

Association des Enseignants-Chercheurs en Chimie Physique et Chimie Minérale des Facultés de Pharmacie

XVI^{èmes} Journées

CLERMONT-FERRAND



Faculté de Pharmacie
de
Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ
D'Auvergne
CLERMONT - FDI



PUY-DE-DÔME
CONSEIL GÉNÉRAL



CONSEIL RÉGIONAL
AUVERGNE

2 et 3 Avril 2009

Cher(e)s Collègues,

C'est avec grand plaisir que la Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand vous accueille pour les XVI^{èmes} Journées de notre association.

Ce sera sans nul doute l'occasion pour nous de débattre sur de nombreux thèmes qui sont au centre de nos préoccupations actuelles. Chacune de nos Universités et Facultés ayant leurs caractéristiques propres, il sera intéressant de confronter les opinions des uns et des autres sur les changements imminents qui nous attendent tels que la réforme des études de santé, la modification de notre statut d'enseignant-chercheur, l'autonomie de nos Universités ...

Nous vous souhaitons la bienvenue à Clermont-Ferrand et sommes à votre entière disposition pour permettre le bon déroulement de votre séjour et de ces XVI^{èmes} journées.

Le Comité d'organisation

Remerciements

Le comité d'organisation des XVI^{èmes} journées de l'AECCPCM tient à remercier :

Monsieur le Doyen Joseph Fialip pour son accueil au sein de la Faculté de Pharmacie,

Et pour leur participation :

L'Office de Tourisme de la Ville de Clermont-Ferrand,
La société Michelin et Monsieur Alcacer pour la visite de l'école du pneu,
Le CROUS de Clermont-Ferrand,
La Mairie de Clermont-Ferrand,
L'Université d'Auvergne,
Le Conseil Régional d'Auvergne,
Le Conseil Général du Puy-de-Dôme.

Le mot du Président

Cher(e)s Collègues,

Il m'est particulièrement agréable de vous souhaiter la bienvenue aux traditionnelles Journées de notre association. Cette année c'est Clermont-Ferrand qui nous accueille, et comme toujours nous nous y retrouverons dans un esprit festif et convivial qui caractérise nos réunions annuelles. Permettez-moi de remercier nos collègues «locaux» d'avoir organisé avec enthousiasme et dévouement ces Journées, conjuguant avec bonheur tourisme et travail.

Le programme préparé par nos collègues est alléchant et justifie pleinement à lui seul notre venue. Pourtant il nous faudra réfléchir et discuter en commun de sujets plus brûlants qui me semblent être très importants pour le devenir de nos disciplines.

La réforme des études pharmaceutiques est en marche. Différée d'un an, elle n'en est pas moins une réalité pour toutes les disciplines dites scientifiques. Comment articuler une formation des futurs pharmaciens sur une plate forme de connaissances de première année qui est réduite sur le plan des volumes horaires, et par là même sur celui des thématiques enseignées, et comment dégager un socle commun de connaissance pour les années ultérieures ? La réduction drastique des horaires d'enseignements magistraux et dirigés se traduira par un appauvrissement de l'offre de formation pour nos étudiants, mais elle aura bien sûr des conséquences sur la gestion (comptable ?) de nos carrières universitaires. Et que dire des perturbations «entropiques» liées au décret relatif au statut des enseignants chercheurs ?

Bref, il convient d'être vigilant(e) en cette période, et une réflexion collective sur ces points me semble pertinente. L'avis de chacun devra s'exprimer et il servira à animer la discussion au sein de l'assemblée générale, dont l'ordre du jour est tout trouvé.

Plus que jamais Cher(e)s collègues, au nom du Bureau, je vous invite à participer nombreux aux XVIèmes Journées de l'AECCPCM les 2 et 3 Avril à Clermont-Ferrand.

Au plaisir de vous retrouver, bien cordialement.

Christian JARRY

Programme des XVI^{ème} journées de l'AECCPCM

2 et 3 avril 2009

Jeudi 2 avril 2009

A partir de 11h

- ✓ Accueil à la Faculté de Médecine-Pharmacie
- ✓ Installation des posters dans la salle 08 (R1, rez-de-chaussée de la Faculté)
- ✓ Séance posters
- ✓ Buffet en salle 08

13h20 Départ pour les visites

Groupe 1

14h00 rdv devant le musée d'Art Roger Quilliot (arrêt : *Musée d'Art Roger Quilliot*)

« Visite du centre historique de Montferrand » (1h)

15h30 rdv Porte de Saulignat, Conciergerie de l'école du pneu, site de Cataroux, Michelin (arrêt : *Stade Marcel Michelin*)

« La fabrication d'un pneu » (1h30)

Groupe 2

14h00 rdv Porte de Saulignat, Conciergerie de l'école du pneu, site de Cataroux, Michelin (arrêt : *Stade Marcel Michelin*)

« La fabrication d'un pneu » (1h30)

16h00 rdv devant le musée d'Art Roger Quilliot (arrêt : *Musée d'Art Roger Quilliot*)

« Visite du centre historique de Montferrand » (1h)

17h30-19h30 quartier libre

Rassemblement à 19h45 place de la victoire

20h00 Dîner au restaurant « L'Oustagou », place de la Victoire
Allocution de Christian Jarry, Président de l'AECCPCM

Vendredi 3 avril 2009

8h30 Salle des Actes, allocution de Joseph Fialip, Doyen de la Faculté de Pharmacie

8h45 Remise des prix étudiants

9h00 Assemblée Générale de l'Association

10h30 Pause - Café / Séance Posters

11h15 Assemblée Générale de l'Association

12h45 Déjeuner

Après-midi libre

Liste des participants

Angers

AL OMAR Kusai
BOUET Gilles
KHAN Mustayeen
PASSIRANI Catherine

Bordeaux

FORFAR Isabelle
GUILLON Jean
JARRY Christian
LÉGER Jean-Michel

Clermont-Ferrand

AUZELOUX Philippe
GAUMET Vincent
MÉTIN Jacques
VIVIER Magali

Dijon

BOUYER Frédéric

Grenoble

DECOUT Jean-Luc
VANHAVERBEKE Cécile

Lille

MELNYK Patricia

Limoges

DELAGE Christiane
SIMON Alain

Marseille

ALIBERT Sandrine

Montpellier

BOUDEVILLE Philippe
DURAND Denis
NURIT Josiane

Nancy

LEROY Pierre

Nantes

BARNATHAN Gilles

Paris V

CÉOLIN René
DUGUÉ Jérôme

Paris XI

DELAFONTAINE Jean-Marc

Rennes

TOSCANI Siro

Rouen

BARBOT Cécile

Strasbourg

MAECHLING Clarisse

Toulouse

BAZIARD Geneviève
LAJOIE Barbora

Tours

AGAFONOV Viatcheslav
ALLOUCHI Hassan

**PRÉSENTATION DES ACTIVITÉS
ET
RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS**

ANGERS



**SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE ET
ANALOGUES STRUCTURAUX**
« SONAS » (UPRES EA 921) – IFR 149 « QUASAV »
Département de Pharmacie, 16 Boulevard Daviers
49045 ANGERS Cedex 01
Téléphone : 02-41-22-66-00
Télécopie : 02-41-22-66-34



Le laboratoire SONAS appartient à l'IFR 149 « QUASAV » associée à « Végépolys »,
Pôle de compétitivité à vocation mondiale d'Angers.



Thématique générale de recherche

Extraction, synthèse, hémisynthèse, caractérisation structurale de molécules organiques ou complexes d'intérêt biologique.

Composition de l'équipe:

- professeurs : 4
- maîtres de conférence : 8
- doctorants : 7
- techniciens : 4 (à temps partiel)

Principaux axes

- Extraction, hémisynthèse, caractérisation structurale : Pr. P. RICHOMME.
- Synthèse, hémisynthèse, caractérisation structurale de molécules d'intérêt biologique : Pr. O. DUVAL et Pr. D. SERAPHIN.
- Synthèse, caractérisation structurale et analytique de complexes : Pr. G. BOUET.

Collaborations

- Laboratoire membre du GDR-CNRS 1206 "Substances Naturelles d'Intérêt Biologique", ICSN (Gif-sur-Yvette, Dr. T. SEVENET)
- Department of Medicinal Chemistry de l'Université de Strathclyde (Glasgow, Pr. R. WAIGH)
- Université de Genève (Pr. K. HOSTETTMANN)
- Université Fédérale du Parana, Curitiba, Institut Polytechnique (Brésil) : constantes de stabilité des complexes de la vitamine D, Dr. A.L. Mercê.
- Universités d'Alger et de Sétif (Algérie).
- Coopération industrielle : Intervet (Beaucouzé, 49) Kromaton (Angers, 49) ADN (Ste Gemmes sur Loire, 49).

PUBLICATIONS RÉCENTES

Vitamin D₃ and analogs and their complexes with metal ions.

G. Bouet and M.A. Khan

Chapter in « *Molecular and Supramolecular Bioinorganic Chemistry. Applications in Medical Sciences* », 2009, ISBN 978-1-60456-679-6, Nova Sciences Publishers, Hauppauge, New-York, USA.

Qualitative study of supramolecular assemblies of β -cyclodextrin and cholecalciferol and the cobalt (II), copper (II) and zinc (II) ions.

A.L. Ramalho-Mercê, J. Nicolini, M.A. Khan, G. Bouet

Carbohydrate Polymers, (2009) sous presse : doi:10.1016/j.carbpol.2009.01.019 (I.F. : 1,782)

Synthesis, crystal structure, and characterization of 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone and its complexes with cobalt(II), nickel(II) and copper(II)

K. Alomar, M.A. Khan, M. Allain, G. Bouet

Polyhedron, (2009) sous presse.

Chloro complexes of cobalt(II) in aprotic solvents and stability and structural modifications due to solvent effects.

A. Chiboub-Fellah, F. Vierling, J. Meullemeestre, M.J. Schwing-Weill, M.A. Khan

Journal of Coordination Chemistry (2009) sous presse, DOI : 10.1080/00958970802663118.

Is the electrocatalytic epoxidation of stilbene isomers using manganese (III) tetradentate Schiff bases complexes stereoselective?

A. Ourari, L. Baameur, M.A. Khan, G. Bouet
Electrochemistry Communications 10 (2008) 1736–1739.

Dioxygen activation with a cytochrome P450 model. Characterization and electrochemical study of new unsymmetrical tetradentate Schiff-base complexes with iron(III) and cobalt(II)

A. Ourari, K., M.A. Khan, G. Bouet
Journal of Coordination Chemistry 61 (2008) 3846– 859.

Synthesis of new 1-[2-Azido-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1H-imidazoles and in vitro evaluation of their antifungal activity

F. Chevreuil, A. Landreau, D. Séraphin, G. Larcher, J.P. Bouchara, P. Richomme
Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 23 (2008) 617-622.

Zwitterionic 6-methyl-2-oxo-3-[1-(ureidoimino)ethyl]-2H-pyran-4-olate monohydrate

A. Djedouani, S. Boufas, M. Allain, G. Bouet, M. Khan
Acta Crystallographica (2008). E64, o1785.

From chemistry to biology: furanic complexes as samples.

G. Bouet
Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research, (Special Golden Jubilee),
51 (2008) 111-118

Front face fluorescence spectroscopy and visible spectroscopy coupled with chemometrics have the potential to characterise ripening of Cabernet Franc grapes

M. Le Moigne, E. Dufour, D. Bertrand, C. Maury, D. Séraphin, F. Jourjon
Analytica Chimica Acta 621 (2008) 8–18.

Synthesis, characterisation and antifungal activity of a series of Cobalt(II) and Nickel(II) complexes with ligands derived from reduced N,N'-o-Phenylenebis(Salicylideneimine)

S. Belaïd, A. Landreau, S. Djebbar, O. Benali-Baitich, M.A. Khan, G. Bouet
Transition Metal Chemistry 33(2008) 511-516.

Antileishmanial polyphenols from *Garcinia vieillardii*

A.E. Hay, J. Merza, A. Landreau, M. Litaudon, F. Pagniez, P. Le Pape, P. Richomme
Fitoterapia 79 (2008) 42–46.

Synthesis, characterization and antifungal activity of a series of manganese(II) and copper(II) complexes with ligands derived from reduced N,N'-O-phenylenebis(salicylideneimine)

S. Belaïd, A. Landreau, S. Djebbar, O. Benali-Baitich, G. Bouet, J.P. Bouchara
Journal of Inorganic Biochemistry 102 (2008) 63–69.

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT (SERVICE DE CHIMIE GENERALE ET MINERALE)

M.A. Khan, C. Passirani, G. Bouet

Première année Pharmacie

- Chimie physique : cours 30 h, enseignement dirigé 12 séances de 1 h 30
- Chimie bio inorganique : cours 15 h, enseignement dirigé 4 séances de 1 h 30

Première année Médecine

- Chimie physique : cours 15 h, enseignement dirigé 5 séances de 1 h 00

Deuxième année Pharmacie

- Travaux pratiques « gestes de base » : 4 séances
- Travaux pratiques spécifiques : 1 séance (constante d'équilibre)

Troisième année Pharmacie

- Cours de chimie bio inorganique et thérapeutique (12 h)

Autres enseignements

- Option « Analyse et contrôle » : analyse thermique et électrochimie
- Option « Internat » : méthodes électrochimiques
- M1 Innovations en formes pharmaceutiques (12 h), M2 Formulation (10h), physico-chimie des polymères.

Synthèse, structure et activités biologiques des complexes de nickel (II), zinc (II) et cadmium (II) de la thiosemicarbazone du 3-thiophène aldéhyde (3TTSCH).

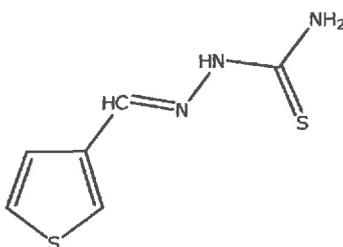
Kusai Alomar^a, Anne Landreau^a, Marie Kempf^b, Mustayeen A. Khan^a, Magali Allain^c, Gilles Bouet^a

^a Laboratoire SONAS, EA 921, Université d'Angers, IFR QUASAV 149, UFR Sciences Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé, 16 Boulevard Daviers, F-49045 Angers cedex 01, France

^b Laboratoire de Bactériologie du CHU d'Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9.

^c Laboratoire de Chimie, Ingénierie Moléculaire d'Angers (CIMA), Université d'Angers, UMR CNRS 6200, 2 Boulevard Lavoisier, 49045 Angers cedex 01 (France).

Une série de nouveaux complexes de nickel (II), de zinc (II) et de cadmium (II) avec la thiosemicarbazone du 3-thiophène aldéhyde (Figure ci-dessous)) a été synthétisée et caractérisée par l'analyse élémentaire, la spectroscopie infrarouge et par cristallographie.



Les données cristallographiques montrent que dans le complexe $[\text{Ni}(\text{3TTSC})_2]$, l'ion métallique se complexe avec deux ligands, la coordination est effectuée grâce au soufre du thioamide et à l'azote de l'imine de chaque ligand déprotoné. Le complexe présente une géométrie plan-carré. Dans les complexes tétraédriques $[\text{ZnCl}_2(\text{3TTSCH})_2]$ et $[\text{CdBr}_2(\text{3TTSCH})_2]$, seul l'atome de soufre du thioamide intervient dans la coordination [1].

L'activité antifongique du ligand et des complexes a été évaluée par une méthode de diffusion sur gélose sur trois champignons pathogènes de l'homme obtenus du laboratoire de Mycologie du CHU d'Angers : *Candida albicans* (ATCC 66396), *C. glabrata* (LMA 90.1085) et *Aspergillus fumigatus* (CBS 11326) [2]. L'activité bactériostatique a été évaluée sur 21 souches bactériennes, obtenues du laboratoire de Bactériologie du CHU d'Angers selon la méthodologie décrite par le Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (Ca-SFM ; www.sfm.asso.fr) : 7 souches d'*Acinetobacter baumannii* (souche RCH, SAN008, 12, AYE, CIP7034, CIP107292, CIP5377), 5 de *Staphylococcus aureus*, 2 d'*Escherichia coli* (ATCC25922) et une souche clinique isolée au laboratoire de bactériologie, 3 souches de *Pseudomonas aeruginosa*, 1 souche d'*Enterobacter cloacae*, d'*Enterobacter aerogenes*, de *Klebsiella oxytoca* (souches cliniques isolées au laboratoire de Bactériologie) et enfin 1 souche de *Salmonella enteritidis* (souche de référence).

Le ligand et ses complexes ont révélé une inhibition significative de croissance des champignons du genre *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*). Seul le complexe de cadmium $[\text{CdBr}_2(\text{3TTSCH})_2]$ montre une forte activité sur l'*Aspergillus fumigatus*, sur les 7 souches du genre *Acinetobacter baumannii* et sur le SASM (*Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline).

Référence

- [1] K. Alomar, M.A. Khan, M. Allain, G. Bouet, Synthesis, crystal structure, and characterization of 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone and its complexes with cobalt(II), nickel(II) and copper(II), Polyhedron, (2009) sous presse.
- [2] A.L. Barry, S.D. Brown, Fluconazole disk diffusion procedure for determining susceptibility of Candida Species, Journal of Clinical Microbiology, 34 (1996) 2154-2157.

