

> Club de CCM - 20ème anniversaire

# Etude de l'activité anti-inflammatoire de *Fillipendula ulmaria*

Pierre Chalard  
SIGMA Clermont



Conception Extraction et  
Synthèse de Molécules  
Antalgiques





**1000**

élèves ingénieurs



**280**

ingénieurs  
diplômés par an



**60**

enseignants  
chercheurs



**110**

doctorants

## Ingénieurs Chimistes



- Chimie Organique Fine et Industrielle (substances naturelles, chimie thérapeutique)
- Matériaux Hautes Performances
- Génie Chimique

## Fondation SIGMA Clermont

50 entreprises



## Ingénieurs en Mécanique



- Machines, Mécanisme et Système
- Structure et Mécanique des Matériaux
- Systèmes Industriels et Logistiques

# Courte histoire des substances naturelles



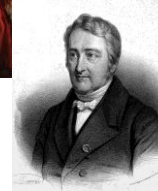
-1 500 Papyrus d'Ebers



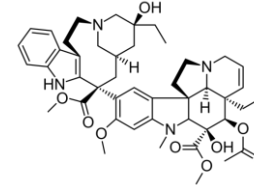
77  
Dioscorides  
*De Materia Medica*



19<sup>ème</sup> siècle  
Développement de la  
chimie moderne



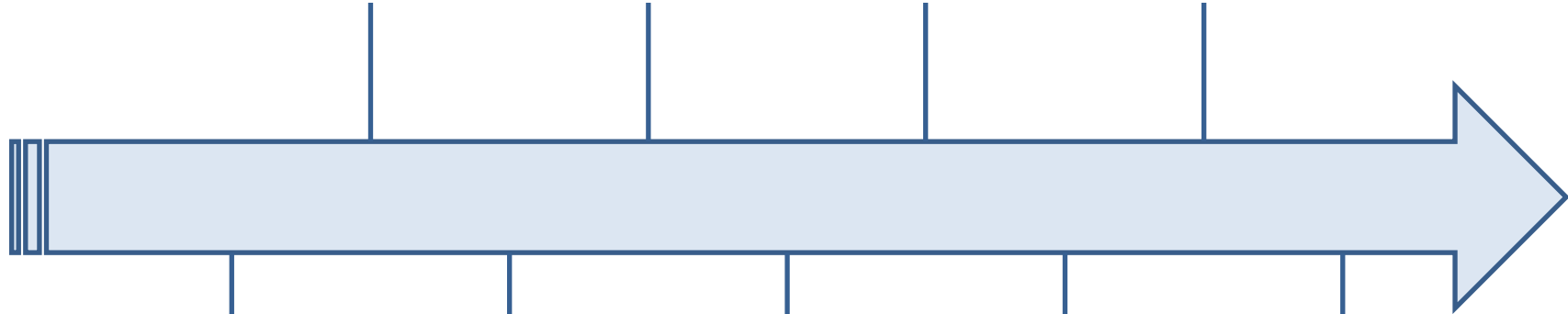
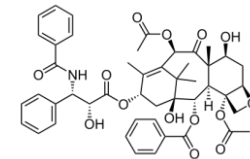
20<sup>ème</sup> siècle  
Développement de la  
recherche académique



1965  
Découverte de la  
Vincristine

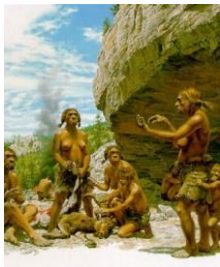


1993  
AMM Taxol

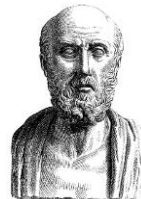


-30 000

Utilisation des plantes  
par Néanderthal



-460 à -377  
Hippocrate



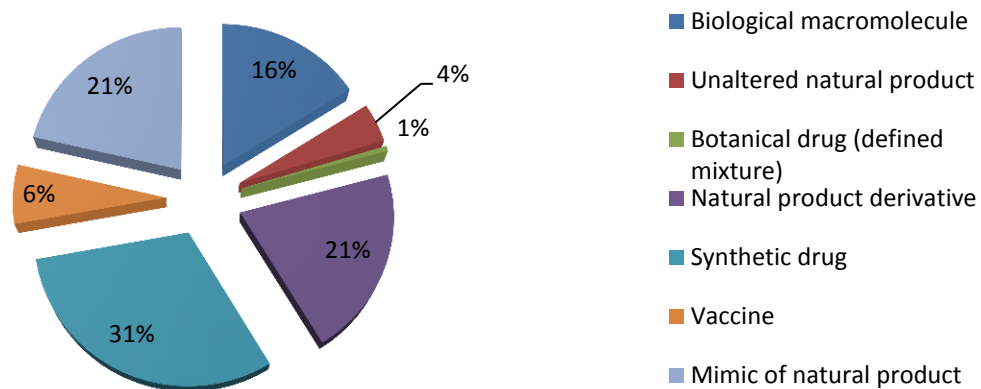
1450  
Invention de  
l'imprimerie



Traiter le cancer

# Substances Naturelles : source de principes actifs

New drug approved from 1981-2014 (FDA)<sup>1</sup>



➔ Environ **63%** issus ou inspirés de **produits naturels**

➔ 390 800 plantes dont 352 000 plantes à fleurs<sup>2</sup>

└─➔ **15% d'étudiés**

➔ 2 000 000 d'espèces marines et plus pour le règne mycologique<sup>2</sup>

└─➔ **0.5% d'étudiés**

<sup>1</sup> Cragg et al. J. Nat. Prod. 2016, 79, 629-661 / <sup>2</sup> Guo et al. Mar. Drugs. 2012, 10, 2312-2321



