as green solvents for ultrasound-assisted extraction of phycocyanin from Arthrospira platensis-RSM optimization and ANN modeling*, 2nd International Meeting on Deep Eutectic System, Lisbon (Portugal), 15-17 juin **2021**

P.-O. Delaye, M. Pénichon, L. Boudesocque-Delaye, C. Enguehard-Gueiffier, A. Gueiffier *Natural Deep Eutectic Solvents as sustainable solvent for Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions applied to imidazo-fused heterocycles*, 2nd International Meeting on Deep Eutectic System, Lisbon (Portugal), 15-17 juin **2021**

L. Wils, C. Leman-Loubière, N. Bellin, B. Clément-Larosière, C. Bodet, L. Boudesocque-Delaye *NaDES-based formulations of Spirulina enriched in free fatty acids: preparation, characterization and skin-impact*, 2nd International Meeting on Deep Eutectic System, Lisbon (Portugal), 15-17 juin **2021**

E. Munnier, F. Bonnier, L. Wils, X. Perse, C. Leman-Loubière, B. Clément-Larosière, C. Bodet, I. Chourpa, L. Boudesocque-Delaye *Natural Deep Eutectic Solvents : the future of natural cosmetic formulation ?*
The online IFSCC Congress Yokohama **2020**

L. Wils, C. Leman-Loubière, N. Bellin, B. Clément-Larosière, C. Enguehard-Gueiffier, C. Bodet, L. Boudesocque-Delaye, *Skin impact of Natural-Deep-Eutectic-Solvent-extracts enriched with microalgal free fatty acids* Lipids and cosmetic, Bordeaux (France) 2020

L. Boudesocque-Delaye, R. Boutin, M. Girardot, M. Pinault, S Chevalier, C. Enguehard-Gueiffier, B. Clément-Larosière, C. Imbert, E. Munnier, Spirulina sustainable lipid extracts and their vectorization to combat *C. albicans* biofilms, Eurobiofilms, Glasgow (UK), 2019

L. Wils, L. Boudesocque-Delaye, Eco-extraction de lipides d'intérêt dermatologique, 32e Colloque Biotechnocentre, Seillac (France), 2019

C. Leman-Loubière, L. Wills, M. Pinault, S. Chevalier, B. Clément-Larosière, C. Enguehard-Gueiffier, L. Boudesocque-Delaye, Eco-extraction of lipids of Cosmetic interest from Microalgae (ECoAlg) Colloque Cosmétosciences Orléans (France), 2019

R. Boutin, N. Renaudeau, M. Girardot, M. Pinault, X. Perse, S. Chevalier, C. Imbert, B. Clément-Larosière, C. Enguehard-Gueiffier, E. Munnier, L. Boudesocque-Delaye Nanovectorisation of *Spirulina platensis* green extracts for anti-biofilm use, 28èmes Journées Scientifiques des Enseignants-Chercheurs en Sciences Végétales et Fongiques des UFR de Pharmacie Francophones, 2019, Grenoble

3. R. Boutin, L. Boudesocque-Delaye, M. Girardot, N. Renaudeau, X. Perse, B. Clément-Larosière, C. Enguehard-Gueiffier, I. Chourpa, C. Imbert, E. Munnier. Encapsulation of *Spirulina platensis* green extracts for anti-biofilm use. Formulation days Lyon, 2019

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)

UE libre : Parfums et cosmétiques

Diplôme Universitaire Phytothérapie-Aromathérapie

Phytothérapie et Aromathérapie (Responsable C Gueiffier)

Licence Professionnelle Cosmétologie Industrielle

En apprentissage (Co responsable L Boudesocque-Delaye)

Matières premières (14 h CM)

Contrôles Physico-chimiques, production (6h TP)

Projets Tuteurés : extractions, contrôles...

Suivi des apprentis

Master 2 Plante et sociétés

UE 9.4 Extraction et analyse d'extrait végétaux (resp. L Boudesocque-Delaye)

Techniques extractives et extraits (7h CM, 11 h TP)

Techniques analytiques (3h CM, 4h TP)

VALENCIA

Rapport d'activité Valencia 2020-2021

Nombre du Groupe

Synthèse et isolement de molécules bioactives (SIMB)

Composition du Laboratoire

- **Diego Cortes**. Professeur-Chercheur. Catedrático. dcortes@uv.es
- **Nuria Cabedo**. INCLIVA - Contrat Miguel Servet. Prof. Associé. ncabedo@uv.es
- **Laura Vila**. INCLIVA. Technicienne supérieure. lauvidaa@hotmail.com
- **Carlos Villarroyel**. Doctorant. cvillarroyelvicente@gmail.com
- **Ainhoa García**. Doctorant. ainhoagarcia05@gmail.com
- **Álvaro Bernabeu**. Doctorant. alvaro96.bs@gmail.com
- **Almudena Bermejo**. Citricultura y Producción Vegetal, Moncada. Valencia. bermejo_alm@gva.es

