



HAL
open science

Une histoire de la recherche de substances naturelles à activités thérapeutiques

Pierre da Silva

► **To cite this version:**

Pierre da Silva. Une histoire de la recherche de substances naturelles à activités thérapeutiques. Histoire. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I, 2013. Français. NNT : 2013BOR15019 . tel-01038036

HAL Id: tel-01038036

<https://theses.hal.science/tel-01038036>

Submitted on 23 Jul 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET ENVIRONNEMENTS

Par Pierre DA SILVA

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : Epistémologie et Histoire des Sciences

Une histoire de la recherche de substances naturelles à activités thérapeutiques

Directeur de thèse : Dr Blaise TOUZARD (MC INRA, Bordeaux)
Co-Directeur de thèse : Dr Laurent MEIJER (DRCE CNRS, Roscoff)

Soutenue le : 20 Décembre 2013 à ROSCOFF

Devant la commission d'examen formée de :

M. TOUZARD, Blaise	Dr	Université Bordeaux 1, INRA	Directeur de thèse
M. MEIJER, Laurent	Dr	CNRS/ManRos Therapeutics	Co-directeur de thèse
M. BOUSTIE, Joël	Pr	Université Rennes 1, CNRS	Rapporteur
M. GALONS, Hervé	Pr	Université Paris-Descartes	Rapporteur
Mme CATROS, Véronique	Pr	Université Rennes 1, INSERM	Présidente du jury
Mme GUERITTE, Françoise	Dr	INSERM, ICSN	Examineur

Remerciements

L'étape des remerciements est un moment à la fois libérateur (en général c'est le signe que la thèse touche à sa fin !) et difficile (comment remercier tous ceux qui ont contribué à la réussite de cette « épreuve » ?)... Peu importe le résultat des lignes qui suivront, ceux que je cite m'auront permis, de différentes manières, de réaliser une de mes ambitions les plus chères : devenir docteur avant 30 ans !!

Pour cela je tiens tout d'abord à remercier Laurent Meijer pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse. Sans lui, point de thèse, point de JPAC... En fait rien du tout au niveau professionnel ! Je suis très heureux que nous ayons pu nous entendre même si je me souviens d'une phrase lors d'un repas « France-Alzheimer » : « Je me suis habitué à ton caractère ! »... Je sais, je suis un peu rustre... Surement à cause de la barbe, c'est mon côté sauvage. Cela dit, je crois que nous nous ressemblons plus que nous le croyons, et c'est pour moi une grande fierté. Donc un grand merci à un grand chercheur, dans tous les sens du terme, qui m'aura apporté motivation, expérience, connaissance et découvert une grande passion pour l'écriture de demandes de subventions ! Finir cette thèse, c'est un peu perdre un des liens qui nous unit, mais il reste encore certains projets à accomplir ensemble !

Etant inscrit à l'université de Bordeaux je me dois de remercier celui qui a bien voulu me « rattraper », Blaise Touzard, après avoir perdu mon premier directeur de thèse. Merci de me soutenir et de pouvoir faire en sorte que je soutienne cette thèse. J'espère que Roscoff, notre magnifique petite cité de caractère, saura compenser les 700 kilomètres à parcourir pour m'écouter !

Je remercie également Joël Boustie, à qui je pense chaque fois que je croise des lichens, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'être rapporteur. Un peu plus de travail pour un chercheur qui n'en manque vraiment pas ! Merci pour l'implication dans le projet JPAC et l'expertise en pharmacognosie.

Je me dois aussi de remercier Véronique Catros, soutien depuis le début et première présidente du JPAC, de faire aussi partie de mon jury. Quoi de plus normal pour une scientifique ayant réalisé sa thèse sur les plantes anticancéreuses !

Je remercie Hervé Galons d'avoir accepté les rôles de rapporteur et membre du jury.

Et enfin, je remercie Françoise Guéritte d'avoir accepté de faire partie du jury et je tiens à m'excuser pour le couac de la première version.

Je remercie toutes les personnes qui ont pris le temps de me parler de Pierre Potier, et en premier lieu Stéphane Labarre qui m'a donné les premières pistes à suivre. Merci à toute l'équipe de l'ICSN, héritiers scientifiques de Pierre Potier, merci à Peter Bladon pour ses lumières sur la collaboration écossaise et le développement de la RMN, merci à Bruno David, Isabelle Escartin, Jacques Fahy et Georges Massiot de Pierre Fabre, et merci à Guy Potier pour notre tour en moto et nos échanges sur son père.

Je remercie également George R. Pettit d'avoir accepté un entretien privé pour discuter de sa vie, de sa carrière et de ses nombreuses molécules ! Je pense que je me souviendrai longtemps de ce moment partagé avec un pionnier de la recherche de produits anticancéreux d'origine naturelle, qui plus est dans une ville aussi fantastique que New York ! A ce propos je remercie une nouvelle fois Laurent Meijer et Joël Boustie qui ont rendu ce voyage possible lors du congrès ICNPR 2012.

Impossible d'écrire des remerciements sans parler de ma famille ! Un grand merci à mon grand-père André pour sa générosité, son humanisme et son enthousiasme ! Merci à mes parents, ma grand-mère, ma sœur et tous mes proches pour leur soutien.

Merci à tous ceux qui m'ont supporté pendant un peu plus de trois ans à la station biologique de Roscoff (en particulier Tania, Amel et Vincent dans notre « Bureau de la Matière Grise »)... et merci aux chimistes de ManRos Therapeutics (Lyamin, Nassima et Romain) pour leur accueil pendant la (longue) période d'écriture à la fin de ma thèse...

Je ne peux terminer ces remerciements sans parler de ma moitié, je devrais dire mon tiers maintenant (une deuxième ambition réalisée avant mes 30 ans, être papa !). Je ne peux que me féliciter de t'avoir suivi à Roscoff et de m'avoir fait rencontrer Laurent Meijer, sans quoi rien de tout cela n'aurait été possible. Merci de m'avoir soutenu, encouragé, poussé et porté dans les moments les plus difficiles de ces quatre années remplis de bons et moins bons moments ! Merci d'être à mes côtés et merci de me rendre meilleur !

Résumé en Français :

L'identification d'une substance naturelle, produite par un organisme vivant n'est que l'une des toutes premières étapes du développement d'un nouveau médicament. Beaucoup de molécules à visée thérapeutique développées par des sociétés pharmaceutiques ont en fait été découvertes dans des laboratoires académiques. C'est toujours un continuum de la recherche fondamentale vers la recherche appliquée, souvent de la recherche publique vers la recherche privée, qui aboutit à la mise au point d'un médicament. Leur fabrication, directement à partir de substances naturelles, pose fréquemment le problème de l'approvisionnement en matière première. De nombreuses équipes du monde entier se heurtent aux difficultés de synthèse de ces molécules naturelles complexes.

Ce travail de thèse présente un travail de recherche sur la mise au point d'une base de données regroupant un certain nombre de plantes utiles dans la lutte contre le cancer dans le cadre d'un projet de vulgarisation scientifique.

Il retrace également l'histoire des travaux majeurs sur la recherche de molécules naturelles d'intérêt médical à travers les succès et les échecs de chercheurs ayant mis leur énergie, leur imagination, leur ténacité et leur patience au service de la science pour surmonter les obstacles et découvrir de nouvelles molécules de grand intérêt thérapeutique. La question de la place du hasard dans les découvertes scientifiques est aussi discutée à travers les exemples des découvertes liées aux plantes, Pervenche de Madagascar et if, ainsi que deux découvreurs, Pierre Potier (1934-2006) et George R. Pettit (1929-).

Mots-clés : Chimie des substances naturelles, Plantes et Cancer, Histoire de la chimie et de la pharmacie, Pierre Potier, George R. Pettit.

Titre en Anglais :

A story of natural products in therapeutic research.

Résumé en Anglais :

Identifying a natural substance produced by a living organism is only one of the very first steps towards the development of a new drug. Many molecules which were aimed at therapeutic goals and developed by pharmaceutical companies have in fact been discovered in academic research laboratories. The elaboration of a new drug is always a continuum from basic research toward applied research, and often from public research toward private research. Making these drugs straight from natural substances frequently confronts us with the problem of finding the raw materials. Numerous teams all over the world are facing the difficulties linked to the synthesis of these complex natural molecules.

This PhD thesis presents a research work which consists in developing a database of useful plants in cancer fighting as part of a project of scientific vulgarisation.

It also relates the story of the milestones in the research of natural molecules for medicine through the successes and failures of scientists who put their energy, imagination, tenacity and patience into Science in order to overcome obstacles and discover new molecules for therapeutic use.

Another chapter is about the part of chance in scientific discovery through the examples of discoveries linked to Madagascar periwinkle and yew, and also two discoverers, Pierre Potier (1934-2006) and George R. Pettit (1929-).

Keywords: Natural substance chemistry, Anticancer plants, History of chemistry and pharmacy, Pierre Potier, George R. Pettit.

Association Jardin de Plantes Anticancéreuses, Place de l'Evêché, 29250 Saint-Pol-de-Léon



Equipe « Phosphorylation des Protéines et Pathologies Humaines » (USR3151),
CNRS, Station Biologique, place G. Teissier, 29680 Roscoff



ManRos Therapeutics, Hôtel de Recherche, Centre médical de Perharidy, 29680 Roscoff



Equipe « Ecologie des Communautés » (UMR1202 BIOGECO), INRA, Université Bordeaux 1, Bâtiment B2, Avenue des Facultés, 33405 Talence.



Introduction	3
I. Recherches sur les plantes utiles dans la lutte contre le cancer.	14
A. Base de données	14
B. Des exemples de plantes d'intérêt	17
1. <i>Podophyllum peltatum</i> & <i>Podophyllotoxine</i>	20
2. <i>Camptotheca acuminata</i> & <i>Camptothécine</i>	23
3. <i>Ochrosia elliptica</i> & <i>Ellipticine</i>	26
4. <i>Combretum caffrum</i> & <i>Combrétastatine</i>	29
5. <i>Hymenocallis littoralis</i> & <i>Pancreatistatine</i>	32
C. De la plante à la molécule - du laboratoire au jardin	34
II. Le rôle du hasard dans les découvertes de molécules anticancéreuses issues de plantes.....	36
A. De l'origine de la connaissance à la découverte scientifique	36
1. L'origine de la connaissance.....	36
2. Science et hypothèses	38
3. De la méthode à la découverte scientifique.....	39
4. Les multiples voies de la découverte	41
B. Un premier exemple : <i>Catharanthus roseus</i> & la découverte des Vinca-alcaloïdes.....	46
1. La Pervenche de Madagascar	46
2. Découverte de la Vincristine et de la Vinblastine (1958-1969) ..	47
3. Synthèse de la Vinblastine (1969-1978).....	51
4. Découverte de la Nor-vinblastine (1974-1979).....	52
5. Développement de la Navelbine (1979-1989)	53
C. Un deuxième exemple: <i>Taxus brevifolia</i> / <i>T. baccata</i> & les découvertes du Taxol et Taxotère®	56
1. L'if.....	56
2. Découverte du Taxol (1964-1983).....	57
3. Synthèse du Taxol et Découverte du Taxotère® (1979-1985)....	60
4. Développement du Taxotère® (1985-1995).....	61

D.	Le rôle du chercheur dans la découverte.	63
1.	Un premier exemple : Pierre Potier (1934-2006), innovateur et découvreur français.....	64
a)	Enfance et parcours scolaire (1934-1952).....	66
b)	Parcours universitaire (1952-1960).....	67
c)	Thèse et débuts au CNRS (1957-1960).....	68
d)	Service militaire (1961-1962).....	70
e)	Une carrière scientifique engagée (1962-2000).....	72
(1)	Un premier élément déterminant : la modification de la réaction de Polonovski.....	74
(2)	Un environnement favorable : une expertise en chimie des substances naturelles, un campus multidisciplinaire, une équipe diversifiée, des évènements décisifs.....	75
(3)	Un deuxième élément déterminant : le test tubuline.....	86
(4)	D'autres évènements marquants, une expertise toujours plus poussée dans la synthèse de produits naturels.....	87
(5)	Une certaine liberté dans les choix de recherches.....	92
(6)	Une relation privilégiée avec le monde industriel.....	94
(7)	Une volonté de transmettre son savoir.....	94
(8)	Un investissement dans la vie politique, une volonté d'améliorer les conditions de recherche.....	95
f)	Un dévouement pour la recherche (2000-2006).....	96
g)	Pierre Potier : un chercheur libre et ouvert au hasard.....	97
2.	Un deuxième exemple : George R. Pettit (1929-), explorateur et découvreur américain.....	100
a)	Un parcours tout tracé : de chimiste en herbe à chimiste reconnu.....	100
b)	Explorations et découvertes dans le domaine des molécules d'origine marine.....	103
(1)	Les bryostatines.....	103
(2)	Les dolastatines.....	106
(3)	Les halichondrines.....	108
(4)	Les céphalostatines.....	110
(5)	Les spongistatines.....	112
c)	Des méthodes de recherches différentes.....	114
	Conclusion.....	115
	Bibliographie de la thèse.....	118
	Bibliographie JPAC.....	138
	Annexe 1 : Index moléculaire.....	174
	Annexe 2. Article Med/Sci Da Silva P., Meijer L.....	182
	Annexe 3. Article Med/Sci Da Silva P., Bendjeddou L., Meijer L.....	194
	Annexe 4. Article Planta Med. Da Silva P. and Meijer L.....	205
	Annexe 5. Dossier projet JPAC.....	208

Introduction

L'Homme utilise la Nature pour se nourrir et se soigner depuis des millénaires. Des preuves de l'utilisation de plantes médicinales par Néanderthal, il y a plus de 30 000 ans, ont même été rapportées en 2012 sur un site archéologique espagnol¹.

A l'aube des premières civilisations et de l'écriture, de nombreuses traces d'utilisation de plantes à usage médical ont été découvertes et attestent d'un savoir plus ancien, probablement transmis oralement. Parmi les premiers témoignages écrits on retrouve les papyrus d'Ebers (1550 ans avant notre ère) qui décrivent environ 700 remèdes de la médecine égyptienne, la plupart à base de plantes² ; le Wushi'er Bingfang (une copie est datée de 215 avant notre ère, l'original pourrait dater du X^{ième} siècle avant notre ère) contenant 52 prescriptions dont la première utilisation connue de l'armoise, en Chine³ ; et le Sushruta Samhita (vers le VI^{ième} siècle avant notre ère) un des trois textes fondateurs de l'Ayurveda en Inde qui décrit près de 700 plantes médicinales⁴.

Puis, pendant l'Antiquité, de nombreux auteurs observent et décrivent les différents effets et usages des plantes en tant que médicament. Notamment Hippocrate (460-377 avant notre ère), Pline l'Ancien (23-79), Dioscorides (40-90) qui, aux alentours de l'an 77 de notre ère écrit son *De Materia Medica* qui restera une référence pendant plus de mille ans, et aussi Galien (129-199).⁵

Durant le Moyen-âge les connaissances évoluent peu en Europe mais sont tout de même transmises jusqu'à l'apparition de l'imprimerie au XV^{ième} siècle qui permet la compilation des connaissances acquises dans des recueils de plantes médicinales (*Kräuterbuch*). Aux XVI^{ième} et XVII^{ième} siècle, l'exploration de nouvelles terres permet la découverte et l'étude de nombreuses plantes encore inconnues.

Le XVIII^{ième} siècle voit se développer la chimie moderne grâce aux efforts de quelques savants dont Antoine Laurent de Lavoisier (1743-1794) et un nouveau système de classification des plantes apparaît avec les travaux de Carl von Linné (1707-1778)⁶. Ces changements permettent l'évolution des recherches vers la détermination des composés chimiques actifs issus des plantes et non plus uniquement l'utilisation d'extraits. Lors du XIX^{ième} siècle de très nombreux composés sont isolés, le développement de la chimie organique permet rapidement la détermination des structures de ces composés et entraîne une accélération des découvertes dès le début du XX^{ième} siècle. L'augmentation des découvertes dans tous les domaines de la science entraîne une réorganisation de la recherche.

¹ Hardy K, Buckley S, Collins MJ *et al.* Neanderthal medics? Evidence for food, cooking, and medicinal plants entrapped in dental calculus. *Naturwissenschaften* 2012; 99(8): 617-26.

² Cragg GM, Grothaus PG, Newman DJ. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents. *Chemistry Reviews* 2009: 3012-43.

³ Harper DJ. *Early Chinese Medical Literature: The Mawangdui Medical Manuscripts*, 1998, London and New York: Kegan Paul International.

⁴ Dwivedi G and Dwivedi S. Sushruta – the Clinician – Teacher par Excellence. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2007; 49: 243-244.

⁵ Balunas MJ, Kinghorn AD. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sci* 2005; 78: 431-41.

⁶ Hoquet T. *Les Fondements de la botanique. Linné et la classification des plantes.* Vuibert (Paris) : 2005 ; 290 p.

En Europe et aux Etats-Unis les gouvernements réfléchissent à l'établissement de nouvelles structures permettant la création d'un nouveau métier, celui de chercheur, afin de leur fournir des laboratoires adaptés et d'augmenter l'efficacité des recherches pour une meilleure synergie entre disciplines. En effet, au début du XX^{ème} siècle, le terme de chercheur n'est pas encore en usage, on parle plutôt de « savants ». Ceux-ci exercent le métier de professeur d'université et leurs travaux de recherche ne sont pas leur occupation principale. De plus, nombre d'entre eux travaillent encore de manière indépendante. La création d'instituts de recherche est un élément primordial de l'évolution de la recherche.

En France, grâce à l'aide financière d'Edmond de Rothschild (1845-1934), Jean Perrin crée (1870-1942), en 1927, l'institut de biologie physico-chimique, à Paris, avec le chimiste André Job (1870-1928) et le physiologiste André Mayer (1875-1956). Puis en Avril 1933 est instauré un Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique, et en 1935 la Caisse Nationale de la Recherche Scientifique est créée afin d'organiser les différentes institutions de soutien à la recherche. Le Centre National de la Recherche Scientifique est créé le 19 Octobre 1939 sous l'impulsion de la déclaration de guerre de l'Allemagne afin de former un « régiment » de scientifiques pour la course à l'armement plutôt que de les envoyer au front comme lors de la première guerre mondiale. Les chercheurs contribuent à l'effort de guerre et permettent notamment la désaimantation des navires français afin d'éviter les mines magnétiques allemandes.⁷

Dans un même temps aux Etats-Unis, le Laboratoire de pharmacologie de l'Institut National de la Santé des Etats-Unis (NIH) devient en 1937 le National Cancer Institute (NCI). Un premier criblage de 3000 composés, sur des modèles animaux récemment mis au point par George HA Clowes (1877-1958), y est initié par Murray J Shear (1899-1983).

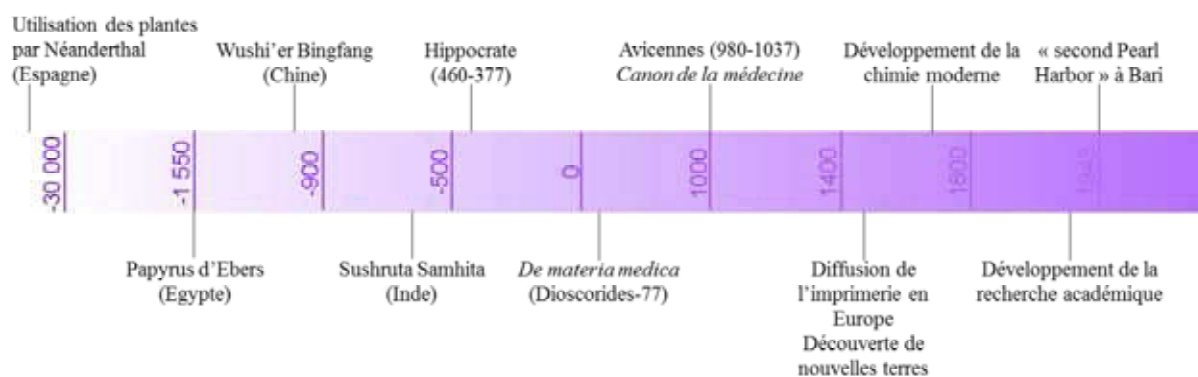


Figure 1. Chronologie des événements importants dans l'histoire de la recherche de substances naturelles à activités thérapeutiques.

Depuis les années 1940 jusqu'à aujourd'hui, les composés naturels ou issus de composés naturels représentent 55 % des produits mis sur le marché en oncologie. Si l'on considère uniquement les petites molécules (sont exclus les vaccins et les composés biologiques), ce pourcentage atteint près de 80 % des médicaments pour la période 1981-2010, et 65 % depuis la commercialisation du premier anticancéreux

⁷ Guthleben D. *Histoire du CNRS de 1939 à nos jours: Une ambition nationale pour la science*. Armand Colin : 2009; 464 p.

dans les années 1940⁸ suite aux découvertes issues d'un évènement de la seconde guerre mondiale.

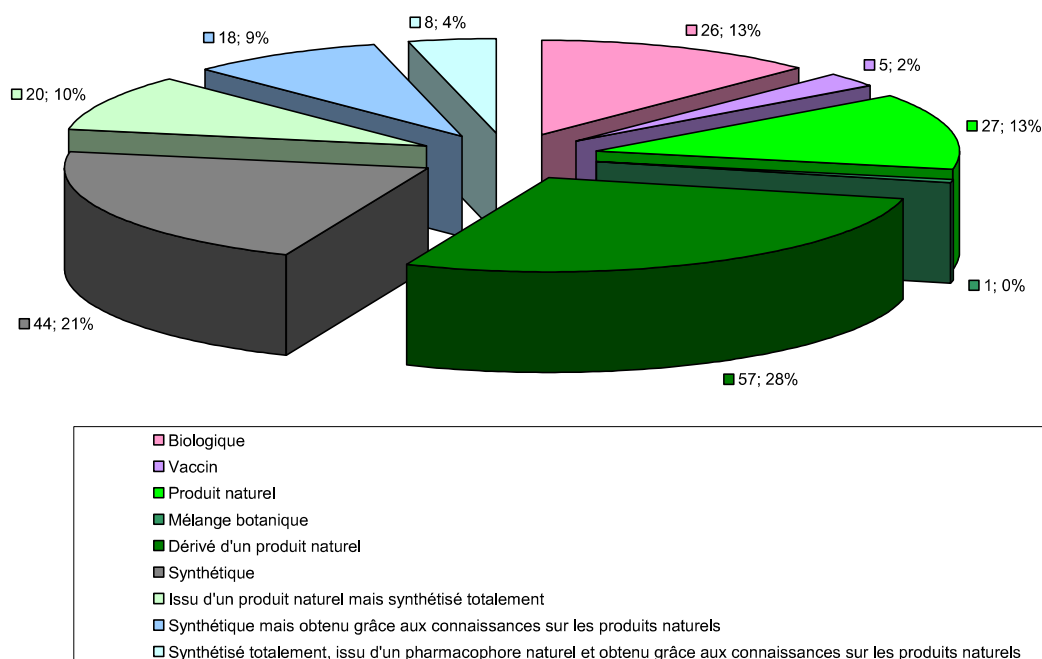


Figure 2. Nombre de médicaments anticancéreux par catégorie de 1940 à 2010⁹.

Le 2 Décembre 1943, un raid aérien allemand sur le port de Bari, centre stratégique naval des Alliés en Italie, provoque le « second Pearl Harbor ». Des dizaines de bateaux sont coulés, dont le Liberty Ship SS John Harvey. Ce navire américain transporte 100 tonnes de bombes contenant du gaz moutarde en prévention en cas de guerre chimique. Seulement, son explosion lors de l'attaque expose des milliers de soldats et civils à ce poison. Les médecins sur place font état de symptômes mystérieux, la cargaison du navire ayant été tenue secrète, et des experts anglais et américains sont déployés. La découverte des effets du gaz moutarde sur les patients est étouffée par le gouvernement anglais qui ne souhaite pas reconnaître cette cinglante défaite. Toute mention du gaz moutarde est supprimée des rapports¹⁰.

Mais les américains, au fait des conséquences de cette attaque, saisissent l'opportunité, et Alfred Gilman (1908-1984) et Louis S Goodman (1906-2000), deux pharmacologues de l'université de Yale, examinent le potentiel thérapeutique de ce produit. Ils expérimentent un composé, la moutarde à l'azote, sur des souris portant une transplantation de lymphome et observent une régression de la tumeur. Ils réalisent ensuite des tests sur des patients atteints de lymphomes et d'autres affections et obtiennent les mêmes résultats. Le secret militaire autour de cette découverte ne permet de publier cette étude qu'en 1946¹¹.

⁸ Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 2012 ; 75 : 311-35.

⁹ D'après Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 2012 ; 75 : 311-35.

¹⁰ Niderost E. Deadly Luftwaffe strike in the Adriatic. *World War II* 2001; 15(6): 42.

¹¹ Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, *et al.* Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc* 1946; 132: 126-32.

En 1947, Murray J Shear et Jonathan L Hartwell (1906-1991) mettent en évidence l'activité de la podophylline, résine produite par *Podophyllum peltatum*, sur des modèles S37¹². Cette même année, Jonathan L Hartwell isole, grâce à l'utilisation de la chromatographie sur colonne et un fractionnement bio-guidé, la podophyllotoxine et une nouvelle substance l' α -peltatine¹³.

En 1953, le programme initié par Murray J Shear est arrêté et un nouveau est lancé lorsque le National Cancer Institute crée en 1955 le Cancer Chemotherapy National Service Center (CCNSC) afin de coordonner les travaux de recherche des équipes académiques, mais aussi de l'industrie pharmaceutique, sur les produits naturels dans la lutte contre le cancer. Ces collaborations donnent naissance à des programmes de grande ampleur. Tout d'abord sur les produits de fermentation et quelques plantes (de 1957 à 1960, 1 500 extraits de plantes sont testés pour détecter une activité antitumorale). Puis, avec les nouvelles découvertes sur les composés issus de *Podophyllum peltatum* (dérivés de la podophyllotoxine) et les vinca-alcaloïdes de la Pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*), les recherches sur les plantes sont dynamisées et plus de 114 000 extraits de 35 000 plantes sont passés au crible entre 1960 et 1982¹⁴.