BORDEAUX

UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX 2

Laboratoire de Chimie Physique et Minérale

C. Jarry (Pr.) ; J.-M. Léger (Pr.)
I. Forfar (MCU) ; J. Guillon (MCU) ; S. Moreau (MCU)
S. Massip (Assistant Ingénieur)
S. Belisle Fabre (Technicienne) ; A. Lagardère (Technicienne)
F. Sarsa (ASU 50%)
JJ Bosc (PostDoctorant) ; A. Chodoeva (PostDoctorant)
B. Baptiste (Doctorant)

ENSEIGNEMENT

UFR des Sciences Pharmaceutiques

Chimie Physique et Minérale

1^{ère} année de Pharmacie (cours, ED)
2^{ème} année de Pharmacie (cours, ED, TP)

Chimie Bioinorganique

3^{ème} année de Pharmacie : UE H (Préparation à l'Internat) (cours, ED)
4^{ème} année de Pharmacie : UE H1 (Préparation à l'Internat) (cours, ED)

Pharmacochimie

DIU Pharmacologie et Pharmacocinétique (cours)
DU Pharmacochimie fondamentale et clinique (cours)
UE Recherche :

- Chimiothérapie anticancéreuse, de la molécule au mécanisme d'action (cours et ED)
- Nouvelles approches pharmacochimiques pour le traitement des cancers (cours et ED)

UFR des Sciences de la Vie

Licence de Biochimie

L2 (cours, ED) : UE de Chimie Inorganique

RECHERCHE

EA 4138 PHARMACOCHEMIE

UFR des Sciences Pharmaceutiques - 146, rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux cedex
Tél : 05 57 57 46 95 - Fax : 05 57 57 13 52

Thèmes de recherche

Pharmacochimie
Conception et synthèse d'agents thérapeutiques
Relation structure-activité - Modélisation moléculaire
Détermination de paramètres de lipophilie
Détermination structurale
Radiocristallographie - Polymorphisme

EA 4138 - Pharmacochimie - Publications 2008

- 1- R. BOUHFID, S. LAZAR, E. M. ESSASSI, J.-M. LEGER, C. JARRY, G. GUILLAUMET.
Crystal structure of (Z)-1,3-diallyl-4-(2-oxopropylidene)-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-one, C₁₈H₂₀N₂O₂. *Z. Kristallogr. NCS*, 2008, 223, 435-436.
- 2- K. SRINIVAS, B. KAUFFMANN, C. DOLAIN, J.-M. LEGER, L. GHOSEZ, I. HUC.
Remote Substituent Effects and Regioselective Enhancement of Electrophilic Substitutions in Helical Aromatic Oligoamides. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 13210-13211.
- 3- Y. BARYALA, A. ZERZOUF, M. SALEM, E. M. ESSASSI, S. LAZAR, J.-M. LEGER, C. JARRY, G. GUILLAUMET. Hydrazinolyse de la 2-benzoyl-3-oxo-1,4-benzothiazine.
Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., 2008, 183, 1862-1869.
- 4- S.C.B. GNOATTO, S. SUSPLUGAS, L. DALLA VECHIA, T. B. FERREIRA, A. DASSONVILLE-KLIMPT, K. R. ZIMMER, C. DEMAILLY, S. DA NASCIMENTO, J. GUILLON, P. GRELLIER, H. VERLI, G. GOSMANN, P. SONNET. Pharmacomodulation on the 3-acetylsursolic acid skeleton: Design, synthesis and biological evaluation of novel N-{3-[4-(3-aminopropyl)piperazinyl]propyl}-3-O-acetylsursolamide derivatives as antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 771-782.
- 5- S.C.B. GNOATTO, L. DALLA VECHIA, C.L. LENCINA, A. DASSONVILLE-KLIMPT, S. DA NASCIMENTO, D. MOSSALAYI, J. GUILLON, G. GOSMANN, P. SONNET.
Synthesis and Preliminary Evaluation of New Ursolic and Oleanolic Acids Derivatives as Antileishmanial Agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2008, 23, 604-610.
- 6- V. DESPLAT, A. GENESTE, M.-A. BEGORRE, S. BELISLE FABRE, S. MASSIP, D. THIOLAT, D. MOSSALAYI, C. JARRY, J. GUILLON.
Synthesis of New Pyrrolo[1,2-a]quinoxaline Derivatives as Potential Inhibitors of Akt Kinase. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2008, 23, 648-658.
- 7- J. GUILLON, I. FORFAR, V. DESPLAT, S. BELISLE FABRE, S. MASSIP, D. MOSSALAYI, C. JARRY.
Crystal Structure of 7-Methoxy-4-[(E)-oct-1-enyl]pyrrolo[1,2-a]quinoxaline. *Anal.Sci.*, 2008, 24, x35-x36.
- 8- S. GNOATTO, J. GUILLON, V. SILVA PIRES, A. DASSONVILLE-KLIMPT, S. DA NASCIMENTO, S. MASSIP, C. JARRY, G. GOSMANN, P. SONNET.
Crystal Structure of 3-O-acetyloleanolic Acid. *Anal.Sci.*, 2008, 24, x239-x240.
- 9- J. GUILLON, S. MOREAU, E. MOURAY, V. SINOUE, I. FORFAR, S. BELISLE FABRE, V. DESPLAT, P. MILLET, D. PARZY, C. JARRY, P. GRELLIER.
New Ferrocenic Pyrrolo[1,2-a]quinoxaline Derivatives : Synthesis, and In Vitro Antimalarial Activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 9133-9144.
- 10- E. BERNI, J. GARRIC, C. LAMIT, B. KAUFFMANN, J.-M. LEGER, I. HUC.
Interpenetrating single helical capsules. *Chem. Commun.*, 2008, 1968-1970.
- 11- D. MONDIEIG, P. NÉGRIER, J.-M. LÉGER, S. MASSIP, B. BENALI, C. JERMOUMI, B. LAKHRISSI.
Crystal Structure of 2-S-(6'-Deoxy-1',2':3',4'-di-O-isopropylidene-α-D-galactopyranos-6'-ylthio)-3-methylquinoxaline. *Anal.Sci.*, 2008, 24, x291-x292.
- 12- C. NYFFENEGGER, E. PASQUINET, F. SUZENET, D. POUILLAIN, C. JARRY, J.-M. LEGER, G. GUILLAUMET. An efficient route to polynitrogen-fused tricycles via a nitrene-mediated N-N bond formation under microwave irradiation. *Tetrahedron*, 2008, 64, 9567-9573.

New Ferrocenic Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline Derivatives: Synthesis, and In Vitro Antimalarial Activity

Jean Guillon,^a Stéphane Moreau,^a Elisabeth Mouray,^b Véronique Sinou,^c Isabelle Forfar,^a Solene Belisle Fabre,^a Vanessa Desplat,^d Pascal Millet,^d Daniel Parzy,^c Christian Jarry^a and Philippe Grellier^b

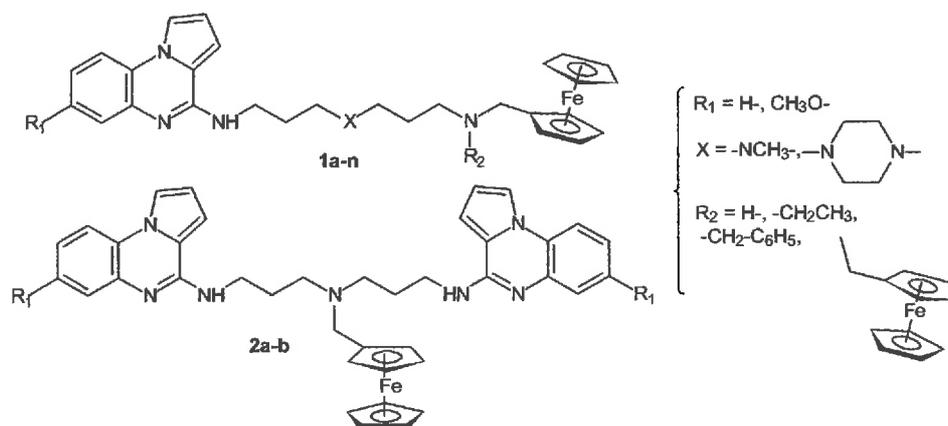
^a EA 4138 – Pharmacochimie, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

^b USM 0504 Biologie Fonctionnelle des Protozoaires, Département Régulations, Développement et Diversité Moléculaire, Muséum National d'Histoire Naturelle, 61 rue Buffon, 75231 Paris, France

^c UMR-MD3 Relations Hôte-Parasites, Pharmacologie et Thérapeutique, Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (IMTSSA), Université de la Méditerranée, 56 boulevard Charles Livon, 13007 Marseille, France

^d PPF Médicaments-Parasitologie, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

Following our search for antimalarial compounds, novel series of ferrocenic pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives 1-2 were synthesized from various substituted nitroanilines and tested for *in vitro* activity upon the erythrocytic development of *Plasmodium falciparum* strains with different chloroquine-resistance status. The pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines 1 were prepared in 6-8 steps through a regioselective palladium-catalyzed monoamination by coupling 4-chloropyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines with 1,3-bis(aminopropyl)piperazine or – methylamine using Xantphos as the ligand. The ferrocenic bispyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines 2 were prepared by reductive amination of previously described bispyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines with ferrocenecarboxaldehyde, by treatment with NaHB(OAc)₃.



The best results were observed with ferrocenic pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines linked by a bis-(3-aminopropyl)piperazine. Moreover, it was observed that a methoxy group on the pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline nucleus and no substitution on the terminal *N*-ferrocenylmethylamine function enhanced the pharmacological activity. Selected compounds 1 and 2 were tested for their ability to inhibit β -hematin formation, the synthetic equivalent of hemozoin, by using the HPIA (heme polymerization inhibitory activity) assay. Of the tested compounds, only 2 showed a β -haematin formation inhibition, but no inhibition of haem polymerization was observed with the other selected ferrocenic monopyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives 1, as the IC₅₀ values were superior to 10 equivalents.

FOLDAMERES HELICOÏDAUX D'OLIGOAMIDES AROMATIQUES

Benoît Baptiste ^a, Ivan Huc ^b, Jean-Michel Léger ^a.

^a EA 4138 - Pharmacochimie, Université Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, FRANCE.

^b Chimie et Biologie des Membranes et Nano-objets, UMR CNRS 5248, Institut Européen de Chimie et Biologie, 2 Rue Robert Escarpit, 33607 PESSAC Cedex, FRANCE.

Une particularité commune à de nombreuses biomolécules réside dans leur aptitude à s'auto organiser selon des motifs structuraux stables et définis. Leurs activités et diverses fonctions en sont entièrement dépendantes ce qui souligne leur importance.

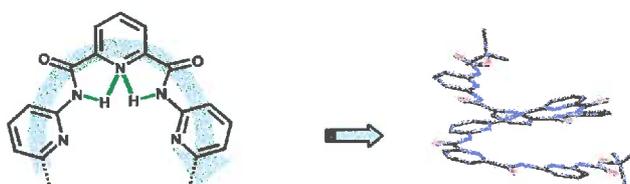
De manière plus générale, Gellmann¹ a introduit la notion de « foldamères » pour définir tous les polymères et oligomères capables d'adopter une conformation tridimensionnelle ordonnée. Les biomolécules telles que les protéines et les acides nucléiques appartiennent à cette famille ; on pourrait les appeler par extension des biofoldamères.

Parmi les différents états d'organisation des protéines, les hélices et les feuillets bêta sont des structures secondaires d'intérêt que les chimistes tentent d'imiter par la conception de foldamères synthétiques².

La caractérisation de tels oligomères pourrait nous amener vers une meilleure compréhension des phénomènes de repliement des biomolécules et à la conception de composés capables d'interactions spécifiques avec l'ADN ou des protéines.

C'est dans cette démarche de mimétisme des systèmes biologiques que s'inscrit le travail de notre groupe au travers de la synthèse d'oligomères constitués alternativement d'unités 2,6 diaminopyridine et de l'acide 2,6 pyridinedicarboxylique³. Ces composés ont la propriété d'adopter une structure hélicoïdale stable en solution⁴, qui peut s'hybrider pour former des doubles hélices.

Leurs conception et caractérisation structurale par diffraction des rayons X seront présentées ici.



Repliement moléculaire d'un foldamère.

¹ S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 173-180.

² Foldamers : structure, properties and applications (Eds.: I. Huc, S. Hecht), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

³ V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, M. Krische, J.-M. Lehn, *Nature*, **2000**, *407*, 720-723.

⁴ I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 17-29.

CLERMONT-FERRAND



Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand
Laboratoire de Chimie Physique et Minérale



✉ 28, place Henri Dunant - BP 38 - 63001 Clermont-Ferrand cedex 01

☎ 04 73 17 80 00

Site Internet : <http://pharmacie.u-clermont1.fr/chimiephysique>

📠 04 73 17 80 01

E-mail : jacques.metin@u-clermont1.fr

Personnel

Jacques MÉTIN, Pr (Responsable)

Philippe AUZELOUX, MCU

Michael VAITILINGOM, Moniteur

Vincent GAUMET, MCU

Fernand LEAL, Assistant Ingénieur

Magali VIVIER, MCU

Ariane BAUFOND, Adjoint Technique

Activités pédagogiques

• Formation commune de base

Chimie Physique	cours	T.D.	T.P.
1 ^{ère} année de Pharmacie	44	18	-
1 ^{ère} année de Médecine	17	6	-
Année préparatoire à l'école de Masso-Kinésithérapie	17	6	-
1 ^{ère} année de Licence Sciences, Technologies, Santé mention Biologie*	20	18	12
D.U. préparatoire aux parcours Nutrition et Pharmacologie de la Licence STS pour étudiants étrangers	15	-	-

Chimie Générale et Minérale

2 ^{ème} année de Pharmacie	33	6	9
-------------------------------------	----	---	---

Travaux pratiques d'apprentissage des techniques et gestes de base

2 ^{ème} année de Pharmacie	<i>Initiation à la manipulation</i>	9
	<i>Instrumentation</i>	3
	<i>Gestes de base en Chimie</i>	9

• Unités d'Enseignement optionnelles (U.E.)

	cours	T.D.	T.P.
3 ^{ème} année de Pharmacie :			
Analyse instrumentale et structurale (U.E. F2)	10	5	-
4 ^{ème} année de Pharmacie :			
Préformulation du principe actif (U.E. F3)	2	-	2
Stage Recherche M1 "étudiants en santé"	10 semaines de stage au laboratoire		

* Enseignements mutualisés Université d'Auvergne - Université Blaise Pascal

Activités de recherche

Le laboratoire de Chimie Physique et Minérale de la Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand fait partie de l'Équipe d'Accueil 4231, "Imagerie moléculaire et thérapie vectorisée" dirigée par le Dr. Jean-Michel Chezal.

Les travaux menés au laboratoire s'articulent autour de la vectorisation de molécules d'intérêt vers le cartilage pour des applications diagnostiques et/ou thérapeutiques de l'arthrose et du chondrosarcome. Cette stratégie de vectorisation vers les protéoglycanes du cartilage a été entreprise depuis la découverte de l'affinité de la fonction ammonium quaternaire pour ces molécules : en effet, la fonction ammonium quaternaire se lie sélectivement aux groupements anioniques des protéoglycanes qui sont retrouvés en majorité dans les tissus cartilagineux. Cette propriété leur confère une application particulièrement prometteuse pour :

(i) La vectorisation de radioisotopes pour l'imagerie diagnostique et le suivi des pathologies dégénératives et cancéreuses du cartilage.

Les études entreprises depuis plusieurs années ont abouti à la sélection d'un radiotracer, désigné $^{99m}\text{Tc-NTP 15-5}$, qui combine à la structure ammonium quaternaire une fonction chélatante permettant la complexation du technétium-99m. Ce radiopharmaceutique est actuellement en phase de développement, avec pour objectif à court terme le dépôt d'un dossier de médicament expérimental.

Cette étude est actuellement poursuivie en remplaçant l'isotope gamma par un isotope émetteur β^+ tel que le ^{64}Cu . Ceci permettrait de disposer d'un radiotracer pour l'imagerie fonctionnelle *in vivo* des protéoglycanes en TEPscan. Une synthèse d'analogues de la NTP 15-5 est entreprise en vue d'optimiser la complexation des ions Cu^{2+} .

(ii) La vectorisation de principes actifs pour une prise en charge thérapeutique spécifique des pathologies liées au cartilage.

Ce travail concerne la recherche de thérapeutiques innovantes et spécifiques par la vectorisation de principes actifs sur le cartilage par la liaison d'un groupement ammonium quaternaire sur les protéoglycanes.

Parmi les DMOAD (Disease-Modifying Osteo Arthritis Drugs) ou chondroprotecteurs, plusieurs études expérimentales ont souligné l'intérêt des inhibiteurs de MMP, tels que, par exemple, la doxycycline, qui semble freiner la dégradation du cartilage. Cependant l'exploitation clinique de ces molécules pose un réel problème du fait de la distribution ubiquitaire des cibles MMP. Dans ce contexte, le concept de vectorisation de ces molécules vers le cartilage par une structure ammonium quaternaire prend tout son intérêt. La synthèse d'inhibiteurs potentiels de MMP vectorisés a été initiée.

Publications 2008 dans des revues internationales

N. DESBOIS, M. GARDETTE, J. PAPON, P. LABARRE, A. MAISONIAL, P. AUZELOUX, C. LARTIGUE, B. BOUCHON, E. DEBITON, Y. BLACHE, O. CHAVIGNON, J.-C. TEULADE, J. MAUBLANT, J.-C. MADELMONT, N. MOINS, J.-M. CHEZAL

Design, synthesis and preliminary biological evaluation of acridine compounds as potential agents for a combined targeted chemo-radionuclide therapy approach to melanoma
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, **16(16)**, 7671-7690.

R. AFFANI, P. AUZELOUX, J.-C. MADELMONT, D. DUGAT

Macrocyclic 14-membered ring diketal diamines: Synthesis, conformational analysis and Tc-99m radiolabeling evaluation
European Journal Of Organic Chemistry, 2008, **12**, 2003-2008.

E. MIOT-NOIRAULT, A. VIDAL, P. AUZELOUX, J.-C. MADELMONT, J. MAUBLANT, N. MOINS

First *In Vivo* SPECT Imaging of Mouse Femorotibial Cartilage Using ^{99m}Tc-NTP 15-5
Molecular Imaging, 2008, **7 (6)**, 263-271.

M. VIVIER, M. RAPP, J. PAPON, P. LABARRE, M.-J. GALMIER, J. SAUZIÈRE, J.-C. MADELMONT

Synthesis, radiosynthesis, and biological evaluation of new proteasome inhibitors in a tumor targeting approach
Journal Of Medicinal Chemistry, 2008, **51(4)**, 1043-1047.

V. GAUMET, V. WEBER, V.P. ZAITSEV, M. MADESCLAIRE

(2*R*,3*S*)-2-Ammonio-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propanoic acid chloride monohydrate.
Acta Crystallographica, 2008, **E64**, o1003-o1004.

N. MASURIER, E. MOREAU, C. LARTIGUE, V. GAUMET, J.-M. CHEZAL, A. HEITZ, J.-C. TEULADE, O. CHAVIGNON

New Opportunities with the Duff Reaction.
Journal of Organic Chemistry, 2008, **73**, 5989-5992.

Brevet 2008

J. NEYTS, J. PAESHUYSE, O. CHAVIGNON, J.-M. CHEZAL, V. GAUMET, A. GUEIFFIER, J.-C. TEULADE

Imidazo[1,2-a]pyrrolo[3,2-c]pyridine compounds useful as pestivirus inhibitors

International Application Number : PCT/BE2007/000127

International Publication Number : WO 2008/070937

International Publication Date : 19 June 2008

International Patent Classification : C07D 471/04(2006.1) A61K 31/4355(2006.1)

Développement d'un nouveau radiopharmaceutique technétié marqueur du cartilage, le ^{99m}Tc -15-5 NTP

Aurélien Vidal¹, Philippe Auzeloux¹, Elisabeth Miot-Noirault¹, Jean-Bernard Deloye² et Jean-Michel Chezal¹



¹EA 4231, Université d'Auvergne Clermont I, Rue Montalembert, BP 184
63005 Clermont-Ferrand Cedex.



²Laboratoires CYCLOPHARMA, Biopôle Clermont Limagne, 63360 Saint-Beauzire.

INTRODUCTION La stratégie de vectorisation vers les **protéoglycanes (PG)** du cartilage, est développée par l'équipe d'accueil EA 4231 depuis la découverte de l'affinité de la **fonction ammonium quaternaire (AQ)** pour les charges négatives des fonctions **sulfates** et **carboxylates** portées par ces molécules (Figure 1).

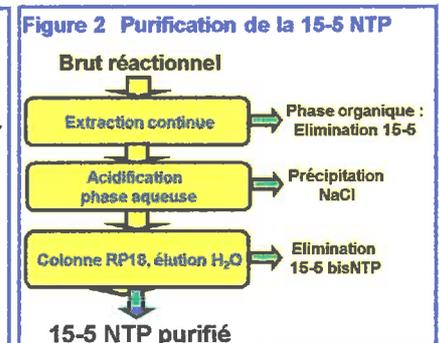
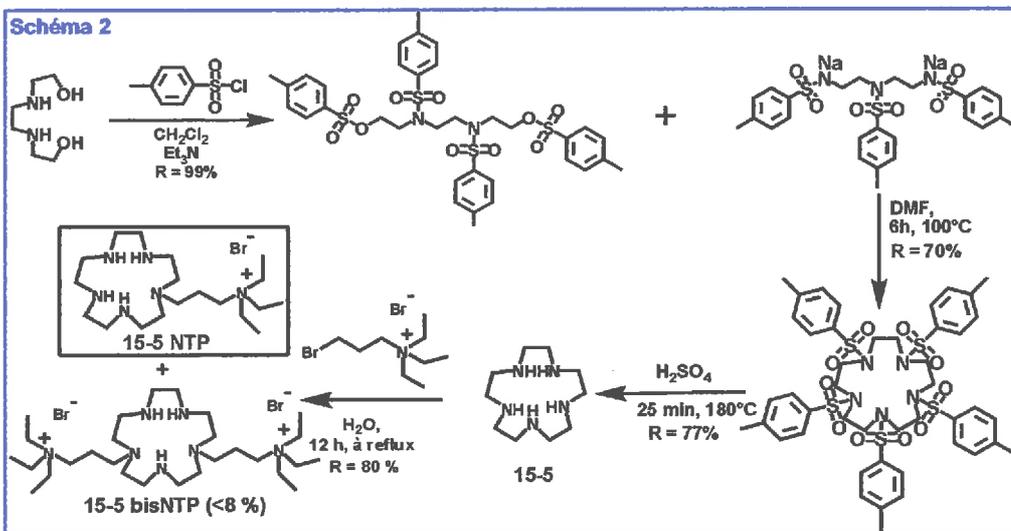
Notre démarche consiste à utiliser la fonction **AQ** comme **vecteur** vers les **protéoglycanes de radioisotopes** destinés à l'imagerie fonctionnelle des **pathologies dégénératives** (arthrose, arthrite) et **cancéreuse** (chondrosarcome) du cartilage.¹

Notre choix s'est porté sur le **15-5 NTP**, un polyazamacrocycle porteur de la fonction **AQ** capable de complexer le **technétium-99m (^{99m}Tc)**, radioisotope émetteur gamma de référence en **médecine nucléaire**.