# Conception Extraction et Synthèse de Molécules Antalgiques (CESMA)



Plantes utilisées en médecine traditionnelle Africaine



Plantes locales non valorisées

Extraction bioguidée

Screening d'activités

Synthèse

Valorisation

Synthèse d'analogues

Mécanisme d'action



Détermination structurale



CHAIRE VALORISATION D'INGRÉDIENTS VÉGÉTAUX BIOACTIFS

LEXVA Analytique

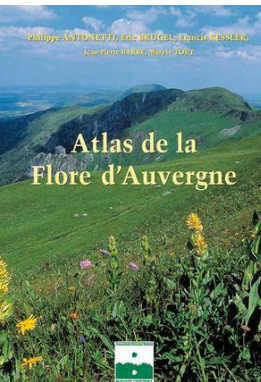


# Le projet Plantinauv

**PLANTES MÉDICINALES DU TERRITOIRE AUVERGNE**  
**Mise en culture, extraits, analyses chimiques, activités biologiques,**  
**innovation et valorisation.**



- Activité biologique : Inflammation
- Marché des ingrédients actifs et produits formulés
- Axes : nutrition santé | vétérinaire | cosmétique



# Le projet Plantinauv

## TERRITOIRE AUVERGNE

Nombreuses plantes médicinales locales recensées **peu ou pas scientifiquement étudiées**

Mosaïque de milieux, sols, microclimats, plaines et montagnes

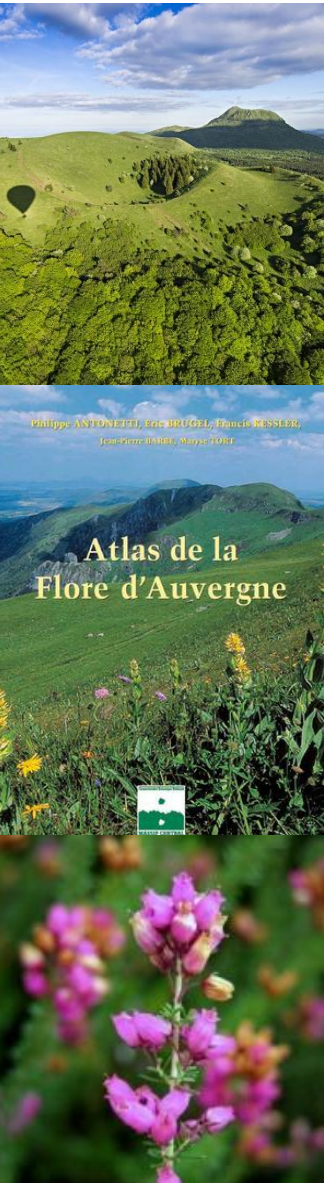
Taxons : 3 800 dont près de 500 sont spécifiques du territoire

→ **Potentiel d'innovation important**

## VALORISER LE PATRIMOINE BOTANIQUE LOCAL EN IDENTIFIANT DES PLANTES D'INTÉRÊTS ALIMENTAIRE ET MÉDICINAL

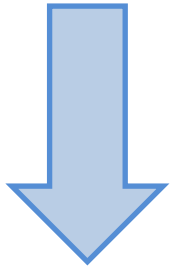
### Critères de sélection :

- Plantes originaires / cultivables sur le territoire
- Plantes disponibles, non protégées
- Plantes permettant une innovation (peu investiguées scientifiquement)
- Plantes possédant des activités biologiques potentielles
- Plantes en adéquation avec les réglementations nutraceutiques, vétérinaires ou cosmétiques



# Le projet Plantinauv

Activité  
biologique  
visée



ACTIVITÉ  
ANTI-  
INFLAMMATOIRE

- Fort potentiel des plantes médicinales ciblées sur ce domaine d'activité.
- Marché de « l'inflammation » = marché porteur et en pleine croissance.
- Thématique rentrant dans les axes stratégiques des entreprises
- Thématique et expertise des partenaires académiques
- Positionnement dans le DIS 1 et DIS 2



Faire de l'Auvergne le leader européen de la mobilité individualisée tout au long de la vie en agissant prioritairement sur la prévention et la prise en charge personnalisées



Axe  
INFLAMMATION



I SITE  
La mobilité personnalisée  
comme facteur-clé de la  
santé



Faire du territoire Auvergne une vitrine mondiale des savoirs faire en matière de systèmes de production agricoles performants et durables