Contrairement aux criblages de grande envergure américains, les laboratoires français et européens, disposant de moyens plus restreints, établissent des collaborations à long terme avec les pays dans lesquels les recherches sont effectuées. Un des organismes pilote de cette recherche est l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, construit à partir de 1958 et ouvert en 1960. Même si la taille des programmes de recherche est loin d'être aussi importante qu'aux Etats-Unis, l'abnégation et l'intuition d'un de ses chercheurs, Pierre Potier (1934-2006), a permis à cet établissement de participer à la mise au point de médicaments majeurs dans la lutte contre le cancer (Taxotère® et Navelbine®, issus des recherches américaines sur l'if et la pervenche de Madagascar respectivement).

Aujourd'hui, la plupart de nos médicaments sont issus, dérivés ou inspirés de substances naturelles. Leur identification initiale, leur synthèse chimique, leur production industrielle, leur développement pharmaceutique et leurs applications thérapeutiques variées sont, pour chacun, une histoire exemplaire unique, le résultat de longs travaux parsemés d'échecs, de découvertes inattendues. Ils sont le fruit d'un mélange de chance, de sagacité et de ténacité qui permet parfois aux recherches les plus fondamentales de trouver des applications majeures.

On considère que la flore mondiale représente environ 390 800 espèces, et les angiospermes, la végétation terrestre la plus notable, pourrait compter 352 000 espèces¹⁵. Aussi, un très grand nombre d'espèces marines (probablement plus de

¹² Leiter J, Downing V, Hartwell JL, Shear MJ. Damage induced in sarcoma 37 with podophyllin, podophyllotoxin alpha-peltatin, beta-peltatin, and quercetin. *J Natl Cancer Inst* 1950;10(6) :1273-93.

¹³ Hartwell JL. Alpha-Peltatin, a new compound isolated from *Podophyllum peltatum*. *J Am Chem Soc* 1947; 69(11): 2918.

¹⁴ Cragg GM, Boyd MR, Cardellina II JH *et al.* Role of plants in the National Cancer Institute drug discovery and development program. Chapter 7 in *Human medicinal agents from plants*, Kinghorn AD, Balandrin MF, ACS Symposium Series 534, 1993.

¹⁵ Chapman AD. *Numbers of living species in Australia and the world*, 2nd Edition, report for the Australian Biological Resources Study, Canberra, Australia, Sept. 2009, 84p.

2 000 000) restent encore à explorer. Jusqu'à maintenant, moins de 10% des plantes supérieures¹⁶ et moins de 0,5% des animaux marins ont été étudiés pour la recherche de substances anticancéreuses¹⁷. Ainsi, la majorité des médicaments anticancéreux issus du monde animal et végétal attend encore d'être découverte¹⁸.

La nature et sa diversité chimique gigantesque constituent donc un réservoir immense de molécules bioactives au potentiel thérapeutique vaste. Un coffre aux trésors de molécules à identifier, produire et appliquer aux pathologies qui nous touchent. Le chemin qui conduit d'une substance naturelle produite par un organisme vivant (plante, invertébré, bactérie) jusqu'à l'arrivée sur le marché d'un médicament efficace n'est pas un long fleuve tranquille. Ce long parcours, où le succès fait figure d'exception, s'étend sur de nombreuses années (plus de 10 années en moyenne) et requiert des dépenses considérables (jusqu'à un milliard d'euros).

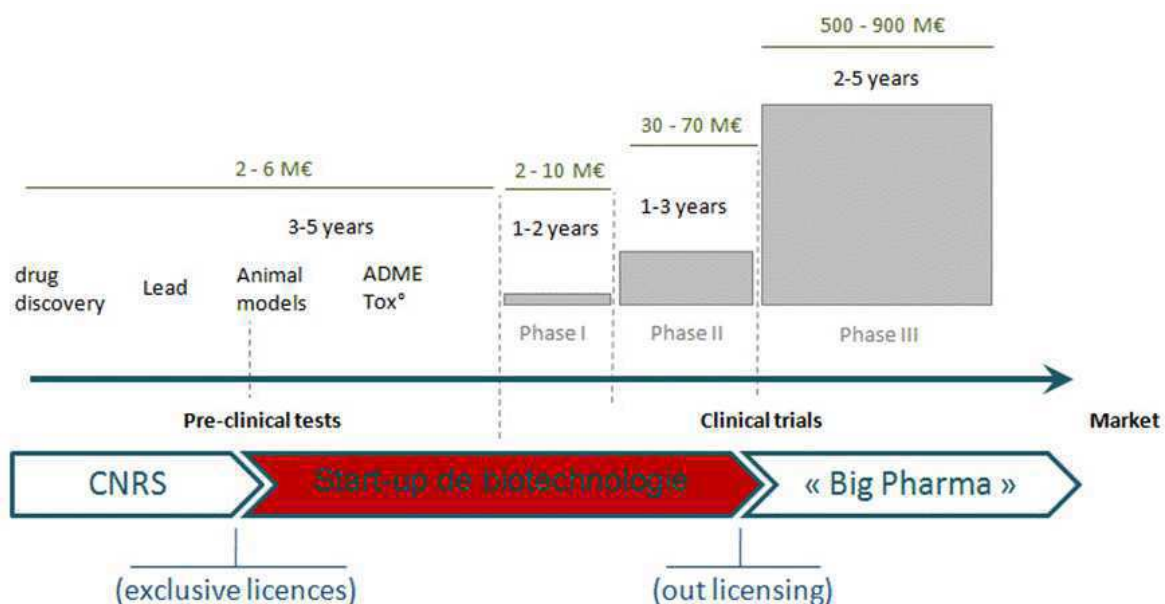


Figure 3. Parcours de la molécule au médicament.

¹⁶ Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 2012 ; 75 : 311-35.

¹⁷ Abraham I, El Sayed K, Chen ZS and Guo H. Current status on marine products with reversal effect on cancer multidrug resistance. *Mar Drugs* 2012; 10: 2312-21.

¹⁸ Samuelsson G and Bohlin L. *Drugs of natural origin: a treatise of pharmacognosy*. 6th edition, Apotekarsocieteten, 2009: p.21.

La première pierre de l'édifice se pose de différentes manières et il existe différentes démarches pour la recherche de substances naturelles actives.

Les grandes entreprises pharmaceutiques, et certaines équipes de recherche, choisissent d'effectuer un maximum d'essais sur de multiples échantillons afin d'augmenter leurs chances d'identifier rapidement une substance active par des collectes aléatoires aux quatre coins du monde sans restriction particulière, l'objectif étant de tester le plus possible d'extraits pour détecter une activité. L'utilisation de robots de criblage permet une première évaluation de ces échantillons sur différentes cibles.

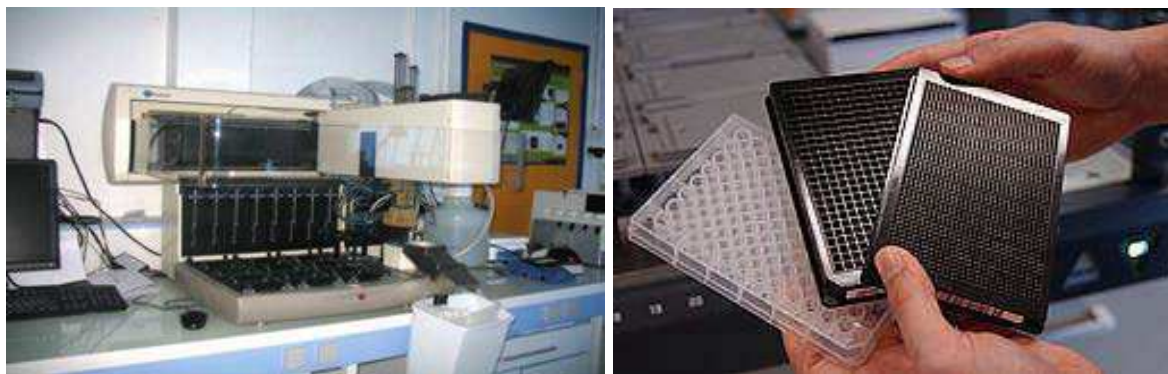


Figure 4. Robot de distribution et plaques servant au criblage des composés¹⁹.

Dans le milieu académique, le chercheur qui dispose de moyens financiers réduits peut choisir une démarche lente, mais plus ciblée, en prospectant auprès des ethnopharmacologues les savoirs médicaux des peuples autochtones, et récolte les plantes qui lui paraissent correspondre à ses attentes en termes de pathologie. L'objectif de l'ethnopharmacologue est de répertorier les plantes utilisées par les peuples qu'il étudie et d'en rapporter les effets ou pathologies potentiellement ciblées. Le rôle de l'équipe de recherche est de tester si ces plantes ont réellement une place pour l'usage de ces substances en thérapeutique et d'isoler les molécules actives si une activité est détectée.

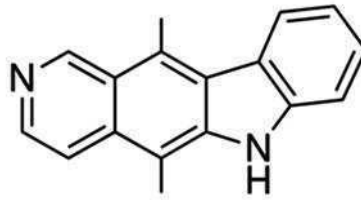
L'étude du comportement alimentaire des animaux peut également amener à de nouvelles découvertes. En effet, certaines espèces se nourrissent de végétaux bien particuliers à des périodes spécifiques ou dans des cas déterminés (absorption de plantes antiparasitaires, antifongiques...), ils modifient leur comportement alimentaire quotidien pour palier aux effets indésirables qui peuvent les affecter. Cette étude peut donc permettre de choisir une plante en fonction de l'utilisation que l'animal en fait par rapport aux pathologies étudiées par le chercheur.

Une autre méthode employée, par l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN), se fonde sur les connaissances phytochimiques des spécialistes de chimiotaxonomie. Elle concerne les études sur des familles de plantes ciblées, connues pour la présence de certains types moléculaires, comme les alcaloïdes indoliques chez les Apocynacées, par exemple. Cette méthode permet d'obtenir des dérivés naturels de molécules déjà connues et parfois des molécules inédites aux propriétés similaires.

¹⁹ Photos USR3151, Station biologique de Roscoff, CNRS.



Ochrosia elliptica



Ellipticine



Ochrosia borbonica

Apocynacées

Figure 5. Un exemple de chimiotaxonomie avec la molécule d'ellipticine présente dans ces deux espèces d'*Ochrosia* (l'un d'Australie et l'autre de l'île de la Réunion)²⁰.

Pour ces dernières méthodes, le chercheur opte souvent pour une étude des milieux de haute biodiversité. En effet, certaines zones du globe possèdent une biodiversité plus importante que d'autres et ont donc un potentiel d'espèces différentes et nouvelles plus important et par conséquent un potentiel de découverte de molécules inédites plus grand.

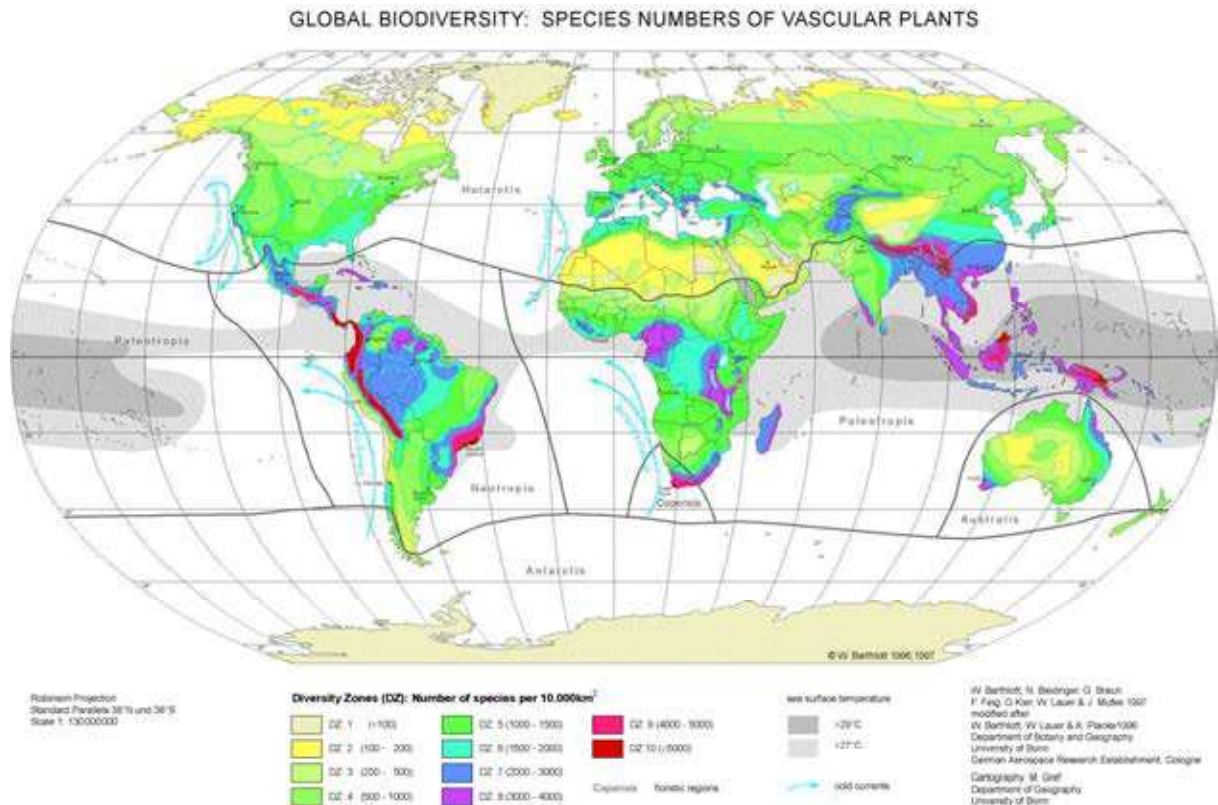


Figure 6. Carte de la répartition des espèces de plantes vasculaires dans le monde²¹.

²⁰ Photo d'*Ochrosia elliptica* (Ted-m, 2011), photo d'*Ochrosia borbonica* (CIRAD, centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement, 2008).

²¹ Barthlott W, Biedinger N, Braun G. (Département de botanique et géographie, Université de Bonn, 1997).

Après le choix des plantes à étudier, lors de la récolte, les différentes parties de la plante (graine, feuille, racine, écorce, fruit...) sont séparées puis stockées. Dans le cas d'une sélection de plante issue de la recherche ethnopharmacologique, on teste la partie de la plante utilisée traditionnellement pour vérifier son activité puis déterminer la ou les molécules d'intérêt.

Il est important de préciser que selon les conditions de vie, les molécules peuvent connaître une répartition différente, une activité différente voire contrastées. C'est-à-dire qu'une même espèce peut synthétiser ou non certaines molécules selon son environnement. Dans certains cas, les molécules d'intérêt peuvent être des composés de défense, et donc synthétisés uniquement lors d'un stress de la plante. La molécule active est donc absente de la plante si elle est cultivée en conditions normales.

Pour identifier et tester les molécules il faut d'abord les extraire et les purifier. Ensuite on pourra déterminer leur structure chimique. Celles-ci nécessitent de nombreuses étapes et ne sont que les toutes premières d'un parcours jalonné d'obstacles avant d'arriver au Graal : le médicament.

Une fois arrivé au laboratoire, chaque échantillon est travaillé de façon à obtenir des substances chimiques pures. Cela nécessite de séparer les différents constituants de la plante, par différentes techniques comme la chromatographie, jusqu'à obtenir le composé recherché²².

De nouvelles techniques voient le jour continuellement pour améliorer, optimiser les méthodes d'extraction des molécules. Par exemple, l'HPLC (High Performance Liquid Chromatography) dans les années 1990 et l'UPLC® (Ultra Performance Liquid Chromatography) introduite en 2004 qui améliore la résolution chromatographique, la vitesse d'analyse et la sensibilité. Ces techniques nécessitent des appareillages sophistiqués et coûteux et sont donc longtemps restées réservées aux laboratoires ayant de gros moyens financiers, la plupart du temps les laboratoires privés. Aujourd'hui, de nombreux laboratoires, mêmes académiques, possèdent ces machines devenues indispensables pour la publication, mais rendues abordables grâce à la standardisation de ces techniques.

Enfin, après la purification, on réalise des analyses physico-chimiques grâce aux UV, IR, à la cristallographie, on calcule le point de fusion, le pouvoir rotatoire, et on peut également *via* des spectromètres de masse et de résonance magnétique nucléaire, des techniques apparues en routine dans les laboratoires européens dans les années 1960, identifier les composés chimiques. On détermine le nombre et le type d'atomes qui composent la molécule, sa masse et sa géométrie en trois dimensions. Avec ces données convergentes, le chimiste attribue une dénomination chimique et un nom à la molécule.

La molécule purifiée et déterminée, souvent synthétisée, car le problème d'approvisionnement peut être un premier obstacle lorsque l'on étudie les substances naturelles, subit de nombreux tests précliniques, souvent éliminatoires. On commence souvent par les criblages moléculaires et/ou cellulaires pour arriver à l'identification du mécanisme d'action moléculaire. Puis, si la molécule s'avère posséder une activité intéressante, on cherche à l'optimiser et on se tourne vers le chimiste pour la

²² Mahuzier G, Hamon M, Ferrier D, Prognon P. *Chimie analytique : Méthodes de séparation*, Ed. Elsevier/Masson, Coll. ABRÉGÉS, 2002 ; Tome 2 : 312p.

réalisation d'études de relation structure/activité. Ensuite, après avoir modifié la molécule de départ et obtenu un candidat plus performant, on réalise des études sur protéines purifiées avec notamment la cristallisation, l'interaction et l'effet sur une activité enzymatique. Puis arrive l'étape des tests sur les modèles cellulaires et modèles animaux de la pathologie étudiée, les études de toxicité, la sélection d'une voie d'administration optimale, les études pharmacocinétiques, l'étude du métabolisme, et enfin l'optimisation de la production de la molécule dans des conditions industrielles très strictes. S'il existe beaucoup de candidats, très peu sont élus comme tête de série, c'est-à-dire dont la structure chimique active est la base pour de nombreux dérivés. Seuls sont retenus les composés ayant un mécanisme d'action original. Pour être innovant, un composé leader doit agir mieux, plus vite ou d'une manière nouvelle comparé au traitement existant. S'il présente quelques imperfections, les chimistes le transforment afin de donner naissance à une quantité de molécules dérivées mieux adaptées à l'organisme, moins toxiques, plus simples à synthétiser. La molécule active peut ensuite subir des études cliniques chez l'homme.

De manière générale il existe trois phases (I, II et III). La première permet de définir la tolérance et d'évaluer la diffusion du produit dans l'organisme afin de déterminer la dose recommandée auprès d'un petit nombre de malades (10 à 40) ; la deuxième permet de tester l'efficacité du nouveau traitement auprès de 40 à 80 malades ; et la troisième phase permet de comparer son efficacité avec les traitements usuels, sur un ensemble beaucoup plus large de patients. Cela permet également d'affiner le profil de tolérance du produit sur une population d'une centaine voire un millier de malades²³.

Malheureusement peu de molécules survivent à ces étapes et ce n'est qu'à l'issue de la traversée de ce « cimetière de médicaments » que la molécule peut obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM), ce qui ne la dispensera pas d'un suivi des patients traités, une phase IV appelée pharmacovigilance, permettant d'identifier des effets secondaires imprévus et non détectés au cours des phases précédentes, aboutissant au retrait éventuel du produit du marché.

Dans les cas du taxol de l'if et des alcaloïdes de la pervenche de Madagascar, la fabrication de médicaments à partir de ces substances naturelles directement extraites a posé un réel problème d'approvisionnement en matière première en raison de leur faible quantité dans la plante ainsi que la complexité de leur structure. La synthèse de ces molécules naturelles comportant souvent plusieurs carbones asymétriques est rendue difficile par l'obtention possible de nombreux isomères, molécules possédant une configuration spatiale différente, alors que l'organisme vivant ne synthétise en général qu'un seul composé. Une solution est alors l'hémisynthèse, c'est-à-dire l'utilisation d'une molécule chimique naturelle en tant que précurseur (par exemple la 10-DAB issue de l'if) qui sera chimiquement modifié pour conduire au produit final (soit identique au produit naturel recherché dans le cas du paclitaxel, soit modifié et donc non naturel dans le cas du docétaxel). On parle de synthèse totale d'une substance naturelle lorsque le composé est synthétisé entièrement à partir d'un élément de base disponible en quantité suffisante, qu'il soit naturel ou non.

²³ <http://www.e-cancer.fr/recherche/comprendre-la-recherche/a-quoi-sert-la-recherche/quest-ce-quun-essai-clinique->

L'objectif de cette thèse est de comprendre la démarche scientifique qui permet la découverte, ici dans le cadre de la recherche de substances naturelles anticancéreuses.

Le travail proposé est issu d'une démarche bien particulière souhaitant connecter sciences expérimentales (chimie, biologie) et sciences humaines (histoire, sociologie, communication). En effet, cette étude est le fruit de recherches sur les plantes anticancéreuses liées à la création d'un espace de médiation scientifique sur l'utilité des plantes dans la lutte contre le cancer.

L'étude globale des différentes découvertes de substances naturelles issues de plantes ayant des vertus thérapeutiques, présenté dans une première partie, nous a permis d'isoler des exemples permettant de nous focaliser sur une problématique épistémologique : la place du hasard dans les découvertes et le rôle essentiel du chercheur dans la démarche qui mène à la découverte, présenté dans une deuxième partie.

I. Recherches sur les plantes utiles dans la lutte contre le cancer.

A. Base de données

De nombreuses plantes présentent un intérêt thérapeutique pour la fabrication de nouveaux médicaments ou pour l'amélioration de l'alimentation afin de réduire les risques de développement de pathologies comme le cancer.

Un premier travail a été réalisé afin de créer une base de données de plantes d'intérêt pouvant s'intégrer dans la création d'un jardin à vocation pédagogique et ludique traitant des plantes utiles dans la lutte contre le cancer. L'objectif de cette étude est de rendre compte de l'utilité des produits naturels dans la lutte contre le cancer et de présenter ces résultats de manière accessible pour une diffusion scientifique de qualité des savoirs associés à cette thématique. La création d'un support concret pour matérialiser cette recherche permettra également de transmettre des messages plus généraux sur la préservation de la biodiversité, source d'inspiration moléculaire pour les chimistes, sur les délais de la recherche et les difficultés qui freinent la découverte scientifique.

La méthode utilisée a été principalement la bibliographie grâce aux outils informatiques et notamment les bases de données scientifiques de référence pour les publications (PubMed²⁴, Google Scholar²⁵, Web of Science²⁶, Scopus²⁷ et SciFinder²⁸ pour les informations scientifiques sur les recherches, PubChem²⁹ pour les informations sur les molécules, le portail GBIF [Global Biodiversity Information Facility]³⁰ pour les informations sur la répartition des espèces...), ainsi qu'à partir d'une collection de livres et articles (voir bibliographie JPAC). La liste de plantes a été établie sous Microsoft Access et représente pour l'instant environ 360 plantes, dont une cinquantaine a été sélectionnée pour intégrer prochainement le Jardin de Plantes Anticancéreuses en cours de réalisation à Saint-Pol-de-Léon. Chaque colonne représente le type d'information récolté (numéro d'accès de la plante dans la base de données, références bibliographiques, famille de la plante, nom scientifique, nom commun, région d'origine et zone de rusticité, molécules d'intérêt présentes dans la plante, type de cancer traité ou cible thérapeutique privilégiée).

L'objectif à terme est de récolter un maximum d'informations et de les hiérarchiser afin de permettre une meilleure approche de l'utilité des produits naturels dans la lutte contre le cancer. Cet objectif doit être poursuivi dans le cadre du projet de l'association JPAC (Jardin de Plantes Anticancéreuses).

²⁴ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

²⁵ <http://scholar.google.fr/>

²⁶ apps.webofknowledge.com

²⁷ <http://www.scopus.com/home.url>

²⁸ <https://scifinder.cas.org>

²⁹ <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

³⁰ <http://www.gbif.org/>

Différentes catégories ont été déterminées en fonction de leur utilité dans la lutte contre le cancer :

- Les espèces dont une ou plusieurs molécules sont extraites et optimisées pour la fabrication de médicaments employés en chimiothérapie : pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*), if européen et du Pacifique (*Taxus baccata* / *T. brevifolia*), *Camptotheca acuminata*, podophylle d'Amérique et d'Asie (*Podophyllum peltatum* / *P. hexandrum*), *Ochrosia elliptica*...

- Les espèces en cours d'études scientifiques qui pourraient amener à la mise au point de nouveaux traitements anticancéreux : *Acronychia baueri* (syn. *Sarcomelicope simplicifolia*), *Cephalotaxus harringtonia*, *Hymenocallis littoralis*...



Figure 7. Photo de *Cephalotaxus harringtonia*.³¹

- Les espèces utilisées de manière abusive et conduisant à une augmentation des risques de développement de cancers : tabac (*Nicotiana tabacum*), aréquier (*Areca catechu*, dont la noix est consommée en Asie)...

- Les espèces consommables qui pourraient diminuer les risques de développement des cancers : *Curcuma longa*, brocoli ainsi que la plupart des variétés de *Brassica oleracea* (choux-fleur par exemple), thé vert (*Camelia sinensis*)...



Figure 8. Photo de *Curcuma longa*.³²

³¹ Photographie Qwert1234, 2009.

³² Photographie Zell H., 2009.