OBJECTIFS Les études précliniques réalisées ont montré que le ^{99m}Tc -15-5 NTP est un outil pour l'exploration fonctionnelle par **méthode scintigraphique** du cartilage.² Le laboratoire souhaite initier une **étude clinique** en 2009 pour évaluer chez l'homme les potentialités de ce traceur pour l'imagerie fonctionnelle des pathologies du cartilage. Ce transfert clinique requiert une **optimisation de la synthèse** du 15-5 NTP et de son **radiomarquage**. L'objectif est de définir des conditions physicochimiques précises et reproductibles de marquage pour la formulation finale, permettant une radiosynthèse de routine (sous forme de kit) dans les services de radiopharmacie.

SYNTHÈSE Optimisation des conditions de réaction (Schéma 2)

La première étape est la **tosylation** des fonctions amines et alcools de la **NN'-bis(2-hydroxyéthyl)éthylène diamine** réalisée par le **TsCl** dans le CH_2Cl_2 en présence de Et_3N . La seconde étape est la **condensation** du dérivé tétratosylé avec le sel disodé de **NN'-tritosyldiéthylène triamine** qui conduit à la couronne **15-5 pentatosylée**. La **déprotection** de cet intermédiaire conduit à la couronne **15-5** et s'effectue en milieu acide concentré 25 min à 180°C . La fonction **ammonium quaternaire** vectrice est introduite par couplage de la **15-5** en excès avec le du bromure de **(3-bromopropyl)triéthyl ammonium** afin d'orienter la réaction vers une **monosubstitution**.

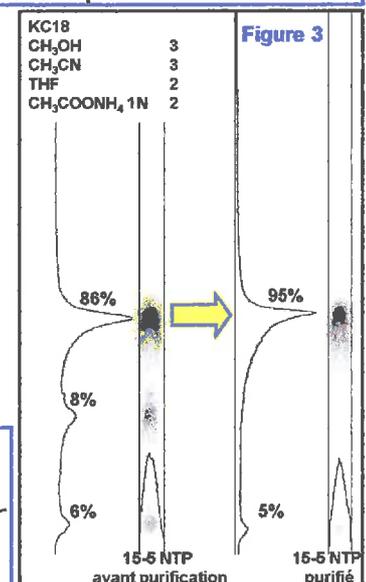
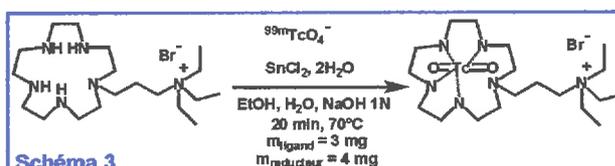


Purification de la 15-5 NTP (Figures 2 et 3)

Après isolement du brut réactionnel sous forme de chlorhydrate, le **15-5 NTP** est purifié selon le protocole de la Figure 2. Au bilan pour cette méthode de purification, le **15-5 NTP** chimiquement pur a pu être isolé et la pureté radiochimique de ce lot est supérieure à **95 %** (Figure 3). L'unique impureté radiochimique est du **technétium réduit** (détecteur **AMBIS® 101**).

RADIOMARQUAGE La formulation du kit de préparation du radiopharmaceutique ^{99m}Tc -15-5 NTP nécessite l'optimisation des quantités de réactifs (ligand, réducteur) et des conditions de temps et de température. Les conditions actuelles sont détaillées sur le schéma 3.

Le travail principal consiste à minimiser les quantités de réducteur (SnCl_2) et de ligand (**15-5 NTP**) tout en conservant un rendement de marquage supérieur à **95%**.



CONCLUSION L'optimisation de la synthèse et de la purification du **15-5 NTP** a permis d'obtenir des quantités importantes du ligand dans des conditions satisfaisantes : le radiomarquage démontre l'absence d'impuretés complexant le technétium. L'optimisation du radiomarquage par le ^{99m}Tc est toujours en cours. Des avancées significatives ont été réalisées confirmant la faisabilité de la mise en place d'un kit de préparation du radiopharmaceutique ^{99m}Tc -15-5 NTP.

1) Madelmont J.-C., Giraud I., Nicolas C., Maurizis J.-C., Rapp M., Ollier M., Renard P., Caignard D.-H. Brevet français, 1999, 99-08020, internationalisé en juin 2001, PCT/FR00/01731.
2) Miot-noirault, E., Vidal, A., Pastoureaux, P., Bonafous, J., Chomel, A., Sarry, L., Audin, L., Madelmont, J. C., Moins, N. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007, 34, 1280-90.



CARACTÉRISATIONS DE NOUVEAUX COMPOSÉS PAR DIFFRACTION X SUR MONOCRISTAL

V. Gaumet¹, V. P. Zaitsev², N. Masurier³, E. Moreau³, J. Métin¹

¹ Laboratoire de Chimie Physique et Minérale, EA 4231, Faculté de Pharmacie, 28 place Henri Dunant, 63001 Clermont-Fd, France

² Chimie Organique, Faculté de Chimie, 443011 Samara, Russian Federation

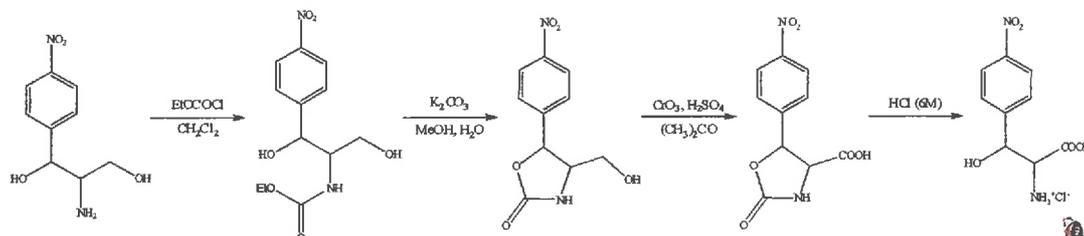
³ Laboratoire de Chimie Organique, EA 4231, Faculté de Pharmacie, 28 place Henri Dunant, 63001 Clermont-Fd, France

Notre activité au sein de l'équipe d'accueil 4231 est essentiellement basée sur la synthèse de nouveaux ligands de radiotraceurs et la conception de nouveaux principes actifs, tous spécifiques du cartilage. Parallèlement à ce travail de synthèse, notre savoir-faire en cristallographie nous permet de caractériser les composés inédits obtenus. Nous effectuons également certaines études structurales en collaboration avec d'autres laboratoires, français ou étrangers.

Cette année s'avère être une année charnière pour cette activité du fait du remplacement en décembre 2008, par le Centre Régional de Mesures Physiques de Clermont-Ferrand, du diffractomètre 4 cercles Nonius CAD4 devenu obsolète par un diffractomètre nouvelle génération Bruker APEX 2.

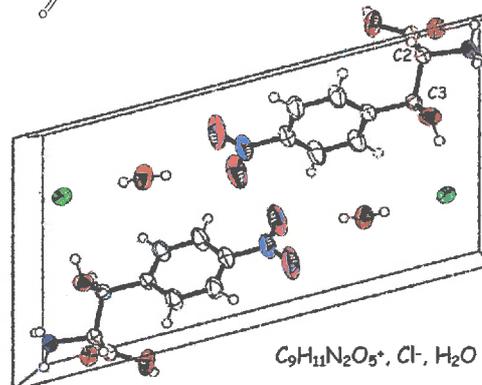
Voici deux exemples de structures résolues récemment au laboratoire :

(2R,3S)-2-Ammonio-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propanoic acid chloride monohydrate*

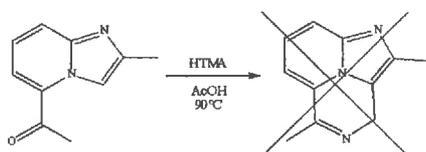


Ce composé est préparé en quatre étapes à partir du (1S,2S)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diol. Comme le démontre l'étude cristallographique, aucune racémisation n'a lieu lors de cette synthèse multi-étape. L'inversion R/S notée pour le carbone en α du groupement hydroxyle est uniquement due à un changement de priorité des substituants selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog.

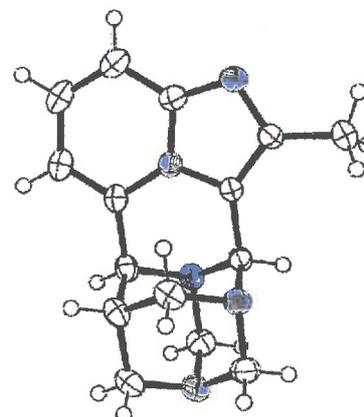
* V. GAUMET, V. WEBER, V.P. ZAITSEV, M. MADESCLAIRE,
Acta Crystallographica, 2008, E64, o1003-o1004.



5-methyl-6,9,10,10a-tetrahydro-8,6,10-(methanoazanetriylmethano)-4,6a,8,10c-tetraaza-acephenanthrylene**



La réaction de Duff sur la 2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine substituée par une fonction acétyle en position 5 n'a pas conduit à la molécule tricyclique attendue ni au dérivé formylé intermédiaire mais à un composé présentant une structure plus complexe dont la représentation ORTEP est donnée ci-contre. Une étude est actuellement en cours afin d'élucider le mécanisme de cette réaction.



** N. MASURIER, E. MOREAU, C. LARTIGUE, V. GAUMET, J.-M. CHEZAL, A. HEITZ, J.-C. TEULADE, O. CHAVIGNON,
Journal of Organic Chemistry, 2008, 73, 5989-5992.

DIJON

U.F.R. SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Laboratoire de Chimie Bioinorganique

7 Bvd Jeanne d'Arc

21078 DIJON Cedex

ENSEIGNANTS

Prof. Bernard CHAILLOT (bernard.chaillot@u-bourgogne.fr ; tél : 03 80 39 32 19)
MCU Frédéric BOUYER (frederic.bouyer@u-bourgogne.fr ; tél : 03 80 39 91 10)

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT

- 1^{ère} année :** 55h de cours de chimie-physique et chimie générale
30h d'ED de chimie-physique et chimie générale
- 2^{ème} année :** 20h de cours de chimie-physique et chimie inorganique
15h d'ED de chimie-physique et chimie inorganique
24h de TP de chimie-physique
- 4^{ème} année :** UE développement du médicament
4h de cours et 15 h de TP

ACTIVITES DE RECHERCHE

Description des activités de recherche de Frédéric Bouyer

Lieu : Institut Carnot de Bourgogne (ICB)
U.M.R. 5209 CNRS – Université de Bourgogne.
Equipe « matériaux nanostructurés : Phénomènes à l'Interface »
9 av. Alain Savary
BP 47870
21078 DIJON CEDEX

A/ Elaboration de nanoparticules fonctionnelles en vue d'applications pharmaceutiques.

Dans le cadre de ce projet, l'objectif est d'élaborer des nanoparticules d'oxyde de fer ou de ferrites (de taille inférieure à 10 nm pour qu'elles possèdent des propriétés superparamagnétiques) et de les fonctionnaliser afin d'améliorer leur biodisponibilité pour une application en imagerie médicale (agents de contraste). Différentes voies de synthèse sont envisagées : voie chimie douce (traditionnelle ou par voie micellaire inverse), par voie hydrothermale ou eau-supercritique.

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'un G.I.E PharmImage® dont l'objectif est de concevoir et d'étudier l'efficacité de futurs traitements, principalement dans les domaines de l'oncologie et de la cardiologie.

Co-encadrement d'une thèse – Lionel MAURIZI : « Elaboration et caractérisation de nanoparticules fonctionnelles : application comme agents de contraste en IRM »

B/ Elaboration de nanoparticules de silice pour des applications pharmaceutiques.

Dans le cadre de cette activité, l'objectif est d'encapsuler dans des nanoparticules en silice poreuse obtenus par diverses voies de synthèse (microémulsion, xérogel) des molécules d'intérêt biologique, notamment des molécules anticancéreuses, et d'évaluer leur aptitude à être utilisées en pharmacie. Ce projet est réalisé en collaboration avec l'équipe AVENIR « Réponse immunitaire et chimiothérapie des cancers » du Pr Ghiringhelli de l'unité INSERM U866

Encadrement d'une stagiaire d'Ecole d'Ingénieur en Matériaux (ESIREM – Dijon) + stage recherche M1.

GRENOBLE

UFR de Pharmacie de Grenoble

Equipe de recherche Chimie Bio-organique - Acides Nucléiques

Département de Pharmacochimie Moléculaire (DPM)

UMR 5063 CNRS/Université de Grenoble

Institut de Chimie Moléculaire de Grenoble (ICMG) FR CNRS 2607

Isabelle BAUSSANNE CR CNRS (80%), Jean-Luc DECOUT PU (39^{ème} section), Marie-Carmen MOLINA Assistant-Ingénieur, Pierre-Alexis GAUCHARD PrAg, Cécile VANHAVERBEKE MCU (39^{ème} section, 80%); Post-doctorants: Antoine BUSSIÈRE, Stéphane PAUTUS; Doctorant: Bruno MAURIN; Etudiants de M2: Hamidat KAMEL, Chady NASRALLAH.

Enseignement

PCEP 1 : Chimie Physique ; PCEM 1 : Chimie

PCEP 2 : Chimie Inorganique et Bio-inorganique, Spectrométrie de RMN

PCEP 4 : Enseignements coordonnés « Anti-infectieux » et « Anticancéreux »

Master Médecine-Pharmacie « Ingénierie pour la Santé et Médicament » : UE de M1

Recherche

Synthèse de composés d'intérêt thérapeutique, antiviraux, antibiotiques ou antitumoraux, agissant sur les acides nucléiques ou interférant avec la biosynthèse des acides nucléiques.

- 1- Aminoglycosides antibiotiques ou antiviraux : I. Baussanne, C. Vanhaverbeke, Antoine Bussière, H. Kamel, C. Nasrallah.
- 2- Thionucléosides antitumoraux ou antiviraux inactivant la ribonucléotide réductase et/ou inhibant la rétro-transcription du VIH.
- 3- Modifications des bases nucléiques, pharmacologie du canal CFTR/Molécules activatrices et inhibitrices : Thèse de B. Maurin, M.-C. Molina. Inhibiteurs de la polymérase du virus H5N1 : S. Pautus

Contrats : ANR Physique et Chimie du Vivant (PCV) « Aminosités » 2008-2010, ANR PCV « D-aminochips » 2008-2011, ANR Santé Environnement SEST « Micraptox » 2008-2010, Association « Vaincre la Mucoviscidose » 2009-2010, Centre Franco-Indien pour la Promotion de la Recherche Avancée 2006-2009, EMBL 2009-2010.

Brevets et publications 2008-2009

Nouveaux dérivés de la néamine, méthode de préparation et propriétés antibiotiques. Brevet français janv. 2008, PCT 2009 (Université de Grenoble/CNRS).
J.-L. Décout, I. Baussanne, J. Désiré, J.-M. Paris.

Chiral ligand-exchange chromatography of amino acids using porous graphitic carbon coated with a dinaphthyl derivative of neamine. M. Zaher, C. Ravelet, I. Baussanne, A. Ravel, C. Grosset, J.-L. Décout, E. Peyrin. *Anal. Bioanal. Chem.* 2009, 393,655-60.

Enantioseparation by micellar electrokinetic chromatography using a ligand exchange-based chiral pseudostationary phase. M. Zaher, C. Ravelet, C. Vanhaverbeke, I. Baussanne, S. Perrier, J. Fize, J.-L. Décout, E. Peyrin. *Electrophoresis*, sous presse.

Covalently bonded DNA aptamer chiral stationary phase for the chromatographic resolution of adenosine. J. Ruta, C. Ravelet, J. Désiré, J.-L. Décout, E. Peyrin. *Anal. Bioanal. Chem.* 2008, 390, 1051-1057.

Copper(II) complexes of lipophilic aminoglycoside derivatives for the amino acid enantiomeric separation by ligand-exchange liquid chromatography. M. Zaher, I. Baussanne, C. Ravelet, S. Halder, M. Haroun, J. Fize, J.-L. Décout, E. Peyrin. *J Chromatogr A.* 2008, 1185, 291-295.

Competitive affinity capillary electrophoresis assay based on a hybrid pre-incubation/on-capillary mixing format using an enantioselective aptamer as affinity ligand. J. Ruta, C. Ravelet, I. Baussanne, J. Fize, J.-L. Décout, E. Peyrin. *J. Sep.Sci.* 2008, 31, 2239-2243

Anti-retroviral and cytostatic activity of 2',3'-dideoxyribonucleotide 3'-disulfides. B. Gerland, J. Désiré, J. Balzarini, J.-L. Decout. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 6824-6831.

Unusual addition of amines to C-2 of vinyl sulfone-modified- β -D-pent-2-enofuranosyl carbohydrates: synthesis of a new class of β -anomeric D-arabino-2,3-Dideoxy-2-aminofuranosides. I. Das, C. G. Suresh, J.-L. Décout, T. Pathak. *Carbohydrate Res.* 2008, 343, 1287-1296.

SYNTHESE ET ETUDE PAR RESONANCE PLASMONIQUE DE SURFACE DE LIGANDS DE L'ARN TAR DU VIH

Renée MAYAP TALOM, Cécile VANHAVERBEKE, Isabelle BAUSSANNE,
Jérôme DESIRE, Jean-Luc DECOUT

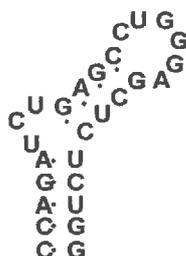
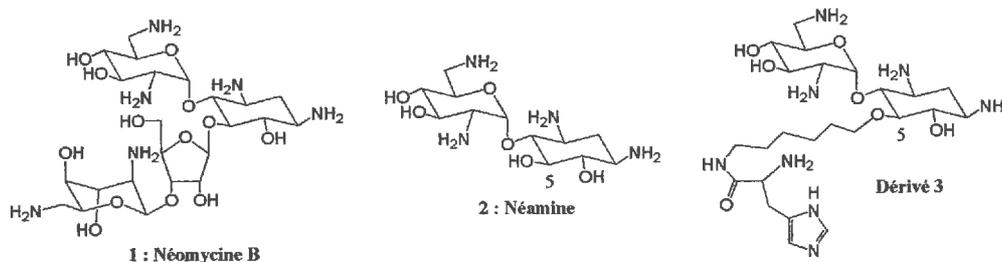
Département de Pharmacochimie Moléculaire, UMR-5063 CNRS / Université Joseph Fourier-Grenoble I,
FR2607, Bâtiment E Pôle Chimie - BP 53 - 38041 Grenoble Cedex 9

Les aminoglycosides constituent une importante famille d'agents antibiotiques naturels agissant sur une large gamme de microorganismes. Cette activité résulte d'une interaction spécifique avec le site A de l'ARN ribosomal bactérien 16S qui perturbe la synthèse protéique.¹

Dans cette famille, la néomycine inhibe aussi les interactions de l'ARN TAR du VIH avec la protéine transactivatrice Tat.² Cependant, les aminoglycosides ne présentent pas d'activité antivirale. Dans la recherche d'agents antiviraux, un petit aminoglycoside, la néamine, qui est un élément structural commun à la plupart des aminoglycosides fortement impliqués dans l'interaction avec l'ARN TAR, a été modifiée.³⁻⁵

Le dérivé **3** de la néamine portant en position 5 un bras terminé par un résidu histidine a été synthétisé³ et s'est avéré capable d'inhiber l'interaction entre un ARN modèle de TAR et un peptide modèle de Tat avec une IC₅₀ de 0,17 µM (étude menée en fluorescence par FRET en collaboration avec l'équipe de M. Göbel à Francfort).⁶

De façon à accroître l'efficacité de l'inhibition et d'établir des relations structure-activité, l'étude des interactions aminoglycosides modifiés-ARN TAR a été entreprise. Une étude par RMN a confirmé une fixation de ce dérivé sur l'ARN TAR au niveau du renflement. La résonance plasmonique de surface a ensuite permis de mesurer la constante d'affinité du dérivé **3** pour l'ARN TAR ainsi que les paramètres cinétiques de cette interaction et de comparer ces résultats à ceux obtenus pour la néomycine et la néamine.