Production  
durable

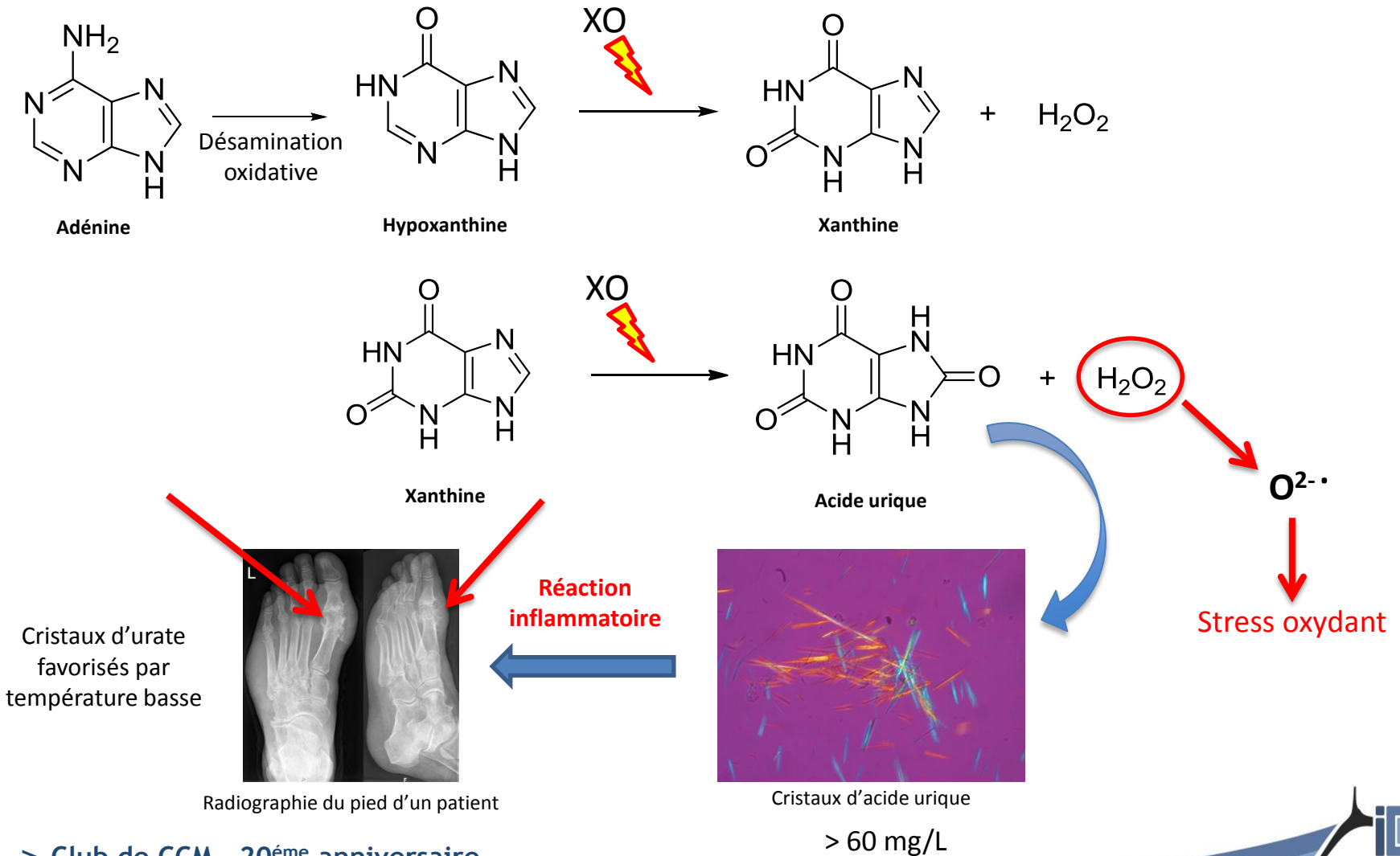


Préservation de la  
biodiversité



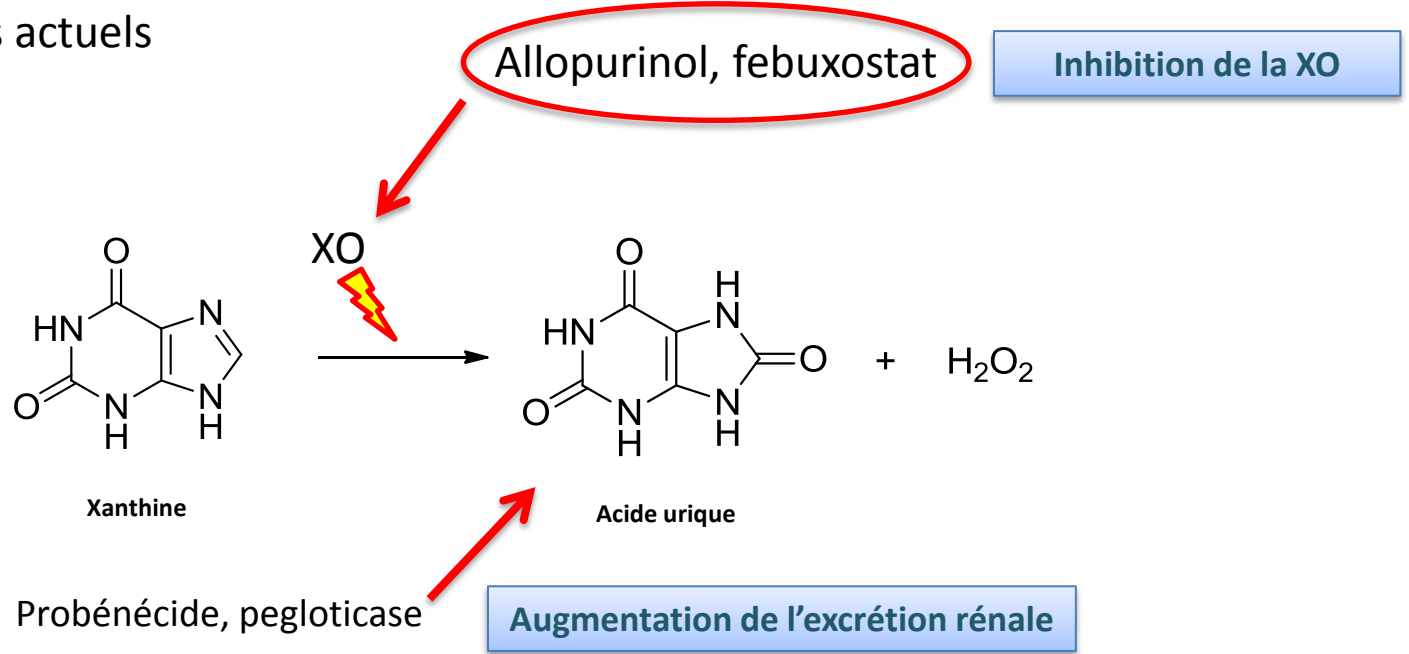
# La goutte : un défi pour le rhumatologue