Nom scientifique	Nom vernaculaire	Intérêt thérapeutique	Catégorie	Cibles (médicament)
<i>Acronychia baueri</i>	Syn. <i>Sarcomelicope simplicifolia</i>	Acronycine	Chimiothérapie- Etude	ADN / Chk1 (S 23906-1)
<i>Areca catechu</i>	Aréquier – palmier à bétel	Mauvais usage (NMPA)	Augmentation risques	Cancer bouche, larynx, œsophage
<i>Brassica oleracea</i> gr <i>Botrytis</i>	Chou-fleur	Glucosinolates (isothiocyanates)	Prévention	Enzymes de phase II
<i>Brassica oleracea</i> gr <i>Italica</i>	Brocoli	Glucosinolates (isothiocyanates)	Prévention	Enzymes de phase II
<i>Camellia sinensis</i>	Théier	Epigallocatechin gallate	Prévention- Etude	Antimutagène, antioxydant
<i>Camptotheca acuminata</i>	Camptotheca, Cancer Tree	Camptothécine	Chimiothérapie	Topoisomérase I (Irinotécan, Topotécan)
<i>Catharanthus roseus</i>	Pervenche de Madagascar	Vincristine, vinblastine	Chimiothérapie	Tubuline (Navelbine, Vinflunine)
<i>Cephalotaxus harringtonia</i>	Pin japonais à queue de vache	Homoharringtonine	Etude	Tyrosine kinases (Synribo)
<i>Curcuma longa</i>	Safran des indes	Curcumine	Etude- Prévention	Enzymes à cytochrome P450, VDA
<i>Hymenocallis littoralis</i>	Lys araignée	Pancreatistatine	Etude	VDA / mitochondrie des cellules cancéreuses
<i>Nicotiana tabacum</i>	Tabac	Mauvais usage (nitrosamines)	Augmentation risques	Cancer poumon, bouche
<i>Ochrosia elliptica</i>	Ochrosia, Bloodhorn	Ellipticine	Chimiothérapie- Etude	ADN / topoisomérase II (Celiptium)
<i>Podophyllum hexandrum</i>	Podophylle d'Himalaya	Podophyllotoxine	Chimiothérapie	Tubuline / topoisomérase II (Etoposide)
<i>Podophyllum peltatum</i>	Podophylle d'Amérique	Podophyllotoxine	Chimiothérapie	Tubuline / topoisomérase II (Ténioposide)
<i>Taxus baccata</i>	If européen	Dérivés du Taxol	Chimiothérapie	Microtubules (Taxotère)
<i>Taxus brevifolia</i>	If du Pacifique	Taxol	Chimiothérapie	Microtubules

Tableau I. Récapitulatif de certaines plantes de la base de données associées aux molécules et cibles thérapeutiques.

Légende :

Chimiothérapie – dont une ou plusieurs molécules sont utilisées en chimiothérapie

Etude – dont une ou plusieurs molécules sont en cours de développement clinique

Prévention – dont la consommation pourrait diminuer les risques d'apparition de cancers

Augmentation risques – dont l'usage augmente les risques d'apparition de cancers.

Chk1 : Checkpoint Kinase 1.

VDA : Vascular Disrupting Agent, Agent d'interruption vasculaire.

NMPA : 3-(*N*-nitrosométhylamino)-propionaldéhyde, *N*-nitrosamine formé à partir des alcaloïdes de la noix d'arec (arécoline, guvacoline...).

La création de cette base de données permet l'édition de fiches pour chacune des plantes compilant toutes les informations. L'intégration de ce travail dans le futur Jardin de Plantes Anticancéreuses se fera sous la forme de panneaux signalétiques reprenant une partie des données à destination du grand public (au recto, données botaniques et essentielles pour la compréhension du rôle de chaque plante dans la lutte contre le cancer) et le reste à destination d'un public averti (au verso, données pharmacologiques, chimiques...)³³. Des stages pour des étudiants de diverses disciplines (biologie, chimie, médecine, pharmacie) pourront être mis en place autour de ces données et de la visite du site, ainsi que celle des laboratoires associés à ce projet.

³³ Voir annexe 5

B. Des exemples de plantes d'intérêt

Il convient tout d'abord de bien comprendre les différents mécanismes qui régissent le cancer que l'on souhaite cibler avec les composés chimiques étudiés. En effet, dans le cas du cancer, les chercheurs font face à une pathologie multiple puisqu'il en existe plus de deux cents types différents selon les tissus atteints. Cependant on peut la définir de manière générale comme une prolifération anarchique de cellules au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules, qui ont subi des modifications et que l'organisme ne peut plus réparer, se regroupent, dans la plupart des cas, pour former une tumeur. Elles peuvent, au fil du temps, se répandre dans l'organisme en se propageant par les vaisseaux sanguins ou les vaisseaux lymphatiques pour former des tumeurs secondaires dans d'autres tissus, on les appelle métastases. Dans le cas des leucémies, la formation d'une tumeur est rare et on observe plutôt une dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme *via* le système sanguin. C'est également le cas des lymphomes mais *via* le système lymphatique.

L'origine d'un cancer n'est jamais unique. Il s'agit d'une accumulation de mutations qui permet à la cellule cancéreuse de se diviser de manière incontrôlée. Cette division anarchique provient du dérèglement de certains gènes au niveau de la séquence d'ADN de la cellule, induit par des facteurs internes (maladies génétiques, vieillissement) ou externes (agressions chimiques, rayonnements, infections).

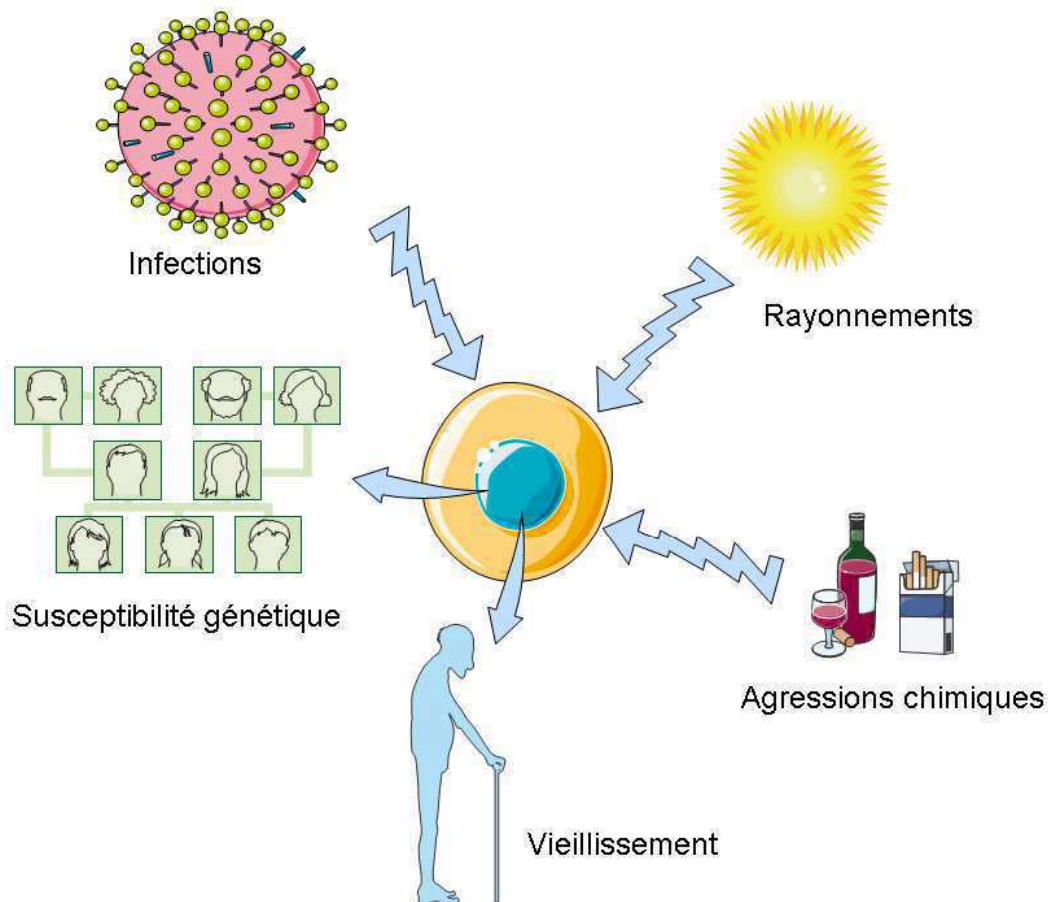


Figure 9. Facteurs impliqués dans l'apparition des cancers.

Il existe trois familles de gènes impliqués dans le développement de la maladie. Les oncogènes, dont la présence ou la surexpression contribue à la prolifération

cellulaire ; les gènes suppresseurs de tumeurs, qui, s'ils sont dérégulés ou supprimés, ne permettent plus à la cellule anormale d'être détruite par apoptose (mort programmée de la cellule) ; et les gènes impliqués dans le système de réparation de l'ADN, souvent endommagé dans une cellule cancéreuse.

Depuis les dernières décennies, les types de traitements pour soigner le cancer ont augmenté significativement. De plus en plus de techniques ont vu le jour pour soigner d'une part, une plus grande variété de cancers, et d'autre part, augmenter les chances de survie du patient. Actuellement, plus d'un cancer sur deux peut être guéri, notamment grâce aux efforts de prévention permettant de détecter de plus en plus tôt la formation de tumeurs.

Tous les traitements ont pour but de supprimer les cellules cancéreuses. La chirurgie permet de confirmer le diagnostic et d'enlever la tumeur. La radiothérapie a pour but de détruire la tumeur en utilisant des rayonnements ionisants (rayons X, rayons γ) qui altèrent l'ADN des cellules, inhibant ainsi leur division. Cette méthode n'est pas sélective des cellules cancéreuses et touche les cellules saines. Cependant, ces dernières ont généralement la capacité de se reconstituer par la suite. Ces deux premières méthodes ont une action locale, c'est-à-dire qu'elles agissent localement sur les cellules cancéreuses de l'organe atteint, alors que les suivantes ont un impact plus global sur l'organisme, elles agissent sur toutes les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps.

Parmi ces traitements, l'immunothérapie est très utilisée. Cette technique engendre une stimulation des défenses immunitaires en augmentant la quantité d'anticorps dirigés contre les cellules cancéreuses sans endommager les tissus sains. L'hormonothérapie est un traitement qui empêche l'action d'hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses.

La chimiothérapie, enfin, permet l'élimination des cellules cancéreuses par l'utilisation d'agents chimiques. Le caractère toxique de ces médicaments entraîne souvent des effets secondaires sur le patient qui sont souvent difficiles à supporter. Sur 887 molécules en cours de développement actuellement, 108 ciblent les leucémies, 98 ciblent le cancer du poumon, 97 ciblent les lymphomes et 91 ciblent le cancer du sein. Si elles obtiennent l'autorisation, elles viendront compléter la centaine d'agents anticancéreux actuellement utilisés en chimiothérapie³⁴.

³⁴ Rapport 2012. Les entreprises du médicament (LEEM).

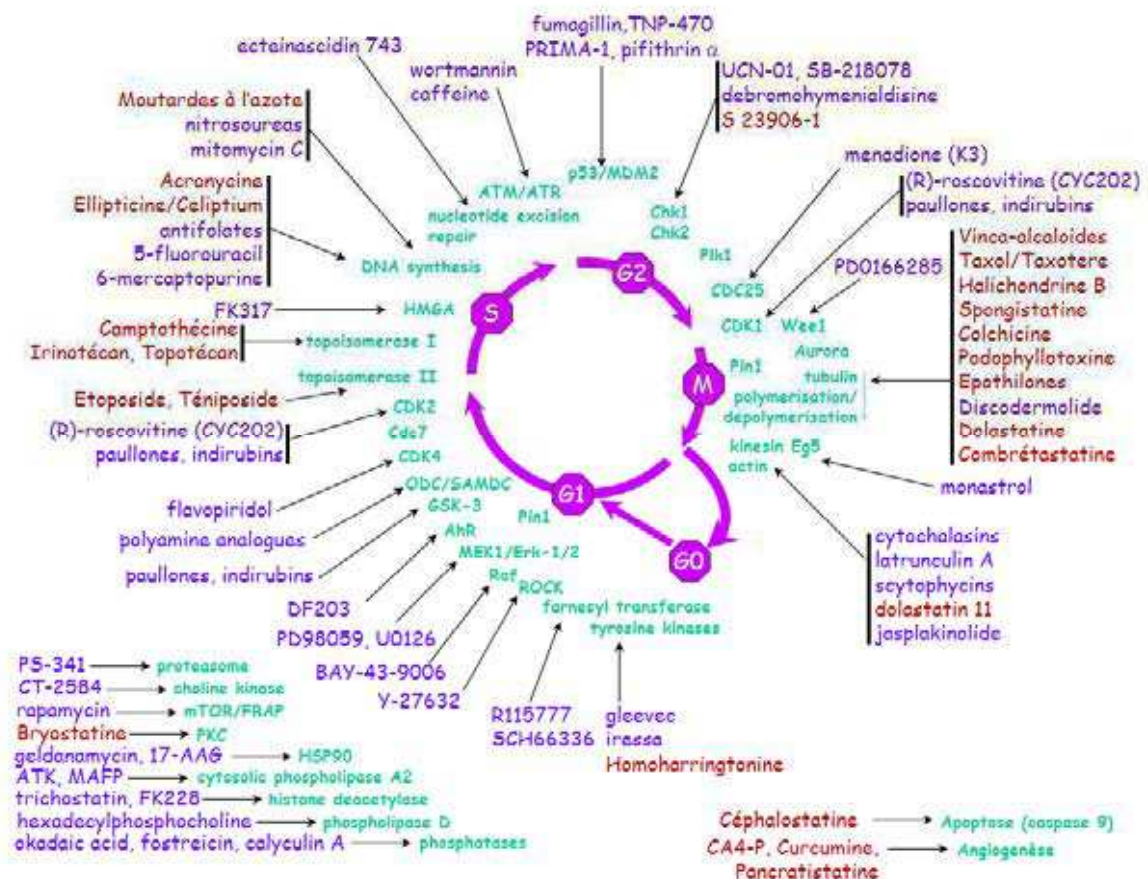


Figure 10. Le cycle cellulaire, les cibles thérapeutiques et les composés d'intérêt³⁵. Apparaissent en vert les différentes cibles, en marron les composés cités dans la thèse, en bleu les molécules ayant montré une activité contre les cibles associées.

La plupart des agents chimiques utilisés en chimiothérapie agissent sur le cycle de division cellulaire. Leur objectif est d'empêcher la cellule de se diviser et ainsi de la forcer à entrer en apoptose. Cependant, d'autres cibles ou mécanismes existent en dehors du cycle cellulaire. Ce chapitre présente quelques exemples de plantes dont un produit est extrait et a permis l'élaboration de composés d'intérêt thérapeutique certain dans la lutte contre le cancer.

³⁵ Adapté de la Figure 25 d'après Meijer L. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Oncologie* 2003 ; 5 : 311-326.

1. *Podophyllum peltatum* & Podophyllotoxine



Figure 11. Photo de *Podophyllum peltatum*.

Podophyllum peltatum est une plante herbacée pérenne de la famille des Berbéridacées, native de l'Amérique du Nord-est. Elle est aussi appelée Pomme de Mai. C'est une plante des sous-bois, qui pousse en colonies issues de la même racine. Les pieds grandissent de 30 à 50 centimètres, avec un parapluie de feuilles lobées composées de 5 à 7 lobes peu ou profondément coupés. Quelques pieds portent une feuille simple et ne produisent pas de fleur ou fruit, alors que les pieds de fleuraison produisent une paire ou plus de feuilles avec 1 fleur. La fleur a un diamètre de 2 centimètres environ avec 6 à 9 pétales blancs, et un fruit de 3 à 6 centimètres de long, charnu et jaune.

La première référence de l'utilisation en médecine traditionnelle remonte au XVIIIème siècle par les Indiens d'Amérique en tant que purgatif, et anthelminthique. Au XIXème siècle a été utilisée comme laxatif et cholagogue, notamment dans la composition des « petites pillules Carter pour le foie »³⁶. Cette résine était appelée podophylline. La podophyllotoxine est un des constituants de la podophylline, extrait alcoolique résineux des racines et des rhizomes de *Podophyllum peltatum*. Son activité antitumorale a été mise en évidence en 1861 par Bentley. En 1881, Podwysotski réussit la cristallisation de la podophyllotoxine.

Depuis 1942, la podophyllotoxine est utilisée par voie locale dans le traitement des condylomes (petites tumeurs épithéliales anogénitales, d'origine virale et sexuellement transmissibles). La structure chimique de la podophyllotoxine a été élucidée par Hartwell et Schrecker en 1951³⁷, mais elle ne peut être utilisée par voie générale en raison de sa toxicité gastro-intestinale. D'autres sources de podophyllotoxines ont été déterminées par la suite : *P. emodi*, *P. hexandrum*, *Thujopsis dolabrata*, *Linum album*, *Dysosma pleianthum*...³⁸

³⁶ Bruneton J. *Pharmacognosie : Phytochimie Plantes médicinales*, 4^{ème} édition, Editions Tec&Doc, Lavoisier, 2009; p 333.

³⁷ Hartwell JL, Schrecker AW. Components of Podophyllin. V. The Constitution of Podophyllotoxin. *Journal of the American Chemical Society* 1951 ; 73 (6): 2909–16.

³⁸ Kintzios SE. Terrestrial plant-derived anticancer agents and plant species used in anticancer research. *Crit Rev Plant Sci* 2006; 25: 79-113.

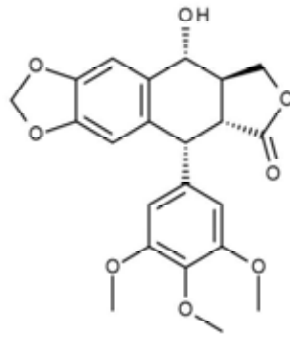


Figure 12. Structure de la podophyllotoxine.

Ce composé s'est avéré cytotoxique sur de nombreuses lignées cellulaires. En effet, la podophyllotoxine est un poison du fuseau mitotique qui se lie à la tubuline et arrête la division de la cellule.

Il existe des agents antimitotiques qui ont la capacité d'interférer avec les microtubules en inhibant leur polymérisation. C'est le cas des colchicinoïdes (comme la colchicine, extraite de *Colchicum autumnale* ou colchique), de la podophyllotoxine (issue de *Podophyllum peltatum*) ou des alcaloïdes de la pervenche de Madagascar, comme la vinblastine ou la vincristine.

Les microtubules ont un rôle central lors du cycle cellulaire, et sont par conséquent des cibles privilégiées pour stopper la division anarchique des cellules cancéreuses.

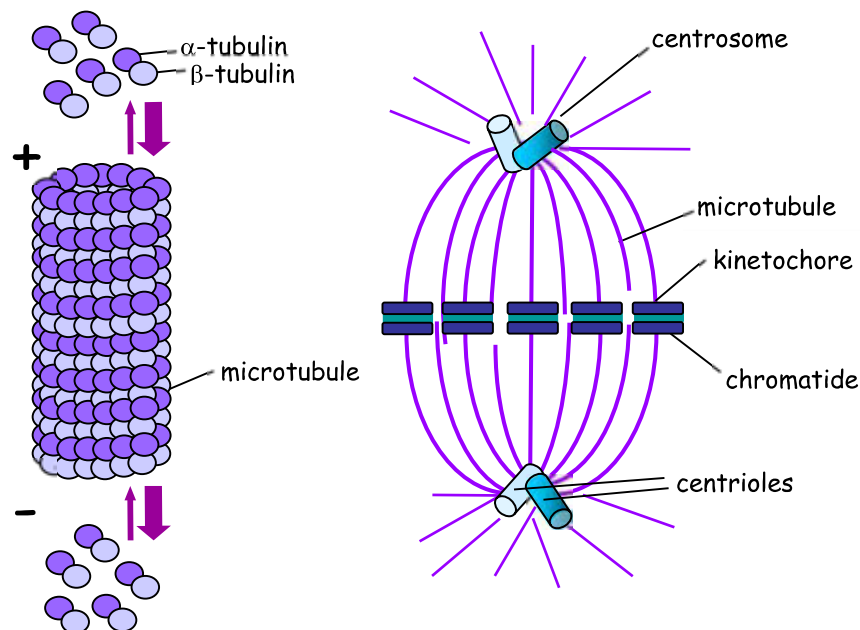


Figure 13. Description des microtubules³⁹.

Les microtubules ont la forme de filaments de quelques μm de longueur à base cylindrique d'un diamètre de 25 nm et résultent de la polymérisation d'une protéine, la tubuline. Cette dernière est un hétérodimère constitué de deux sous-unités α et β pesant chacune 55 kDa (Dalton : unité de mesure du poids des molécules). L'autoassemblage est effectué par la formation initiale de protofilaments qui, associés par des interactions latérales, conduisent à la structuration du microtubule. Les deux

³⁹ Adapté de Meijer L. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Oncologie* 2003 ; 5 : 311-326.

extrémités du microtubule, notées (-) et (+) possèdent un comportement dynamique soutenu mais distinct. L'extrémité (-) perd des sous-unités de tubuline si elle n'est pas stabilisée. Néanmoins, elle acquiert de la stabilité par enchâssement dans le centrosome, centre organisateur avec lequel l'extrémité (-) est liée. L'extrémité (+) est au contraire disponible pour croître rapidement par l'addition de tubuline. Le comportement dynamique des microtubules est relié directement à des processus de polymérisation et de dépolymérisation. La polymérisation d'un côté, nécessitant la présence de protéines régulatrices associées aux microtubules (Microtubule Associated Proteins) et de GTP (Guanosine TriPhosphate) compense parfaitement la dépolymérisation de l'autre côté qui peut être induite artificiellement par des ions Calcium (Ca^{2+}) ou par le refroidissement du milieu⁴⁰. Les microtubules possèdent un rôle primordial lors de la mitose grâce à la dynamique liée à la polymérisation de la tubuline. Si une substance interagit avec la tubuline ou les microtubules, la division cellulaire est fortement perturbée voire bloquée.

Cependant la podophyllotoxine s'est révélée trop toxique pour être utilisée directement en chimiothérapie en tant qu'agent antiméiotique. Dès lors de nombreux analogues ont été préparés par hémisynthèse ou par synthèse totale dans le but de découvrir des composés plus solubles et moins toxiques. Seuls deux composés ont été utilisés en clinique : l'étoposide et le téniposide. Ils ont été synthétisés en 1971 par Stähelin et VonWartburg du laboratoire Sandoz.

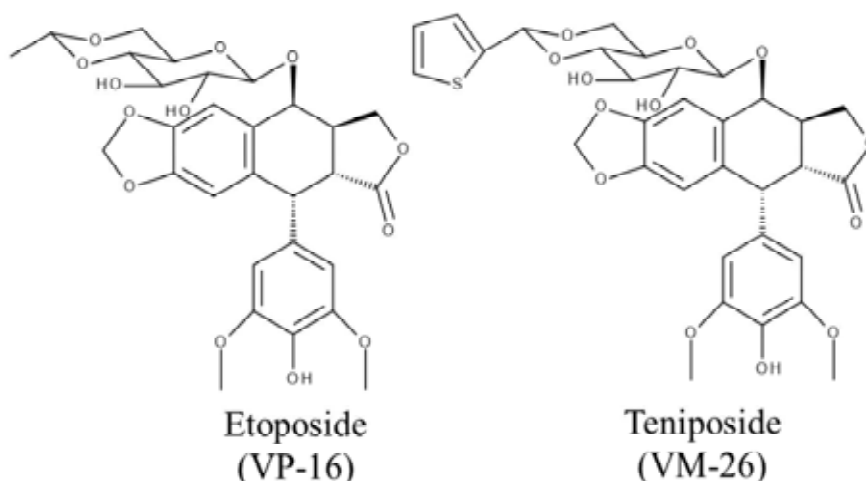


Figure 14. Structures de l'Etoposide et du Téniposide.

Ces épipodophyllotoxines sont inactifs au niveau de l'assemblage des microtubules mais arrêtent le cycle cellulaire en fin de phase S ou au début de la phase G2, du fait de leur liaison avec la topo-isomérase II, enzyme nécessaire au processus de réplication de l'ADN⁴¹. Ces deux médicaments sont utilisés dans le traitement de certains cancers (cancer du poumon à petites cellules, cancer du sein, des testicules, de l'ovaire, lymphomes de Hodgkin et non-hodgkiniens, épanchements séreux néoplasiques de certaines tumeurs comme celles aux ovaires ou aux seins, également indiqué pour les tumeurs solides particulièrement les tumeurs cérébrales ...).⁴²

⁴⁰ Wade RH. On and Around Microtubules: An Overview. *Molecular Biotechnology* 2009; 43(2): 177-191.

⁴¹ Kintzios SE. Terrestrial plant-derived anticancer agents and plant species used in anticancer research. *Crit Rev Plant Sci* 2006; 25: 79-113.

⁴² Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers, *Traité de chimie thérapeutique*, vol.6, Editions TEC&DOC, 2003.

2. *Camptotheca acuminata* & Camptothécine



Figure 15. Photo de *Camptotheca acuminata*⁴³.

Camptotheca acuminata, Happy Tree ou « arbre du bonheur », est un arbre de taille moyenne à feuilles caduques pouvant atteindre 20 m de haut, natif du centre de la Chine. Il fait partie de la famille des Nyssaceae. Les propriétés médicinales de cet arbre sont connues de la médecine traditionnelle Chinoise depuis plusieurs siècles. La découverte de la Camptothécine, produite par cette espèce, a été possible grâce à son introduction aux Etats-Unis, notamment à Chico en Californie, dans un jardin dédié à l'implantation de nouvelles espèces d'intérêt pour le département d'agriculture des Etats-Unis (USDA). Les extraits étudiés par Monroe E. Wall sont issus de cette collection⁴⁴.

Au début des années 1950, Monroe E. Wall est directeur d'un programme de recherche de composés naturels stéroïdes afin de trouver des précurseurs possibles de la cortisone. Pour cela son laboratoire (ERRL à Philadelphie) et le département d'agriculture des Etats-Unis procède à un criblage à grande échelle sur des milliers d'extraits de plantes.

En 1957, Jonathan Hartwell demande à Monroe E. Wall de tester sa collection d'extraits afin d'y détecter une activité antitumorale. Ils découvrent que les extraits de *Camptotheca acuminata* sont les seuls à avoir une activité importante dans les essais CA-755, utilisés comme tests standards⁴⁵.