Modèle de l'ARN TAR

1. J. Zhou, G. Wang, L.-H. Zhang, X.-S. Ye. *Med. Res. Reviews* **2007**, *27*, 279-316.
2. H.-Y. Mei, A. Galan, S. Halim, P. Mack, W. Moreland, B. Sanders, H. N. Truong, A. W. Czamik. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2755-2760.
3. E. Riguet, J. Désiré, C. Bailly, J.-L. Décout. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8053-8064.
4. E. Riguet, S. Tripathi, B. Chaubey, J. Désiré, V. N. Pandey, J.-L. Décout. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4806-4809. J.-L. Décout, V. N. Pandey, E. Riguet. *WO* **2005** 060573.
5. B. Chaubey, S. Tripathi, J. Désiré, I. Baussanne, J.-L. Décout, V. Pandey. *Oligonucleotides* **2007**, *17*, 302-313.
6. E. Riguet, J. Désiré, O. Boden, V. Ludwig, M. Göbel, C. Bailly, J.-L. Décout. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4651-4655.

LILLE

Laboratoire de Chimie Générale et Bio-inorganique
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille
Université de Lille Nord de France
3 rue du Professeur Laguesse, B.P. 83, 59006 Lille cedex

Professeurs :	Christian Sergheraert Benoit Déprez (Inserm U761, benoit.deprez@univ-lille2.fr) Patricia Melnyk (UMR8161, patricia.melnyk@univ-lille2.fr)
Maîtres de Conférences :	Rébecca Déprez-Poulain, Pierrette Maes-Aumercier, Sophie Girault-Mizzi (disponibilité).
Assistant ingénieur :	Hervé Drobecq
Technicien :	Marie-Ange Debreu-Fontaine
Adjoint technique :	Emmanuelle Boll
ATER :	Ulrich Jacquemard, Lucie Maingot, Jane Totobenazara
Doctorants :	Alexandre Barras, Soizic Besret

Activités pédagogiques

Cours magistraux :

Faculté de Pharmacie :

Chimie Générale, Culture Générale	1ère année de Pharmacie
Chimie Bio-inorganique	2ème année de Pharmacie
Option IndustrieUVi5 et i2	5ème année de Pharmacie
DEUST Santé Environnement	
Licence Professionnelle Santé et Environnement Technologique	

Faculté de Médecine :

Chimie Fondamentale, Chimie Organique	1ère année de Médecine
---------------------------------------	------------------------

Autres

Stratégies en Chimie Thérapeutique	Maîtrise C1
Molécules d'intérêt thérapeutique	Maîtrise
Institut lillois d'Ingénieurs Santé (3ème année)	
MASTER "Sciences de la Vie et de la Santé"	Ecole Doctorale ED 446
MASTER "Conception du médicament"	Ecole Doctorale ED 446
MASTERE "Drug Design"	Ecole Doctorale ED 446

Enseignements Dirigés :

Chimie Générale	1ère année de Pharmacie
Chimie Générale	DEUST Santé/Environnement
Chimie Fondamentale, Chimie Organique	1ère année de Médecine

Travaux Pratiques :

Chimie Générale	2ème année de Pharmacie
Chimie Générale	DEUST Santé/Environnement

Activités de recherche

INSERM U761 Biostructures et découverte de médicaments

Pr Benoit DEPREZ, Dr Rébecca Poulain Déprez, Dr Lucie Maingot, Dr Matthieu Desroses

- Willand, N.; Dirié, B.; Carette, X.; Bifani, P.; Singhal, A.; Desroses, M.; Leroux, F.; Déprez-Poulain, R.; Frénois, F.; Aumercier, M.; Loch, C.; Villeret, V.; Déprez, B.; Baulard, A., Synthetic EthR inhibitors boost anti-tuberculous activity of ethionamide. *Nature Medicine* **2009**, Accepted.
- Charton, J.; Deprez-Poulain, R.; Hennuyer, N.; Tailleux, A.; Staels, B.; Deprez, B., Novel non-carboxylic acid retinoids: 1,2,4-Oxadiazol-5-one derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, 19, (2), 489-492.
- Klose, D.; Laprais, M.; Leroux, V.; Siepmann, F.; Deprez, B.; Bordet, R.; Siepmann, J., Fenofibrate-loaded PLGA microparticles: Effects on ischemic stroke. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2009**, In Press, Corrected Proof.
- Charton, J.; Leroux, F.; Delaroche, S.; Landry, V.; Deprez, B. P.; Deprez-Poulain, R. F., Synthesis of a Library of 200-Member Squaric Acid N-Hydroxylamide Amides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18, (18), 4968-4971.
- Charton, J.; Charuault, L.; Deprez-Poulain, R.; Deprez, B., Alkylsquarates as key intermediates for the rapid preparation of original drug-inspired compounds. *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening* **2008**, 11, (4), 294-303.
- Cousaert, N.; Willand, N.; Gesquiere, J.-C.; Tartar, A.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R., Original loading and Suzuki conditions for the solid-phase synthesis of biphenyltetrazoles. Application to the first solid-phase synthesis of irbesartan. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 2743-2747.
- Villoutreix, B. O.; Bastard, K.; Sperandio, O.; Fahraeus, R.; Poyet, J. L.; Calvo, F.; Deprez, B.; Miteva, M. A., In silico-in vitro screening of protein-protein interactions: towards the next generation of therapeutics. *Current Pharmaceutical Biotechnology* **2008**, 9, (2), 103-22.
- Beghyn, T.; Deprez-Poulain, R.; Willand, N.; Foleas, B.; Deprez, B., Natural compounds: leads or ideas? Bioinspired molecules for drug discovery. *Chemical Biology and Drug Design* **2008**, 72, 3-15.

Brevets

- Déprez, B.; Willand, N.; Dirié, B.; Toto, P.; Villeret, V.; Loch, C.; Baulard, A. R. Compounds having a potentiating effect on the activity of ethionamide and uses thereof. WO2008003861, 10th Jan., 2008.
- Deprez, B.; Beghyn, T.; Laconde, G.; Charton, J. Chiral Tetra-hydro beta-carboline derivatives, applications thereof as antiparasitic compounds. WO2008044144, 23rd Apr., 2008.
- Carniato, D.; Jaillard, K.; Busnel, O.; Gutmann, M.; Briand, J.; Deprez, B.; Thomas, D.; Bougeret, C. Composés utiles pour le traitement des cancers. FR 08 53944, 2008.

- « *The Peptidyl-Prolyl Isomerase and Chaperone Par27 of Bordetella pertussis as the Prototype for a New Group of Parvulins* » Hodak, H.; Wohlkönig, A.; Smet-Nocca, C.; Drobecq, H.; Wieruszkeski, J.M.; Sénéchal, M.; Landrieu, I.; Loch, C.; Jamin, M.; Jacob-Dubuisson, F. *J. Mol. Biol.* **2008**, 376 (2), 414-426.
- « *Synthesis and Antimalarial Activity of New Analogues of Amodiaquine* » Delarue-Cochin, S.; Paunescu, E.; Maes, L.; Mouray, E.; Sergheraert, C.; Grellier, P.; Melnyk, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 252-260.
- « *Synthesis and Antimalarial Activity of Carbamate and Amide Derivatives of 4-anilinoquinoline* » Delarue-Cochin, S.; Grellier, P.; Maes, L.; Mouray, E.; Sergheraert, C.; Melnyk, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2045-2055
- « *Synthesis and Antimalarial Activity of New Amino Analogues of Amodiaquine and Amopyroquine* » Paunescu, E.; Susplugas, S.; Boll, E.; Vargas, R.A.; Mouray, E.; Grellier, P.; Melnyk, P. *Med. Chem.* **2008**, 4 (5), 407-425.
- « *Minimal chemical modification of reductive end of dextran to produce an amphiphilic polysaccharide able to incorporate onto lipid nanocapsules* » Richard, A.; Barras, A.; Ben Younes, A.; Dupont, N.; Melnyk, P. *Bioconjugate Chem.* **2008**, 19 (7), 1491-1495.
- « *Neuroprotective and antidepressant-like effects of LC 03/55, a novel sigma-1 receptor ligand* » Venna, V.R.; Deplancke, D.; Melnyk, P.; Bordet, R. *Fund. Clin. Pharmacol.* **2008**, 22, 1.
- « *Proteomic analysis of left ventricular remodeling in an experimental model of heart failure* » Cieniewski-Bernard, C.; Mulder, P.; Henry, J.P.; Drobecq, H.; Dubois, E.; Pottiez, G.; Thuillez, C.; Amouyel, P.; Richard, V.; Pinet, F. *J. Proteome Res.* **2008**, 7(11), 5004-16.
- « *Application of saturation dye 2D-DIGE proteomics to characterize proteins modulated by oxidized low density lipoprotein treatment of human macrophages* » Dupont, A.; Chwastyniak, M.; Beseme, O.; Guihot, A.L.; Drobecq, H.; Amouyel, P.; Pinet, F. *J. Proteome Res.* **2008**, 7(8), 3572-82.
- « *Antioxidative effect of Bacteroides thetaiotaomicron extracts: superoxide dismutase identification* » Hochart-Behra, A.C.; Behra-Miellet, J.; Sam, J.; Drobecq, H.; Gressier, B.; Luyckx, M.; Dine, T.; Brunet, C.; Dubreuil, L. *Anal. Bioanal. Chem.* **2008**, 391(1), 415-23.
- « *Predicting left ventricular remodeling after a first myocardial infarction by plasma proteome analysis* » Pinet, F.; Beseme, O.; Cieniewski-Bernard, C.; Drobecq, H.; Jourdain, S.; Lamblin, N.; Amouyel, P.; Bauters, C. *Proteomics* **2008**, 8(9), 1798-808.
- « *The CD81 partner EWI-2wint inhibits hepatitis C virus entry* » Rocha-Perugini, V.; Montpellier, C.; Delgrange, D.; Wychowski, C.; Helle, F.; Pillez, A.; Drobecq, H.; Le Naour, F.; Charrin, S.; Levy, S.; Rubinstein, E.; Dubuisson, J.; Cocquerel, L. *PLoS ONE* **2008**, 3(4), e1866.
- « *Autocrine induction of invasion and metastasis by tumor-associated trypsin inhibitor in human colon cancer cells* » Gouyer, V.; Fontaine, D.; Dumont, P.; de Wever, O.; Fontayne-Devaud, H.; Leteurtre, E.; Truant, S.; Delacour, D.; Drobecq, H.; Kerckaert, J.P.; de Launoit, Y.; Bracke, M.; Gespach, C.; Desseyn J.L.; Huet, G. *Oncogene* **2008**, 27(29), 4024-33.
- « *Galectin-4-regulated delivery of glycoproteins to the brush border membrane of enterocyte-like cells* » Stechly, L.; Morelle, W.; Dessein, A.F.; André, S.; Grard, G.; Trinel, D.; Dejonghe, M.J.; Leteurtre, E.; Drobecq, H.; Trugnan, G.; Gabius, H.J.; Huet, G. *Traffic* **2009**, sous presse.
- « *Replacement of 4'-hydroxy group of Amodiaquine and Amopyroquine by aromatic and aliphatic substituents: Synthesis and Antimalarial Activity* » Paunescu, E.; Susplugas, S.; Boll, E.; Varga, R.; Mouray, E.; Grosu, I.; Grellier, P.; Melnyk, P. *ChemMedChem*. **2009**, sous presse.
- « *Tic hydantoin sigma-1 agonist: pharmacological characterization on cocaine-induced stimulant and appetitive effects* » Toussaint, M.; Delair, B.; Foulon, C.; Lempereur, N.; Vaccher, C.; Maurice, T.; Melnyk, P. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2009**, accepté.
- « *Formulation and characterization of polyphenol-loaded lipid nanocapsules* » Barras, A.; Mezzetti, A.; Richard, A.; Lazzaroni, S.; Roux, S.; Melnyk, P.; Betbeder, D.; Dupont, N. *Int. J. Pharm.* **2009**, soumis.

LIMOGES

UNIVERSITE DE LIMOGES

LABORATOIRE DE CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

Personnel

Christiane DELAGE (Pr)
Alain SIMON (MC)
Ludovic MICALLEF (Doctorant)
Youness LIMAMI (Doctorant)
Aline PINON (Assistant Ingénieur)

ENSEIGNEMENT

Chimie Physique

1^{ère} année de Pharmacie (CM, ED)

2^{ème} année de Pharmacie (TP)

DEUST : Technicien de Laboratoire de Contrôle et de mise au point analytique (CM, ED)

Chimie Minérale

1^{ère} année de Pharmacie (CM, ED)

2^{ème} année de Pharmacie (TP)

DEUST : Technicien de Laboratoire de Contrôle et de mise au point analytique (CM, ED)

Master 1 Recherche :

« Sciences Biologiques et Médicales »

UE : « Biotechnologies et Ingénierie Biomédicale »

Biomatériaux - Aspects réglementaires (CM, ED)

RECHERCHE

Thématique

Nous appartenons à l'Equipe EA 4021 : « Biomolécules et thérapies anti-tumorales », et notre thématique porte sur l'étude des processus : prolifération/différenciation/apoptose.

Effects of extracellular Calcium on the growth–differentiation switch in immortalized keratinocyte HaCaT cells and Normal Human Epidermal Keratinocytes

Micallef L¹, Belaubre F², Pinon A¹, Jayat-Vignoles C³, Delage C¹, Charveron M², Simon A¹

¹ « Biomolécules et thérapies anti-tumorales » EA4021 - Faculté de Pharmacie, 2 rue du Docteur Marcland - 87025 Limoges Cedex, France ; ² Institut de Recherche Pierre Fabre - Laboratoire de Biologie Cellulaire, 2 rue Viguerie, BP3071 - 31025 Toulouse Cedex 3, France ; ³ UMR CNRS 6101 – Faculté de Médecine, 2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex, France.

The spontaneously immortalized keratinocyte cell line HaCaT is a widely used model to study skin cancer and keratinocyte functions *in vitro*. To understand specific signals that trigger keratinocyte differentiation, we investigated the switch from a proliferating to a differentiated state in HaCaT cells, in comparison with Normal Human Epidermal Keratinocytes (NHEKs).

Keratinocyte differentiation process was generally associated with a decreased proliferative activity, a cell cycle arrest in G0/G1 phase and expression of epidermis differentiation markers, such as involucrin, cytokeratin 1 or cytokeratin 10. To induce differentiation on both cell types, calcium is added to culture media to a final concentration of 1.2 mM.

Using MTT and Blue Trypan methods, we observed that HaCaT cells were more proliferative in high rather than in low level of calcium (0.09 mM), contrary to NHEKs. In agreement with the proliferative rate, in high calcium media, HaCaT cell cycle analysis showed a significant cell accumulation in S phase. Concerning NHEKs, a cell cycle arrest in G0/G1 was shown, in accordance with the observed cell proliferation decrease. Furthermore, in HaCaT cells and compared to NHEKs, RT-QPCR and western blot analysis revealed a later response in the expression of epidermis differentiation markers.

In conclusion, HaCaT cells can set up a differentiation program after calcium addition, but delayed in comparison with NHEKs. This calcium-induced differentiation process is not associated with a cell proliferation decrease, contrary to NHEKs.

Keywords: HaCaT, keratinocytes, differentiation, proliferation, calcium

Exploring Ursolic Acid-triggered transduction pathways in B16-F0 mouse melanoma cells : evidences for concomitant apoptosis and melanogenesis, but without tyrosinase activity

Pinon A¹, Duval R.E², Micallef L¹, Jayat-Vignoles C³, Delage C¹, Simon A¹

¹ « Biomolécules et thérapies anti-tumorales » EA 4021 - Faculté de Pharmacie, 2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex, France ; ² UMR 7565 Nancy Université – CNRS, Faculté de Pharmacie, 5 rue Albert Lebrun, 54001 Nancy Cedex, France ; ³ UMR CNRS 6101 – Faculté de Médecine, 2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex, France.

We have previously described in M4Beu human melanoma cell line the potent pro-apoptotic activity of Ursolic Acid (UA), a natural pentacyclic triterpene. Here, we investigated impact of UA treatment in B16-F0, a well characterized, highly producing melanin, mouse melanoma cell line.

Using Trypan Blue method, we observed a time and dose dependent antiproliferative effect of UA. Then, flow cytometric analysis showed a significant cell accumulation in G1 phase in UA treated cells and revealed clearly the apparition of a typical sub-G1 peak, mainly at 48 h with 15 μ M. This let us emphasize a pro-apoptotic activity of UA in this cell line.

Moreover, depending on time and concentrations of UA treatment, we also observed a significant coloration of the supernatant of treated cells compared to untreated one. We first measured out melanin content following UA exposure. Both melanin from still adherent cells and from floating cells was quantified. So, we obtained a moderate increase of melanin in adherent cells, but a strong one, dose-dependent manner, in floating cells and we demonstrated that cells which produced the most melanin were apoptotic. Second, as tyrosinase enzyme is described as a key player in melanin synthesise, we hence studied it, both at catalytic and mRNA levels. Surprisingly, we did not observed a stimulation of tyrosinase activity, but rather an inhibition which was confirmed by mRNA repression for higher concentrations.

Actually, we pursue our researches to better characterize these two transduction pathways (*i.e.* apoptosis and melanogenesis) which are triggered during UA treatment of B16-F0 cells.

Keywords: ursolic acid, apoptosis, melanogenesis, tyrosinase, B16-F0

MARSEILLE

LABORATOIRE DE CHIMIE THERAPEUTIQUE et CHIMIE MINÉRALE
Faculté de Pharmacie, Université de la Méditerranée
27 Bd Jean Moulin
13385 Marseille Cedex 05

ENSEIGNEMENTS

Pr Pascal RATHELOT
 Dr Sandrine ALIBERT
 Dr Pierre BROUANT
 Dr Caroline CASTERA-DUCROS

Dr Jean-Jacques CHARBIT
 Dr Abdallah MAHAMOUD
 Dr Jean-Pierre REBOUL

1 ^{ère} Année	Cours ED	Chimie Minérale (Étude des corps simples) Chimie Organique
2 ^{ème} Année	Cours TP	Chimie Minérale (Étude des corps composés)
3 ^{ème} Année	Cours TP disciplinaires et coordonnés	Chimie Thérapeutique
4 ^{ème} Année	Cours TP coordonnés	Chimie Thérapeutique
Internes	DES PHC et PIBM	Biomatériaux, Gestion pharmaceutique hospitalière, Chimie Thérapeutique
Années diverses	UE Optionnelle	Conception de structures et de molécules bioactives
MASTER COCV	UE Optionnelle	Bases de pharmaco-chimie et cibles thérapeutiques

RECHERCHE : UMR-MD1, FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Dr Sandrine ALIBERT
 Dr Abdallah MAHAMOUD

Thématique du Laboratoire : Étude pharmaco-chimique des mécanismes de chimiorésistance chez les procaryotes

- ✓ Étude des mécanismes de résistance en particulier les mécanismes d'efflux de cytotoxiques
- ✓ Synthèse de molécules originales, inhibiteurs chimiques des mécanismes d'efflux
- ✓ Étude des relations structure-activité et optimisation des molécules synthétisées
- ✓ Modélisation moléculaire

Publications :

S. Alibert-Franco, B. Pradines, A. Mahamoud, A. Davin-Regli, J. -M. Pagès. *Efflux mechanism, an attractive target to combat multidrug resistant Plasmodium falciparum and Pseudomonas aeruginosa.* Current Medicinal Chemistry, 2009, 16, 301-317.