La goutte  $\rightarrow$  Environ 1 personne sur 100 (0.9%)<sup>1</sup>

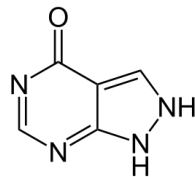


# La goutte : un défi pour le rhumatologue

➔ Traitements actuels



➔ Allopurinol



↳ IC<sub>50</sub> ≈ 7.8 μM ; Biodispo ≈ 80%

↳ Effets secondaires et mise en garde de l'ANSM (nécrose épidermique létale)

➔ Nécessité de nouveaux traitements

# Filipendula ulmaria : aspirine végétal

*Filipendula ulmaria* dit Reine des prés (**Rosaceae**)

Plante vivace de 1m à 1m50

Partie utilisée	Liste Chine	Liste Nutra	Liste Vétó	Pharmacopée <sup>1</sup>
Partie aérienne	Oui ( <i>Spirea ulmaria</i> )	Oui (Belfrit)	Non	Oui (fleurs + sommités)



Utilisation traditionnelle<sup>2</sup> :

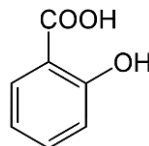
- Diurétique
- Rhumatismes
- Traitement de la goutte

Etudes de l'activité biologique<sup>3</sup> :

- Anti-inflammatoire
- Protecteur gastrique

Composés présents<sup>4</sup> :

- Hétérosides flavoniques
- Dérivés salicylés

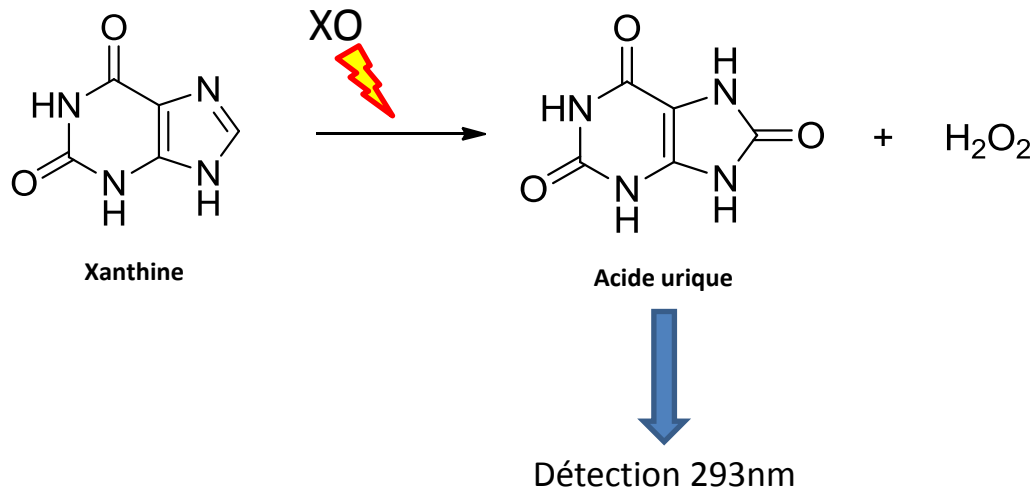


Pharmacopée Européenne  
04/2013  
(sommités fleuries)

# Etude phytochimique de *Filipendula ulmaria*

*Protocole d'extraction et de test de l'activité anti-XO*

Matière végétale sèche → Macération dans MeOH 3x24h  
↳ Séchage et obtention d'un brut



→ Mesure de l'activité de la XO  
↳ Mesure de l'inhibition par l'extrait → IC<sub>50</sub> en µg/mL

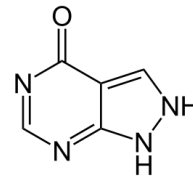
# Etude phytochimique de *Filipendula ulmaria*