Monroe E. Wall, curieux de savoir quel composé est responsable de cette activité, quitte son laboratoire de Philadelphie en Juillet 1960 et fonde une équipe sur les produits naturels au Research Triangle Institute (RTI), à Durham, avec le soutien du NCI. En 1963, on lui met à disposition un échantillon conséquent (20 kg d'écorce et de tronc) pour ses recherches afin de déterminer quel est le composé actif. En 1964, Monroe E. Wall propose à Mansukh C. Wani de rejoindre le groupe travaillant sur la détermination de cette substance. A partir d'un fractionnement bioguidé, les tests d'activité de chaque fraction sont effectués sur le modèle L1210 (souris leucémiques), Mansukh C. Wani réussit à isoler la camptothécine et le sel de sodium correspondant

⁴³ USDA Plant Collection.

⁴⁴ Wall ME, Wani MC. Camptothecin and taxol : from discovery to clinic. *J Ethnopharmacol* 1996 ; 51(1-3) : 239-54.

⁴⁵ *Ibid*

en 1966⁴⁶. D'autres composés sont isolés par la suite, dont la 10-hydroxy- et la 10-méthoxy-Camptothécine⁴⁷.

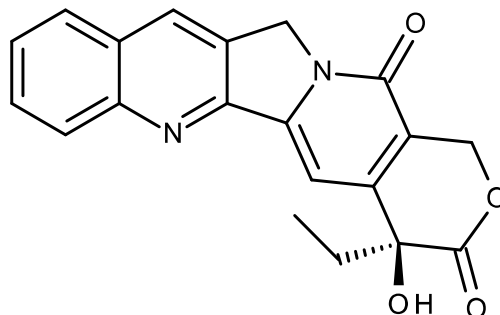


Figure 16. Structure de la Camptothécine.

La camptothécine se révèle active sur plusieurs modèles animaux de leucémies (L1210 mais aussi P388) mais aussi de tumeurs solides (Walker WM), la 10-méthoxy-camptothécine également mais avec une activité moindre alors que la 10-hydroxy-camptothécine est le composé le plus intéressant de la série. Au début des années 1970 les premiers essais cliniques de phase I sont réalisés⁴⁸ et après quelques résultats encourageants un essai de phase II est lancé⁴⁹. Pour des raisons de solubilité du produit, ces essais sont faits avec le sel de sodium de camptothécine, qui se trouve bien moins efficace même s'il est bien plus soluble. Cependant, à la fin des années 1970, un essai réalisé en Chine sur plus de 1000 patients, ceux aux Etats-Unis l'ont été sur une soixantaine tout au plus, montre des effets plus prometteurs⁵⁰.

Mais c'est la découverte du mécanisme d'action de la camptothécine, en 1985, qui relance la recherche de nouveaux analogues⁵¹. Cet alcaloïde pentacyclique possède une action sur la topoisomérase de type I en formant un complexe stable avec l'enzyme et le brin d'ADN avec lequel cette dernière s'est fixée. Ce mécanisme unique a permis la synthèse de nouveaux dérivés durant les années 1980^{52, 53}. Monroe E. Wall, Mansukh C. Wani et leurs collègues au RTI synthétisent et découvrent des

⁴⁶ Wall ME, Wani MC, Cook CE, *et al.* Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J Am Chem Soc* 1966; 88: 3888-90.

⁴⁷ Wani MC and Wall ME. Plant antitumor agents. II. The structure of two new alkaloids from *Camptotheca acuminata*. *J Org Chem* 1969; 34: 1364-7.

⁴⁸ Muggia FM, Creaven PJ, Hanson HH, *et al.* Phase I clinical trial of weekly and daily treatment with camptothecin (NSC-100880): correlation with preclinical studies. *Biochemistry* 1972; 56: 515-21.

⁴⁹ Moertel CG, Schutt AJ, Reitemer RG and Hahn RG. Phase II study of camptothecin (NSC-100880) in the treatment of advanced gastrointestinal cancer. *Cancer chemotherapy reports Part I* 1972; 56: 95.

⁵⁰ Xu B, Jui-Ting C, Jin-Long Y. *et al.* New results in pharmacologic research of some anticancer drugs. In: J.J. Burns and P.J. Tsuchiatani (Eds.), *U.S./China Pharmacology Symposium*. National Academy of Sciences, Washington, DC, 1979 ; 156.

⁵¹ Hsiang YH, Hertzberg R, Hecht S, Liu L. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *J biol chem* 1985; 260: 14873-8.

⁵² Wall ME, Wani MC, Natschke SM and Nicholas AW. Plant antitumor agents 22. Isolation of 11-hydroxycamptothecin from *Camptotheca acuminata* Decne: total synthesis and biological activity. *J Med Chem* 1986; 29: 1553-5.

⁵³ Wani MC, Nicholas AW and Wall ME. Plant antitumor agents 23. Synthesis and antileukemic activity of camptothecin analogues. *J Med Chem* 1986; 29: 2358-63.

composés d'intérêt comme la 9-amino-camptothécine, la 9-nitro-camptothécine et la 10,11-methylenedioxy-camptothécine⁵⁴.

Deux dérivés de la 10-hydroxy-camptothécine découverts par l'équipe du RTI sont utilisés par des groupes pharmaceutiques pour le développement de produits anticancéreux : le CPT-11, produit par la compagnie Japonaise Daiichi (Daiichi Sankyo depuis 2005, mais distribué par Pfizer aujourd'hui), et le topotécan, produit par la firme américaine SmithKline Beecham (GlaxoSmithKline depuis 2000). Le topotécan (TPT, Hycamtin[®]) et l'irinotécan (CPT-11, Camptostar[®]) commencent les essais cliniques au début des années 1990. En 1996, la FDA américaine approuve le topotécan pour le traitement des patients atteints de cancer ovarien après l'échec d'une chimiothérapie de première ligne et l'irinotécan contre le cancer du colorectal, il est également utilisé contre le cancer du col utérin et du poumon à petites cellules.⁵⁵

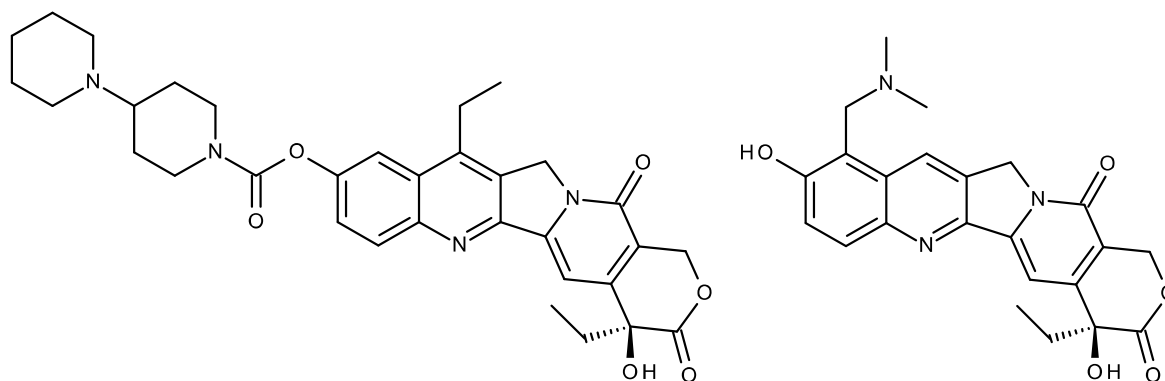


Figure 17. Structures de l'Irinotécan et du Topotécan.

Les topoisomérases sont des enzymes impliquées dans le changement de conformation de l'ADN qui survient lors de nombreux processus incluant la transcription, la recombinaison, l'assemblage de la chromatine et le partage des chromosomes pendant la division cellulaire⁵⁶.

Toutes les cellules semblent posséder au moins un type de topoisomérase I, cependant les niveaux de cette enzyme dans les tumeurs sont bien supérieurs à ceux dans les tissus normaux, faisant de l'inhibition de cette enzyme une cible intéressante. Les niveaux de topoisomérase I sont constants durant le cycle cellulaire, mais les inhibiteurs de cette enzyme sont très spécifiques. Ainsi, les cellules en phase S sont 1000 fois plus sensibles que les cellules en phases G₁ ou G₂.⁵⁷

Les inhibiteurs de Top1 forment un complexe clivable en se liant de manière covalente avec le complexe ADN-Top1 (Top1cc). Cette liaison n'empêche pas le déroulement du double-brin d'ADN mais bloque la refermeture. La progression de la réplication est alors stoppée au niveau du Top1cc, provoquant la rupture de l'ADN non refermé et la mort cellulaire. Les poisons de Top1, comme la camptothécine, agissent après le clivage de l'ADN par l'enzyme et inhibent la religation, provoquant ainsi la formation de cassures persistantes au niveau de l'ADN causant la mort cellulaire⁵⁸.

⁵⁴ Wani MC, Nicholas AW, Manikumar G and Wall ME. Plant antitumor agents 25. Total synthesis and antileukemic activity of ring A-substituted camptothecin analogs, structure activity. *J Med Chem* 1987; 30: 1774-9.

⁵⁵ Bailly C. Topoisomerase I Poisons and Suppressors as Anticancer Drugs. *Cur Med Chem* 2000; 7 : 39-58.

⁵⁶ Khadka DB and Cho WJ. Topoisomerase inhibitors as anticancer agents : a patent update. *Expert Opin Ther Pat* 2013;23(8): 1033-56.

⁵⁷ *Ibid*

⁵⁸ Pommier Y *et al.* DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chem Biol* 2010 ; 17 : 421-33.

3. *Ochrosia elliptica* & Ellipticine



Figure 18. Photo d'un *Ochrosia elliptica*⁵⁹, et d'un timbre français.

Ochrosia elliptica est un arbuste ou petit arbre de 4 à 6 m de haut, avec des rameaux clairs. En Nouvelle-Calédonie cette espèce du littoral se rencontre sur la Grande Terre et les îles basses du lagon. Ailleurs cette espèce est répandue sur toutes les îles du Pacifique et l'Australie. Elle est cultivée dans de nombreux pays comme l'Indonésie, Hawaï et Porto-Rico. L'*Ochrosia* pousse sur les plages et arrière-plages, exceptionnellement dans le maquis, sur sol calcaire sablonneux ou rocheux et sur sol ferrallitique, ferritique gravillonnaire. Ses feuilles sont verticillées par 3, plus rarement opposées, pétiolées, elliptiques, un peu creusées au sommet, en coin à la base ; les nervures sont visibles sur les deux faces. Les fleurs sont blanches sur des inflorescences terminales, bien fournies et compactes. Les fruits à méricarpes sont libres ou soudés, un peu comprimés, de forme ellipsoïde, rouges à maturité. La floraison et la fructification se font tout le long de l'année⁶⁰.

L'ellipticine d'*Ochrosia elliptica*, récolté à Trinidad aux Antilles, a été isolée en 1958 par l'américain Sydney Goodwin⁶¹. Un an plus tard, la synthèse de l'ellipticine est réalisée par Robert B. Woodward qui confirme sa structure chimique⁶². En 1967, des chercheurs australiens du laboratoire de recherches chimiques du CSIRO (commonwealth scientific and industrial research organisation), soutenus par le NCI, mettent en évidence l'activité antitumorale d'extraits d'*Ochrosia elliptica* récoltés en Papouasie-Nouvelle Guinée et en Australie. Les molécules d'intérêt identifiées sont l'ellipticine et la 9-méthoxy-ellipticine⁶³.

⁵⁹ Photographie Yilin Yao.

⁶⁰ <http://endemia.nc/flore/fiche1768.html>

⁶¹ Goodwin S, Smith AF, Horning EC. Alkaloids of *Ochrosia elliptica* Labill. *J Am Chem Soc* 1959; 81 : 1903-8.

⁶² Woodward RB, Iacobucci GA, Hochstein FA. The synthesis of ellipticine. *J Am Chem Soc* 1959; 81 : 4434-5.

⁶³ Dalton LK, Demerac S, Elmes BC, et al. Synthesis of the tumour-inhibitory alkaloids, ellipticine, 9-methoxyellipticine, and related pyrido[4,3-b]carbazoles. *Aust J Chem* 1967; 20: 2715-27.

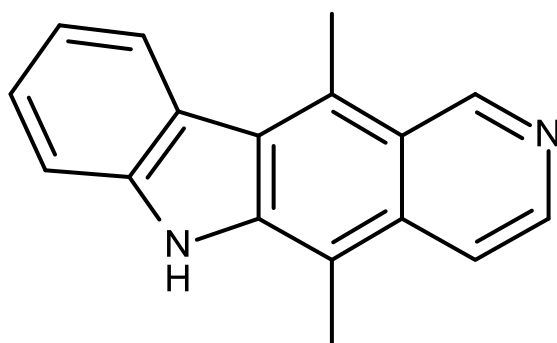


Figure 19. Structure de l'ellipticine.

La molécule d'ellipticine s'intercale entre les bases des acides nucléiques et, après oxydation, se fixe de façon covalente sur les sucres des nucléotides. L'ellipticine et ses dérivés se fixent aussi sur le complexe enzymatique de la topoisomérase II, qui catalyse l'interpénétration entre brins d'ADN en générant des coupures transitoires sur l'ADN double-brin et permet de résoudre les surenroulements et les nœuds présents dans la molécule d'ADN pour poursuivre la réplication, en le stabilisant, ce qui empêche la réparation de l'ADN une fois clivé par l'enzyme. Ces deux modes d'action conduisent à la mort cellulaire⁶⁴.

En 1968, Pierre Potier réfléchit à l'implantation d'un laboratoire en Nouvelle-Calédonie pour récolter des plantes ou autres organismes susceptibles de renfermer de nouvelles substances naturelles intéressantes. Thierry Sévenet s'y rend au titre du service d'assistance technique de l'armée, et crée, en 1972, à Nouméa, avec l'aide du centre technique forestier tropical, le « laboratoire des plantes médicinales », soutenu par le Territoire de Nouvelle-Calédonie et le CNRS⁶⁵. La prospection botanique et la recherche de substances naturelles isolées des plantes néocalédoniennes, en coopération avec l'office de la recherche scientifique et technique d'outre-mer (ORSTOM, aujourd'hui Institut de Recherche pour le Développement), permettent d'isoler, d'*Ochrosias*, des substances du groupe de l'ellipticine. L'étude de l'activité antitumorale de ces substances commence chez Georges Mathé à Villejuif et celle des mécanismes d'action se poursuit de 1976 à 1985 à Gif-sur-Yvette et à Toulouse, sous la direction de Claude Paoletti⁶⁶. En 1978 la synthèse du Celiptium[®], un dérivé optimisé de l'ellipticine, est réalisée à Gif-sur-Yvette⁶⁷ et, en 1983, il est commercialisé par l'Institut Pasteur Production-Sanofi.

⁶⁴ Stiborova M, Rupertova M, Schmeiser HH, Frei E. Molecular mechanisms of antineoplastic action of an anticancer drug ellipticine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2006; 150(1): 13-23.

⁶⁵ Archives de l'ICSN. Dossier 990017 SC (1969-1989).

⁶⁶ Hayat M, Mathé G, Janot MM, *et al.* Experimental screening of 3 forms and 19 derivatives or analogs of ellipticine: oncostatic effect on L1210 leukaemia and immunosuppressive effect of 4 of them. *Biomedicine* 1974 ; 21 : 101-6.

⁶⁷ Paoletti C, Le Pecq JB, Dat Xuong N, *et al.* New anticancer derivatives in the ellipticine series. In : Siegenthaler W, Luthy R, eds. *Current chemotherapy.* Washington : ASM, 1978 : 1195-7.

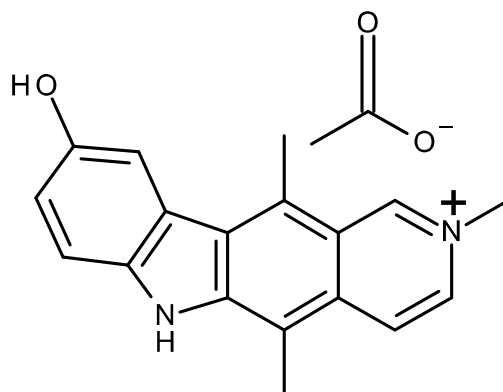


Figure 20. Structure du Celiptium®.

Il agit de façon préférentielle dans les cancers du sein hormonodépendants. En effet, la molécule entre en compétition avec l'œstradiol sur son récepteur nucléaire, inhibe l'activation de la thymidine kinase et ainsi la synthèse de l'ADN. Même si ce médicament n'est plus utilisé, il a constitué un outil pharmacologique intéressant. D'autres dérivés ont été synthétisés, en collaboration avec l'équipe d'Émile Bisagni et soumis à l'analyse biologique. Plus récemment, des travaux associant différentes équipes françaises, dont celle de Claude Cochet, ont permis l'identification de ces molécules comme inhibiteurs de CK2 (casein kinase 2), une protéine kinase impliquée dans de multiples voies de signalisation et dérégulée dans de nombreux types de cancers⁶⁸.

⁶⁸ Prudent R, Moucadel V, Nguyen CH *et al.* Antitumor activity of pyridocarbazole and benzopyridoindole derivatives that inhibit protein kinase CK2. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 9865-74.

4. *Combretum caffrum* & Combrétastatine



Figure 21. Photo de *Combretum caffrum*.

Les arbres tropicaux et subtropicaux de la famille des Combrétacées (environ 600 espèces parmi 20 genres) représentent une réserve de composés avec des propriétés thérapeutiques potentielles. Le genre *Combretum* contient 250 espèces, dont 25 sont utilisées en médecine traditionnelle en Afrique et en Asie, parmi lesquelles, *Combretum caffrum*, un arbuste originaire d'Afrique du Sud. Les historiens locaux racontent que les Arabes marchandaient l'écorce de *Combretum caffrum* avec le peuple San (Bushmen), il y a plus de 2000 ans, pour ses propriétés toniques, et sa capacité à procurer une sensation de bien-être général. L'écorce des racines de *Combretum caffrum* a été utilisée par les Zoulous d'Afrique du Sud sur leurs lances pour blesser les ennemis, et le peuple Xhosa d'Afrique du Sud aurait utilisé cette plante pour le traitement de diverses affections dont certains cancers. Dans la même famille, le *C. latifolium* d'Inde est répertorié comme traitement traditionnel pour le cancer.

La première collecte de *C. caffrum* pour le NCI a lieu en 1973 en Rhodésie (aujourd'hui le Zimbabwe). Une activité contre le système PS (lignée P388 murine de leucémie lymphocytaire) est détectée, mais les efforts pour isoler le constituant actif échouent. Suite à de nouvelles récoltes en Afrique du Sud en Janvier 1979, le laboratoire de George R. Pettit étudie les composés présents dans l'écorce de *Combretum caffrum*. Après quelques années d'effort, ils y découvrent les combrétastatines, dont la structure moléculaire est déterminée en 1982⁶⁹.

La première synthèse d'un mélange racémique de combrétastatines est réalisée par C.S. Annapurna en 1983⁷⁰. La synthèse totale de la molécule native est

⁶⁹ Pettit GR, Cragg GM, Herald DL *et al.* Isolation and structure of combretastatin. *Can J Chem* 1982; 60: 1374.

⁷⁰ Annapurna GS, Deshpande VH. Synthesis of (±) Combretastatin. *Synth Commun* 1983; 13: 1075-1082.

réalisée par G.R. Pettit en 1985⁷¹.

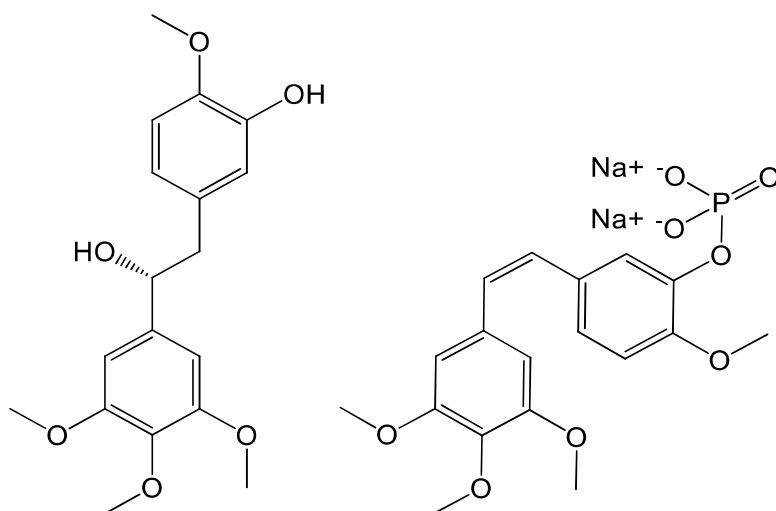


Figure 22. Structures de la Combretastatine et de la Combretastatine A4-P.

Les combretastatines sont caractérisées par une activité biologique remarquable en tant qu'inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline. La molécule la plus puissante est la combretastatine A4 (CA4), mais sa solubilité limitée en milieu aqueux impose la synthèse d'un dérivé proche, la combretastatine A4 phosphate (CA4-P)⁷². Cette molécule possède une action spécifique sur les vaisseaux sanguins irriguant les tumeurs. Elle provoque une diminution importante du débit sanguin au niveau de la tumeur dont elle induit la nécrose⁷³. Les tumeurs reçoivent leurs nutriments du réseau vasculaire existant à l'aide d'une vascularisation nouvellement formée (angiogenèse), et la CA4-P endommage sélectivement les néovaisseaux tumoraux par l'induction d'un arrêt étendu du flux sanguin dans les tumeurs métastatiques en comparaison aux tissus normaux. Sous forme de prodrogue, ces VDA sont en général protégés de la liaison avec la tubuline, mais le clivage enzymatique (de phosphatases non-spécifiques) à leur phénol correspondant restaure leur activité inhibitrice sur l'assemblage de la tubuline, leur permettant de se lier à la tubuline des cellules endothéliales causant des changements morphologiques rapides dans les cellules endothéliales tapissant les microvaisseaux ; cela résulte en une interruption du flux sanguin, qui finit par quitter les nouveaux microvaisseaux et les plus vieux et empêche les vaisseaux de délivrer le sang, et ainsi cause l'hypoxie et la nécrose de la tumeur. La sélectivité des VDA pour les microvaisseaux des tumeurs pourrait être causé par l'arrêt de la fonction d'une molécule des cellules endothéliales, la cadhérine endothéliale vasculaire (VE-cadherin), un médiateur important des contacts entre cellules, bloquant ainsi la voie de signalisation endothéliale limitée à la formation des nouveaux vaisseaux des cellules endothéliales, et non ceux déjà établi dans les parois des vaisseaux lisses. Le résultat dans les néovaisseaux tumoraux est la coupure des jonctions entre cellules, la migration cellulaire et l'ancrage, conduisant à l'apoptose.

⁷¹ Pettit GR, Singh SB, Cragg GM. Antineoplastic agents. 113. Synthesis of natural (-)-combretastatin. *J Org Chem* 1985; 50: 3404–6.

⁷² Pettit GR, Temple CJR, Nnarayanan VL, *et al.* Antineoplastic agent 322. Synthesis of combretastatin A-4 prodrugs. *Anticancer Drug Des* 1995; 10: 299–309.

⁷³ Pettit GR and Pinney KG. The Combretastatins in *The American Society of Pharmacognosy, 50 Years of Progress in Natural Products Research 1959-2009*, The American Society of Pharmacognosy, Madison WI : Omnipress, 2009; 217-9.

Le CA4-P a fait l'objet d'essais cliniques de phase II et est actuellement évalué en combinaison dans le traitement du cancer de la thyroïde. Les combretastatines servent de modèles pour la synthèse de nombreux analogues, dont trois sont en phase d'essais cliniques, et onze en développement préclinique⁷⁴. En 1998, quatre essais cliniques ont débuté pour le CA4-P, et des essais en phases I, Ib, I/II, et II ont continué jusqu'en 2007. Les données précliniques pour le CA4-P indiquent une réduction significative du flux sanguin dans les tumeurs et une nécrose tumorale, mais suggèrent l'intérêt de la combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux et la radiothérapie. En juillet 2003, la FDA accorde le statut de médicament orphelin à la CA4-P pour le traitement du cancer anaplasique avancé de la thyroïde (ATC), et le cancer de la thyroïde médullaire. En mai 2006, il est aussi approuvé pour le traitement du cancer ovarien en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel. Fin 2007, la FDA attribue une désignation accélérée pour le CA4-P (sous le nom de Zybrestat) contre le cancer de la thyroïde, résistant à de nombreuses thérapies. Le Zybrestat devrait devenir le premier agent d'interruption vasculaire (VDA) d'origine naturelle à être approuvé⁷⁵.

En 2007, lors du premier essai clinique de phase II de la CA4-P, la stabilisation de la vision de 23 patients atteints de dégénérescence maculaire myopique est observée. La dégénérescence maculaire myopique (MMD) et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (AMD) sont des maladies oculaires progressives, conduisant à la cécité, liées à une croissance anormale des vaisseaux sanguins de la choroïde qui infiltrant la rétine. Des essais cliniques sur l'AMD sont planifiés pour l'utilisation locale de Zybrestat pour le traitement d'autres maladies oculaires causées par la néovascularisation, comme la rétinopathie diabétique et le rétinoblastome⁷⁶.

⁷⁴ Siemann DW, Chaplin DJ, Walicke PA. A review and update of the current status of the vasculature-disabling agent combretastatin-A4 phosphate (CA4P). *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18(2): 189–97.

⁷⁵ Pettit GR and Pinney KG. The Combretastatins in *The American Society of Pharmacognosy, 50 Years of Progress in Natural Products Research 1959-2009*, The American Society of Pharmacognosy, Madison WI : Omnipress, 2009; 217-9.

⁷⁶ Ibrahim MA, Do DV, Sepah YJ *et al.* Vascular disrupting agent for neovascular age related macular degeneration: a pilot study of the safety and efficacy of intravenous combretastatin A-4 phosphate. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; 14: 7.

5. *Hymenocallis littoralis* & Pancratistatine



Figure 23. Photo d'*Hymenocallis littoralis*.