M. Henry, S. Alibert, C. Rogier, J. Barbe, B. Pradines. *Inhibition of efflux of quinolines as new therapeutic strategy in malaria.* Current Topics in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 563-578.

M. Henry, S. Alibert, M. Baragatti, J. Mosnier, E. Baret, R. Amalvict, E. Legrand, T. Fusaï, J. Barbe, C. Rogier, J.-M. Pagès, B. Pradines. *Dihydroanthracene derivatives reverse In vitro quinoline resistance in Plasmodium falciparum malaria*. Medicinal Chemistry, 2008, 4.

S. Alibert, J.-M. Pagès. *Efflux pump inhibitors in bacteria*. Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2007, 17(8), 883-888

A. Mahamoud, J. Chevalier, S. Alibert-Franco, W. V. Kern, J.-M. Pagès. *Antibiotic efflux pumps in Gram-negative bacteria: the inhibitor response strategy*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007, 59(1), 223-229

UMR 6264 : Laboratoire de Chimie de Provence

Pr Pascal Rathelot

Dr Caroline Castera-Ducros

Dr Jean-Pierre REBOUL

Les deux axes de recherche du laboratoire de Chimie Thérapeutique de la Faculté de Pharmacie sont :

- étude de mécanismes réactionnels radicalaires ($S_{RN}1$, $E_{RC}1$) ou ioniques (couplages)

- recherche de nouvelles molécules d'intérêt biologique (domaines antiparasitaire, cancérologie, SNC).

L'application de ces 2 axes est dirigée vers la synthèses de molécules en séries azahétérocyclique, quinonique et quinone-hétérocyclique.

Publications

Castera C, Crozet M D, Giorgi M, Vanelle P. Synthesis and structural characterization of three phenylsulfonyl derivatives: Influence of halogen substituents on the intermolecular interactions. *J. Chem. Crystallogr.* (2007), 37, 831-836.

El-Kashef H, Rathelot P, Vanelle P, Rault S. On the Synthesis of Pyrrolobenzo[b]thieno[1,4]diazepines. *Monatsh Chem* (2007), 138, 5 :469-476.

Jana Sopkova-de Oliveira Santos, Pierre Verhaeghe, Jean-François LOHIER, Pascal Rathelot, Patrice Vanelle, Sylvain Rault. Quinoline derivatives : potential antiparasitic and antiviral agents. *Acta Cryst* (2007), C63, 643-645.

Pierre Verhaeghe, Nadine Azas, Monique Gasquet, Sébastien Hutter, Christophe Ducros, Michèle Laget, Sylvain Rault, Pascal Rathelot, Patrice Vanelle. Synthesis and antiplasmodial Activity of new 4-Aryl-2-trichloromethylquinazolines. *Bioorg Med Chem Lett* (2008), 18 : 396-401.

Montana M, Crozet M D, Castera-Ducros C, Terme T, Vanelle P. Rapid synthesis of new azaheterocyclic hydroxymalonate derivatives using TDAE approach. *Heterocycles* (2008), 75.

Verhaeghe P, Azas N, Gasquet M, Hutter S, Ducros C, Laget M, Rault S, Rathelot P, Vanelle P. Synthesis and antiplasmodial Activity of new 4-Aryl-2-trichloromethylquinazolines. *Bioorg Med Chem Lett* (2008), 18 : 396-401.

Sopkova-de Oliveira Santos J, Verhaeghe P, Lohier JF, Rathelot P, Vanelle P, Rault S. Nitrate isomers of 2-trichloromethylquinoline. *Acta Cryst* (2008), C64, 441-444.

Verhaeghe P, Azas N, Hutter S, Castera-Ducros C, Laget M, Dumètre A, Gasquet M, Reboul JP, Remusat V, Rault S, Rathelot P and Vanelle P. Identification of a New Selective Antiplasmodial Scaffold in 4-Anilino-2-trichloromethylquinazoline series. *J Med Chem* (soumis pour publication).

Quinazoline derivatives are efficient chemosensitizers of antibiotic activity in *Enterobacter aerogenes* and *Klebsiella pneumoniae* resistant strains

J. Chevalier, A. Mahamoud, E. Adam, M. Baitiche, S. Alibert, J. -M. Pagès*

Université de la Méditerranée, UFRs de Pharmacie et de Médecine, UMR- MD1, TMCD2, 27 Boulevard Jean Moulin 13385 Marseille cedex 05

Increase in the dissemination of enterobacterial strains expressing a drug efflux mechanism in hospital has been recently reported [1]. Efflux transporters belonging to RND transporter family are involved in MDR clinical Gram-negative bacteria. They are attractive targets for the development of efflux pump inhibitor-antibiotic combination [2]. Today, several chemically unrelated compounds have been reported to target the efflux pump activity in Gram-negative bacteria but not yet used as therapeutic adjuvant. New compounds [3], which exhibit some structural similarities with the quinolone family, were identified to their capability to restore drug susceptibility to different resistant pathogens such as *Enterobacter aerogenes* and *Klebsiella pneumoniae* implicated in human infections. So, twenty different quinazoline derivatives (figure 1) were assayed on a panel of MDR clinical isolates. Among them, five molecules induced an efficient increase of chloramphenicol, nalidixic acid and sparfloxacin activity. Moreover, when the molecules are incubated with labelled chloramphenicol, an increase of antibiotic intracellular accumulation is observed in two resistant strains of *E. aerogenes* which overexpressed efflux pump. But the level of restoration depends on the structure of the antibiotic and the presence of additional resistance mechanism. For sparfloxacin and norfloxacin, two fluoroquinolones, the difference in the restoration level was reached with quinazolines or PA β N. This discrepancy may reflect different affinity sites in the AcrB pump cavity explaining the poly-selectivity of the transporter.

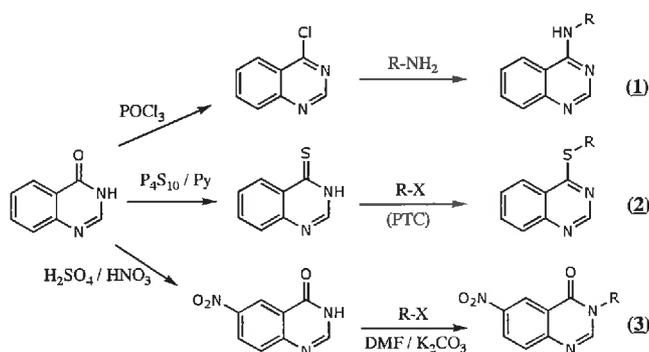


Figure 1: Synthetic pathway to quinazoline derivatives

[1] J. Chevalier, C. Mulfinger, E. Garnotel, P. Nicolas, A. Davin-Régli, J.-M. Pagès, *PLoS ONE* 3 (2008), e3203.

[2] A. Mahamoud, J. Chevalier, S. Alibert-Franco, W.V. Kern, J.-M. Pagès, *J. Antimicrob. Chemother.* 59 (2007), 1223-1229.

[3] A. Mahamoud, J. Chevalier, A. Davin-Régli, J. Barbe and J.-M. Pagès, *Curr. Drug Targets* 7 (2006), 843-847.

UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE, FACULTE DE PHARMACIE, MARSEILLE
LABORATOIRE DE CHIMIE GENERALE
ET
PREVENTION DES RISQUES & NUISANCES TECHNOLOGIQUES

ORGANISATION DU LABORATOIRE

PU	PAST	MCU	ASI	Secret. hors statut
GALLICE P.	ATHUYT T.	MIANE J.M. BLANC A. BERGE-LEFRANC D. (ATER)	CHASPOUL F.	PREDAL J. CAILLOL J.

ACTIVITE D'ENSEIGNEMENT

I - ETUDES PHARMACEUTIQUES

1 ^{ère} Année	Cours (30 h) ED (9h/étudiant)	Atomistique Thermodynamique Cinétique chimique
2 ^{ème} Année	Cours (20 h) TP (21h/étudiant)	Thermodynamique des interactions médicaments-récepteurs Thermodynamique appliquée aux Risques Chimiques
4 ^{ème} Année	Cours (2 h)	Enseignement Coordonné : Environnement & Santé
	Cours (2h)	Hygiène et Industries de Santé

II – MASTER PROFESSIONNEL : PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

Direction et gestion de la formation 1250 h d'enseignement théorique et pratique

III – LICENCE PROFESSIONNELLE PROCEIPS

UE 4	Cours (10 h)	Chimie - Physique
------	--------------	-------------------

ACTIVITE DE RECHERCHE

Le laboratoire fait partie de l'Equipe d'Accueil EA1784 « Biogénotoxicologie et Mutagénèse Environnementale » dirigée par le Pr. A. Botta, elle même intégrée à la FR 3098 Ecosystèmes Continentaux et Risques Environnementaux (ECCOREV).

Les travaux menés au laboratoire concernent l'axe Risques industriels et sont relatifs à la métrologie, la biométrologie et l'étude des interactions cellulaires et moléculaires de substances mutagènes/cancérogènes/reprotoxiques.

PUBLICATIONS 2005 - 2008:

Berthold F., Barban G., Chaspoul F., Gallice P.

Simultaneous GC/MS analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons and their nitrated derivatives.

Polycyclic Aromatic Compounds Journal 2005, 25, 157-167.

Guiral M., Leroy G., Bianco P., Gallice P., Guigliarelli B., Bruschi M., Nitschke W., Giudici-Ortoni MT.

Interaction and electron transfer between the high molecular weight cytochrome and cytochrome c3 from *Desulfovibrio vulgaris* Hildenborough: Kinetic, microcalorimetric, EPR and electrochemical studies.

Biochimica Biophysica Acta 2005, 1723, 45-54.

Pieulle L., Morelli X., Gallice P., Lojou E., Barbier P., Czjzek M., Bianco P., Guerlesquin F., Hatchikian E.C.

The Type I Type II Cytochrome c_3 Complex: an Electron Transfer Link in the Hydrogen-Sulfate Reduction Pathway.

Journal of Molecular Biology 2005, 354, 73-90.

Iarmacovai G., Sari-Minodier I., Chaspoul F., Botta C., De Meo M., Orsiere T., Bergé-Lefranc JL., Gallice P., Botta A.

Risk assessment of welders using analysis of eight metals by ICP-MS in blood and urine and DNA damage evaluation by the comet and micronucleus assays; influence of XRCC1 and XRCC3 polymorphisms.

Mutagenesis 2005, 20, 425-432.

Iarmacovai G, Sari-Minodier I, Orsiere T, De Meo M, Gallice P, Bideau C, Iniesta D, Pompili J, Berge-Lefranc JL, Botta A

A combined analysis of XRCC1, XRCC3, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and centromere content of micronuclei in welders

Mutagenesis 2006, 21, 159-165.

Botta C, Iarmacovai G, Chaspoul F, Sari-Minodier I, Pompili J, Orsiere T, Berge-Lefranc JL, Botta A, Gallice P, De Meo M

Assessment of occupational exposure to welding fumes by inductively coupled plasma-mass spectroscopy and by the alkaline Comet assay

Environmental and Molecular Mutagenesis 2006, 47, 284-295.

Nikoyan A, De Meo M, Sari-Minodier I, Chaspoul F, Gallice P, Botta A.

Evaluation of a battery of Salmonella typhimurium tester strains for biomonitoring of mutagenic polycyclic aromatic hydrocarbons, nitroarenes and aromatic amines

Mutation Res - Gen Toxicol Env Mutagenesis 2007, 626, 88-101.

Liu W, Chaspoul F, Bergé-Lefranc D, Decome L, Gallice P.

Microcalorimetry as a tool for Cr(VI) toxicity evaluation of human dermal fibroblasts.

Journal of Therm Anal Calorim 2007, 89, 21-24.

Chaspoul F, Le Droguene M, Barban G, Rose J, Gallice P.

A role for adsorption in lead leachability from MSWI bottom ASH

Waste Management 2008, 28, 1324-1330.

COMMUNICATIONS 2005 – 2008

Fassi R., Catani J., Iarmacovai G., Pittilloni A., Vigneron B., Fina L., Mardelle P., Tahmon J., Sari-Minodier I., Chaspoul F., Botta C., Pompili J., De Méo M., Orsière T., Bergé-Lefranc JL., Gallice P., Botta A.

Caractérisation de l'exposition aux fumées de soudage en atelier, dans le secteur du BTP.

28ème Journées Nationales de Santé au Travail dans le BTP, Cannes-Mandelieu, France, 2005.

Chaspoul F., Sari-Minodier I., Iarmacovai G., Gallice P.

Caractérisation de l'exposition aux fumées de soudage en atelier dans le secteur du BTP :

Dosage des métaux dans les fluides biologique par ICP / MS

28ème Journées Nationales de Santé au Travail dans le BTP, Cannes-Mandelieu, France, 2005.

Liu W., Chaspoul F., Berge Lefranc D., Decome L., Gallice P.

Microcalorimetry as a tool for Cr VI toxicity evaluation in human dermal fibroblasts.

37ème Journées de Calorimétrie et d'Analyse Thermique, Pau, France, 2006.

Sammur M., Rose J., Decome L., Gallice P, Botta A., Noack Y.

Speciation of cadmium and lead in a sintering plant; sanitary impact.

17th EFCA Speciality Conference, Lille, France, 2006.

Laila Benameur, Dora Ariane, Florence Chaspoul, André Lanteaume, Marie-Roberte Guichaoua, Jean-Marie Grillo, Irène Sari-Minodier, Alain Botta, Philippe Gallice, Jeanne Perrin.

Dosage des métaux dans le liquide séminal de patients infertiles :

corrélation aux paramètres du sperme et aux expositions environnementales.

13èmes Journées de la Fédération Française d'Etude de la Reproduction, Paris, France, 2008.

MONTPELLIER

Laboratoire de Chimie Générale et Minérale

UFR Pharmacie - 15 Av. Charles Flahault - BP 14 491
34093 MONTPELLIER Cedex 5

☎ : 04.67.54.80.80
☎ : 04.67.54.80.82

Personnel

TEROL Alain	Pr	alain.terol@univ-montp1.fr
BOUDEVILLE Philippe	Pr	philippe.boudeville@univ-montp1.fr
CHAUVET Alain	MCU	achauvet@univ-montp1.fr
DURAND Denis	MCU	denis.durand@univ-montp1.fr
JEANJEAN Bernard	MCU	bjeanjean@univ-montp1.fr
NURIT Josiane	MCU	josiane.nurit@univ-montp1.fr
MAURIN Guilhem	Technicien	guilhem.maurin@univ-montp1.fr
LIVOLSI Eric	Adjoint Technique	eric.livolsi@univ-montp1.fr
ROMIEU Guilhem	Doctorant	guilhem@romieu.info

Activité d'enseignement

Pharmacie

- 1^{ère} année Cours et TD de Chimie Physique Générale
Culture Générale Scientifique ▶ Journées d'Accueil, d'Information et d'Orientation
▶ Méthodologie : 10 Conférences - Débats
▶ Histoire et Philosophie des Sciences - Actualité (20 Conférences)
- 2^{ème} année Cours et TD de Chimie Minérale
TP de Chimie Physique Générale (Initiation à la Sécurité - Initiation à la Communication)
- 3^{ème} année *Certificat de Maîtrise* :
▶ Cours, TD et TP : Méthodes d'Analyse et Contrôle Qualité
▶ Cours, TD et TP : Mise en forme et Biodisponibilité des Médicaments
Unité de Valeur
▶ Cours Botanique et Pharmacie Industrielle (et 4^{ème} année)
- 5^{ème} année Industrie : Gaz médicinaux
Unité de Valeur
▶ Formation à la Communication dans le Milieu Professionnel
- Master 2 pro Pharmacie Industrielle : Polymorphisme, méthodes d'étude, implications
DESS : Substances Naturelles et Valorisation, Biochimie Structurale
CES Internat Gaz médicinaux, Pharmacologie, contrôles Pharmacopée
Diplôme d'université ▶ Cours : Documentation et Communication Scientifiques

Licence et Master Pro Ingénierie de la Santé (ex IUP)

- 1^{ère} année (L2) Cours et TD de Chimie Physique Générale
- 2^{ème} année (L3) ▶ Cours, TD et TP : Méthodes Physico-Chimiques d'Analyse
▶ Cours : Hygiène - Sécurité et Environnement Industriel
- 3^{ème} année (M1) Cours, TP : Stabilité Médicaments – Polymorphisme et Biodisponibilité
Interactions PA-PA, PA-excipients, Pharmacopée, CTD

Activités de recherche

Les Enseignants-Chercheurs et doctorants du Service de Chimie Générale et Minérale sont rattachés à deux équipes de recherche différentes

⇒ P. Boudeville et G. Romieu : Institut des Biomolécules Max Mousseron, dept Centre de Recherche sur les Biopolymères Artificiels, UMR CNRS 5247, Directeur Pr Jean Martinez.

Thèmes abordés :

- Mise au point et études physico-chimiques de ciments et céramiques à base de phosphate de calcium et de strontium à usages orthopédiques et dentaires.
- Synthèse mécano-chimique à sec d'apatites et de phosphates d'alcalinoterreux d'intérêt thérapeutique

- Développement de biomatériaux composites minéraux/polymères ou polymères/minéraux.