Présentation du Groupe

Notre groupe de recherche se consacre depuis ses origines à la préparation de nouvelles molécules bioactives, issues à la fois de sources naturelles et de synthèse organique. Les investigations menées par notre groupe ont été financées par différents projets du Ministère des Sciences du Ministère de la Culture de Valence et de l'Industrie Pharmaceutique. Les axes de recherche que nous avons développés peuvent être regroupés dans les sections suivantes:

1- Sujets de recherche

a) *Benzopyranes prénylés avec affinité pour les récepteurs nucléaires.*

Les agonistes à double récepteur activés par les proliférateurs de peroxyosomes α/γ (PPAR α/γ) régulent l'homéostasie des lipides et du glucose dans différentes conditions métaboliques et peuvent exercer une activité anti-inflammatoire. Nous avons étudié le potentiel double agoniste PPAR α/γ des benzopyranes prénylés naturels, **polycérasoidol** et de leurs dérivés, pour le développement de nouveaux médicaments. **Poycérasoidol** et des analogues de synthèse agonistes doubles ou partiels PPAR α/γ peuvent être capables de prévenir les accidents cardiovasculaires associés aux troubles métaboliques.

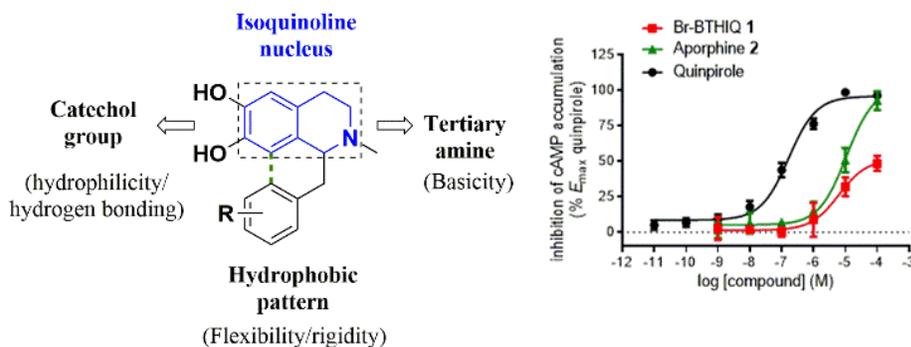


Vila, L., et al. Synthesis and biological studies of "Polycerasoidol" and "trans- δ -Tocotrienolic acid" derivatives as PPAR α and/or PPAR γ agonists"

Bioorganic & Medicinal Chemistry **2022**, 53, 116532.

b) Synthèse et isolement d'isoquinoléines dopaminergiques.

Certains agonistes des récepteurs de la dopamine (DR) de type D₂ sont utilisés en thérapeutique comme antiparkinsoniens, tandis que les antagonistes ou agonistes partiels de type D₂ sont efficaces comme antipsychotiques. Nous avons récemment synthétisé isoquinoléines avec des structures inspirées du squelette d'origine naturelle: 1- (2'-bromobenzyl) -6,7-dihydroxy-N-méthyl-tétrahydroisoquinoléine (**Br-BTHIQ**) et 1,2-déméthyl-nuciférine (**aporphine**). L'affinité pour les sous-types humains clonés D₂R, D₃R et D₄R et leur comportement en tant qu'agonistes / antagonistes ont été évalués. Des tests de signalisation d'AMPc fonctionnels dans le D₂R humain ont montré un effet agoniste partiel pour la **Br-BTHIQ** et un comportement agoniste complet pour l'**aporphine**. Les deux isoquinolines peuvent être considérées comme de nouveaux médicaments utiles pour prévenir la schizophrénie et la maladie de Parkinson, respectivement.