Hymenocallis littoralis (*Pancratium littorale*), une plante à fleur de la famille des *Amaryllidaceae*, est détectée comme bioactive par le programme de recherche de substances naturelles du NCI. Des extraits de bulbes d'*H. littoralis*, récoltés en 1980 à Hawaii, permettent à G.R. Pettit d'identifier, en 1984, un nouvel isocarbostyril actif, la pancratistatine⁷⁷, remarquablement proche de la narciclasine⁷⁸.

La première synthèse totale de pancratistatine est réalisée en 1989 par S.J. Danishefsky et J.Y. Lee⁷⁹. D'autres synthèses totales de la pancratistatine seront effectuées et permettront une diminution du nombre d'étapes et une amélioration du rendement, ouvrant de bonnes perspectives pour le développement clinique.

⁷⁷ Pettit GR, Gaddamidi V, Cragg GM *et al.* Isolation and structure of Pancratistatin. *J Chem Soc Chem Commun* 1984; 1693-4.

⁷⁸ Ceriotti G. Narciclasine: an antimitotic substance from *Narcissus* bulbs. *Nature* 1967; 213(5076): 595-6.

⁷⁹ Danishefsky SJ, Lee JY. Total synthesis of (+-) Pancratistatin. *J Am Chem Soc* 1989; 111: 4829-37.

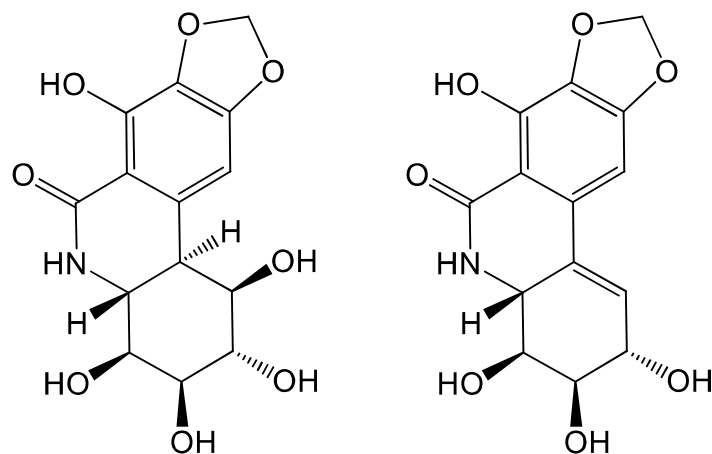


Figure 24. Structures de la pancratistatine et de la narciclasine.

La pancratistatine semble agir directement sur la mitochondrie des cellules cancéreuses, mais son mécanisme d'action précis est encore indéfini. Une augmentation de la quantité de ROS (Reactive Oxygen Species), impliquant un dysfonctionnement mitochondrial, est constatée dans les cellules cancéreuses, mais non dans les cellules normales⁸⁰.

Les premières évaluations de cette molécule, contre des lignées de cellules leucémiques lymphocytiques P-388 murines et de sarcomes ovariens M-5076, révèlent une forte inhibition *in vivo*. En 2006, une culture extensive d'*H. littoralis* et la récolte de 160.000 bulbes par des volontaires d'une prison proche de Phoenix permettra à G.R. Pettit d'obtenir des quantités suffisantes de pancratistatine pour les tests cliniques. Entre 2007 et 2010, de nombreuses études biologiques ciblées révèlent une importante diversité d'activités comprenant notamment une forte interruption de la vascularisation tumorale (arrêt complet de la vascularisation après 2h de traitement)⁸¹.

Pour le développement clinique, quelques dérivés ont été synthétisés pour améliorer la solubilité et le rendement mais la synthèse à grande échelle s'avère très complexe. La pancratistatine est donc une molécule de grand intérêt thérapeutique qui nécessite encore quelques années de travail de la part des chimistes et biologistes afin de voir son développement aboutir à un nouveau produit anticancéreux.

⁸⁰ McLachlan A, Kekre N, McNulty J, Pandey S. Pancratistatin: A natural anti-cancer compound that targets mitochondria specifically in cancer cells to induce apoptosis. *Apoptosis* 2005; 10: 619–30.

⁸¹ Griffin C, Hamm C, McNulty J, Pandey S. Pancratistatin induces apoptosis in clinical leukemia samples with minimal effect on non-cancerous peripheral blood mononuclear cells. *Cancer Cell Int* 2010; 10: 6.

C. De la plante à la molécule - du laboratoire au jardin

Un jardin ouvert au public est en cours de création à Saint-Pol-de-Léon (Finistère) pour y présenter l'importance essentielle des plantes dans le développement de médicaments anticancéreux. Ce jardin sera le support permanent d'expositions temporaires de photographies grand format orientées vers les plantes, la protection de la nature, la recherche biomédicale, la santé, la médecine. Ce projet grand public, éducatif, pédagogique et culturel, s'appuie sur l'expertise scientifique de chercheurs en biologie, chimie et pharmacognosie.

Afin de donner une structure juridique au projet et lui permettre de rassembler des bénévoles actifs, nous avons créé une association Loi 1901, déclarée le 07 Août 2009 à la sous-préfecture de Morlaix.

L'association Jardin de Plantes AntiCancéreuses (JPAC) a été créée grâce à la réunion d'acteurs de la recherche en Bretagne, à l'initiative du Dr Laurent MEIJER, président de l'association, directeur de recherche de classe exceptionnelle au CNRS en détachement dans la société ManRos Therapeutics dont il est co-fondateur et président. Notre projet est de sensibiliser les citoyens à la recherche sur les molécules anticancéreuses provenant de produits naturels, en particulier les plantes. D'où la volonté de créer un jardin, qui nous paraît être un moyen ludique et pédagogique de présenter les différents aspects de la recherche actuelle contre le cancer.

Le cancer est un sujet d'actualité et la création d'un jardin de plantes dont les molécules sont utilisées en chimiothérapie en tant que médicament ou adjuvant, ou dont la consommation peut prévenir de certains cancers apparaît comme indispensable pour une meilleure sensibilisation du grand public à ce problème. C'est la tâche des scientifiques, travaillant sur ces thématiques, d'informer et de rendre compréhensible les recherches actuelles dans ce domaine.

En 2010, l'association JPAC a émis le souhait de créer un jardin qui soit le reflet du travail des chercheurs autour des plantes et de leurs propriétés dans la lutte contre le cancer. Pour cela, nous nous sommes rapprochés du Pays de Morlaix et de l'association Eternal Network, médiateur du dispositif Nouveaux Commanditaires, proposé par la Fondation de France. Ensemble, nous avons dressé un cahier des charges pour faire de ce jardin une attraction unique et pilote en Europe.

Les 3 800 m² de terrain, mis à disposition par la Mairie de Saint-Pol-de-Léon dans le parc du Champ de la Rive, sont destinés à ouvrir les connaissances scientifiques aux citoyens, notamment par la prise en compte des principes de développement durable et de biodiversité. La lecture du jardin doit se faire de manière simple :

- Organiser l'espace en fonction du terrain et de son relief, des accès et circulations existants et des contraintes de plantations des différentes espèces (toxicité, besoin d'ombrage, plantes aquatiques...) et des îlots thématiques.
- Créer un parcours intégrant une identité visuelle amenant une signalétique singulière, pédagogique, ludique et créative.
- Tenir compte de l'aspect environnemental de l'esprit du JPAC. Récupération d'eau de pluie, utilisation de matériaux locaux ou à faible contenance pétrolifère, éclairage à faible consommation d'énergie.

L'aspect végétal dépasse la dimension purement décorative et l'évolution du jardin doit être prise en considération.

Si la création d'un jardin ne peut démarrer que sur des subventions, nous visons l'autofinancement (visite payante, vente de produits dérivés, cotisations de

l'association, dons, bénévolat) et espérons que ce projet débouchera à terme sur la création d'au moins un ou deux emplois stables.

Implanter un tel projet en Bretagne, et en particulier à Saint-Pol-de-Léon, paraît logique si l'on considère l'importance de l'agriculture dans la région et le climat privilégié dont bénéficie la côte léonarde, confirmé par la présence du Jardin Exotique de Roscoff, situé à quelques kilomètres du Jardin saintpolitain. Le Jardin de Plantes Anticancéreuses permettra aux visiteurs d'avoir une approche différente des plantes et de leur utilisation. Il permettra aux citoyens de s'informer sur les avancées scientifiques de la recherche de produits anticancéreux de façon ludique et pédagogique.

Malgré sa spécialisation, le projet JPAC combine des disciplines très diverses : Botanique, Santé, Alimentation, Protection de la biodiversité et Recherche. Il établit des ponts entre recherche fondamentale et recherche appliquée, entre botanique et chimie, entre alimentation et santé, entre écologie/biodiversité et industrie pharmaceutique, entre nature et médicaments, entre agriculture et pharmacologie. L'histoire des découvertes illustre la démarche scientifique, mélange de travail acharné, d'ouverture d'esprit, de curiosité et de persévérance.

Enfin, la création d'un site permanent d'expositions temporaires de photographies portant sur la nature, les plantes, l'environnement, la santé, la médecine, la recherche biomédicale, permettront d'animer le Jardin, d'apporter un renouvellement permanent, et de constituer ainsi un pôle d'attraction stable.

Le Jardin de Plantes AntiCancéreuses sensibilisera tous les visiteurs, qu'ils soient scientifiques ou non, à la préservation de la biodiversité qui permet de trouver de nouvelles molécules pouvant entrer dans la composition de nouveaux médicaments contre le cancer.

Le Jardin permettra de partager des informations entre acteurs de la recherche et citoyens, mais aussi le Jardin sera un espace convivial, de repos, et de détente, pour se rapprocher de la Nature.⁸²



Figure 25. Photo de l'entrée du JPAC à Saint-Pol-de-Léon.

⁸² Pour plus d'informations voir annexe 5.

II. Le rôle du hasard dans les découvertes de molécules anticancéreuses issues de plantes

Dans l'Histoire des Sciences, de nombreuses découvertes portent la marque du hasard. Seulement ce hasard ne se présente pas toujours sous la même forme. Il peut se révéler comme une chance, un hasard au sens littéral, une erreur, ou un événement inattendu exploité par le chercheur (la « serendipity » ou sérendipité). Avant de pouvoir accéder à la découverte scientifique, il y a un long cheminement qui commence par l'acquisition de la connaissance, en passant par l'expérience, la démarche et le raisonnement. Une fois ces notions posées nous pourrions décrire les différents hasards qui peuvent intervenir dans la découverte scientifique, et nous arrêterons en particulier sur la sérendipité. Quelque soit le domaine où le terme apparaît, toutes les définitions la décrivent comme une façon précise de raisonner, proche du raisonnement par abduction, face à la rencontre imprévisible de deux événements indépendants. Elle reflète la capacité du chercheur à voir et à explorer ce qu'il ne cherchait pas préalablement ; à mettre à profit les multiples accidents qui parsèment toute recherche quitte à leur donner plus d'importance qu'à la recherche originelle. Cependant, la découverte inattendue ne peut être visible et exploitable qu'à un moment précis de l'histoire des sciences. Nous essaierons d'illustrer la place du hasard dans les découvertes à travers les exemples des alcaloïdes de la Pervenche et des taxanes de l'if, puis de tenter d'établir un profil type du chercheur-découvreur par l'étude comparative des parcours et des recherches de Pierre Potier et George R. Pettit.

A. De l'origine de la connaissance à la découverte scientifique

1. L'origine de la connaissance.

L'acte de connaissance procède d'abord d'un étonnement relatif au réel sensible, et du besoin de lui donner un sens. L'origine de toute connaissance semble donc être d'abord l'expérience par laquelle nous recueillons des données sensibles, des impressions que nous organisons en un ensemble de perceptions construites que nous pouvons traduire dans des comptes rendus d'expériences.

« Apercevoir une difficulté et s'étonner, c'est reconnaître sa propre ignorance ».⁸³

Dans l'ordre de la connaissance scientifique, l'objectif n'est pas ce qui est donné, mais ce qui est construit (en raisonnant, en calculant, en émettant des hypothèses et en les vérifiant expérimentalement). L'objet scientifique est ce dont on s'approche non pas en éliminant le sujet (dont l'activité est nécessaire à cette construction) mais en éliminant ce qui relève de la subjectivité.

La subjectivité devient alors tout ce qui n'est pas assimilable par la démarche scientifique : ce sont les opinions toutes faites, les expériences premières qui ne sont pas le fruit d'une construction déductive ; Gaston Bachelard (1884-1962) affirme que tout ce qui relève de la subjectivité constitue les obstacles épistémologiques aux progrès de la science.

⁸³ Aristote, *Métaphysique*, A, 2, 982 b10, Trad. J. Tricot, 1970, Paris : Vrin, p. 17.

« Quand il se présente à la culture scientifique, l'esprit n'est jamais jeune. Il est même très vieux, car il a l'âge de ses préjugés. Accéder à la science c'est spirituellement rajeunir, c'est accepter une mutation brusque qui doit contredire le passé. »⁸⁴

Il faut se défaire des préjugés, et des connaissances que nous n'aurions pas prouvées, afin de construire des lois et des théories.

Malgré ce nécessaire dépassement de l'expérience première pour la conception des lois, il faut les distinguer des théories, car les lois restent (pour certaines) empiriques. On remarque en effet qu'il existe trois types de concepts empiriques utilisés par la science : les concepts classificatoires situant un objet dans une classe déterminée (chaud, froid...) ; les concepts comparatifs exprimant la relation qu'un objet entretient avec un autre (plus chaud, moins froid), les concepts quantitatifs qui se définissent chacun, sur la base d'une paire de concepts comparatifs par des mesures (le concept de température est un concept quantitatif qui n'a de sens que relativement à la paire de concepts comparatifs plus chaud et plus froid, et renvoie à une procédure permettant d'attribuer un nombre à la valeur mesurée dans le corps).

Les concepts comparatifs sont utiles lorsque, dans un domaine scientifique, on n'est pas encore en mesure d'introduire des concepts quantitatifs. Cependant ce n'est que dans l'usage des concepts quantitatifs que la science peut produire des lois formulées en termes de relations numériques. Ce n'est que dans la mesure où les aspects de la réalité empirique sont traduits dans le langage quantitatif qu'on peut établir des relations numériques entre eux.

Dés lors, on comprend mieux la différence qu'il peut y avoir entre une loi et une théorie, même si dans les deux cas on assiste à un dépassement de l'expérience première. Une loi est un énoncé affirmant la relation entre différents phénomènes empiriques ou entre différents aspects d'un phénomène empirique (le fait que ces aspects soient définis par des concepts quantitatifs ne change rien à leur nature empirique : ils se rapportent à des aspects de l'expérience première et se définissent par des procédures effectuelles en elle). Tandis qu'une théorie, non seulement dépasse l'expérience mais rompt avec elle par son contenu. Une théorie interprète les phénomènes qui constituent les différents aspects en relation dans la loi comme la manifestation de processus ou d'entités qui nous sont cachés, comme à l'arrière plan. Et l'on fait ensuite la supposition que ces processus sont régis par des lois théoriques ou par des principes théoriques, grâce auxquels la théorie explique alors les relations uniformes antérieurement découvertes.

Les lois et les théories des sciences de la nature ne sont pas données dans les phénomènes empiriques qu'elles prétendent expliquer, de plus leur contenu porte sur la totalité des phénomènes passés, présents, et à venir ; tandis que l'expérience première, parce qu'elle est limitée à un contenu plus étroit par les capacités humaines, ne saurait atteindre une telle universalité.

La conséquence essentielle de cette double remarque est que les lois et théories ne peuvent être posées que comme des hypothèses et reçues dans le corpus scientifique que selon une probabilité qui n'atteint jamais la certitude.

Pour expliquer un phénomène, toutes les suppositions sont théoriquement possibles, cependant, la science n'examine que certaines d'entre elles, rejetant *a priori* les autres pour absence de sens.

⁸⁴ Bachelard G., *La Formation de l'Esprit Scientifique*, 1973, Paris : Vrin, p. 14

2. Science et hypothèses

La science cherche les lois empiriques et les principes théoriques qui régissent les phénomènes. La confirmation ou l'infirmité de ces lois et théories se fait par l'examen d'hypothèses explicatives qui sont reçues par la science. Parmi les hypothèses, celles qui ne possèdent pas la forme de loi ou de théorie ne pourront jamais être admises en tant que telles. Autrement dit, une hypothèse a un sens et sera donc examinée si elle a la forme générale d'une loi ou d'une théorie.

Une hypothèse portant sur une loi n'a donc de sens que si elle comporte un certain nombre d'implications vérifiables dans l'expérience (que nous puissions ou non techniquement les vérifier au moment où nous énonçons cette loi).

Ce même principe est valable de la même façon pour les théories, à la différence que les implications vérifiables de ces dernières ne sont pas des phénomènes empiriques mais des lois ; soit celles déjà connues, soit d'autres que l'on peut dériver d'elles.

En plus de l'expérience première où sont recueillies des impressions et enregistrées des données, il faut concevoir l'expérience comme un moyen d'investigation et de vérification : c'est la méthode expérimentale qui implique souvent les interventions dans le cours de la nature, désignées sous le nom d'expérimentations.

Si une hypothèse n'est jamais prouvée de manière absolument certaine, on doit toutefois lui accorder une plus ou moins grande probabilité.

En l'absence de faits défavorables à une hypothèse, sa confirmation sera considérée comme croissant avec le nombre des résultats favorables qu'on obtient quand on la soumet à des tests ; néanmoins l'accroissement de la confirmation par un nouveau cas favorable devient en général plus faible à mesure que le nombre de cas favorables précédemment établis grandit.

Cette dernière remarque doit être nuancée car si tous les cas antérieurs ont été obtenus par des tests du même type, mais que la nouvelle découverte est le résultat d'une espèce différente de tests, la confirmation de l'hypothèse est notablement accrue : celle-ci dépend donc non seulement du nombre de cas favorables que l'on a réunis, mais aussi de leur diversité.

On rend un test plus rigoureux et on donne à son résultat plus de poids en augmentant la précision des procédures d'observation et les mesures auxquelles elles donnent lieu.

Une hypothèse est destinée à expliquer certains phénomènes, et elle est construite de manière à ce que ces derniers en soient la conséquence logique directe ; mais elle peut se trouver confirmée et considérablement renforcée par des éléments nouveaux, des implications vérifiables nouvelles.

Une hypothèse a sa probabilité accrue lorsqu'elle se trouve impliquée par une autre hypothèse ou par une théorie plus englobante alors reçue dans le corpus scientifique. Un dernier caractère accentue l'acceptabilité d'une hypothèse : sa simplicité par rapport à celle des autres hypothèses qui permettraient de rendre compte des mêmes phénomènes.

Pour résumer on peut dire qu'une hypothèse voit sa probabilité accrue par la quantité, la diversité, et la précision des faits qui la corroborent, par les confirmations venant d'implications nouvelles qu'elle peut avoir, par les justifications théoriques qu'elle peut invoquer, et enfin par sa simplicité. La crédibilité d'une hypothèse, sa valeur de vérité est donc relative à un ensemble de connaissances données.

Karl Popper (1902-1994) substitue à cette idée de vérification la « testabilité » qui constitue, selon lui, la marque de la scientificité des énoncés comme des théories. L'attitude scientifique est ainsi l'attitude critique qui ne cherche pas des vérifications mais des tests qui peuvent réfuter la théorie, sans jamais parvenir à l'établir définitivement.

L'une des conséquences de l'adoption d'un tel « critère de démarcation » est le statut à jamais hypothétique des théories scientifiques. Une hypothèse qui résiste aux épreuves n'est jamais « confirmée » de manière concluante. Elle « survit », elle est corroborée, dans la mesure même où elle est réfutable.

« La science n'est pas un système d'énoncés certains ou bien établis, non plus qu'un système progressant régulièrement vers un état final. Notre science n'est pas une connaissance (*épistémê*) : elle ne peut jamais prétendre avoir atteint la vérité ni même l'un de ses substituts, telle la probabilité.

Pourtant, la science a plus qu'une valeur au titre de simple survie biologique. Elle est plus qu'un instrument utile. Bien qu'elle ne puisse atteindre ni la vérité, ni la probabilité, son effort pour atteindre la connaissance, sa quête de la vérité, sont encore les motifs les plus puissants de découverte scientifique.»⁸⁵

3. De la méthode à la découverte scientifique

Mais avant de discuter de la découverte scientifique nous devons définir ce qu'est la méthode scientifique.

Deux visions divergent sur le concept de méthode scientifique. Tout d'abord, certains estiment que la méthode englobe la démarche expérimentale, l'expérience et l'interprétation des résultats. Une autre vision est que la méthode scientifique peut être assimilée à la démarche comme moyen, protocole qui permet de mettre au point une expérience à partir d'une hypothèse de départ. Le choix est fait ici de retenir la dernière proposition, considérant que l'étymologie grecque du mot nous aide à trancher ($\mu\acute{\epsilon}\theta\omicron\delta\omicron\varsigma$ = méthode, qui se décompose en $\mu\acute{\epsilon}\theta\alpha$ = entre et $\omicron\delta\omicron\varsigma$ = chemin, c'est le chemin entre l'hypothèse et l'expérience). La méthode est donc le chemin tracé par le chercheur pour aller de l'hypothèse à l'expérience, une équivalence de la démarche seule, c'est-à-dire le choix du chercheur du chemin à prendre pour confirmer ou infirmer son hypothèse de départ.

Il existe une multitude de protocoles en fonction de la discipline scientifique dans laquelle s'inscrit l'hypothèse de départ. Arriver à l'expérience nécessite donc une réflexion sur la manière de réaliser celle-ci : c'est la méthode scientifique. Le protocole est pensé en fonction de l'hypothèse de départ posée par le chercheur. Celui-ci est donc à l'origine de la méthode mais pas nécessairement de l'hypothèse qu'il cherche à résoudre. L'hypothèse de départ peut être posée par la communauté scientifique, ou être posée à la suite d'observations par un chercheur qui propose de résoudre le pourquoi et le comment de cette observation.

Après la formulation de l'hypothèse et la création de la démarche expérimentale, le chercheur réalise l'expérience selon le protocole imaginé et obtient ses résultats. L'expérience suit donc le processus enclenché par la formulation de l'hypothèse et la mise en place de la méthode. L'expérience correspond à l'évènement produit par le respect du protocole expérimental et qui aboutit à l'obtention des résultats, ou observation des effets mesurables, et précède l'interprétation en vue de résoudre le problème de départ lié à l'hypothèse.

⁸⁵ Popper K. *La logique de la découverte scientifique*, trad. Payot (1989), La nature de la science : conjectures et réfutations, p. 284-7.

La découverte scientifique est la validation par la communauté scientifique de cette interprétation des résultats d'une recherche, qu'ils soient issus d'une démarche logique, d'une erreur, d'une intuition, ou du hasard, amenant une nouveauté par rapport aux recherches existantes, même si on découvre quelque chose qui existait déjà, dans le sens où la découverte n'est pas une création mais une observation nouvelle d'un phénomène jamais encore observé. C'est une observation et une interprétation vraie d'un fait nouveau (phénomène ou résultat issu d'une expérience).

On pourrait différencier quatre types de découvertes :

- celles issues d'une démarche bien définie et appliquée par le suivi d'un protocole où l'expérience produit un résultat attendu mais jamais encore observé, par exemple la découverte d'une molécule active inédite dans un extrait ayant montré une activité,

- celles issues d'une erreur dans le processus d'expérimentation où le chercheur a un rôle fondamental, par exemple la découverte d'une molécule inattendue à la suite de l'utilisation d'un réactif différent de celui prévu dans le protocole et l'étude du mécanisme de réaction par le chercheur pour prouver la reproductibilité de l'expérience et l'innovation dans la réaction (dans le cas où la réaction est inédite).

- celles issues du hasard où un événement extérieur fortuit agit sur l'expérience qui produit alors un résultat inattendu mais bien exploité par le chercheur, comme la construction d'une route à Gif-sur-Yvette qui a permis à Pierre Potier et son équipe d'étudier plus en détail les ifs abattus. Cet événement fortuit a modifié l'objet d'étude initial de l'équipe mais lui a permis de découvrir plusieurs éléments fondamentaux pour la mise au point de la synthèse du Taxol et la découverte du Taxotère®.

- et celles issues d'une intuition où l'expérimentateur a un éclair de génie pour formuler une hypothèse ou un protocole afin d'observer un résultat inédit. Dans ce cas, il est plus souvent question de découverte en mathématiques. En effet, de nombreux mathématiciens ont expliqués leurs découvertes de théorèmes ou équations par l'apparition soudaine d'une idée éclairante sur un problème qui occupaient leurs pensées.

Ces quatre types de découvertes montrent bien le rôle essentiel du chercheur, sans la réflexion du chercheur il ne peut y avoir de découverte, qu'il y ait intervention du hasard ou pas.

Parfois, la découverte est rendue possible grâce à une combinaison d'évènements qui impliquent à la fois l'erreur, le hasard et l'intuition. Il faut aussi bien différencier la découverte de l'invention et de l'innovation. Ici, nous définirons la découverte comme préexistante à l'observation (se rapprochant d'un processus naturel), l'invention comme totalement nouvelle, n'existant pas préalablement à l'expérience, et s'appliquerait donc plutôt à la fabrication d'objets, et l'innovation comme l'amélioration des techniques existantes mais par un procédé inédit. Ces trois termes peuvent être confondus, et l'utilisation de découverte est souvent faite pour englober ces termes. La découverte peut être la simple observation d'un phénomène nouveau, ici on parlera plutôt de découverte pour un élément nouveau (une molécule par exemple) trouvé grâce à une méthode expérimentale définie lors de laquelle le hasard, une intuition, ou une erreur a pu se glisser. Toutefois, la découverte n'est possible que si le chercheur interprète bien le résultat inédit de l'expérience. Sans une bonne interprétation et une justification correcte, la communauté scientifique ne peut valider la découverte.