⇒ J. Nurit et D. Durand : Génie des Procédés d'Elaboration des Bioproduits, UMR-CIRAD 016
Thèmes abordés :

- Physicochimie de l'état solide divisé de substances d'intérêt thérapeutique
- Valorisation de substances naturelles

Collaborations

- Laboratoire de Microbiologie, UFR Odontologie – Montpellier
- Centre de Recherche en Ingénierie Biomédicale (CREB), Université Polytechnique de Catalogne, Barcelone

Publications récentes

- * M. Kouassi, P. Michailesco and P. Boudeville. Antibacterial effect of a MCPM / CaO-based calcium phosphate cement for dental applications. *J. Endodontics.*, 2003;29:100-103.
- * P. Michailesco and P. Boudeville. Calibrated latex microsphere percolation: a possible route to model endodontic bacterial leakage. *J. Endodontics*, 2003;29:456-462.
- * H. El Briak-BenAbdeslam, C. Mochales, M.P. Ginebra, J. Nurit, J.A. Planell and P. Boudeville. Dry mechanochemical synthesis of hydroxyapatites from dicalcium phosphate dihydrate and calcium oxide: a kinetic study. *J. Biomed. Mater. Res.*, 67A (2003) 927-937.
- * H. El Briak BenAbdeslam, C. Mochales, M.P. Ginebra, J. Nurit, J.A. Planell, P. Boudeville. Dry mechanosynthesis of strontium-containing hydroxyapatite from DCPD+CaO+SrO. *Key Engineer Mater*; Vols 254-256 (2004) 103-106.
- * C. Mochales, El Briak BenAbdeslam, M.P. Ginebra, P. Boudeville, J.A. Planell, Obtention of silicated-substituted calcium deficient hydroxyapatite by dry mechanosynthesis. *Key Engineer Mater*; 254-256 (2004) 107-110.
- * S. Munier, H. El Briak, D. Durand, P. Boudeville. Diffusion of ions from a calcium phosphate cement for dental root canal treatment and filling. *Key Engineer Mater*, 254-256 (2004) 615-918.
- * H. El Briak BenAbdeslam, C. Mochales, J.A. Planell, M.P. Ginebra, P. Boudeville. Influence of water addition on the kinetics of mechanochemical synthesis of hydroxyapatites from DCPD and CaO. *Key Engineer Mater*; 254-256 (2004) 931-934.
- * C. Mochales, H. El Briak-BenAbdeslam, M.P. Ginebra, A. Terol, J.A. Planell and P. Boudeville. Dry mechanochemical synthesis of hydroxyapatites from DCPD and CaO: influence of instrumental parameters on the reaction kinetics. *Biomaterials*, 25 (2004) 1151-1158.
- * C. Duru, P. Boudeville, M. Delalonde, N. Farah. Masquage de goût du paracétamol par thermogranulation au palmitostéarate de glycérol. *Ann. Pharm. Fr.* 62 (2004) 186-192
- * P. Michailesco, M. Kouassi, H. El Briak, A. Armynot, P. Boudeville. Antimicrobial activity of a DCPD / CaO-based calcium phosphate cement for root canal filling. *J. Biomed. Mater. Res., Applied Biomater*, 74B (2005) 760-767.
- H. El Briak, D. Durand, P. Boudeville. Study of a hydraulic DCPA/CaO-based cement for dental applications. *J Mater Sci Mater Med*, 19 (2008) 737-744, online 10-07-2007
- R. de Tayrac, S. Chentouf, H. Garreau, C. Braud, I. Guiraud, P. Boudeville, M. Vert. In vitro degradation and in vivo biocompatibility of poly lactic acid mesh for soft tissue reinforcement in vaginal surgery. *J. Biomed. Mater. Res., Applied Biomater* (2008), online le 27-12-2007
- H. El Briak BenAbdeslam, M.P. Ginebra, M. Vert, P. Boudeville. Wet or dry mechanochemical synthesis of calcium phosphates? Influence of the water content on DCPD-CaO reaction kinetics. *Acta Biomaterialia*, 4 (2008) 378-386, online 21-07-2007
- G. Romieu, S. Munier, S. Li, H. Garreau, M. Vert and P. Boudeville. Development of an Injectable Calcium-Strontium Phosphate hydraulic cement and PLAGA composite. Soumise à *Biomaterials* mars 2008.
- S. Wikarsa, D. Durand, J.L. Delarbre, G. Baylac, B. Bataille. The Improvement of ibuprofen dissolution rate through microparticles spray-drying processed in a aqueous system. Soumise 2008

Brevets (CNRS –Université Montpellier I)

P. Boudeville, S. Munier, M. Vert. Composition pour ciment injectable, utile comme substitut osseux. Brevet FR 0404714, date de dépôt 03/05/2004,

Extension PCT FR 05/001078 du 29/04/2005. Publication 08/012/2005 n° WO 2005/115488

Phases nationales : dépôt Europe n° 05 763 676.3 du 7/11/2006 ; USA n° 1032013-000147 du 3/11/2006 ; Japon n° PS49251

P. Boudeville, P. Michailesco, E. Castany, M. Vert. Nouveau composé phospho-calco-strontique et ses utilisations dans des ciments endodontiques. Brevet FR 06/06372, déposé le 12/07/2006 ; extension PCT/FR2007/001176 ; WO 2008 06970, 3 août 2007.

NANCY

*Laboratoire de Chimie Physique Générale et Minérale
Faculté de Pharmacie de Nancy*

<i>Activités de Recherche 2008</i>	<i>Activités d'Enseignement 2008-2009</i>
<p>Thématique :</p> <p>* Etude de l'impact cellulaire de formes nanoparticulaires d'antioxydants (<i>glutathion et thiols associés</i>)</p> <p>* Développement de méthodologies pour la mesure <i>in situ</i> de marqueurs du stress oxydant (<i>sondes fluorescentes, méthodes séparatives, microscopie</i>)</p> <p>Membres de l'Equipe :</p> <p>Pr Pierre LEROY, <i>Chimie Physique ; 85^{ème} section</i></p> <p>Pr Raphaël SCHNEIDER, <i>Chimie Organique ; 32^{ème} section</i></p> <p>Dr Joël COULON, <i>MCU Biochimie microbienne ; 87^{ème} section</i></p>	<p><i>1^{ère} année :</i> Chimie Physique Générale (<i>cours, TD</i>) Systèmes Chimiques Hétérogènes (<i>cours, TD</i>)</p> <p><i>2^{ème} année :</i> Initiation à la manipulation (<i>TP</i>) Chimie Générale et Minérale (<i>cours, TD, TP</i>)</p> <p>+ Master Pro Génie Protéique</p> <p>Enseignants :</p> <p>Pierre LEROY, <i>Chimie Physique ; 85^{ème} section</i></p> <p>Jean-Claude CHEVIN, <i>Chimie Minérale ; 85^{ème} section</i></p> <p>Noémie THOMAS, <i>ATER ; 85^{ème} section</i></p> <p>Anne-Sophie CHRETIEN, <i>Monitrice</i></p>

Professeur Pierre LÉROY

EA 3452 "Cibles thérapeutiques, formulation et expertise préclinique du médicament"

Faculté de Pharmacie-BP 80403-54001 NANCY Cedex-FRANCE

tél : +(33)3 83 68 21 55 ; fax : +(33)3 83 68 23 01 ; e-mail : Pierre.Leroy@pharma.uhp-nancy.fr

Travaux scientifiques 2008-2009

réalisés au :

- Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour L'Environnement - UMR CNRS UHP Nancy 1 7564 (jusqu'au 31 décembre 2008)
- EA 3452 « Cibles thérapeutiques, formulation et expertise préclinique du médicament » (à compter du 1^{er} janvier 2009)

PUBLICATIONS INTERNATIONALES A COMITE DE LECTURE

- 2008 KATTAN Z, MINIG V, LEROY P., DAUÇA M and BECUWE P.
Role of manganese superoxide dismutase on growth and invasive properties of human estrogen-independent breast cancer cells.
Breast Cancer Res. Treat., 2008, 108, 203-215.
- SHEIKH-HASSANA., BOLZAN C., SAPIN A., UBRICH N., MAINCENT P. and LEROY P.
Simple and sensitive HPLC method with fluorescence detection for the measurement of ibuprofen in rat plasma. Application to a long-lasting dosage form.
Drug Dev. Ind. Pharm., 2008, 34, 1064-1070.
- GALES G., PENNINCKX M., BLOCK J.C. and LEROY P.
The role of glutathione metabolism status in definition of some cellular parameters and oxidative stress tolerance of *Saccharomyces cerevisiae* cells growing as biofilms
FEMS Yeast Res., 2008, 8, 667-675.
- BEDNASKA S., LEROY P., ZAGULSKI M. and BARTOSZ G.
Efficacy of antioxidants in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* correlates with their effects on protein thiols
Biochimie, 2008, 90, 1476-1485.
- CHEVIN J.C., ATTIK, G., DIKA, H., DUVAL, R.E., BOTTIN, M.C., RASPILLER, M.F., LANHERS, M.C., SAKA AMINI, M.A., MARCOCCI, L. and RIHN, B.H.
Button battery induced cell damage: A pathophysiological study
Electrochemistry Communications, 2008, 10, 1756-1760.
- 2009 GLOWKA E., SAPIN A., LEROY P., LULEK J. and MAINCENT P.
Preparation and in vitro-in vivo evaluation of salmon calcitonin loaded polymeric nanoparticles
J. Microencapsul., 2009, accepté
- CLAROT I., WOLPERT C., MOROSINI V., SCHNEIDER R., DIEZ L. and LEROY P.
Contribution of Capillary Electrophoresis to the Analysis of Semi-Conductor Nanoparticles (Quantum Dots)
Curr. Nanosci., 2009, accepté

COMMUNICATIONS AFFICHEES

- 2008 COULON J., ALDEEK F., GESZKE M., PENNINCKX M., LEROY P., and SCHNEIDER R.
Influence of luminescent thiols-capped cadmium nanoparticles on the viability of two yeast strains *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans*
XIV Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research International (18-22 October, 2008 - Beijing, China)

Professeur Pierre LEROY

EA 3452 "Cibles thérapeutiques, formulation et expertise préclinique du médicament"

Faculté de Pharmacie-BP 80403-54001 NANCY Cedex-FRANCE

tél : +(33)3 83 68 21 55 ; fax : +(33)3 83 68 23 01 ; e-mail : Pierre.Leroy@pharma.uhp-nancy.fr

NANTES

GROUPE MER-MOLECULES-SANTE (MMS) EA 2160

Equipe 7 Lipides marins à activité biologique

Pôle Mer et Littoral, Université de Nantes

2, rue de La Houssinière 44322 Nantes Cedex 3. Tél. : 02 51 12 56 89/88/87 Fax : 02 51 12 56 79

SERVICE DE CHIMIE GENERALE ET MINERALE

Département de Chimie générale, minérale et analytique Faculté de Pharmacie

BP 53508, 1 rue G. Veil 44035 Nantes Cedex 1. Tél. 02 72 64 11 36 et 02 40 41 28 28 p. 2651. Fax. 02 40 41 28 58

Courriels : Gilles.Barnathan@univ-nantes.fr Wielgosz-Collin@univ-nantes.fr

Enseignants-Chercheurs :

Gilles BARNATHAN, Professeur

Gaëtane WIELGOSZ-COLLIN, Maître de conférences

ATER : Justine DUMAY en 2006-2008, et Pierre SAULEAU en 2008-2009

Jean-Michel KORNPBST, Professeur émérite

Technicienne : Mme Vony RABESAOTRA

Doctorants actuels:

Flore DAGORN, bourse Ministère MRES, co-dir. GB, P. Beninger, GWC, 2006-2009) ; Melha KENDEL, Co-dir. GB et Joël Fleurence, GWC, début en nov. 2008 ; Fereshteh FAROCKI, Dir. GB.et GWC, début en nov. 2008

Thématiques de recherche

Glycolipides des invertébrés marins à visée anti-tumorale et antiparasitaire.

Stérols rares d'éponges hypocholestérolémiants.

Lipides et métabolites lipophiles d'intérêt en santé, nutrition, aquaculture, cosmétologie, issus des algues, microalgues, micromycètes, invertébrés marins (phospholipides, acides gras, stérols).

Identification de molécules rares ou originales (activité biologique et pharmacologique, biomarqueurs chimiotaxonomiques, biosynthétiques, nutraceutique).

Réseaux, programmes européens, nationaux, régionaux

- Réseau européen BIOTECMAR (suite de VALBIOMAR), valorisation biotechnologique des co-produits marins) d'initiative communautaire INTERREG IVB Arc atlantique, 2008-2010
- GDR SEA^{PRO} « Valorisation biotechnologique des co-produits de la pêche et de l'aquaculture » (Coord. J.P. Bergé, IFREMER, Nantes), 2007-2009
- Groupe d'Etude et de Recherche en Lipidomique (GERLI), Société Française de Biochimie
- Projet NUPEM avec INRA (Coord. M. Champ, INRA), INSERM, CNRS, sur le rôle des acides gras poly-insaturés ω 3 dans la nutrition périnatale, 2008-2010
- Cancéropôle Grand-Ouest (Dir. K.Meflah, INSERM Nantes), Axe « Valorisation des produits de la mer en cancérologie » (Dir. P.Bougnoux Tours), Projet « Glycoconjugués »
- Projet régional structurant MMS « Mer, molécules, santé » regroupant des équipes des universités de la Région des Pays de la Loire, 2008-2010
- GDR ChimBioMar (Coord. A. Al-Mourabit ICSN Gif s/Yvette et T. Perez, Centre d'Océanologie de Marseille)
- Projet GERRICO (université de Nantes et Ifremer) « Gestion globale des ressources marines et des risques dans les espaces côtiers », 2007-2010
- Réseau régional Pays de la Loire : valorisation des produits algaux en santé, nutrition « Blue Cluster », depuis 2007.

Activités d'Enseignement

- * Cours de Chimie-Physique Générale, 1^{ère} année (26h) ; ED de Chimie Générale, 1^{ère} année (12 x 1,5h)
- * Cours de Chimie Minérale, 2^{ème} année (15 h), ED (24h) ; TP de Chimie Physique et Minérale (81h)
- * Stages d'Initiation à la Recherche (2^{ème}, 3^{ème} années) (75h)
- * Master M-2 Recherche : Mécanismes et Optimisation de la Production Marine (CM 5h, ED 2h)
- * Masters M-2 Professionnels
 - Développement et Contrôle des Produits de Santé, Option Aliments Santé (CM, ED, 8h, TP 31h)
 - Bioprocédés et Biotechnologies Marines, UFR Sciences à St Nazaire (CM 4h).
 - Gestion Intégrée du Littoral et des Zones Côtières, UFR Géographie (CM 4h)
- * Licence Professionnelle de Cosmétologie, CM et ED (26h), TP (21h)

PUBLICATIONS, COMMUNICATIONS, CONFERENCES 2008 - 2009

Publications

1. Genin E., Wielgosz-Collin G., Njinkoué J.M., Velosaotsy N.E., Kornprobst J.M., Barnathan G., 2008. New trends in phospholipid class composition of marine sponges. *Comp. Biochem. Physiol. B* 150, 427-431.
2. Dumay J., Allery M., Donnay-Moreno C., Barnathan G., Jaouen P., Carbonneau M.E., Bergé J.P., 2009. Optimisation of hydrolysis of sardine (*Sardina pilchardus*) heads with Protamex: enhancement of lipid and phospholipid extraction. *J. Biotechnol.*, sous presse.
3. Do H.Q., Van Landeghem L., Wielgosz-Collin G., Takoudju M., Huvelin J.M., Kornprobst J.M., Bard J.M., Barnathan G., Nazih H., 2009. Unusual sterolic mixture, and 24-isopropylcholesterol, from the sponge *Ciocalyptra* sp. reduce cholesterol uptake and basolateral secretion in Caco-2 cells, *J. Cell. Biochem.*, 106, 659-665.
4. Denis C., Wielgosz-Collin G., Bretéché A., Ruiz N., Rabesaotra V., Boury-Esnault N., Kornprobst J.M., Barnathan G. New 17-methyl-13-octadecenoic and 3,16-docosadienoic acids from the sponge *Polymastia penicillus*. *Lipids*, sous presse, en ligne, mars 2009.
5. N. Dubois, G. Barnathan, J.P. Gouygou, J.P. Bergé. Comparison of the gas chromatographic fatty acid derivatives behaviour on non-polar capillary column. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, sous presse, 2009.

Chapitre dans un ouvrage

Barnathan G., 2008. Discarded parts of fish as an alternative source of polyunsaturated fatty acids of interest for human uses, 23 p., in *Added Value to Fisheries Waste*, Ed. J.-P. Bergé (auteurs au sein du GDR Sea^{PRO}), Transworld Research Network, Trivandrum, Inde, sous presse.

Communications

1. Ruiz N., Wielgosz-Collin G., Barnathan G., Pouchus Y.F. Conjugated fatty acids from some cultivated marine micromycetes. 5th Lipidomics Meeting, EuroFedLipids, GERLI, UTC Compiègne, 20.10.08 (O).
2. Dagorn F., Wielgosz-Collin G., Buzin F., Kornprobst J.M., Bergé J.P., Barnathan G. Lipid composition, phospholipids fatty acid and sterol distribution of the invasive mollusk *Crepidula fornicata*. 5th Lipidomics Meeting, EuroFedLipids, GERLI, UTC Compiègne, 20.10.08 (A).
3. Wielgosz-Collin G., Clément M., Farokhi F., Robic A., Lardic M., Mitterand M., Barnathan G., Kieda C. Nouveaux glycolipides d'éponges et d'une étoile de mer à potentialité anti-tumorale et anti-angiogénique. Journées du Cancéropôle Grand-Ouest, 10.07.08 (O).

Conférence

1. G. Barnathan. *Non-methylene-interrupted fatty acids from marine organisms: occurrence, characterization and biological properties*, 5th Lipidomics Meeting, EuroFedLipids, Université de Technologie, Compiègne, 22.10.08.

Un mélange stérolique original, et le 24-isopropylcholestérol,
isolés de l'éponge marine *Ciocalypta* sp.
réduit l'assimilation du cholestérol et la sécrétion basolatérale dans les cellules Caco-2

H. Quang Do, L. Van Landeghem, G. Wielgosz-Collin, M. Takoudju, J.M. Huvelin,
J.M. Kornprobst, J.M. Bard, G. Barnathan, H. Nazih

Un mélange stérolique original isolé de l'éponge sénégalaise *Ciocalypta* sp. (famille Halichondriidae), contient 82.3% de delta-5 stérols à chaîne latérale 24-isopropylée. Les composés majeurs, 24-isopropylcholestérol (56,3%) et 22-déhydro-24-isopropylcholestérol (23,6%), ont été isolés et caractérisés par spectrométrie de masse et résonance magnétique nucléaire. Ce type de structures rares a été déjà rapporté dans des éponges mais surtout comme composants stéroliques mineurs.

Le mélange stérolique original de *Ciocalypta* sp. réduit l'assimilation du cholestérol et la sécrétion basolatérale dans les cellules Caco-2 (cellules épithéliales intestinales humaines comme modèles de cellules d'entérocytes). L'expression du gène (mRNA) de l'acyl cholestérol acyl transférase ACAT-2 dans les cellules Caco-2 est, diminuée tandis que celle du gène ABCA1 est augmentée.

La diminution de l'assimilation du cholestérol et de la sécrétion induite par le seul 24-isopropylcholestérol a été trouvée plus importante que pour le mélange stérolique, et que pour le bêta-sitostérol de référence. Ces résultats ajoutent donc un nouveau type stérolique capable de réduire l'absorption intestinale du cholestérol.

Hofheinz W, Oesterhelt G, 1979. 24-Isopropylcholesterol and 22-dehydro-24-isopropylcholesterol, novel sterols from a sponge *Pseudaxinissa* sp. *Helv. Chim. Acta* 62:1307-1309.

Do HQ, Van Landeghem L, Wielgosz-Collin G, Takoudju M, Huvelin JM, Kornprobst JM, Bard JM, Barnathan G, Nazih H. Unusual sterolic mixture, and 24-isopropylcholesterol, From the sponge *Ciocalypta* sp. reduce cholesterol uptake and basolateral secretion in Caco-2 cells. *J. Cellular Biochem.* 106 : 659-665.

Ostlund JRE, McGill GB, Zeng CM, Covey DF, Stearns J, Stenson WF, Spilburg CA. 2002. Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy Δ^5 -phytosterols and phytostanols in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 282 : E911-E916.

PARIS

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

DÉPARTEMENT de PHYSICO-CHIMIE du MÉDICAMENT

4 avenue de l'Observatoire - 75006 Paris

**UNIVERSITAIRES EN CHARGE DES ENSEIGNEMENTS DE CHIMIE
PHYSIQUE ET DE CHIMIE MINÉRALE**

Professeurs

René Céolin, Jérôme Dugué

Maîtres de conférences

Yohann Corvis, Philippe Espeau, Mathieu Lazerges, Nathalie Mahé,
Béatrice Nicolai, Ivo Rietveld

ENSEIGNEMENT

Pharmacie

- 1^{re} année : cours et enseignement dirigé de chimie physique générale
2^e année : cours, enseignement dirigé et travaux pratiques de chimie générale et
minérale
3^e année : ED intégré «De la matière première au médicament »

LMD

- **Licence professionnelle, mention Industries chimiques et pharmaceutiques**
Cours de méthodes thermiques d'analyse.
- **Master 1 Sciences de la vie et de la santé, mention Sciences du médicament,
U.E. Formulation et pharmacotechnie**
Cours de méthodes thermiques d'analyse.
- **Master 2 professionnel Médicaments et produits de santé.**
 - *spécialité Pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacotechnie,
parcours Pharmacotechnie*
Cours sur les polymères biocompatibles
 - *spécialité Contrôle des produits de santé et des aliments,
parcours Développement analytique et contrôle des médicaments*
Cours sur l'état solide des médicaments

RECHERCHE

EA 4066 - Polymorphisme et solvation des fullerènes et des matériaux moléculaires à usage thérapeutique

Équipe constituante de l'IFR71 et rattachée à l'École Doctorale 436 « Médicaments » en 2007.