Silva, A. G., *et al.* 1-(2'-Bromobenzyl)-6,7-dihydroxy-N-methyl-tetrahydroisoquinoline and 1,2 Demethyl-nuciferine as Agonists in Human D₂ Dopamine Receptors. *Journal of Natural Products* **2020**, *83*, 127–133.

c) Analyse qualitative et quantitative des métabolites par UHPLC-MS/MS

Dans notre laboratoire, nous utilisons un système analytique à ultra-haute résolution chromatographique (UHPLC) couplé à un détecteur de masse à photodiode (PDA) et à un détecteur de masse tandem triple quadripôle (MS / MS), équipé d'une source d'ionisation par électrospray (ESI). L'instrumentation triple quadripôle permet une analyse ciblée par SIM (Scan Selected Ion Monitoring) et MRM (Multiple Reaction Monitoring), permettant une analyse différentielle quantitative des métabolites ou des composés (analytes) d'intérêt. Parmi les applications possibles, nous soulignons:

- * Identification et quantification d'analytes organiques dans des échantillons complexes.
- * Analyse de produits naturels: polyphénols, cannabinoïdes, stéroïdes, acides gras, alcaloïdes, etc.
- * Caractérisation des mélanges réactionnels en synthèse organique.
- * Analyse des médicaments et de leurs métabolites.
- * Analyse environnementale: analyse des eaux de surface et résiduelles, détection de pesticides, herbicides et insecticides, etc.
- * Quantification relative et absolue de petites molécules.

2- Enseignement

L'enseignement donné dans le diplôme de pharmacie est spécifié ci-dessous:

a) **Pharmacognosie.** Étude des **métabolites secondaires actifs (MSA)**, des médicaments d'origine naturelle obtenus à partir de matières premières (MP): plantes, animaux, microorganismes et d'origine marine

* Un total de 90 heures/an dirigés aux étudiants de 3^{ème} année du diplôme de pharmacie à l'Université de Valence, en Espagne. L'enseignement consiste en:

- Cours théoriques,
- Travaux pratiques de laboratoire,
- Séminaires sur des sujets spécifiques préparés par les étudiants, et
- Enseignement dirigé: exercices d'extraction, biosynthèse et RMN des MSA.

* Le contenu est détaillé dans le Manuel de Pharmacognosie[#] sur lequel l'enseignement est basé (versions espagnole et anglaise).

Metabolitos Secundarios Activos, 2017 - ISBN 9781982044671

Bioactive Secondary Metabolites, 2018 - ISBN 9781718777682

b) **Mater: Investigación y Uso racional de Medicamentos.** Université de Valencia

* Participation au Master a travers l'enseignement de la matière: *Structure de molécules bioactives* – Nuria Cabedo et Diego Cortes

3- Publication - Livre

* Cortes, D. Editeur

Los Medicamentos naturales en tiempos del Teletrabajo

Kindle Direct Publishing, 2020, 205 pags - ISBN 979-8669135966

Les Médicaments Naturels aux temps du Télétravail

Thèmes, séminaires et tutoriels (enseignement dirigés) préparés par les 67 étudiants de 3^{ème} année du diplôme de Pharmacie à Valencia (Espagne), lors de confinement du deuxième trimestre 2020, par équipes de 2 à 5 composants et corrigés via Skype.

Ils ont abordé l'étude des médicaments d'origine naturelle, tels que la morphine, la codéine, les pénicillines, la colchicine, la bromocriptine et l'artémisinine, ou les médicaments antitumoraux vinblastine, taxol, podophyllotoxine et camptothécine, ou les immunomodulateurs cyclosporine, sirolimus et l'acide mycophénolique, ainsi que l'ivermectine, l'oseltamivir et la fosfomycine, parmi tant d'autres, rapportant son origine biologique, son origine biogénétique, ses propriétés physico-chimiques et spectrales, ainsi que les activités pharmacologiques qui justifient son application thérapeutique et clinique.