4. Les multiples voies de la découverte

Il existe cependant un problème concernant la reconstitution de la découverte. En effet, l'histoire de la découverte est souvent écrite *a posteriori*, et la tendance est d'éliminer certains aspects négatifs ou d'embellir l'histoire afin d'en tirer plus de gloire lorsqu'il s'agit du chercheur impliqué dans la découverte. Lorsqu'une personne extérieure à la découverte se charge de raconter son histoire elle doit se munir d'un maximum d'éléments personnels et des cahiers de laboratoire de la personne étudiée afin d'avoir le plus d'informations sur les événements qui définissent les différentes étapes menant à la découverte.

Les découvertes scientifiques récentes, depuis les années 1950, ne sont jamais réalisées par un seul chercheur, même si le point de départ de la découverte peut provenir de l'erreur ou l'intuition d'une seule personne. C'est la plupart du temps le travail d'une équipe de recherche. Cependant en sciences, on attribue souvent la découverte au directeur de l'équipe, à celui qui a suivi et pensé la démarche expérimentale, qui a proposé l'idée et l'hypothèse initiale, et aussi, interprété les résultats qui ont permis la découverte. Depuis la création des organismes de recherche, comme le CNRS créé le 19 Octobre 1939, les chercheurs se sont réunis en équipes, dont beaucoup travaillent sur des thématiques identiques, imposées par les financements disponibles. Cela augmente la probabilité des découvertes multiples ou simultanées, c'est-à-dire de trouver un résultat inédit identique par des méthodes parfois différentes et la paternité de la découverte s'en trouve plus complexe à établir. Cependant, ces équipes travaillent souvent en collaboration, de ce fait le caractère indépendant de la découverte multiple n'est pas toujours respecté. Cette notion de multiplicité de la découverte est l'objet de débat en épistémologie, mais finalement, peu importe la manière de découvrir (méthode, intuition, erreur, hasard), le caractère multiple ou singulier de la découverte, au final, la reconnaissance pour une découverte appartient à celui qui réussit à convaincre la communauté scientifique, en général par la publication.

Mais c'est le rôle de l'historien des sciences de reconstruire le processus de découverte de la manière la plus exacte possible, en analysant le contexte contemporain de la découverte et en laissant de côté ses connaissances des événements ultérieurs à cette découverte ; en restant le plus objectif possible, sans oublier de mentionner la part de hasard, sous toutes ses formes, qui a pu jouer un rôle dans le processus menant à la découverte.

Le hasard peut se définir comme un effet ou phénomène non intentionnel, aléatoire, soudain, sans raison préalable ; et sous cette définition se regroupent quatre notions que nous avons évoquées précédemment. Le hasard en tant qu'évènement extérieur fortuit ayant un impact sur les résultats d'expérience, l'erreur dans la manipulation provoquant un résultat inattendu, l'intuition ou l'éclair de génie permettant la formulation d'une hypothèse nouvelle et d'interpréter les résultats inédits d'une expérience, et la sérendipité en tant que combinaison du hasard et de la sagacité de l'expérimentateur, c'est-à-dire sa capacité à bien interpréter l'inattendu. Chacune de ces notions s'appuie sur des éléments différents. Le hasard et l'erreur sont des événements qui influencent les résultats, alors que l'intuition et la sérendipité sont le fruit de l'imagination et de la réflexion du chercheur associé à l'une ou l'autre des deux premières notions.

De manière globale on pourrait définir le hasard en tant qu'action involontaire, imprédictible. C'est le résultat imprévisible provoqué par la combinaison de deux événements ayant une prévisibilité propre en dehors de leur rencontre. Chaque

évènement peut se dérouler de manière normale et indépendante mais leur réunion provoque une conséquence inattendue. La notion de hasard est depuis longtemps utilisée. Le mot français hasard trouve son origine au Moyen-Orient, apparemment autour du XII^{ème} siècle, en référence aux jeux de dés. Son étymologie nous révèle qu'il dérive de l'expression arabe *az zahr* qui signifie jeu de dés. Ce sens propre, dominant en ancien français, a cédé la place au sens plus général et populaire risque, chance, fortune, déjà courant au Moyen-âge, et qui est passé ensuite aux langues voisines⁸⁶. Jusqu'au XIX^{ème} siècle, on emploie le mot hasard en rapport avec des activités ludiques diverses, pour désigner l'incertitude des témoignages dans le cadre de la justice et, ensuite, dans les études de statistiques utilisées surtout par les sociétés d'assurance. Le hasard peut aider à corréliser deux évènements, mais quelque chose d'autre est nécessaire pour tirer avantage de l'accident. Il semble y avoir en effet un autre élément qui permet d'accéder à la découverte et qui doit venir du chercheur, cela peut être « l'esprit préparé » ou l'intuition voire les deux.

Le hasard et l'erreur permettent d'obtenir un résultat inattendu et c'est le chercheur qui doit ensuite réfléchir afin d'interpréter et comprendre ce nouveau résultat. En pratique une découverte, invention, création est toujours la combinaison d'un élément étonnant et d'une vérification pertinente. Si le résultat ne correspond pas à l'objet recherché on parle de sérendipité. Il faut préciser que, pour reconnaître la sérendipité, il est nécessaire de retracer le parcours jusqu'à la découverte. On doit donc reconstruire l'histoire de la découverte pour déceler les caractéristiques de la sérendipité : le hasard ou l'erreur puis la sagacité ou « l'esprit préparé » du chercheur pour arriver à expliquer le résultat inattendu qui n'est pas la recherche de départ. Cette aptitude à œuvrer avec l'inattendu est fondamentale, elle est à l'origine de découvertes majeures. En science, un tel processus peut conduire le chercheur à réorganiser ses façons de voir ou de penser, à construire de nouvelles connaissances. Dans les sciences expérimentales, comme la chimie, les exemples de sérendipité sont nombreux. Dans ces disciplines, il est plus facile de voir et de tester si on a découvert, inventé ou créé quelque chose que l'on ne cherchait pas au départ puisque l'on peut expérimenter. Notons qu'une découverte ou une invention peut être faite par hasard ; on ne parle pas de sérendipité lorsque l'on trouve ce que l'on cherchait. Il faut donc bien distinguer la sérendipité, dans laquelle l'expérimentateur n'a aucune intention de trouver ce qu'il va découvrir, de la pseudo-sérendipité, que nous appellerons découverte par hasard, par laquelle un inventeur invente ce qu'il cherchait par un moyen imprévu (un hasard ou une erreur). D'où la nécessité de différencier la sérendipité, qui garde sa part de hasard par rapport à l'objet de recherche, et la pseudo-sérendipité, qui donne le résultat recherché à partir d'une démarche volontaire et organisée mais où l'imprévu est intervenu. Toutefois, même si le hasard est un élément essentiel de la sérendipité, il ne fait pas tout, c'est simplement l'élément déclencheur, ensuite il faut une réflexion correcte qui aboutit à la découverte.

Le terme *serendipity* a été employé pour la première fois par Horace Walpole (1717-1797), le 28 janvier 1754, dans une lettre à son ami Sir Horace Mann (1706-1786), chargé d'affaires à la cours des Grands Ducs de Toscane à Florence, pour désigner « des découvertes, par accidents et sagacité, des choses [que l'on] ne cherchait pas »⁸⁷. Il s'était inspiré du titre d'un conte d'origine persane intitulé *Voyages*

⁸⁶ Bloch O, von Wartburg W. *Dictionnaire étymologique de la langue française* 2008, PUF, 680 p.

⁸⁷ Walpole H. Letter to Sir Horace Mann, 28 January 1754, in *Walpole's Correspondence*, 20, 407–11.

et aventures des trois princes de Serendip.⁸⁸ Ce n'est qu'en 1833 que le mot *serendipity* fut imprimé pour la première fois. C'est à ce moment que la lettre citée ci-dessus fut éditée avec une partie de la correspondance d'Horace Walpole. Plus d'un siècle après, Walter Cannon (1871-1945), professeur de physiologie à la Harvard Medical School, l'importe dans les sciences exactes avec le chapitre « Gains from Serendipity » de son livre *The Way of an Investigator*, en 1945. Le sociologue des sciences américain Robert K. Merton (1910-2003) donne une définition détaillée de la sérendipité, reprise en français par Henri Piéron (1881-1964).

« Le phénomène de sérendipité concerne l'expérience assez générale de l'observation d'une donnée non-anticipée, anormale et stratégique qui devient l'occasion du développement d'une nouvelle théorie, ou l'extension d'une théorie existante. Chacun des éléments de ce phénomène peut être décrit facilement. D'abord la donnée est non-anticipée. La recherche orientée vers le test d'une hypothèse fournit un produit à côté par hasard, une observation inattendue qui concerne des théories qui n'étaient pas prises en compte au commencement de la recherche. Deuxième point, l'observation est anormale, surprenante et incompatible avec les théories courantes, ou avec d'autres faits constatés. Dans les deux cas, l'incompatibilité éveille la curiosité ; cela incite l'investigateur à rechercher la donnée pour la mettre dans un cadre plus large de connaissance. [...] Troisièmement, observant que le fait inattendu doit être stratégique, c'est-à-dire qu'il doit permettre des implications qui concernent une théorie généralisée, nous parlons naturellement plus de ce que l'observateur fait avec la donnée que sur la donnée même. Parce que cela demande clairement un observateur sensibilisé à la théorie, pour lui permettre de détecter le général dans le particulier. »⁸⁹

Le terme de sérendipité n'est entré qu'en 2012 dans les dictionnaires de langue française, notamment dans le Petit Larousse illustré qui définit la sérendipité comme la « capacité, art de faire une découverte, scientifique notamment, par hasard ; la découverte ainsi faite » et le Petit Robert qui définit la sérendipité comme la « capacité à faire par hasard, lors d'une recherche, une découverte inattendue, et à en saisir la portée ». En 2013, plusieurs chercheurs du CNRS se penchent sur la sérendipité et la définissent comme « l'art de découvrir, créer ou inventer en prêtant attention à un fait inattendu et en l'interprétant » et comme la « capacité de découvrir, d'inventer, de créer ou d'imaginer quelque chose de nouveau sans l'avoir cherché, à l'occasion d'une observation surprenante qui a été expliquée correctement ». Il est à noter qu'aucun adjectif ne correspond au nom sérendipité. Certains utilisent sérendipiteux, d'autres sérendipitant, ou encore sérendipien. L'apparition récente de cette notion en français n'a pas encore permis de valider l'une ou l'autre de ces propositions. Nous préférons l'utilisation de sérendipien, proposé par Sylvie Catellin spécialiste de la notion de sérendipité et chercheur au CNRS, même si nous éviterons au maximum son emploi. Toutes ces définitions nous permettent de dégager un consensus sur la sérendipité.

La sérendipité se manifeste parce qu'il y a un être humain doté de certaines qualités, dont la sagacité, le flair, la vigilance et la perspicacité, qui agit. Il reconnaît les anomalies, les différences, les inconsistances et les exceptions qui n'obéissent à aucune règle ou loi standard. Les qualités requises pour tirer profit de la sérendipité peuvent être la curiosité, l'observation, la créativité, la persévérance, mais surtout

⁸⁸ Khusrau A, Les pérégrinations des trois fils du roi de Serendip, *Hasht Bihist* (Les huit Paradis), 1302.

⁸⁹ Piéron H. *Vocabulaire de la psychologie*, PUF, 1951, 4^{ème} éd. : 1968. L'article *Sérendipité* est écrit par Robert Pagès et Gustave Durup.

l'intuition. Il faut être capable de sortir des sentiers battus. La réaction et l'opiniâtreté de l'observateur face à l'imprévu sont très importantes. En effet, il ne s'agit pas de seulement proposer une accumulation d'hypothèses mais aussi de s'obstiner à confirmer la découverte. La sérendipité rend compte d'une série de qualités d'un bon chercheur. On ne peut pas parler de méthode mais plutôt d'une attitude favorable à adopter qui peut s'avérer payante face à l'inattendu. Il faut préparer l'esprit à la flexibilité des démarches scientifiques, comprendre et garder l'esprit ouvert à l'inconnu.

En fait, la sérendipité procède en quatre temps qui s'étalent sur une durée très longue et qui dépend essentiellement de l'expérimentateur. En effet, dans un premier temps, on prendra en compte la formation du chercheur, c'est-à-dire le temps qu'il lui a fallu pour remplir son esprit de toutes les connaissances et informations qui font sa culture scientifique et générale. Ensuite, dans un deuxième temps, le chercheur ayant accumulé un certain nombre de connaissances et réalisant ou vivant de nombreuses expériences peut établir des connexions entre toutes ses connaissances et informations afin de préparer son esprit à toutes les éventualités liées à ces données. C'est dans un troisième temps que le hasard intervient, lorsque l'expérimentateur a les connaissances suffisantes, et surtout les connexions entre elles, pour exploiter un événement qui va venir modifier ses résultats et provoquer une découverte inattendue. La sérendipité s'applique alors dans un quatrième temps, si le chercheur arrive à exploiter cette nouveauté et surtout si le résultat obtenu ne correspond pas à l'objet recherché au départ par l'expérimentateur. L'intuition peut se révéler lors de la sérendipité par un appariement soudain des connaissances du chercheur qui permet d'accéder à une connaissance nouvelle. Il n'y a pas nécessairement d'élément fortuit intervenant, c'est une action de la pensée. On l'associe au hasard dans le sens où l'intuition n'est pas un acte volontaire. Elle s'apparente à un instant de grâce pendant lequel le chercheur se trouve face à la solution de son problème. Le plus souvent l'intuition apparaît lorsque le scientifique est confronté à un obstacle dans la résolution d'une hypothèse ou la compréhension d'un résultat inattendu. On peut dire que l'intuition se manifeste lorsque l'on en a besoin. Elle peut donc intervenir dans la sérendipité lorsqu'après l'intervention du hasard, le chercheur essaie de comprendre pourquoi il obtient ce résultat inattendu et tente de l'exploiter pour établir une nouvelle hypothèse.

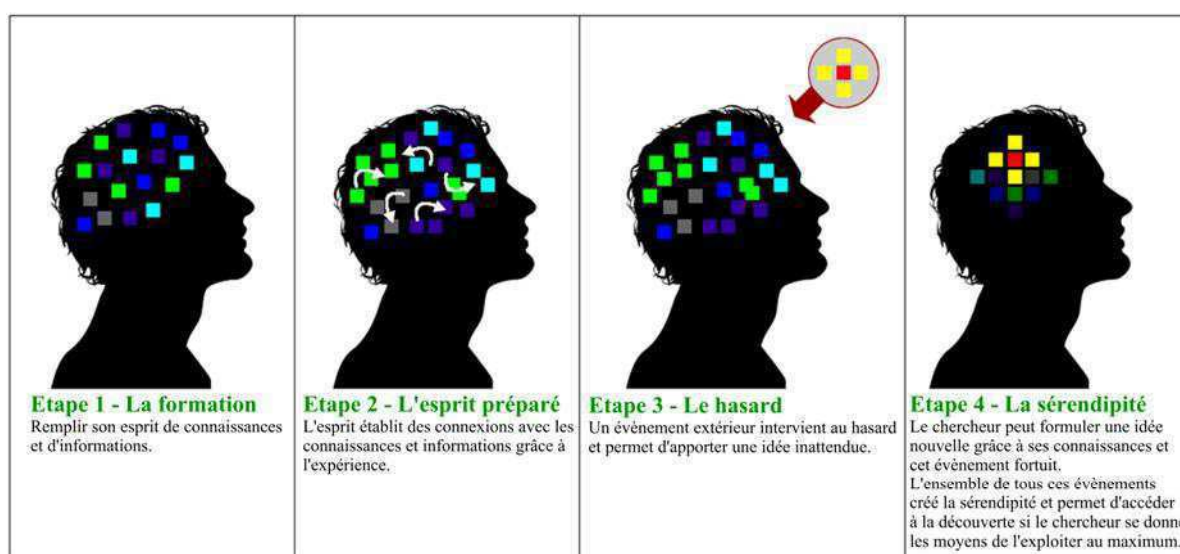


Figure 26. Les différentes étapes de la sérendipité⁹⁰.

⁹⁰ D'après C. Frey, Up your impact, 2012.

Cependant, dans son approche récente et, particulièrement, dans les laboratoires, la notion de hasard a pratiquement disparu dans l'attribution des caractéristiques de la sérendipité, remplacée par la sérendipité expérimentale ou procédure d'essais et erreurs. C'est l'ouverture de ces savants à l'expérience, à la nouveauté, aux idées originales, différentes et inhabituelles qui leur a apporté le succès. La définition des paramètres des expériences et le contrôle systématique des protocoles diminuent très fortement la possibilité d'intervention du hasard et laisse un peu d'espace à l'erreur de manipulation ou aux nombreuses tentatives dans l'expérience. En revanche, il reste toujours de la place pour le hasard dans la vie quotidienne du chercheur, et, par des rencontres ou événements fortuits, ainsi peut-être influencer son esprit vers la solution à ces hypothèses de recherche.

Démarche scientifique

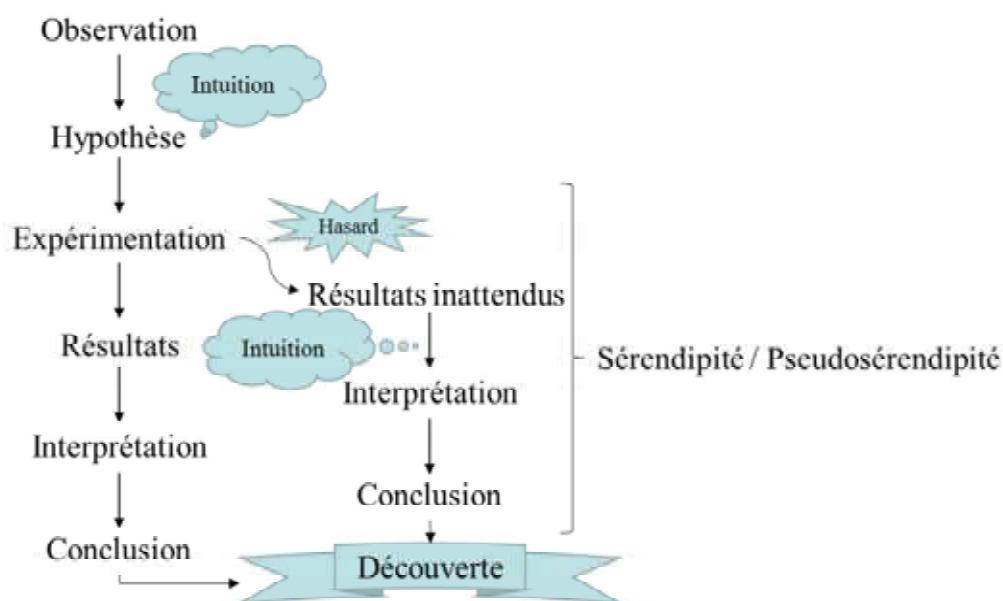


Figure 27. Schéma récapitulatif des chemins menant à la découverte.

Certains chercheurs en sciences humaines font une différence entre les découvertes sérendipiennes (dont l'objet final découvert est différent de l'objet initial recherché) et les découvertes pseudo-sérendipiennes dont l'objet final découvert est l'objet initial recherché mais par des moyens différents faisant intervenir le hasard et /ou l'intuition dans le protocole initialement établi.

B. Un premier exemple : Catharanthus roseus & la découverte des Vinca-alcaloïdes

1. La Pervenche de Madagascar



Figure 28. Photo d'une pervenche de Madagascar, et d'un timbre français édité en 2000⁹¹.

La pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*, est une plante herbacée pérenne originaire de Madagascar appartenant à la famille des Apocynacées.

« Repérée par Etienne de Flacourt, gouverneur des comptoirs français de Fort Dauphin à Madagascar, la pervenche de Madagascar démarre son périple autour du monde en 1645. Des graines de *Catharanthus roseus* sont expédiées au jardin du roi de France et dans diverses collections en Europe. Disséminée dans le paysage des colonies françaises, anglaises et hollandaises, la fleur malgache s'acclimata extrêmement bien. Ses feuilles broyées et préparées en décoction soignent les piqûres de guêpe en Inde, les dartres et ulcères à Madagascar. Et son emploi en tant que coupe-faim et antidiabétique se répand parmi les populations. Pendant la pénurie de la Seconde guerre mondiale, elle est employée comme substitut de l'insuline dans les Iles Philippines. »⁹²

C'est une plante particulièrement résistante qui s'accommode de terrains pauvres, sablonneux, très ensoleillés, mais un grand froid la rend annuelle. Elle est largement cultivée et naturalisée dans les régions tropicales et subtropicales⁹³. Son ancien nom, *Vinca rosea*, nous rappelle qu'elle est proche des autres pervenches, *Vinca major* et *Vinca minor*. Elle peut mesurer jusqu'à 1 mètre de hauteur. Ses feuilles sont ovales à oblongues, de 2,5 à 9 cm de long et de 1 à 3,5 cm de large. De couleur vert brillant, glabres, avec une nervure médiane pâle et un court pétiole de 1 à 2 cm de long, elles sont disposées en paire opposée. Les fleurs sont de couleur blanche à rose foncé avec un centre rouge sombre, avec un tube de base de 2,5 à 3 cm de long et une corolle de 2 à 5 cm de diamètre, avec cinq lobes en forme de pétales. Le fruit est une paire de follicules de 2 à 4 cm de long et de 3 mm de large⁹⁴.

⁹¹ D'après Da Silva PP, Meijer L. Recherche de substances à activité thérapeutique : Pierre Potier (1934-2006). *Med Sci.* 2012 ; 28(5):534-42.

⁹² Potier P, Chast F. *Le magasin du Bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux.* Paris : JC Lattès, 2001 : 286 p.

⁹³ Phytomania.com/pervenche.htm

⁹⁴ Fournet J., *Flore illustrée des phanérogames de Guadeloupe et de Martinique,* Gondwana éditions, Cirad, 2002.

2. Découverte de la Vincristine et de la Vinblastine (1958-1969)

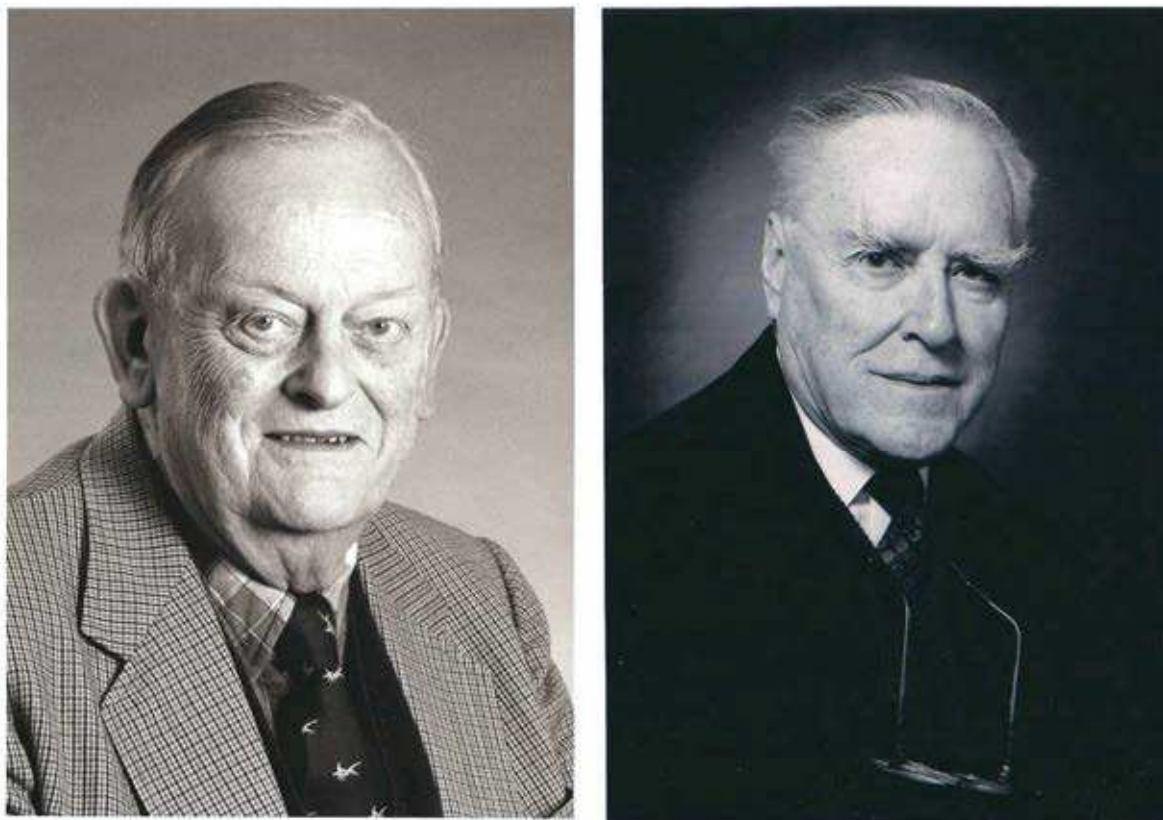


Figure 29. Photographie de Robert Laing Noble et Charles Thomas Beer⁹⁵.

Robert Laing Noble est né à Toronto en 1910. Son père est médecin et son frère, Clark, est étudiant en médecine dans l'équipe de JJR Macleod en collaboration avec F. Banting. Il n'a qu'une dizaine d'années lorsque son aîné participe à la découverte de l'insuline. Seulement, le prix Nobel est attribué à F. Banting et JJR Macleod qui, suite à des divergences dans leurs équipes, le partagent avec C. Best, étudiant de F. Banting, et JB Collip, biochimiste ayant participé également. Cependant Clark Noble n'est pas inclut dans l'attribution du prix malgré son implication, et cet échec restera gravé dans la mémoire de la famille Noble. Entouré de tous ces scientifiques, Robert L. Noble embrasse tout naturellement une carrière en médecine. Il devient le protégé de JJR Macleod, ami de son père et de son frère. Il part étudier à Aberdeen, en Ecosse, de 1929 à 1932, et revient à l'université de Toronto pour compléter son Master Degree en 1934.