Site web <http://www.pharmacie.univ-paris5.fr/PFM4066/>

Membres fondateurs :

René Céolin PR, directeur (jusqu'au 31 décembre 2009),
Béatrice Nicolaï, MCF,
Philippe Espeau, MCF-HDR, qualifié aux fonctions de PR

Maîtres de conférences recrutés après création de l'EA :

Nathalie Mahé, recrutement au 1 février 2006,
Ivo B. Rietveld, recrutement au 1 septembre 2007,
Yohann Corvis, recrutement au 1 février 2008,
Mathieu Lazerges, recrutement au 1 février 2008.

Publications 2006-2009

1.- Solid state studies on synthetic and natural crystalline Arsenic (III) Sulphide As_2S_3 (orpiment): new data for an old compound.

P. ESPEAU, J.LI. TAMARIT, M. BARRIO, D.O. LOPEZ, M.A. PERRIN, H. ALLOUCHI, R. CEOLIN

Chem. Mat. 18 (2006) 3821-3826. (IF05= 4.818)

2.- A simple method to determine the specific volumes of liquids and melts as a function of the temperature.

Application to four *n*-alkanes (C16, C18, C19 and C21) under saturating vapour pressure in the 298-573K range.

P. ESPEAU, R. CÉOLIN

Thermochimica Acta 445 (2006) 32-35. (IF05=1.23)

3.- High Pressure Differential Scanning Calorimetry Investigations on the Pressure Dependence of the Melting of Paracetamol Polymorphs I and II.

J. LEDRU, C. T. IMRIE, C. R. PULHAM, R. CEOLIN, J. M. HUTCHINSON

J. Pharm. Sci., 96(10), 2007, 2784-2794. (IF06=2.228)

4.- Density of molten sulfur in the 334 – 508 K range.

P. ESPEAU, R. CÉOLIN

Thermochimica Acta 459 (2007) 127-129. (IF06=1.417)

5.- Thermal behaviors of orthorhombic polymorphs I and II of spironolactone.

P. ESPEAU, B. NICOLAÏ, R. CEOLIN, M.- A. PERRIN, L. ZASKE, J. GIOVANNINI, F. LEVEILLER.

J. Thermal Analysis and Calorimetry, 90/2 (2007) 341-342. (IF06=1.438)

6.- Polymorph formation from solvate desolvation: spironolactone forms I and II from the spironolactone-ethanol solvate.

B. NICOLAÏ, P. ESPEAU, R. CEOLIN, M.- A. PERRIN, L. ZASKE, J. GIOVANNINI AND F. LEVEILLER

J. Thermal Analysis and Calorimetry, 90/2 (2007)337-339. (IF06=1.438)

7.- Solid-State Studies of C₆₀ Solvates formed with Chlorodibromomethane.

R. CÉOLIN, D. O. LÓPEZ, B. NICOLAÏ, P. ESPEAU, M. BARRIO, H. ALLOUCHI AND J. LL. TAMARIT

Chemical Physics, 342 (2007)78-84. (IF06=1.984)

8.- Polymorphism of even-numbered-carbon atom *n*-alkanes revisited through topological p-T diagrams.

P. ESPEAU, R. CÉOLIN

J. Phys. Chem B, 112 (2008) 2063-2069. (IF06= 4.115)

9.- Overall Monotropic Behavior of a Metastable Phase of Bicletymol, 2,2'-Methylenebis(4-Chloro-3-Methyl-Isopropylphenol), Inferred from Experimental and Topological Construction of the Related *P-T* State Diagram.

R. CÉOLIN, J.-LI. TAMARIT, M. BARRIO, D. Ó. LOPEZ, B. NICOLAÏ, N. VEGLIO, M.-A. PERRIN, P. ESPEAU.

J. Pharm. Sci. 97 /9 (2008) 3927-3941. (IF08= 2,942)

10.- crystal structure of biclotymol-dmf 1:1 solvate: 2,2'-methylenebis(4-chloro-3-methyl-6-isopropylphenol) – N,N'-dimethylformamide solvate .

N. MAHE, B. NICOLAI, R. CEOLIN

Analytical Sciences. (X-Ray StructureAnalysis Online), 24 (2008) x143-x144.

11.- Crystal structure of biclotymol-DMSO 1 :1 solvate.

N. MAHÉ, B. NICOLAÏ, R. CÉOLIN

Analytical Sciences. (X-Ray StructureAnalysis Online), 24 (2008) x193-x194.

12.- (Review) Polymorphism of Progesterone: Relative Stabilities of the Orthorhombic Phases I and II Inferred from Topological and Experimental Pressure-Temperature Phase Diagrams.

M. BARRIO, P. ESPEAU, J.- LI. TAMARIT, M.-A. PERRIN, N. VEGLIO, R. CEOLIN

J. Pharm. Sci. 2009. DOI 10.1002/jps.21541.

13.- Connecting the normal pressure equilibria of the two-component system CCl(CH₃)₃+CBrCl₃ to the pressure-temperature phase diagrams of pure components.

M. BARRIO, J.-LI. TAMARIT, R. CEOLIN, L.-C. PARDO, P. NEGRIER, D.

MONDIEIG.

Chemical Physics, accepté le 20/01/09 (CHEMPHYS-D-08-00773R1)

14.- Design and testing of a small-scale sublimation apparatus

L.-E. BRIGGNER; R. CEOLIN; J. GIOVANNINI ; N. PAYRAUDEAU; I. WADSÖ

J. Thermal Anal. Cal. (soumis).

Thèses de doctorat de l'université Paris Descartes.

Marc-Antoine Perrin

« Contribution de la thermodynamique classique à l'établissement de la hiérarchie de stabilité des variétés cristallines d'un matériau moléculaire à usage thérapeutique »
thèse soutenue le 14 décembre 2007.

Directeur de la thèse : R. Céolin, assisté par P. Espeau.

Romain Rotival, inscrit au 1 janvier 2009, directeur de thèse : P. Espeau.

Conférence invitée

-R. CEOLIN

HOW BASIC SCIENCE SHOULD PROTECT FROM DELETERIOUS EFFECTS OF PATENT LITIGATIONS: A CASE STUDY REGARDING THE AMORPHOUS STATE.

Tenth International Workshop on Physical Characterization of Pharmaceutical Solids - IWPCPS-10 (June 8th-14th 2008), Bamberg, Germany.

Voir http://www.assainternational.com/workshops/iwpcps_10/iwpcps_10.cfm

Laboratoire de Chimie Minérale

Publication

Experimental study of the ternary Ag-Cu-In phase diagram

Z. BAHARI, M. ELGADI, J. RIVET and J. DUGUÉ

J. Alloys Compounds (sous presse)

Communication

Contribution à l'étude expérimentale du système ternaire Bi-Cu-I : description du triangle CuI-BiI₃-I

Z. BAHARI, F. THÉVET, J. RIVET et J. DUGUÉ

XXXVes Journées d'étude des équilibres entre phases, Annecy (France) avril 2009

ROUEN



Laboratoire de Chimie générale et minérale
Faculté de Médecine-Pharmacie
22 Bd Gambetta 76183 Rouen cedex 03, Tél : 02 35 14 85 84

Enseignant-chercheur :

Cécile Barbot, MCU - cecile.barbot@univ-rouen.fr

ATER

Ousmane Ba (doctorant, recherche : pharmacie galénique, Dr M. Skiba),

Inès Nourira (doctorante, recherche : IRCOF, Pr Plé)

Activités d'enseignement

1^{ère} année de pharmacie

*cours de chimie générale, chimie physique	36h de cours	54h éq. ED/étudiant
*ED de chimie générale		6×1.5h ED/étudiant (10 gr)
*cours de chimie minérale	20h de cours	30h éq. ED/étudiant
*ED de chimie minérale		4×1.5h ED/étudiant (10 gr)

2^{ème} année de pharmacie

-TP de chimie minérale 21h de TP/étudiant (5 gr)

4^{ème} année de pharmacie

-TP coordonnés 4h de TP/étudiant (3 gr)

(analyse structurale par RX)



IRCOF-COBRA, UMR CNRS-6014

Rue Tesnières 76131 Mont-Saint-Aignan

Cette équipe de recherche, créée fin 2007, est dirigée par le Professeur Géraldine Gouhier.

Thématique : chimie bioorganique

Les thèmes de recherche sont nombreux et se focalisent sur la chimie des cyclodextrines.

Chimie supramoléculaire

Chimie des cyclodextrines

Chimie des liquides ioniques

Chimie sur phase solide et synthèse parallèle

Agents de contraste pour l'IRM

Enseignant-chercheur :

Géraldine Gouhier, PU chimie organique (Faculté des Sciences)

Cécile Barbot, MCU, chimie générale et minérale, chercheur associé

Frédéric Guillen, MCU chimie organique, minérale, industrielle (Faculté des Sciences)

François Estour, MCU chimie organique (Faculté de Médecine-Pharmacie)

Technicienne

Claudette Martin

Doctorants

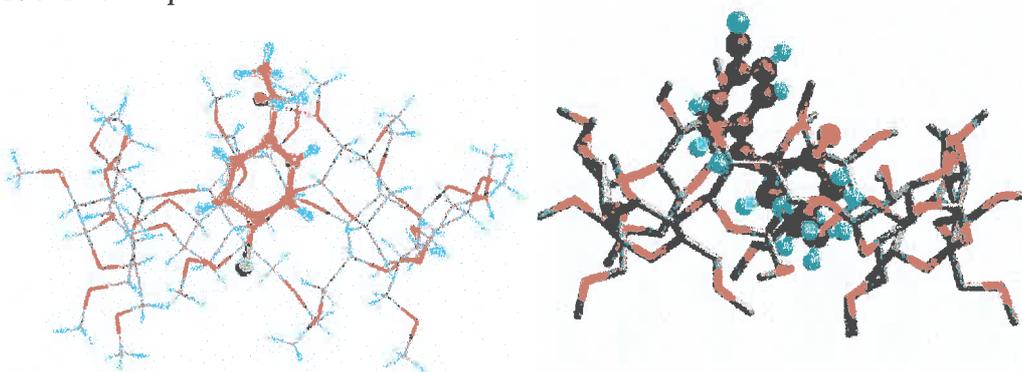
Mathieu Pépin,

Romain Leprovost

Activités de recherche

Chimie des cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) sont des macromolécules cycliques constituées d'unités glucosidiques. Elles proviennent de l'hydrolyse de l'amidon. Ce sont des produits naturels et chiraux. Il existe différentes tailles de macrocycles en fonctions du nombre d'unités, en général 6, 7 et 8 appelées α , β et γ . Elles ont une forme de tube tronqué qui constitue une cavité hydrophobe (hôte) dans laquelle des molécules organiques (invitées) peuvent former des complexes d'inclusion (Figure 1). De par leur disponibilité en tonnage industriel, les cyclodextrines sont impliquées dans de nombreuses applications dans des domaines très variés comme les industries pharmaceutiques, chimiques et agroalimentaires. Elles augmentent la solubilité des molécules organiques en milieu aqueux et la biodisponibilité des principes actifs. Elles stabilisent les molécules sensibles ou volatiles et préservent la qualité des arômes. Elles sont également largement utilisées en chimie supramoléculaire pour leur capacité à fixer des molécules hydrophobes à l'intérieur de leur cavité lorsqu'elles sont placées dans un solvant polaire. Les cyclodextrines fonctionnalisées trouvent des applications comme réacteurs moléculaires, catalyseurs enzymatiques, machines moléculaires, électrodes modifiées, vectorisation de médicaments, ligands et dans la séparation chirale.

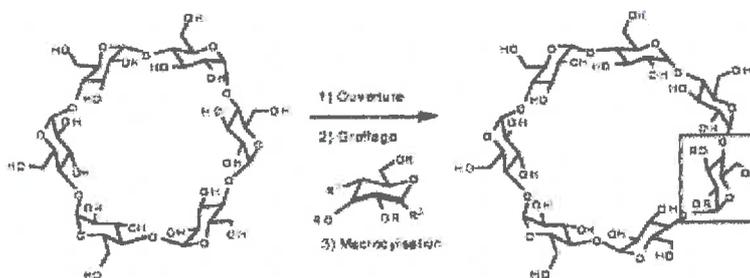


Chimie des liquides ioniques

L'utilisation de liquides ioniques présente de nombreux avantages. Ils sont non toxiques et utilisables dans un large panel de réactions chimiques. Ils trouvent leurs applications dans les technologies électrochimiques, dans les extractions chimiques et autres procédés industriels. Ils possèdent, en général, une forte stabilité thermique et chimique, une absence de pression de vapeur et sont ininflammables. Dans de nombreux cas, ils peuvent être facilement recyclés. Leur solubilité en phase aqueuse ou organique peut être aisément modulée en faisant varier la nature de l'anion ou du cation. Ils se sont également révélés être de bons solvants pour un grand nombre de composés organiques, et en particulier pour des glucides comme le glucose, la cellulose et les cyclodextrines. Les liquides ioniques fonctionnalisés peuvent également être utilisés comme support soluble en synthèse organique. Les étapes de purification sont facilitées, puisque le produit supporté de la réaction peut être obtenu par une simple extraction.

Glycosylation et macrocyclisation d'oligosaccharides sur liquide ionique. Application à l'homologation de cyclodextrines en présence d'un complexe d'inclusion.

La modification d'une cyclodextrine est envisageable par homologation. Elle consiste à ouvrir une cyclodextrine commerciale native ou modifiée, puis à insérer une unité glycosidique modifiée ou non et enfin à réaliser une réaction de macrocyclisation.



Les méthodes actuelles ne sont pas suffisamment efficaces, rapides, flexibles et générales en raison des problèmes liés au contrôle de la sélectivité et aux étapes de purification (21 étapes et 0,3% de rendement). La réaction de cycloglycosylation intramoléculaire, étape clé de cette synthèse, est également son point faible. Pour la configuration initiale ($\alpha(1-4)$ série maltose), un rendement de 21% et 8% est décrit pour l' α et la γ -CD respectivement.

L'objectif de ce projet est de développer des réactions de glycosylation et macrocyclisation supportées sur liquide ionique en utilisant les CD commerciales à notre disposition. Par extension, cette méthodologie permettra l'homologation de cyclodextrines et d'accéder à de nouvelles gammes de cyclodextrines modifiées en évitant la synthèse d'oligosaccharides longue et fastidieuse. Les liquides ioniques possèdent un taux de fonctionnalisation important et permettent des purifications par simples extractions. Le contrôle de la régiosélectivité s'effectuera par la formation d'un complexe d'inclusion de type hôte-invité entre le liquide ionique et la cyclodextrine. L'utilisation d'une pince moléculaire permettra le contrôle de la stéréosélectivité.

Ce projet novateur nécessite une interdisciplinarité importante. Le développement des liquides ioniques en chimie organique est un domaine récent et leur utilisation en chimie supramoléculaire n'est, à ce jour, pas décrite dans la littérature. Enfin, la découverte de nouvelles classes de cyclodextrines modifiées facilement accessibles est très attendue par la communauté médicale.

Des méthodes de cristallisation sont mises en œuvre au laboratoire dans le but de caractériser les composés synthétisés par les techniques de diffraction X.

Publications groupe chimie bioorganique

Phosphonodifluoromethyl and phosphonothiodifluoromethyl radicals. Generation and addition onto alkenes and alkynes.

Pignard S., Lopin C., Gouhier G., Piettre S.R.
J. Org. Chem. **2006**, 71, 31-37.

Nucleotides and nucleic acids : a source of inspiration for the development of new phosphorus-centered functional groups.

Lopin C., Garipova G., Kalinina I., Raboisson P., Osaki T., Gautier A., Balieu S., Salcedo C., Gouhier G., Piettre S.R.
Nucleic Acids Symposium Series **2006** 50, 53-54.

Chiral discrimination in host-guest supramolecular complexes. Understanding enantioselectivity and solid solution behaviours by using spectroscopic methods and chemical sensors.

Grandeury A., Condamine E., Hilfert L., Gouhier G., Petit S., Coquerel G.J.
Phys. Chem. B. **2007**, 111, 7017-7026

Publications

1. Czerwinski K.R., Cerefice G.S., Buckau G., Kim J.I., Milcent M.C., [Barbot C.](#), Pieri J. Interaction of europium with humic acid covalently bound to silica beads. *Radiochimica Acta* **2000**, 88, 417-424.
2. Durand J.P., Goudard F., [Barbot C.](#), Pieri J., Fowler S.W., Cotret O. Ferritin and hemocyanin : ^{210}Po molecular traps in marine fish, oyster and lobster. *Marine Ecology Progress Series* **2002**, 233, 199-205.
3. [Barbot C.](#), Czerwinski K, Buckau G., Kim J.I., Moulin V., Vial M., Pieri J., Durand J.-P., Goudard F. Characterization of a humic gel synthesized from an activated epoxy silica gel. *Radiochimica Acta* **2002**, 90, 211-218.
4. Boisson F., Goudard F., Durand J-P., [Barbot C.](#), Pieri J., Amiard J-C, Fowler S.W. Comparative radiotracer study on cadmium uptake, tissue distribution, subcellular fractionation and depuration in oysters originating from a contaminated and a clean environment - Potential adaptive mechanisms *Marine Ecology Progress Series*, **2003**, 254, 177-186.
5. Den Auwer C., Llorens I., Moisy Ph., Vidaud C., Goudard F., [Barbot C.](#), Solari P.L., Funke H. Actinide uptake by transferrin and ferritin metalloproteins. *Radiochimica acta* **2005**, 93, 699-703.
6. Metian M., Hédouin L., [Barbot C.](#), Teyssié J.-L., Fowler S.W., Goudard F., Bustamante P., Durand J.-P., Piéri J., Warnau M. Use of radiotracer techniques to study subcellular distribution of metals and radionuclides in bivalves from the Noumea lagoon, New Caledonia. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **2005**, 75, 89-93.
7. Skiba M., Bounoure F., [Barbot C.](#), Tiret I., Arnaud P., Skiba M. Development of cyclodextrin microspheres for pulmonary drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical sciences* **2005**, 8, 409-418.
8. Skiba M., [Barbot C.](#), Bounoure F., Joudieh S., Skiba M. Solubility and dissolution rate of progesterone-cyclodextrin-polymer systems *Drug development and industrial pharmacy* **2006**, 32, 1043-1058.
9. Bounoure F., Lahiani Skiba M., [Barbot C.](#), Sughir A., Mallet E., Jezequel S., Didier L., Arnaud P. and Skiba M. Effect of partially methylated cyclodextrin on percutaneous absorption of metopimazine. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic Chemistry* **2007**, 57, 191-195.
10. Dutet J., Lahiani Skiba M., Didier L., Soizic J., Bounoure F., [Barbot C.](#), Arnaud P. and Skiba M. Nimesulide/cyclodextrin/PEG 6000 ternary complexes: physicochemical characterization, dissolution studies and bioavailability in rats. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic Chemistry* **2007**, 57, 203-209.
11. [Barbot C.](#), Bouloussa O., Szymczak W., Plaschke M., Buckau G., Durand J.-P., Pieri J., Kim J.I., Goudard F. Self-assembled monolayers of aminosilanes chemically bonded onto silicon wafers for immobilization of purified humic acids. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects* **2007**, 297, 221-239.

STRASBOURG

FACULTE DE PHARMACIE DE STRASBOURG



Laboratoire d'Innovation Thérapeutique - UMR 7200

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

Tel (33) 03 90 24 42 20 - Fax (33) 03 90 24 43 10 - <http://medchem.u-strasbg.fr/>

I - Composition de l'équipe.

Professeur :

Bernard Spiess

bernard.spiess@pharma.u-strasbg.fr

Maîtres de Conférences :

Karine Alarcon

karine.alarcon@unistra.fr

Clarisse Maechling

clarisse.maechling@unistra.fr

Nassera Tounsi

nassera.tounsi@pharma.u-strasbg.fr

II - Activités d'enseignement et charges administratives.

- Bernard Spiess

Charge d'enseignement 2008/09 : 245h équivalent TD.

- Karine Alarcon

Karine a rejoint notre équipe de recherche depuis janvier 2009. Pour l'enseignement elle est rattachée à la chimie organique.

Responsable des TP BPL de 2°, 3° et 4° année de Pharmacie

Coresponsable des TP de chimie organique de 2° année de pharmacie

Charge d'enseignement 2008/09 : 194 h équivalent TD.