Résultats sur l'extrait brut

50.04 g de plante → 14.61 g d'extrait brut sec

→ Etalonnage de la Xanthine Oxydase

↳ Allopurinol



IC <sub>50</sub> litt	IC <sub>50</sub> exp
7.8 μM soit 1.06 μg/mL	5.0 μM soit 0.681 μg/mL

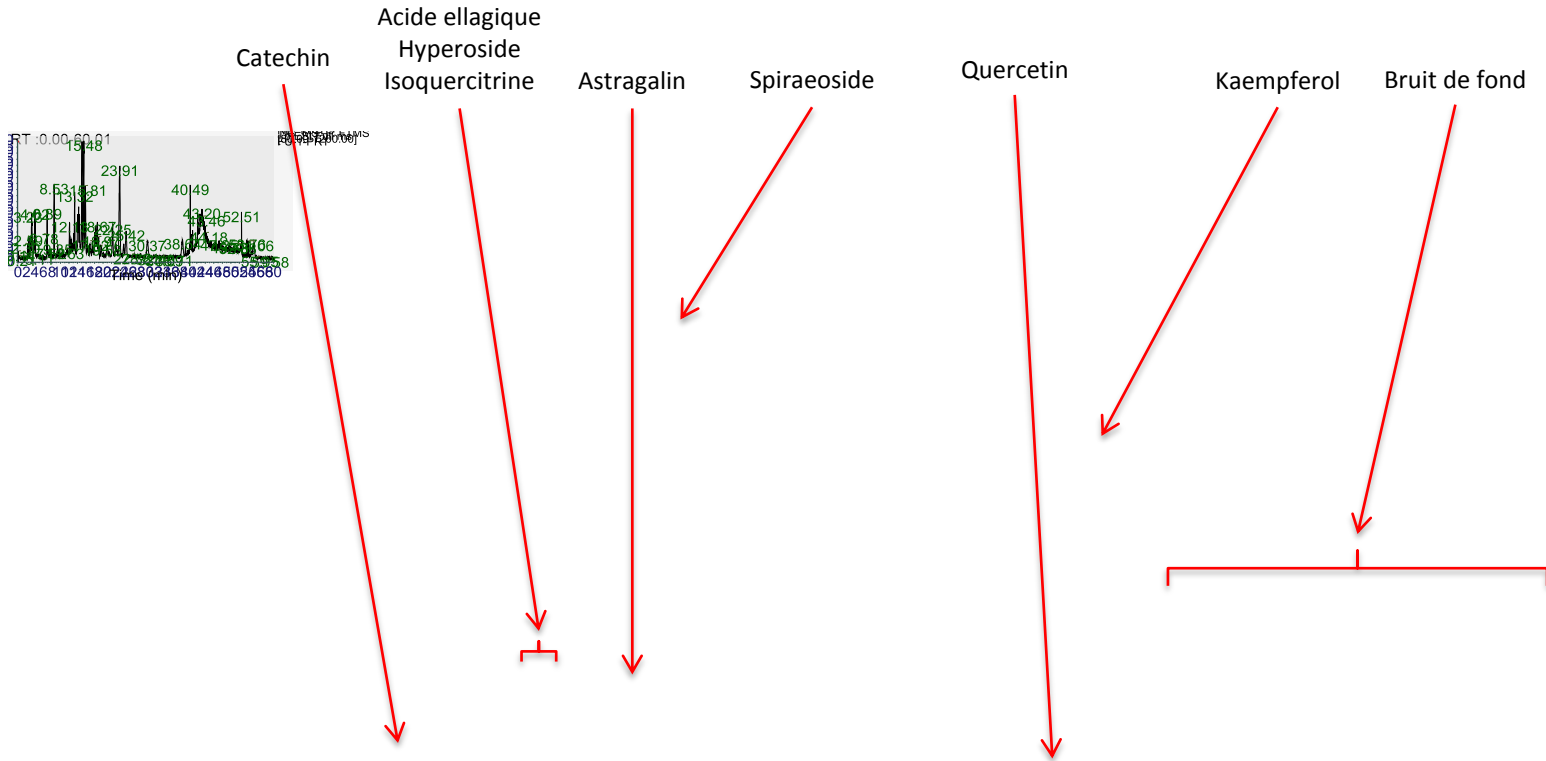
→ Test sur l'extrait brut

↳ IC<sub>50</sub> ≈ 15 μg/mL