Robert L. Noble souhaite poursuivre sa carrière en cancérologie mais JJR Macleod le persuade de continuer en endocrinologie⁹⁶. Il part alors à Londres pour effectuer son doctorat dirigé par Sir Charles Dodds, en association avec le Courtauld Institute of

⁹⁵ Photographies et documents (CV, coupures de presse...) envoyées par Bruchovsky N et Gout PW, Département d'endocrinologie cancéreuse, BC Cancer Research Centre, Canada, en 1998 à la suite d'une demande de Meijer L et intégrées dans les archives privées de l'association Jardin de Plantes Anticancéreuses en 2009. Référencé ultérieurement par : Bruchovsky N, Gout PW, archives JPAC.

⁹⁶ Duffin J. Poisoning the spindle: serendipity and discovery of the anti-tumor properties of the Vinca-alkaloids. *CBMH/BCMh* 2000 ; 17 : 155-92.

Biochemistry. Il obtient son diplôme en 1937 et revient au Canada, dans le département d'endocrinologie de l'université McGill avec JB Collip. Pendant la Seconde Guerre Mondiale, Robert L. Noble et JB Collip étudient le mal des transports et cherchent un moyen de le réduire. Pour leurs expérimentations sur les animaux ils mettent au point un système recréant les conditions de ce trauma. En 1947, JB Collip accepte un poste à l'université de Western Ontario et entraîne avec lui Robert L. Noble en tant que professeur en recherche médicale et directeur associé de son nouveau laboratoire (Collip Medical Research Laboratory). Les recherches sur la pervenche de Madagascar débutent en 1952 lorsque son frère lui envoie 25 feuilles de cette plante afin d'en étudier le potentiel antidiabétique. Ce n'est qu'en 1954 lorsque Charles T. Beer rejoint son équipe que la situation évolue et permet la découverte de la vinblastine en 1958. En 1960 il est nommé directeur du Cancer Research Center de l'université de Colombie britannique. Il devient professeur émérite après sa retraite en 1975 et continue ses recherches au département d'endocrinologie cancéreuse de la BC Cancer Agency jusqu'à sa mort en 1990.⁹⁷

Charles Thomas Beer est né le 18 Novembre 1915 dans un petit village du Dorset appelé Leigh, en Angleterre. Le premier contact de Charles T. Beer avec la science se fait lorsque son oncle lui laisse en héritage un microscope et quelques diapositives de coupes histologiques. Dès le plus jeune âge, il est envoyé à l'école de grammaire pour garçon de Sherborne. De temps en temps après l'école, il travaille pour une entreprise d'agents chimiques, en particulier la cordite. Pendant la Seconde Guerre Mondiale il sert son pays en tant que civil avec le grade d'officier en expérimentation, travaillant sur des fusées au British Projectile Development Establishment à Aberporth, au pays de Galles. A la fin de la guerre, Charles T. Beer obtient une bourse du Royal Institute of Chemistry et débute son doctorat en chimie organique à Oxford au Dyson Perrins Laboratory.

Son directeur de thèse est le Professeur Sir Robert Robinson, prix Nobel et président de la Royal Society, un chimiste organicien de grande renommée. Il obtient son doctorat en 1948 et part pour Londres au Courtauld Institute of Biochemistry où il étudie les effets des composés antifoliques. En 1951, il accepte une bourse du Sloan-Kettering Institute for Cancer Research à New York. Puis en 1954, dans le cadre d'un programme d'échange (British Empire Cancer Campaign Exchange Fellow to Canada), il se rend à l'université de Western Ontario au Collip Medical Research Laboratory. C'est à ce moment là qu'il rencontre Robert L. Noble (1910-1990), alors directeur du laboratoire⁹⁸. Ensemble, ils travaillent sur les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar et découvrent la vinblastine.

En 1960, Robert L. Noble est nommé directeur d'un tout nouveau centre de recherche sur le cancer à l'université de Colombie britannique. Charles T. Beer le suit en tant que professeur associé. Il y reste, même après sa retraite en 1981, en tant que professeur émérite, et jusqu'en 1992 malgré quelques problèmes de vision.

En 1997, il est nommé avec Robert L. Noble (à titre posthume) au Canadian Medical Hall of Fame, et en 2003 il est nommé à l'Ordre du Canada. A l'automne 2009, Charles T. Beer s'installe dans un centre pour sénior (Sunrise Senior Living Centre) où il meurt le 15 Juin 2010. Il ne s'est jamais marié et n'a pas eu d'enfant, il a dédié sa vie à la science⁹⁹.

⁹⁷ Bruchovsky N, Gout PW, archives JPAC.

⁹⁸ Bruchovsky N, Gout PW, archives JPAC.

⁹⁹ Holtz P. His cancer breakthrough started with periwinkle, 12 test tubes, a rack and a spatula. *Special to The Globe and Mail* July 12, 2010.

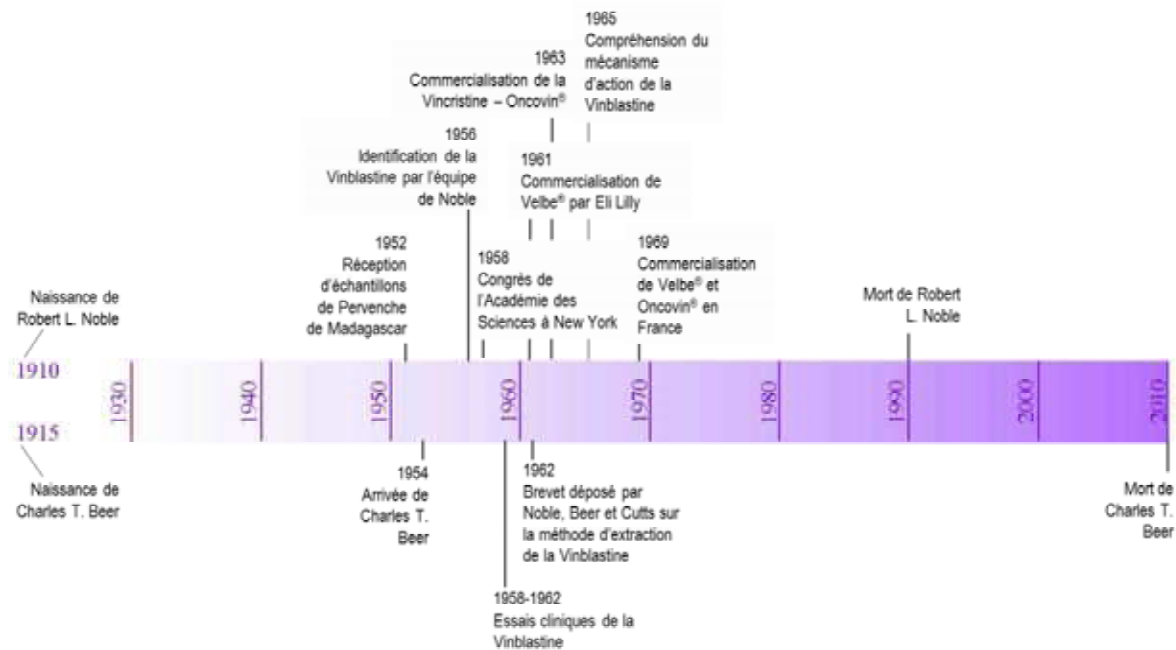


Figure 30. Chronologie des événements liés à la découverte des vinca-alcaloïdes.

L'histoire de la vinblastine commence en 1952, lorsque le frère de Robert L. Noble, Clark, reçoit 25 feuilles de Pervenche de Madagascar provenant d'un de ses patients en Jamaïque. *Catharanthus roseus* serait utilisée pour faire du thé pour traiter le diabète lorsque l'insuline n'est plus disponible. N'étant plus en activité dans la recherche, il envoie donc les feuilles à son frère.

Pour vérifier cet effet thérapeutique, Robert L. Noble injecte des extraits de cette plante à des rats et constate leur mort par effondrement du nombre de globules blancs (leucopénie)¹⁰⁰. Il infirme l'effet antidiabétique, mais découvre un effet antileucémique¹⁰¹. Avec l'arrivée de Charles T. Beer, en 1954, ils identifient la vinblastine (dénommée initialement vincaléukoblastine) comme la molécule responsable de cette action. Parallèlement, l'équipe de Gordon H. Svoboda, de la société Eli Lilly à Indianapolis (États-Unis), sélectionne 240 plantes en vue d'étudier leurs propriétés anticancéreuses. Lors du quarantième test de la collection, sur la Pervenche de Madagascar, sur des souris leucémiques, ils observent une survie accrue des animaux. L'équipe isole la vinblastine peu de temps après l'équipe canadienne, et aussi un autre alcaloïde, la vincristine (appelée initialement leurocristine)¹⁰². Révélés lors du congrès de la New York Academy of Sciences en 1958, les résultats étonnamment similaires de ces travaux amènent les deux équipes à travailler ensemble. Leur collaboration aboutit, dans les années 1960, à deux médicaments destinés à la chimiothérapie anticancéreuse, Velbé® et Oncovin®¹⁰³, développés par Eli Lilly. En France, les médicaments arrivent à la disposition des médecins juste avant Noël 1969.

¹⁰⁰ Noble RL, Beer CT, Cutts JH. Role of chance observations in chemotherapy: *Vinca rosea*. *Ann NY Acad Sci* 1958 ; 76 : 882-94.

¹⁰¹ Cutts JH, Beer CT, Noble RL. Biological properties of vincaléukoblastine, an alkaloid in *Vinca rosea* Linn, with reference to its antitumor action. *Cancer Res* 1960 ; 20 : 1023-31.

¹⁰² Svoboda GH, Johnson IS, Gorman M, Neuss N. Current status of research on the alkaloids of *Vinca rosea* Linn. (*Catharanthus roseus* G. Don). *J Pharm Sci* 1962 ; 51 : 707-20.

¹⁰³ Noble RL. The discovery of the vinca alkaloids: chemotherapeutic agents against cancer. *Biochem Cell Biol* 1990 ; 68 : 1344-51.

La vinblastine et la vincristine sont les premiers alcaloïdes de la pervenche de Madagascar utilisés en chimiothérapie anticancéreuse pour le traitement des leucémies aiguës de l'enfant puis de l'adulte. La vinblastine, commercialisée sous le nom de Velbé® est employée dans le traitement des cancers du testicule, de l'ovaire, du sein de la vessie et du sarcome de Kaposi (tumeurs cutanées dues à l'infection par le virus HHV8). Administrée par injections, sa posologie est trois à six fois plus importante que celle de la vincristine (Oncovin®). Cette dernière est indiquée dans le cadre de polychimiothérapies et lors de diagnostic du cancer du poumon, du col de l'utérus, du sein. Cependant, l'administration de ces alcaloïdes est extrêmement contrôlée car les effets secondaires majeurs qui sont associés à ces substances proviennent essentiellement de leur neurotoxicité¹⁰⁴.

Toutefois, dès les débuts de leur commercialisation, les chimistes se heurtent à la complexité de la synthèse de ces substances, et la firme pharmaceutique rencontre d'importants problèmes d'approvisionnement en matière première, ce qui rend le prix du médicament excessif. En effet, la vinblastine et la vincristine sont isolées en très faibles quantités de la pervenche de Madagascar (environ 10 g de vincristine et 100 g de vinblastine par tonne de pervenche desséchée), et la production de ces médicaments uniquement par l'extraction des substances naturelles exige d'immenses plantations, mais reste cependant économiquement la meilleure solution¹⁰⁵.

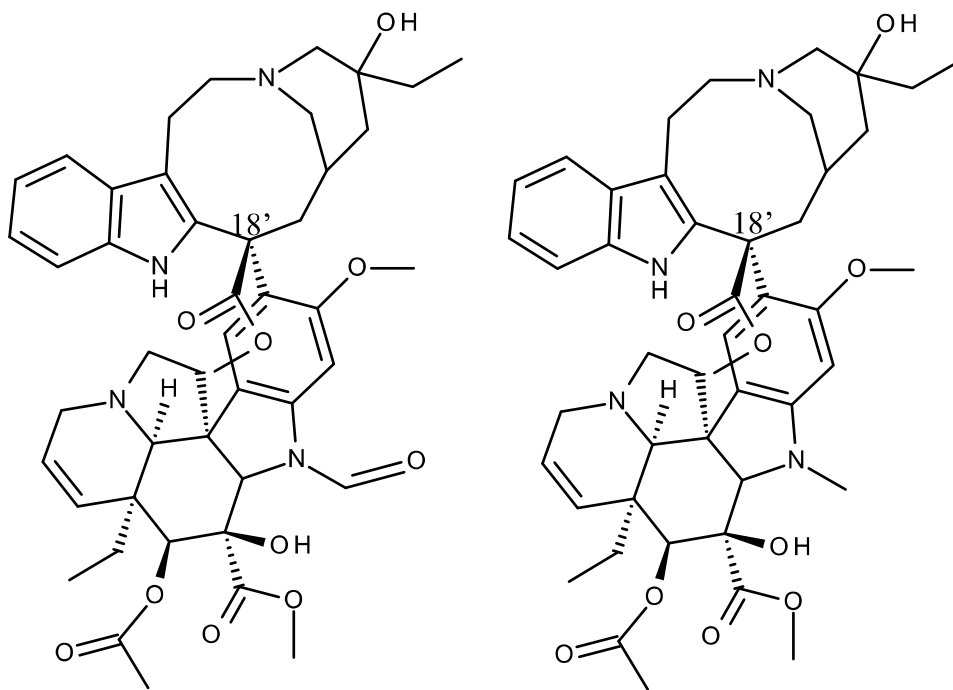


Figure 31. Structures de la vincristine et vinblastine.

¹⁰⁴ Laronze JY, Poisson J. Alcaloïdes indoliques doubles et dérivés (« vinca alcaloïdes »), in *Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers*, Ed. Tec&Doc, 2003, Traité de chimie thérapeutique Vol. 6 Chap. 30 : 645-7.

¹⁰⁵ *Ibid.*

3. Synthèse de la Vinblastine (1969-1978)

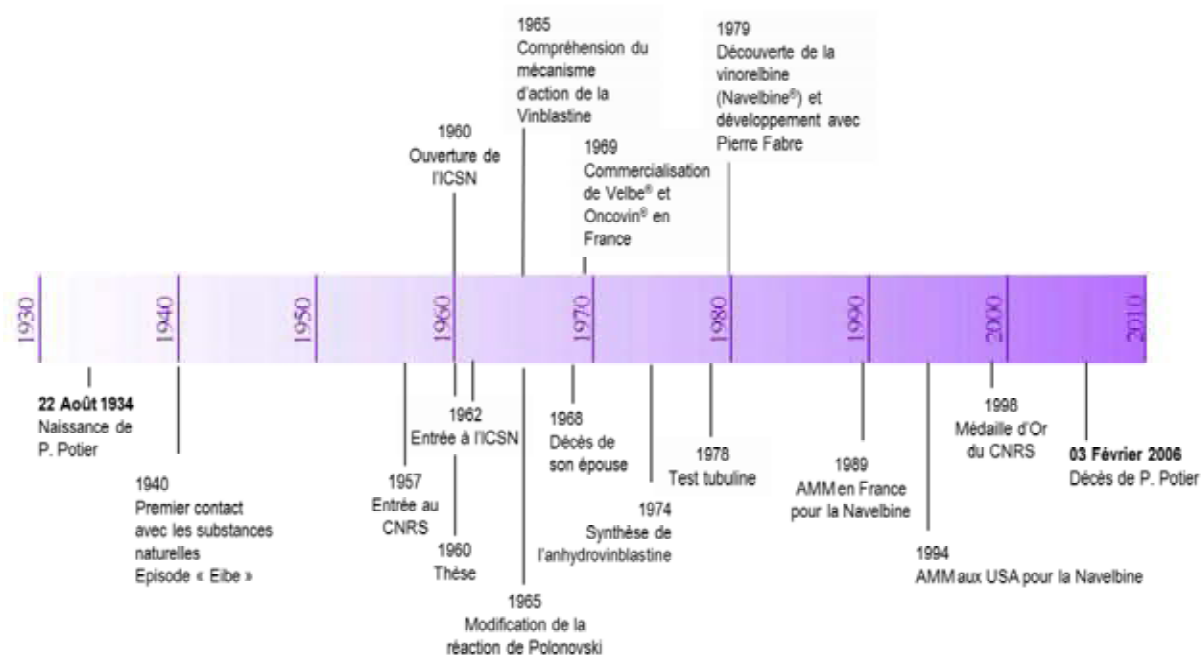


Figure 32. Chronologie des événements liés aux travaux de Pierre Potier.

Pour palier aux problèmes d'approvisionnement de la vinblastine, Pierre Potier s'intéresse au couplage biomimétique entre la catharantine et la vindoline en s'appuyant sur la réaction de Polonovski-Potier pour arriver à une hémisynthèse à partir de molécules disponibles dans la pervenche de Madagascar en plus grandes quantités.

Au printemps 1974, Pierre Potier propose à Nicole Langlois de réaliser la synthèse de la vinblastine à partir de la catharantine par la réaction de Polonovski modifiée avec ajout en simultané de la vindoline. Entre mai et septembre 1974, Nicole Langlois tente cette synthèse et obtient une molécule d'anhydrovinblastine. Il ne reste plus qu'à hydrater cette molécule pour arriver à la vinblastine¹⁰⁶.

Pour réaliser la synthèse l'équipe fait réagir la catharantine en présence de m-CPBA (acide méta-chloroperbenzoïque), pour obtenir un intermédiaire, le N-oxyde de catharantine, puis, ce dernier est traité par de l'anhydride trifluoroacétique à -78°C , correspondant aux conditions de la réaction de Polonovski-Potier, pour conduire à un iminium transitoire et qui est piégé *in situ* par une molécule de vindoline pour former un mélange épimérique qui conduit après réduction par NaBH_4 à l'anhydrovinblastine et à une fraction moindre de son épimère en C_{18} (R)¹⁰⁷. La méthode de couplage de la catharantine et de la vindoline par la réaction de Polonovski-Potier est la première méthode par hémisynthèse décrite dans la littérature pour donner accès à l'anhydrovinblastine avec la configuration C_{18} (S). Toutes les autres voies explorées

¹⁰⁶ Langlois N, Gueritte F, Langlois Y, Potier P. Application of a modification of the Polonovski reaction to the synthesis of vinblastine-type alkaloids. *J Am Chem Soc* 1976 ; 98 : 7017-24.

¹⁰⁷ Langlois N, Gueritte F, Langlois Y, Potier P. Application of a modification of the Polonovski reaction to the synthesis of vinblastine-type alkaloids. *J Am Chem Soc* 1976 ; 98 : 7017-24.

jusque là aboutissaient uniquement à l'épimère C₁₈ (R), biologiquement non-actif.¹⁰⁸ La complexité moléculaire de la vinblastine entraîne différentes stratégies de synthèse soit par l'hydratation directe de l'anhydrovinblastine, soit par couplage de la vindoline avec un précurseur du fragment Nord ou encore par synthèse totale.

Pierre Potier et ses collaborateurs développent alors une voie de synthèse de la vinblastine à partir de l'anhydrovinblastine, en appliquant une réaction de Polonovski, en passant par un intermédiaire-clé.¹⁰⁹ Une hydrogénation en présence de Pd/C, un catalyseur appelé palladium sur carbone, réduit l'oléfine du fragment Nord, puis le N-oxyde formé par traitement au m-CPBA est introduit dans les conditions de la réaction de Polonovski pour conduire à l'énamine. L'oxydation par un sel de thallium, Tl(OAc)₃, suivi d'un traitement réducteur donne accès à la vinblastine avec un rendement global de 30 %.

4. Découverte de la Nor-vinblastine (1974-1979)

Cependant, au cours de nombreux essais pour explorer les multiples voies de synthèse de la vinblastine, un thésard d'Yves Langlois, Pierre Mangeney, remarque lors d'une analyse chromatographique une minuscule tache de la même couleur que la vinblastine mais qui ne correspond pas à la molécule recherchée. A la demande de Pierre Potier, tous les intermédiaires de réaction sont systématiquement testés sur le test tubuline pour évaluer leur activité biologique, et même si la quantité est infime, le test est effectué sur ce composé. Le résultat est positif, l'objectif est donc de définir et caractériser cette molécule. L'étude au spectromètre de masse montre que la structure de la molécule est inédite et artificielle, donc facile à breveter. Il reste à comprendre comment obtenir celle-ci avec un meilleur rendement.

L'utilisation de la réaction de Polonovski-Potier permettant le couplage de la catharanthine avec la vindoline pour conduire à l'anhydrovinblastine donne l'occasion aux chercheurs d'observer une réaction de fragmentation parasite conduisant à la formation d'un nouveau type d'alcaloïde. Cette fragmentation mène à un iminium ouvert, qui permet à l'équipe de Pierre Potier, suite au traitement de cet iminium par un mélange H₂O/THF(tétrahydrofurane), d'obtenir la formation de la 7'-nor-anhydrovinblastine, plus connue sous le nom de vinorelbine ou nor-vinblastine, avec 27% de rendement.¹¹⁰ Ce produit est le fruit d'une cascade de réactions successives qui commence par l'addition de deux molécules d'eau sur l'iminium formant ainsi l'hémiaminal instable. La perte d'un motif formyle mène séquentiellement à l'amine secondaire puis à un intermédiaire qui va recycler pour conduire à la vinorelbine.

La nor-vinblastine est positive au test tubuline et est donc un bon candidat pour le développement d'un médicament anticancéreux. Françoise Guéritte, Zo R. Andriamialisoa et Pierre Mangeney parviennent à en produire 10 g, conditionnés à la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris. Sa toxicologie et ses effets antitumoraux sont évalués au laboratoire de pharmacologie et de toxicologie fondamentales du CNRS à Toulouse, dirigé par Claude Paoletti. La fenêtre thérapeutique étant favorable (la concentration toxique est suffisamment éloignée de la concentration efficace),

¹⁰⁸ Zavala F, Guénard D, Potier P. Interaction of vinblastine analogues with tubulin. *Experientia* 1978 ; 34 : 1479-9.

¹⁰⁹ Mangeney P, Andriamialisoa RZ, Langlois N, *et al.* New class of anti-tumor compounds: 5'-nor and 5',6'-seco derivatives of vinblastine-type alkaloids. *J Org Chem* 1979; 44: 3765-8.

¹¹⁰ Mangeney P, Andriamialisoa RZ, Lallemand JY, Langlois N, Langlois Y, Potier P. 5'-Noranhydrovinblastine. Prototype of a new class of vinblastine derivatives. *Tetrahedron* 1979 ; 35(18) : 2175-9.

l'hôpital Paul Brousse de Villejuif (Service du Professeur Georges Mathé) se lance dans des études cliniques. Celles-ci confirment l'excellente efficacité du nouveau produit appelé Navelbine®.¹¹¹

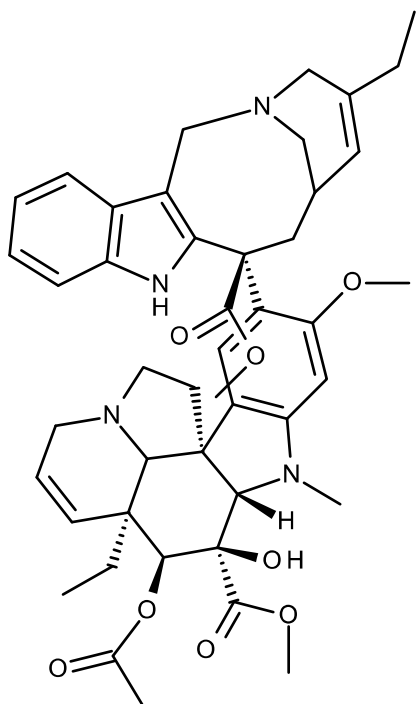


Figure 32. Structure de la Navelbine.

5. Développement de la Navelbine (1979-1989)

Pour un développement industriel, Pierre Potier s'adresse à Rhône-Poulenc, leur partenaire pour le développement de molécules issues de la pervenche. Mais la firme, confrontée à des difficultés financières, ne souhaite pas s'investir. Pierre Potier cherche alors le soutien de Roussel-Uclaf, de Servier, d'Eli Lilly. Et c'est finalement Pierre Fabre, *via* l'agence nationale de valorisation de la recherche (ANVAR) qui, convaincu par la ténacité de Pierre Potier, accepte de développer la molécule anticancéreuse. Certains chercheurs de l'ICSN se joignent aux efforts de l'industriel pour la mise au point de la synthèse à grande échelle du médicament. La transposition de cette synthèse de la Navelbine® à l'échelle industrielle n'est pas concluante, notamment pour des raisons de rendement. Une nouvelle voie de synthèse en deux temps est alors développée.^{112,113}

La première étape consiste en l'activation électrophile de la position C_{9'} par une source de Br⁺ conduisant à la formation de la bromo-9'-indolénine. Cette dernière est ensuite traitée par un sel d'argent (AgBF₄) qui induit la fragmentation du pont éthylénique. L'utilisation de NBS, *N*-bromosuccinimide, à basse température permet d'obtenir la bromoindolénine qui mène à la Navelbine® avec un rendement global de 80% à partir

¹¹¹ Mathé G, Reizenstein P. Phase I pharmacologic study of a new Vinca alkaloid: navelbine. *Cancer Lett.* 1985 ; 27(3):285-93.

¹¹² Andriamialisoa RZ, Langlois N, Langlois Y, Potier P. Antitumor compounds of the vinblastine group: new method of preparation. *Tetrahedron* 1980 ; 36(20-21) : 3053-60.

¹¹³ Guéritte F, Pouilhes A, Mangeney P, Andriamialisoa RZ, Langlois N, Langlois Y and Potier P. Composés antitumoraux du groupe de la vinblastine : dérivés de la nor-5' anhydrovinblastine, *Eur. J. Med. Chem.* 1983 ; 18 : 419.

de l'anhydrovinblastine. Cette voie de synthèse est actuellement brevetée et utilisée par les laboratoires Pierre Fabre pour produire industriellement la Navelbine®. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est obtenue en 1989 et la diffusion sur le marché américain est validée par la Food and Drug Administration (FDA) en 1994. La vinorelbine (Navelbine®) est indiquée lors de diagnostics des cancers du sein métastatique, traitement effectué par voie intraveineuse, ou du cancer du poumon non à petites cellules par voie veineuse ou plus récemment par voie orale. Moins toxique, elle peut être administrée à des doses hebdomadaires plus importantes¹¹⁴.