4- Publications - Articles

- * Silva, A. G., Vila, L., Marques, P., Moreno, L., Loza, M., Sanz, M. J., Cortes, D. Castro, M. and Cabedo, N.
“1-(2'-Bromobenzyl)-6,7-dihydroxy-*N*-methyl-tetrahydroisoquinoline and 1,2-Demethyl-nuciferine as Agonists in Human D₂ Dopamine Receptors”
Journal of Natural Products **2020**, *83*, 127–133
- * Neske, A., Hidalgo, J. R., Cabedo, N. and Cortes, D.
“Acetogenins from Annonaceae family. Their potential biological applications”
Phytochemistry **2020**, *174*, 112332.
- * Hidalgo, J. R., Gilabert, M., Cabedo, N., Cortes, D. and Neske, A.
“Montanacin-L and montanacin-K two previously non-described acetogenins from *Annona Montana* twigs and leaves”
Phytochemistry Letters **2020**, *38*, 78–83.
- * Parravicini, O., Angelina, E., Spinelli, R., Garibotto, F., Siano, A. S., Vila, L., Cabedo, N., Cortes, D. and Enriz, R. D.
“Design, synthesis, biological evaluation and molecular modelling of substituted pyrrolo[2,1-a] isoquinolinone derivatives: discovery of potent inhibitors of AChE and BChE”
New Journal of Chemistry **2021**, *45*, 8321–8334.
- * Anza, M., Endale, M., Cardona, L., Cortes, D., Cabedo, N., Trelis, M., Fuentes, M.V. and Abarca. B.
“Chemical Composition, Cytotoxicity and Larvicidal Activity of Essential Oils of Three Medicinal Plants of Ethiopian Flora Against *Anisakis* L3 Larvae”
Research Journal of Pharmacognosy **2021**, *8*, 21-30.
- * García, A., Vila, L., Marín, P., Bernabeu, A., Villarroel-Vicente, C., Hennuyer, N., Staels, B., Franck, X., Figadère, B., Cabedo, N. and Cortes, D.
“Synthesis of 2-Prenylated Alkoxyated Benzopyrans by Horner–Wadsworth–Emmons Olefination with PPAR α / γ Agonist Activity”
ACS Medicinal Chemistry Letters **2021**, *12*, 1783–1786.
- * Anza, M., Endale, M., Cardona, L., Cortes, D., Eswaramoorthy, R., Zueco, J., Rico, H., Trelis, M. and Abarca. B.
“Antimicrobial Activity, in silico Molecular Docking, ADMET and DFT Analysis of Secondary Metabolites from Roots of Three Ethiopian Medicinal Plants”
Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry **2021**, *14*, 117-132
- * Vila, L., Cabedo, N., Villarroel-Vicente, C., García, A., Bernabeu, A., Hennuyer, N., Staels, B., Franck, X., Figadère, B., Sanz, M. J. and Cortes, D.
“Synthesis and biological studies of “Polycerasoidol” and “*trans*- δ -Tocotrienolic acid” derivatives as PPAR α and/or PPAR γ agonists”
Bioorganic & Medicinal Chemistry **2022**, *53*, 116532.

5- Visiting Professor

- * D. Cortes. Master Degree in Nutritional Sciences, University of Calabria, Italy - April-May 2021
Seminars within the Physical Methods in Organic Chemistry Course: Secondary Active Metabolites
 - Lesson I. - *Antioxidant polyphenols*
 - Lesson II.- *Regulators of cholesterol levels in the blood*
 - Lesson III.- *Alkaloids: medicine or poison?*

6- Thèse de doctorat

Mathewos ANZA ALEMU

- *Phytochemical Analysis, Biological Activity Evaluation and Computational studies of Selected Medicinal Plants of Ethiopia Flora*
- Department of Applied Chemistry, School of Applied Natural Science, Adama Science and Technology University, Adama, Ethiopia. September 2021.

7- Projets de Recherche Financés

2021-2024

Diseño, síntesis y estudio farmacológico de nuevos medicamentos útiles para el tratamiento del síndrome metabólico, y las enfermedades cardiometabólicas asociadas
Ministerio de Ciencia e Innovación (AICO/2021/081)
Investigador Responsable: **Prof. Diego Cortes**

2019-2022

*Desarrollo químico y farmacológico de nuevos fármacos "multidiana" en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular asociada**
Instituto de Salud Carlos III (Agencia Estatal) PI18/01450.
Investigadores Responsables: **Dr. Nuria Cabedo - Prof. Diego Cortes**
* Técnico Superior: Laura Vila * Becario: Carlos Villarroel

2020-2022

Identificación de alcaloides en las semillas crudas y tostadas de Sacha Inchi
Asociación Promotora del Desarrollo de Sacha Inchi - Pro Sacha Inchi. Lima (Perú)
Investigador Responsable: **Prof. Diego Cortes**

8- Collaborations

- * *Departamento de Química, Universidad Nacional de San Luis (Argentina)*
 - Dr. Daniel Enriz y Dr. Fernando Suvire
 - Modélisation moléculaire
- * *IRCOF, Université Rouen y Laboratoire de Pharmacognosie, Université Paris-Saclay (France)*
 - Dr. Xavier Franck y Dr. Bruno Figadère
 - Synthèse de molécules bioactives
- * *L. de Fisiología y Química Vegetal, Univ. Ciencias y Artes de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez (México)*
 - Dra. Alma Rosa Gozález-Esquinca
 - Isolement de molécules bioactives
- * *Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional de Tucumán (Argentina)*
 - Dra. Adriana Neske y Dra. Alicia Bardón
 - Isolement de molécules bioactives
- * *CERMN, Université de Caen (France)*
 - Dr. Patrick Dallemagne, y Dr. Christophe Rochais
 - Synthèse de molécules bioactives
- * *Grupo de Investigación BioFarma de la Universidad de Santiago de Compostela (España)*
 - Dra. Mabel Loza y Dra. Mariám Castro
 - Recherche de nouveaux agonistes dopaminergiques