- Clarisse Maechling

Chargée de mission auprès du doyen « planification et ressources pédagogiques »

Présidente de la commission hygiène et sécurité de la faculté

Coresponsable du collège d'année de 3° année du cursus Pharmacie

http://www-fac-pharma.u-strasbg.fr/Bpl/bonnes_pratiques_de_laboratoire.php

Charge d'enseignement 2008/09 : 200h équivalent TD.

- Nassera Tounsi

Responsable des pHmètres, conductimètres et électrodes de TP

Charge d'enseignement 2008/09 : 191 h équivalent TD.

Dans le cursus de pharmacie :

Les enseignements magistraux sont principalement ceux de Chimie Générale et Chimie Physique de 1^{ère} année (48h/60h) et de Chimie Minérale de 2^{ème} année (18h).

Les enseignants de Physique, de Chimie Analytique et de Chimie-Physique et Minérale sont regroupés en « pool » d'enseignants et assurent en commun l'ensemble des **travaux pratiques et travaux dirigés** relatifs à ces disciplines.

Dans le cadre des masters organisés par la faculté, nous participons aux UE :

- analyse physico-chimique et instrumentation
- qualilogie du médicament
- dossiers d'AMM – étude de cas
- éthique et biotechnologie

Hors faculté de pharmacie : Master de Chimie – Sciences Analytiques - UE Complexation sélective par reconnaissance ionique et applications.

Les enseignants de notre équipe assurent la mise en place et la coordination des **Bonnes Pratiques de Laboratoire** aux T.P. relatifs à tous les enseignements de la faculté, et ont mis au point, avec l'aide d'informaticiens de l'université, un logiciel de gestion de la qualité adapté à l'enseignement.

III. Activités de recherche.

Etude de molécules polyfonctionnelles à visée thérapeutique - Approche inframoléculaire

Une activité biologique ou un effet thérapeutique résulte en général de l'interaction d'un ligand avec son récepteur. Ces deux partenaires ne sont pas les seuls responsables de l'expression de cette activité et de nombreux autres facteurs interviennent dans les mécanismes complexes de sa régulation. Parmi ces facteurs, certains se trouvent dans l'environnement immédiat du complexe ligand-récepteur, et l'étude de leur interaction avec le ligand peut éclairer un mécanisme d'action. Ainsi, des variations de pH ou de concentrations locales de cations inorganiques (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} ) ou organiques (spermine, spermidine.....) sont susceptibles de moduler l'activité biologique. En effet, la présence de ces cations dans le milieu modifie, par les changements structuraux et conformationnels qu'ils induisent, la liaison du ligand avec son récepteur.

Les études réalisées dans notre équipe visent à cerner les interactions intra et intermoléculaires de ligands polyfonctionnels naturels phosphorylés ou non d'intérêt biologique de manière à orienter la synthèse d'analogues structuraux doués d'une activité thérapeutique.

L'originalité de l'approche réside dans son aspect inframoléculaire, c'est-à-dire de la connaissance de paramètres physico-chimiques et structuraux relatifs aux groupements fonctionnels individuels d'une molécule, et dans son aspect dynamique qui considère l'évolution de ces paramètres sous l'effet de la variation d'un des composants du milieu.

Les techniques expérimentales mises en œuvre sont essentiellement des techniques par titrages potentiométrique et résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{31}P , ^{13}C , COSY, HOESY...). Ces études sont avantageusement complétées par la modélisation moléculaire, ainsi que par des techniques de spectroscopies moléculaires et de titrage par microcalorimétrie isotherme.

Mots-clés :

- Inositol-phosphates, adénophostine et analogues, NAADP, cADPR et analogues, seconds messagers, signal calcique.
- Norbadione (molécule présente dans certains champignons), complexation du ^{137}Cs , décontamination radioactive.
- Génistéine et polyphénols analogues
- Interactions ARN-aminoglycosides(Contrat ANR PCV 2007)

Collaborations

Prof. M. Borkovec - Université de Genève

Prof. B. Potter - Université de Bath - Angleterre

Pr. J. L. Decout UJF – Grenoble (Contrat ANR PCV 2007)

Dr. P. Dumas et Dr. E. Ennifar – IBMC (institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire) - Strasbourg

Publications 2005-2009 :

- *Polyelectrolyte multilayer films built from poly(L-lysine) and a 2-component anionic polysaccharide blend*

V. Ball, F. Bernsmann, C. Betscha, C. Maechling, S. Kauffmann, B. Senger, J. C. Voegel, P. Schaaf, N. Benkirane-Jessel.

Langmuir, 2009, 25 (6), pp 3593–3600

- *Enseigner la qualité*

C. Maechling, B. Spiess

Actes du 25ème Congrès de l'AIPU, Montpellier, 2008

http://www.aipu2008-montpellier.fr/index2.php?special=fichier_page_inline&id=434

- *Vers la qualité de l'enseignement*
B. Spiess, C. Maechling
Actes du 25ème Congrès de l'AIPU, Montpellier, 2008
http://www.aipu2008-montpellier.fr/index2.php?special=fichier_page_inline&id=434

- *Conformational and Cs⁺ complexation properties of Norbadione A : a molecular modeling study.*
R. Shurhammer, R. Diss, B. Spiess, G. Wipff,
Phys. Chem. Chem Phys., 2008, 10, 495-505.

- *Design and synthesis of 4",6"-unsaturated cyclic ADP-carbocyclic-ribose, a Ca²⁺-mobilizing agent selectively active in T cells*
T. Kudoh, T. Murayama, M. Hashii, H. Higashida, T. Sakurai, C. Maechling, B. Spiess, K. Weber, A. H. Guse, B.V.L. Potter, M. Arisawa, A. Matsuda, S. Shuto
Tetrahedron, 64, 2008, 9754-9765.

- *Aminoglycoside binding to the HIV-1 RNA dimerization initiation site: thermodynamics and effect on the kissing-loop to duplex conversion*
S. Bernacchi, S. Freisz , C. Maechling , B. Spiess , R. Marquet , P. Dumas, E. Ennifar
Nucleic Acids Research, 35, 2007, 7128 - 7139.

- *scyllo-inositol pentakisphosphate as an analogue of myo-inositol 1,3,4,5,6-pentakisphosphate: Chemical synthesis, physicochemistry and biological applications.*
Riley A.M., Trusselle M., Kuad P., Borkovec, M., Cho J., Choi J.H., Qian X., Shears S. B.), Spiess, B., Potter, B.V. L.
CHEMBIOCHEM 2006, 7 (7) ,1114-1122

- *3-hydroxybenzene 1,2,4-trisphosphate, a novel second messenger mimic and unusual substrate for type-I myo-inositol 1,4,5-trisphosphate 5-phosphatase: Synthesis and physicochemistry*
Mills, S. J., Dozol, H., Fabrice, V., Backers, K., Woodman, T., Erneux, C., Spiess, B., Potter, B.V. L.
CHEMBIOCHEM 2006, 7 (11), 1696-1706

- *Intramolecular protonation process of norbadione A: influence of the ionic environment and stereochemical consequences.*
P. KUAD, M. BORKOVEC, M. DESAGE-EI MURR, T. Le GALL, C. MIOSKOWSKI, B. SPIESS.
J. Am. Chem. Soc. 2005, 127(4), 1323-1333.

- *Straightforward detection of the secondary ionisation of the phosphate group and pK determinations by high-resolution solid-state ³¹P NMR*
C. GARDIENNET, B. HENRY, P. KUAD, B. SPIESS and P. TEKELY
J. Chem. Soc. Chem. Commun. 2005, (2), 180-182.

TOULOUSE

Université Paul Sabatier TOULOUSE III

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique :
Chimie Organique, Chimie Générale et Minérale

35, Chemin des Maraîchers, 31062 TOULOUSE cedex 09

I - Composition du service :

- **Professeur** : Mme Geneviève BAZIARD-MOUYSSET
- **Maîtres de Conférences** :
Mme Marie-Hélène DARBIEU
Mr Jean-Luc STIGLIANI
- **Ater** : Mr Laurent BIJEIRE

II - Enseignement :

1ère Année :

Atomistique, Cinétique, Thermodynamique, Equilibres en solution aqueuse...

Responsables: Mme G. BAZIARD MOUYSSET et Mr Jean-Luc STIGLIANI

- Cours magistraux : 39 h x 2
- Travaux Dirigés : 10 séances de 1 h 30 à 14 séries.

2ème Année: Chimie Minérale.

- Cours magistraux : 16h
- Travaux Dirigés: 3 séances de 1 h 30 à 6 séries,
Responsable: Mme Marie-Hélène DARBIEU
- Travaux Pratiques :
 - TP spécifiques : 4 séances de 2 h 30 à 6 séries (dont 3 séances de chimie minérale)
 - TP initiation à la manipulation : 3 séances de 3h à 6 séries
Responsable : Mr Jean-Luc STIGLIANI

Masters et U.E. optionnelles :

- Participation à l'U.E. Internat :
 - 4h de cours/TD en 3^{ème} année
 - 2h de cours/TD en 4^{ème} année
- M1 *Conception et structure des molécules d'intérêt thérapeutique* :
6 h de cours de Modélisation Moléculaire et 3 h de TD (prise en main d'un logiciel de Modélisation Moléculaire à l'aide d'exemples)

III - Ouvrages:

Recueils annuels de T.D. de 1^{ère} Année, Annales corrigées des concours de 1^{ère} Année
Manuels de T.P. de 2^{ème} Année

IV - Activités de Recherche :

G. BAZIARD : LU 49 : Adhésion bactérienne et formation de biofilms

- Synthèse et étude de la réactivité des hétérocycles
- Analyse Structurale
- Etudes physico-chimiques, analyse thermique
- Pharmacomodulation et relations Structure Activité
 - Synthèse d'hétérocycles azotés à visée antiparasitaire.
 - Synthèse d'analogues d'homosérine lactones inhibiteurs de la croissance du biofilm bactérien.

J.L. STIGLIANI : Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS - *Oxydations Biomimétiques*

- Relations Structure Activité, Modélisation moléculaire
 - Etude du mécanisme d'activation de l'isoniazide (INH), aboutissant à la formation de l'adduit INH-NADH, actif sur *Mycobacterium tuberculosis*.
 - Etude de l'interaction d'analogues potentiels de l'adduit INH-NADH avec la cible biologique de l'isoniazide (InhA), par modélisation moléculaire (docking et évaluation des affinités).

TOURS

Laboratoire de Chimie Physique

Composition :

Viatcheslav AGAFONOV, Professeur (responsable)
Hassan Allouchi, Maître de Conférences

Enseignement :

1^{ère} année . Cours de Chimie Physique (40h/an), ED Chim.Phys. 9 h.
ED Chimie Minérale , 4,5h
2^{ème} année. TP Chimie Minérale 6 h
3^{ème} année . Cours de la Modélisation Moléculaire (6h/an)

Recherche.

(UMR 6157 LEMA)

Sujet : Formes nanoscopique de carbone (fullerènes, nanodiamants, ogions) . Propriétés physiques et biologiques.

Equipement : 2 Diffractomètres de rayons X, INEL, Nonius (possibilité de refroidissement par l'azote liquide). SEM, TEM , Raman, EPR

Collaboration nationale et internationale

- R. Uzbekov, Fac. de Médecine, Université de Tours
- R. Papoular, LLB, CEA, Saclay
- S. Rols, ILL, CEA, Grenoble
- V. Davydov Institut de Physique des Hautes Pressions, Troitsk, **Russie**,
- V. Khabashesku, Université de Texas, Huston, **EU**

Contrat CNRS-RAS N° 21239 (2008-2009)

(Etude des propriétés physiques des matériaux nouveaux synthétisés sous HPHT à partir des formes nanoscopiques de carbone (fullerènes, nanotubes, peapods)

Contrat ANR (France)-NSF (EU) (2009 –2012)

(Synthèse , caractérisation et étude des nanodiamants fonctionnalisés en tant que biomarqueurs fluorescents)

Publications importantes.

1. Z. Gu, L. Zhang, J. L. Margrave, V. A. Davydov, A. V. Rakhmanina, V. Agafonov and V. N. Khabashesku, Fluorination of pressure-polymerized C₆₀ phases. **Carbon**, v.43, n°14, 2989-3001 (2005)
2. K.P. Meletov, V.A. Davydov, A.V. Rakhmanina, V. Agafonov, G.A. Kourouklis
High pressure photoinduced polymerization of the orthorhombic polymeric phase of C₆₀.
Chem. Phys. Lett., 416, n° 4-6, 220-224 (2005)
3. V. A. Davydov, A. V. Rakhmanina, S. Rols, V. Agafonov, M. X. Pulikkathara, R. L. Vander Wal, and V. N. Khabashesku. Size-Dependent Phase Transition of Diamond to Graphite at High Pressures. **J. Phys. Chem. C**, 111 (35), 12918 –12925 (2007).
4. R.J. Papoular , B.H. Toby , V.A. Davydov , A.V. Rakhmanina, A. Dzyabchenko , H. Allouchi , V. Agafonov.
Single-crystal and synchrotron X-ray powder diffraction study of the one-dimensional orthorhombic polymer phase of C₆₀, **Chem. Phys. Lett.** v. 460, 93-99 (2008).
5. V.A. Davydov, A.V. Rakhmanina, J.-P. Boudou, A. Thorel, H. Allouchi, V. Agafonov Nanosized carbon forms in the processes of pressure-temperature-induced transformations of hydrocarbons, **Carbon**, v.44, n°10, 2015-2020 (2006)
6. S. Rols, J. Cambedouzou, M. Chorro, H. Schober, V. Agafonov, P. Launois, V. Davydov, A. V. Rakhmanina, and J. L. Sauvajol, How confinement affects the dynamics of C₆₀ in carbon nanopeapods, **Phys. Rev. Lett.**, v.101, n° 6, 065507 (2008)

LABORATOIRE d'HYGIENE-TOXICOLOGIE
& CHIMIE MINERALE*
FACULTE DE PHARMACIE DE TOURS

Personnel

1 professeur,+ 1 MCU Toxicologue
+ 1 Agent technique à temps partiel

* Roger Deloncle anciennement MCU de Chimie Minérale a été nommé en 2006, Professeur à la tête du laboratoire de Toxicologie. Il assure comme par le passé les enseignements magistraux de Chimie Minérale et Chimie Bio-inorganique. Les enseignements pratiques et dirigés correspondants sont assurés par deux MCU de 39° section d'autres laboratoires.

Enseignement

Chimie Minérale

1° Année de pharmacie

(16 heures cours magistral) : Tableau périodique. Généralités métaux –non métaux. Notions de cristallographie. Les complexes. Etude de groupes du tableau périodique fortement impliqués dans le règne biologique: Les éléments alcalins. Les éléments alcalino-terreux. Les éléments de transition. Les Halogènes (+ 3 séances d'ED : Cristallographie. Complexes)

2° Année de pharmacie 30 heures de TP par étudiant (9 manipulations + 1 examen) : Conductimétrie. Calorimétrie. Produit de solubilité. Oxydo réduction. Cinétique du 1° ordre. Préparation d'acide borique. Préparation de carbonate de calcium Préparation de thiosulfate de sodium.. Etude qualitative des complexes.

Chimie Bio Inorganique :

2° Année de pharmacie + 4° Année de pharmacie : 10 heures de cours magistral

(le cours est actuellement dispensé aux deux années de façon à le faire basculer à terme en 2° année pour alléger le programme des cours de 4° année)

Généralités sur les oligo-éléments. Monographies Zinc, Sélénium, Cuivre , Fer, Cobalt, Mercure, Aluminium, Fluor, Iode.

Recherche

Thématique : Métaux, processus neurotoxiques ou neurodégénératifs

Aluminium, maladie d'Alzheimer et encéphalopathies des dialysés : Nous avons monté in vitro puis in vivo chez le rat que l'aluminium était capable de se complexer avec l'acide glutamique, de traverser la barrière hémato-encéphalique (B.H.E.) et de se déposer sélectivement dans certaines régions du cerveau. Par intoxication chronique chez le rat par le glutamate d'aluminium, nous avons montré que l'aluminium était capable d'induire des modifications de la B.H.E, de perturber la transmission dopaminergique et d'accélérer le processus de vieillissement cérébral. In vitro, nous avons établi que le peptide précurseur β amyloïde 1-40 initialement sous la conformation en hélice α se transformait en feuillet β en présence de glutamate ou d'aspartate d'aluminium comme cela s'observe dans la maladie d'Alzheimer. Nous avons aussi montré que

l'on pouvait, par compétition de complexation avec du D-aspartate de magnésium, prévenir le dépôt ou permettre l'extraction de l'aluminium déjà omni-présent au niveau du cerveau.

Orientation actuelle de nos travaux concernant la maladie d'Alzheimer: Similitudes avec la maladie de Creutzfeldt Jakob

Depuis les premiers travaux de Stanley Prusiner en 1983 concernant les maladies à prions, des analogies troublantes ont été mises en évidence entre les processus neurodégénératifs que sont la maladie de Creutzfeldt Jakob et la maladie d'Alzheimer.

Dans ces deux processus on observe une modification de conformation d'une protéine qui dérive d'un peptide physiologique transmembranaire, la protéine prion pour la maladie de Creutzfeldt Jakob et le peptide amyloïde pour la maladie d'Alzheimer. Pour ces deux maladies neurodégénératives, on note le passage de la protéine incriminée d'une conformation physiologique en hélice alpha à une conformation pathologique en feuillets bêta (non digérables par la protéinase K) qui se dépose à l'intérieur des neurones entraînant la mort de ces derniers.

Pour ces deux pathologies, Creutzfeldt Jakob et Alzheimer, la protéine physiologique prion et le peptide bêta amyloïde fixent le cuivre et sous cette forme ces deux peptides présentent des propriétés protectrices contre le stress oxydant analogues de la super oxyde dismutase (SOD). Les travaux de D.R. Brown et de M. Purdey ont montré chez l'homme, une diminution de la teneur en cuivre et une augmentation jusqu'à dix fois la teneur normale en manganèse dans des cas de maladie de Creutzfeldt Jakob sporadique en Slovaquie de même que chez des bovidés sauvages développant une encéphalopathie spongiforme aux Etats Unis et au Canada. Il a en outre été montré que le manganèse faisait perdre à la protéine prion sa propriété de type superoxyde dismutase (SOD), protectrice contre les radicaux libres

A partir d'obex bovin négatif au test Prionics de dépistage de la protéine prion bovine, nous avons montré que le cuivre pouvait être déplacé de la protéine prion bovine en milieu réducteur par différents cations exogènes comme le manganèse mais que cette substitution du cuivre était réversible lorsqu'on repassait en milieu oxydant. Nous avons montré que sous forme manganèse, la protéine prion ne pouvait plus alors jouer son rôle protecteur contre les radicaux libres permettant ainsi des attaques radicalaires capables de modifier la structure même du prion. Ce dernier en devenant protéinase K résistant positive le test Prionics et nous proposons un mécanisme radicalaire pour expliquer les encéphalopathies spongiformes transmissibles (Deloncle & al. *Neurotoxicology* 27 ; 437-44, 2006).

Suite de nos travaux : Dans le but de vérifier un éventuel pouvoir pathogène de l'homogénat d'obex Bovin positif au test Prionics, des rats ont été injectés par voie intra-cisternale cérébrale avec l'homogénat sous forme manganèse. Après une période de 11 mois, nous avons observé par imagerie RMN T2, au point d'injection, chez un des animaux traités un nodule de la taille d'une petite lentille. L'examen anatomo-pathologique a révélé la présence d'un processus néoplasique avec en périphérie une dégénérescence similaire à une dégradation de type spongiforme. Une étude immuno histochimique cérébrale est en cours.

Parallèlement à cette étude sur la protéine prion, nous procédons vis à vis de la protéine bêta amyloïde de manière analogue pour essayer de mettre en évidence le rôle des radicaux libres dans la genèse de la maladie d'Alzheimer.