→ Preuve d'activité

# Etude phytochimique de *Filipendula ulmaria*

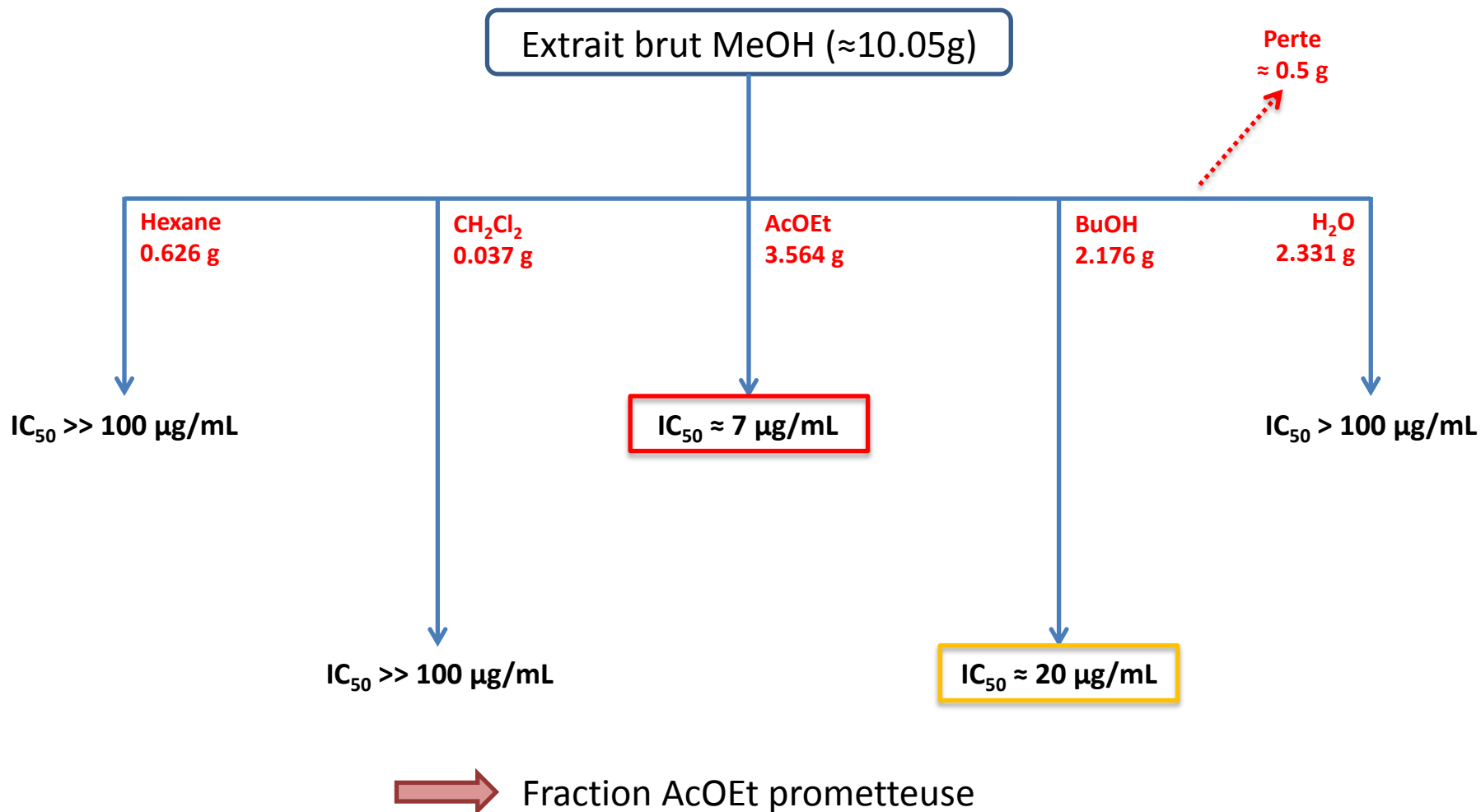
## Description chimique sommaire du brut



➔ Matrice trop complexe

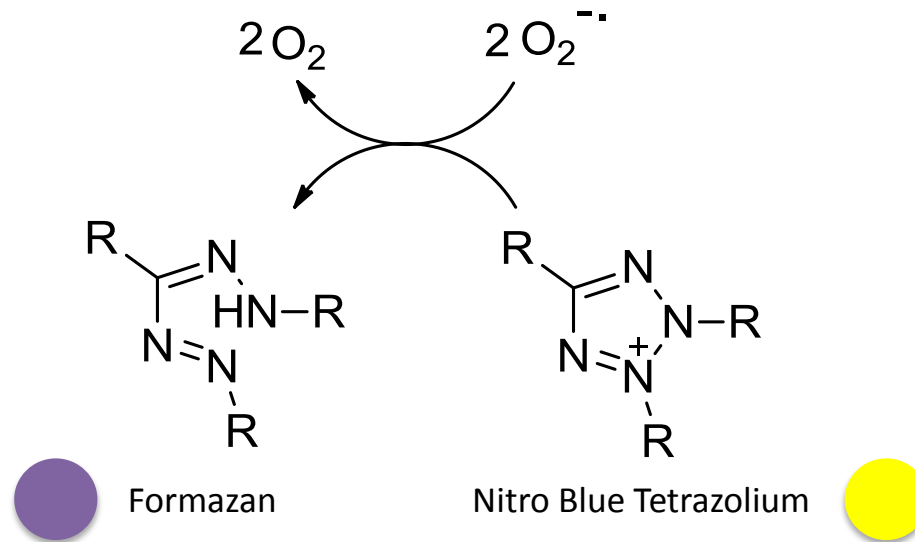
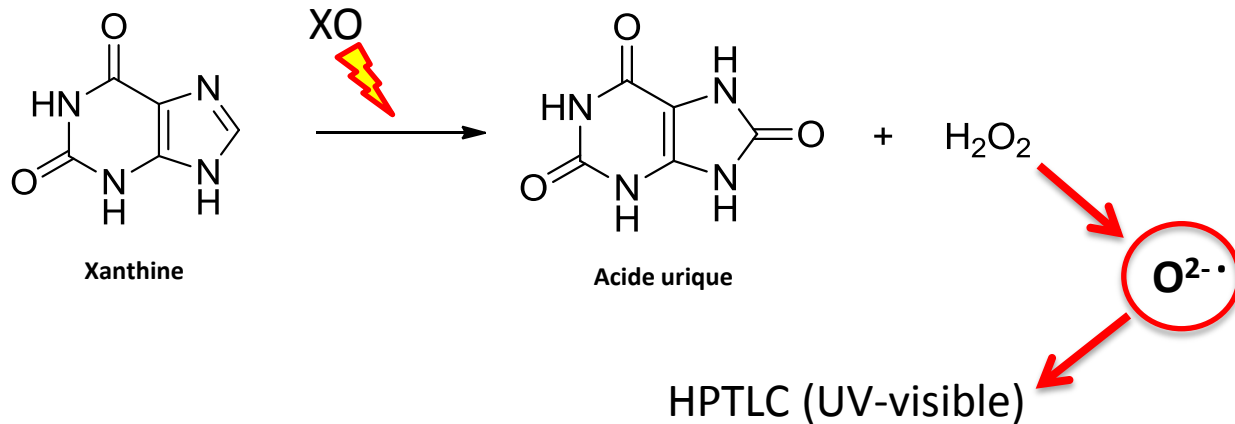
# Etude phytochimique de *Filipendula ulmaria*

Partition liquide / liquide du brut MeOH et tests d'activités



# Etude phytochimique de *Filipendula ulmaria*

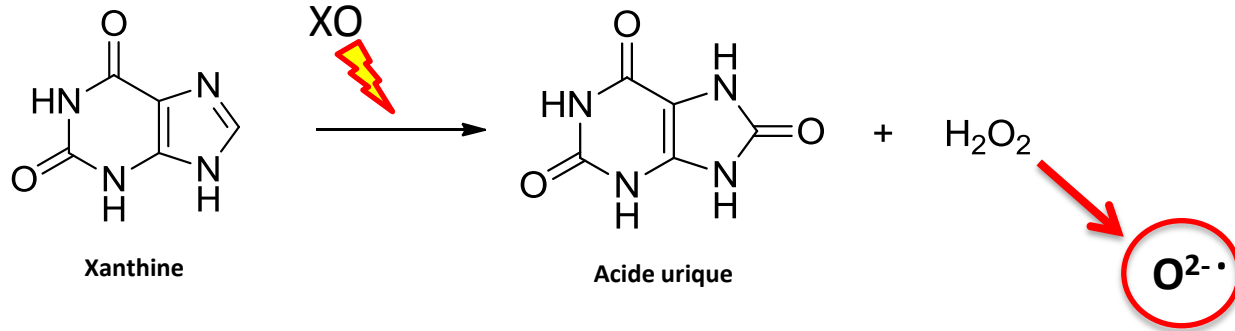
Vers une nouvelle méthode de screening : bioautographie HPTLC<sup>1</sup>





# Etude phytochimique de *Filipendula ulmaria*

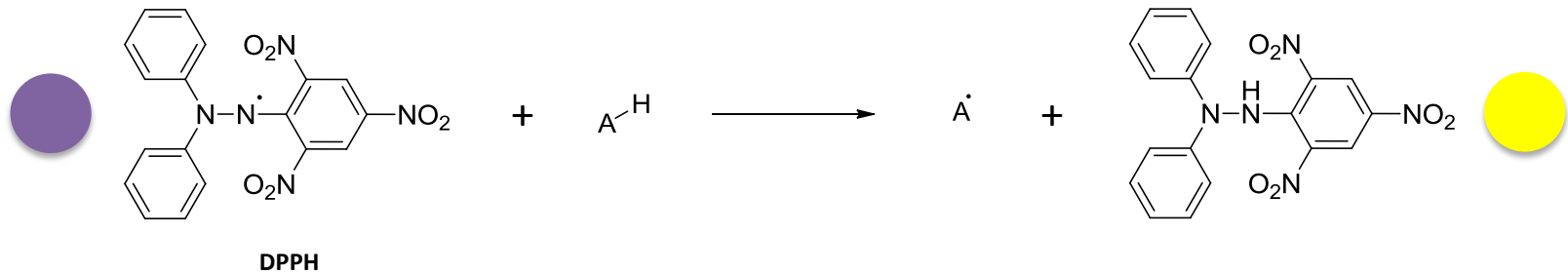
Vers une nouvelle méthode de screening : bioautographie HPTLC



Introduction d'un biais

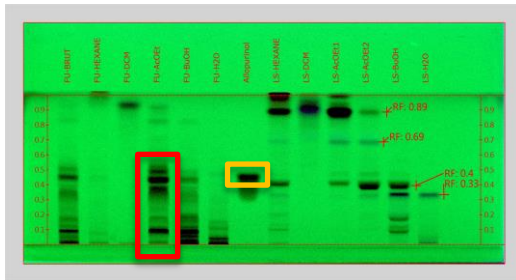


Test complémentaire

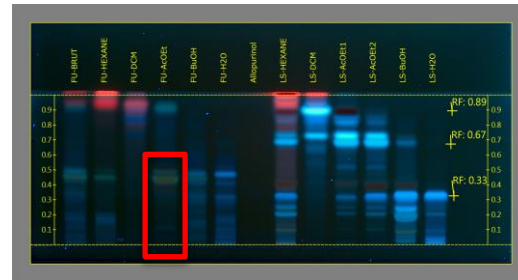


# Etude phytochimique de *Filipendula ulmaria*

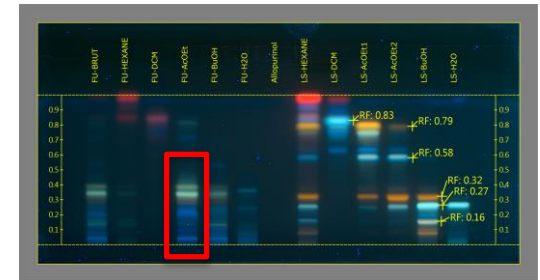
## Bioautographie HPTLC : résultats



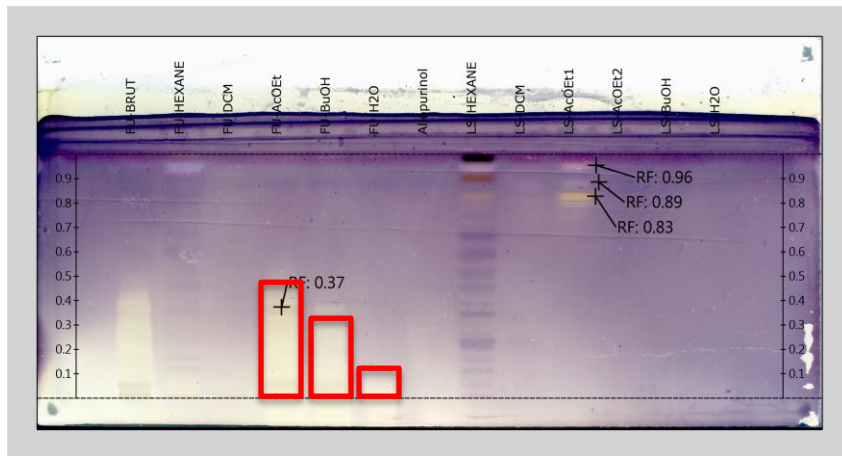
254 nm



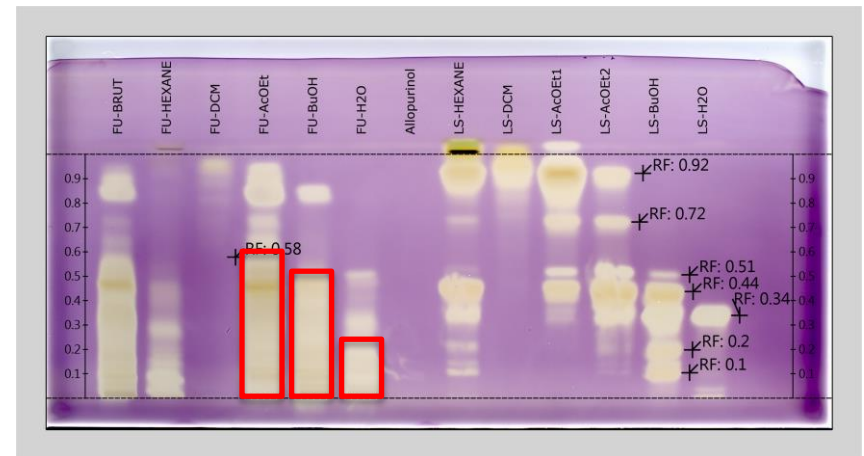
366 nm



NP-PEG 366 nm



Bioautographie XO (visible)



Bioautographie DPPH (visible)



Fraction AcOEt active

# Conclusion et perspectives



→ La goutte : un enjeu de santé publique  
↳ *Filipendula ulmaria*

Extrait brut MeOH ( $IC_{50} \approx 15 \mu\text{g/mL}$ )

Test XO classique

Bioautographie HPTLC

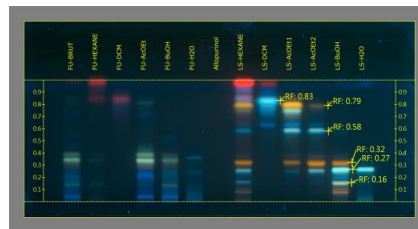
Fraction AcOEt ( $IC_{50} \approx 7 \mu\text{g/mL}$ )

AcOEt : composés actifs

(Allopurinol :  $IC_{50} \approx 1 \mu\text{g/mL}$ )

↳ Fort potentiel

→ Bioautographie : une méthode à développer



## Doctorants, post-doctorants

**Dr. Ombeline Danton**  
**Mael Gainche**  
**Clémence Ogéron**  
**Lohanne Boudet**  
**Juliette Cholet**  
**Lucile Berthommier**  
**Dr. Ombeline Danton**



## Équipe CESMA

**Isabelle Ripoche**  
**Isabelle Thomas**  
**Sylvie Ducki**  
**Khalil Bennis**  
**Clément Michelin**

## Équipe ECREIN

**Florence Chézet**  
**Laetitia Delort**  
**Caroline Décombat**  
**François Senejoux**



*Primum quod summas in affectu partes jure sibi usurpat terra quae genuit*

# Merci pour votre attention