Les nombreuses découvertes liées à la Pervenche de Madagascar permettent une étude intéressante des différents chemins menant à la découverte. Le premier cas relève de la sérendipité puisque l'objet final découvert (molécule anticancéreuse) est différent de l'objet initial recherché (molécule antidiabétique) suite à un résultat inattendu (nombre de leucocytes). Aussi, on y trouve un cas de découverte multiple avec la découverte de la même molécule par l'équipe d'Eli Lilly (GH Svoboda), par une méthode très différente faisant intervenir également une forme de hasard (criblage aléatoire) correspondant à la technique essais/erreurs.

Le cas de Pierre Potier est tout autant intéressant. Il dénote une nécessité d'ouverture d'esprit et une certaine liberté à dévier de son objectif initial pour rechercher une explication à tout résultat (on peut apparenter ici aussi cette volonté à la technique essais/erreurs). De plus, la découverte de Pierre Potier démontre l'importance de l'environnement qui entoure les chercheurs puisqu'elle a été possible grâce à ses recherches précédentes et sa capacité à mettre en synergie les différentes données à sa disposition. Il est clair que le test tubuline et les recherches précédentes sur les alcaloïdes par la réaction de Polonovski-Potier ont été des éléments essentiels de la découverte de la Navelbine. Pour ce qui est de son développement, la tenacité, la cohésion et les compétences de toute l'équipe de Pierre Potier ont été cruciales.

La découverte de la vinorelbine a ouvert la voie à de nouvelles applications des vinca-alcaloïdes en chimiothérapie, faisant de la Navelbine® un des agents anticancéreux les plus utilisés de nos jours dans plus de 80 pays et a apporté un bénéfice thérapeutique à de très nombreuses personnes dans le monde. Des centaines d'analogues ont été synthétisés à la suite de la découverte de la Navelbine®, et l'utilisation de conditions réactionnelles originales, telles que les milieux superacides, a permis de mettre au point de nouveaux composés comme la vinflunine appartenant à la famille des vinca-alcaloïdes de troisième génération. En effet, l'introduction de la Navelbine® en milieu superacide (mélange HF/SbF₅ en présence de CCl₄) a donné accès à cette molécule inédite dont la synthèse a été brevetée par Pierre Fabre.

Les milieux superacides possèdent des propriétés réactionnelles très particulières, dont la capacité de protoner des bases extrêmement faibles, telles que les chaînes carbonées inertes dans les conditions classiques de chimie organique. L'application des milieux superacides à la Navelbine® a permis d'introduire deux atomes de fluor et de créer un nouveau stéréocentre en C₄ majoritairement de configuration (R).

Les résultats des tests *in vitro* effectués sur la vinflunine auraient dû l'écarter en tant que candidat médicament, puisqu'elle présentait une activité inférieure à celles des agents de première et deuxième génération. Cependant, la persévérance des

¹¹⁴ Piccirillo MC, Daniele G, Di Maio M *et al.* Vinorelbine for non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2010 ; 9 : 493-510.

équipes qui ont découvert la vinflunine a permis à cette dernière d'être testée *in vivo*, et ces tests ont dévoilé une activité anticancéreuse intéressante sur petit animal.

En effet, la vinflunine est certes moins active que ces prédécesseurs, mais permet d'accroître de manière significative la survie des souris sur une échelle de doses élargies. En outre, sa faible neurotoxicité lui a permis d'être administrée à des doses plus élevées par rapport aux alcaloïdes des générations précédentes. Des tests effectués sur des souris xénogreffées par différentes tumeurs humaines (poumons, reins, pancréas, intestins...) ont conduit à sept réponses positives sur onze pour la vinflunine contre trois pour la vinorelbine. Ces résultats ont confirmé le potentiel de la vinflunine comme agent anticancéreux, débouchant sur son évaluation clinique en 1998¹¹⁵. Actuellement synthétisée industriellement par les laboratoires Pierre Fabre, la vinflunine a vu son autorisation de mise sur le marché acceptée sous le nom de Javlor® en 2009. Elle est actuellement utilisée dans le traitement du cancer du sein et du poumon. Bien qu'elle soit moins neurotoxique que ces prédécesseurs, la vinflunine possède une activité antivasculaire non négligeable. Les derniers tests de phase III ont abouti à l'utilisation de Javlor® dans le cadre de traitement de seconde intention après l'échec d'un traitement préalable à base de cis-platine pour le traitement du cancer de la vessie¹¹⁶.

¹¹⁵ Bennouna J, Delord JP, Campone M, Nguyen L. Vinflunine : a new microtubule inhibitor agent. *Clinical Cancer Research* 2008 ; 14 : 1625-32.

¹¹⁶ Informations sur l'essai clinique de phase III : <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/trials/a-trial-looking-at-vinflunine-chemotherapy-for-advanced-bladder-kidney-or-ureter-cancer>

C. Un deuxième exemple: *Taxus brevifolia*/*T. baccata* & les découvertes du Taxol et Taxotère®

1. L'if



Figure 33. Photo d'une branche d'if avec deux arilles, et d'un timbre danois édité en 2008¹¹⁷.

Les huit espèces de ce genre unique de la famille des Taxacées sont toutes localisées dans l'hémisphère nord. Elles sont caractérisées par des feuilles en aiguilles aplaties et molles, disposées presque dans un plan, marquées à la face inférieure par deux bandelettes stomatiques vert jaunâtre. Les fleurs mâles ont 6 à 14 anthères en forme de bouclier et l'appareil femelle est réduit à un ovule entouré d'écailles. L'ovule fécondé est entouré d'un arille rouge, charnu à maturité. Un examen microscopique de la coupe de la feuille montre un épiderme à cellules fortement cutinisées, ainsi que l'absence d'hypoderme et de canaux à résine. L'espèce européenne est l'if à baies, *Taxus baccata* L., un grand arbre dioïque à croissance lente et à longévité exceptionnelle. Hors d'Europe on rencontre surtout *T. brevifolia* Nutt. (l'if du Pacifique) et *T. canadensis* Marshall en Amérique du Nord et, en Asie, l'if du Japon, *T. cuspidata* Siebold & Zucc. ou l'if de l'Himalaya, *T. wallichiana* Zucc. Très proches les unes des autres, difficiles à distinguer, ces espèces peuvent parfois s'hybrider. C'est le cas de *T. baccata* et de *T. cuspidata* qui conduisent au *T. x media* Rehder dont les nombreux cultivars ('*hicksii*', '*densiformis*', '*fastigiata*', etc.) sont recherchés pour leur valeur ornementale. L'if à baies, autrefois abondant, a été très largement exploité pour fabriquer des arcs, puis en ébénisterie et en marqueterie, pour les qualités remarquables de son bois (dureté, homogénéité, grain...). Poussant aussi bien à l'ombre qu'au soleil, s'accommodant de la plupart des sols, supportant les grands froids aussi bien que la taille, il est fréquemment planté dans les parcs et jardins à des fins ornementales. Différentes catégories de métabolites sont représentées dans les feuilles et les tiges : oses, polysaccharides et cyclitols, acides gras, stérols, bis-

¹¹⁷ Photographie Kevin C. Nixon.

flavonoïdes (sciadopitysine, kayaflavone), proanthocyanidols, lignanes, hétérosides cyanogènes¹¹⁸.

2. Découverte du Taxol (1964-1983)



Figure 34. Photographie de Mansukh C. Wani (à gauche) et Monroe E. Wall (à droite)¹¹⁹, principaux protagonistes dans la découverte du taxol.

Monroe Elliot Wall est né à Newark, dans le New Jersey, en 1916. Il obtient ses diplômes de Bachelor of Sciences, Master of Sciences et doctorat à l'université Rutgers de New Brunswick. En 1941, il rejoint le laboratoire de recherche régional de l'est (ERRL) du département d'agriculture des États-Unis (USDA) à Philadelphie. De 1941 à 1960, il effectue des recherches dans le cadre d'un programme étudiant les plantes dans le but de découvrir des phyto-stéroïdes qui pourraient servir de précurseurs à la synthèse de la cortisone. Après une visite de Jonathan Hartwell, directeur des programmes de criblages pour la recherche de molécules antitumorales au NCI, en 1957, dans le laboratoire où travaille Monroe E. Wall, des milliers d'échantillons d'extraits de plantes, récoltés pour ce programme, sont envoyés au National Cancer Institute pour tester leur potentiel anticancéreux. Un des échantillons s'avère positif et, pour suivre l'étude de cette activité, Monroe E. Wall rejoint, en 1960, le Research Triangle Institute (RTI), en Caroline du Nord, pour diriger un laboratoire de recherche nouvellement formé en chimie des substances naturelles. Il devient vice-président du RTI pour la chimie et les sciences de la vie en 1971. Il prend sa retraite en 1983 mais continue activement ses recherches jusqu'à son décès le 6 Juillet 2002

¹¹⁸ Bruneton J. *Pharmacognosie : Phytochimie Plantes médicinales*, 4^{ème} édition, Editions Tec&Doc, Lavoisier, 2009; p 780.

¹¹⁹ Research Triangle Institute (RTI).

à l'âge de 85 ans. Il a enseigné à l'université de Caroline du Nord et à l'université d'Etat de Caroline du Nord, et a été consultant pour le NCI et d'autres agences¹²⁰.

Mansukh C. Wani est né à Nandurbar en Inde, en 1925. Il obtient ses diplômes de Bachelor of Sciences et Master of Sciences à l'université de Bombay en 1947 et 1950. Il est pendant huit ans professeur de chimie au Bhavan's College à Andheri dans la banlieue de Mumbai; puis se déplace aux Etats-Unis en 1958 pour effectuer son doctorat à l'université de l'Indiana où il étudie avec le professeur Ernest Campaign jusqu'à sa soutenance en 1961. Après un post-doctorat d'un an à l'université du Wisconsin, il accepte un poste au RTI à Durham en Septembre 1962, dans le laboratoire de Monroe E. Wall, pour travailler dans le domaine de la photochimie organique. Ce dernier, alors directeur, lui propose de rejoindre le groupe travaillant sur *Camptotheca acuminata*, en 1964¹²¹. C'est le début d'une collaboration longue et fructueuse qui les amènera à publier près d'une centaine d'articles en quarante années, notamment pour leurs découvertes de la Camptothécine en 1966 et du Taxol en 1971.

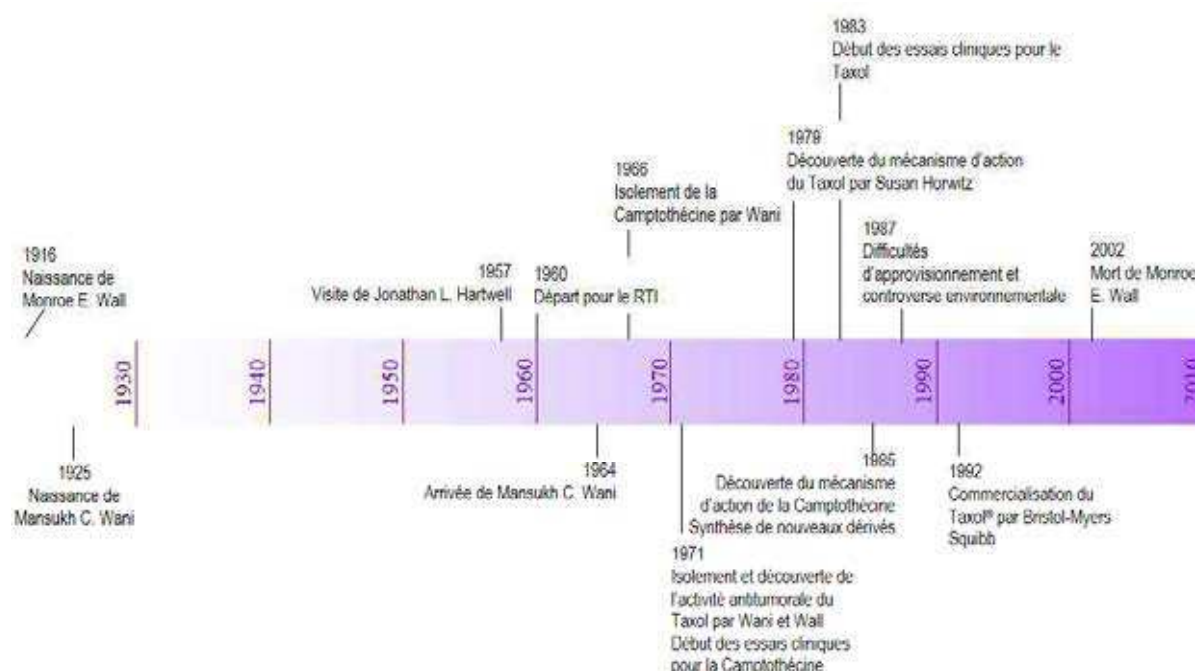


Figure 35. Chronologie des évènements liés à la découverte du Taxol.

L'histoire du taxol commence en 1964 lorsque, dans le cadre d'une campagne de recherches du National Cancer Institute (NCI), le botaniste Arthur Barclay participe à l'échantillonnage de la flore nord-américaine. Il récolte de fines lamelles d'écorce d'ifs du Pacifique (*Taxus brevifolia*) dans la forêt Gifford Pinchot de l'Etat de Washington, et ces extraits sont envoyés au laboratoire de Mansukh Wani et Monroe Wall qui détectent un effet antitumoral. Ce n'est qu'en 1971 que Mansukh Wani isole la molécule responsable et la baptise taxol¹²². Cependant, le mode d'action reste

¹²⁰ American Chemical Society. *The discovery of Camptothecin and Taxol®*. Research Triangle Institute a National Historic Chemical Landmark on April 23, 2003.

¹²¹ <http://dtp.nci.nih.gov/timeline/flash/profiles/Wani.htm>

¹²² Wani MC, Taylor HL, Wall ME, *et al.* Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971 ; 93 : 2325-7.

inexpliqué, et compte tenu des difficultés d'approvisionnement et de solubilité, la molécule est laissée, au profit des études sur la Camptothécine plus prometteuses.

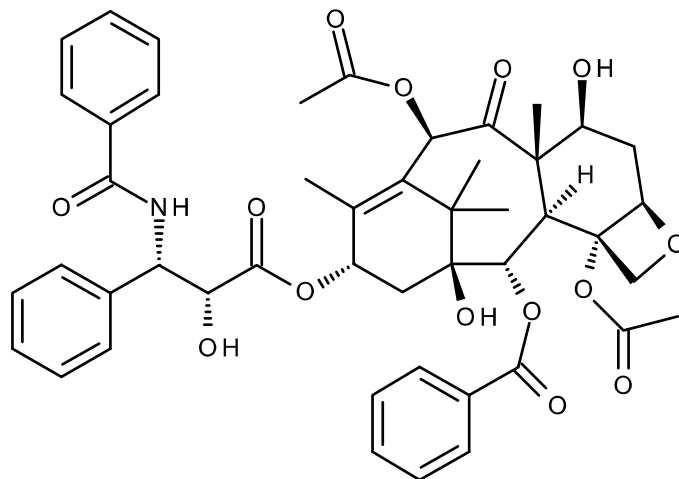


Figure 36. Molécule de Taxol® (dénomination commune internationale : Paclitaxel).

Au printemps 1977, alors qu'elle est assistant-professeur au Albert Einstein College of Medicine à New York, Susan Horwitz (1937-) reçoit une lettre du NCI lui demandant d'étudier le mécanisme d'action du taxol, une molécule inconnue pour elle. En pièce jointe lui est adressé un exemplaire de l'article publié en 1971 par Monroe Wall et Mansukh Wani. Elle y trouve quelques informations sur la molécule qu'elle doit étudier : sa structure et son activité cytotoxique sur les cellules KB. Son implication dans l'étude des petites molécules aux propriétés antitumorales (Camptothécine¹²³, épipodophyllotoxines¹²⁴, bleomycine¹²⁵) et sa récente obtention d'une subvention du NCI détermine probablement le choix de l'institut américain pour Susan Horwitz.

En faisant des recherches bibliographiques sur les molécules possédant des structures proches de celle du taxol, elle se rend compte qu'aucune n'a fait l'objet d'étude biologique approfondie. Elle accepte d'étudier le taxol, en espérant que par sa structure nouvelle il possède un mécanisme d'action inédit. Elle demande au NCI de lui fournir 10 mg de taxol et recrute un étudiant, Peter Schiff, afin d'entreprendre ses recherches dans son laboratoire dès 1977. Elle et son étudiant se donnent un mois pour évaluer l'intérêt de cette nouvelle molécule et éventuellement passer à une autre si le taxol s'avère décevant. Au bout de ce temps d'essai ils sont convaincus que le taxol possède un nouveau mécanisme d'action et espèrent que cela se traduira par la mise au point d'un nouvel agent anticancéreux.

En 1979, Susan Horwitz et Peter Schiff publient leur découverte sur le mécanisme d'action du taxol¹²⁶. Il appartient à la classe des poisons du fuseau mitotique qui interviennent dans les processus d'assemblage et de désassemblage des microtubules et conduit au blocage de la cellule dans l'une des phases du cycle (métaphase pour le taxol) et à sa mort (apoptose). L'étude détaillée de ce composé a montré qu'il interagit avec la β -tubuline à l'intérieur du microtubule en favorisant

¹²³ Horwitz SB, Chang CK, Grollman AP. Studies on camptothecin. I. Effects of nucleic acid and protein synthesis. *Mol Pharmacol*. 1971; 7(6): 632-44.

¹²⁴ Loike JD, Horwitz SB. Effects of podophyllotoxin and VP-16-213 on microtubule assembly in vitro and nucleoside transport in HeLa cells. *Biochemistry*. 1976; 15(25): 5435-43.

¹²⁵ Takeshita M, Horwitz SB, Grollman AP. Bleomycin, an inhibitor of vaccinia virus replication. *Virology*. 1974; 60(2): 455-65.

¹²⁶ Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 1979; 277: 665-7.

l'assemblage des doublets de tubuline et conduit à une stabilisation des microtubules¹²⁷. Le taxol redevient alors une molécule d'un grand intérêt thérapeutique. Les premières études cliniques commencent en 1983 et prouvent son activité dans le traitement du cancer de l'ovaire et du sein, ainsi que dans le cancer du poumon non à petites cellules¹²⁸.

Cependant, l'approvisionnement reste toujours problématique et pose même un problème écologique crucial. Pour obtenir 2 g de ce médicament, il faut couper six arbres centenaires. Pour le seul traitement du cancer de l'ovaire, les besoins américains sont de 20 à 25 kg de taxol par an. En 1980, l'abattage de huit tonnes d'écorces ne permet l'extraction que de 1,3 kg de produit. En 1987, 30 tonnes d'écorces sont prélevées et l'if du Pacifique devient une espèce en voie de disparition, au profit de la fabrication du traitement. Les écologistes décident de s'élever contre cette extinction volontaire et demandent l'inscription de l'espèce sur la liste des végétaux en danger. Mais ce n'est que grâce à un hibou tacheté ayant pour seul habitat ces conifères des forêts de l'Ouest américain que la bataille s'équilibre¹²⁹. Cela amène de nombreux chimistes à rechercher une méthode de synthèse pour produire le taxol de façon plus efficace, en utilisant une ressource renouvelable par hémisynthèse ou en effectuant la synthèse totale.

3. Synthèse du Taxol et Découverte du Taxotère® (1979-1985)

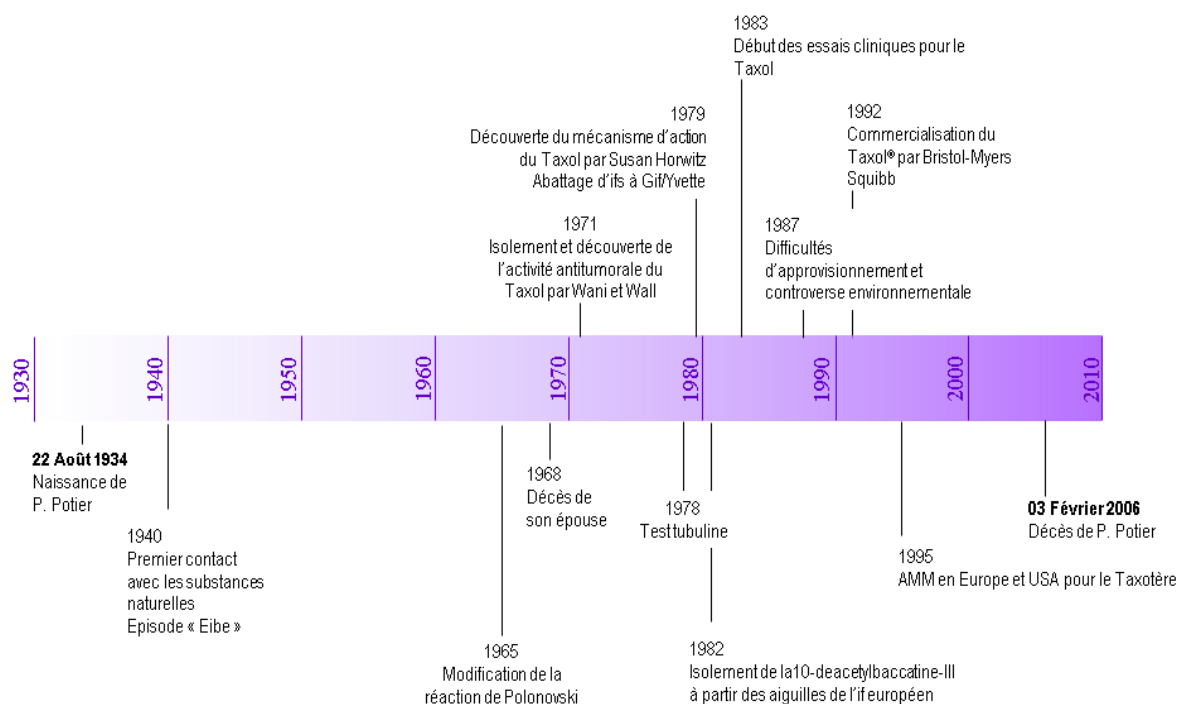


Figure 37. Chronologie des événements liés à la découverte du paclitaxel et du docétaxel.

¹²⁷ Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980 ; 77 : 1561-5.

¹²⁸ Wall ME, Wani MC. Camptothecin and taxol : from discovery to clinic. *J Ethnopharmacol* 1996 ; 51(1-3) : 239-54.

¹²⁹ Potier P, Chast F. *Le magasin du Bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux*. Paris : JC Lattès, 2001 : 286 p.

A la fin de l'année 1979, plusieurs ifs européens (*Taxus baccata*) centenaires doivent être abattus pour permettre la construction d'une route sur le campus de Gif-sur-Yvette. Pierre Potier et Daniel Guénard profitent de cette opportunité pour analyser chimiquement toutes les parties de l'if et les tester sur la tubuline plutôt que d'utiliser des tests de cytotoxicité. Ils découvrent ainsi dans les aiguilles une substance intéressante, la 10-déacétylbaccatin III¹³⁰. Cette molécule, présente dans une source renouvelable de l'if, est une première étape pour une hémisynthèse du taxol. En effet, ce composé n'est différent du taxol que par une chaîne latérale. Pierre Potier et son équipe tentent de greffer cette chaîne latérale qui manque à la molécule pour obtenir le taxol. La réaction de couplage de la 10-déacétylbaccatin III avec la chaîne latérale est très compliquée. Après des recherches dans la bibliographie, Françoise Guéritte trouve une réaction intéressante. Peu connue et très délicate, car elle fait intervenir un réactif toxique, le tétroxyde d'osmium, la réaction de Sharpless pourrait être la clé de l'hémisynthèse du Taxol. Elle parvient à isoler 12 mg d'un composé intermédiaire, le N-débenzoyl-Ntert-butoxycarbonyl-10-déacétyl taxol. La molécule est passée au test tubuline et elle révèle une activité deux fois plus importante que le taxol. L'équipe de Pierre Potier réussit plus tard à obtenir le taxol en appliquant cette réaction de Sharpless à la baccatine III¹³¹.

4. Développement du Taxotère® (1985-1995)

La réussite de la Navelbine® en tête, Rhône-Poulenc, sous la direction de François Lavelle, directeur de la recherche en cancérologie, ne laisse pas passer l'occasion. En 1985, Pierre Potier lui transmet près d'une cinquantaine de produits préparés par Daniel Guénard et Françoise Guéritte, dont le RP 56976 ou docétaxel qui s'avère deux fois plus actif que le taxol. Après avoir validé cette observation sur 10 mg de substance purifiée, François Lavelle investit dans le développement du docétaxel, et le dépôt du brevet avec Rhône-Poulenc Santé (aujourd'hui Sanofi-Aventis, Rhône-Poulenc a fusionné en 1999 avec Hoechst Marion Roussel et en 2004 avec Sanofi-Synthelabo) est effectué le 17 Juillet 1986.

Cependant, les études complémentaires requièrent 100g de produit. Toute l'équipe se met alors à la recherche d'aiguilles d'if, et récolte le précieux or vert au pied des conifères abattus sur le campus de Gif-sur-Yvette et chez les pépiniéristes. L'équipe de Pierre Potier réunit une tonne d'aiguilles et les travaux d'extraction sont menés dans l'usine de l'ICSN pour obtenir les 100g nécessaire aux études toxicologiques. Après des résultats prometteurs, les chimistes de Rhône-Poulenc réussissent à mettre au point un procédé industriel permettant de produire la molécule en grande quantité.

Les essais cliniques débutent en 1990 en France, à l'hôpital Saint-Louis chez le Professeur Marty, ainsi qu'au Royaume-Uni et aux États-Unis, et confirment la très bonne activité anticancéreuse du nouveau produit sur les cancers du sein, de l'ovaire et du poumon¹³². Le Taxotère® est commercialisé pour la première fois en Avril 1995 en Afrique du Sud, suivi deux mois plus tard par le Mexique, puis l'Europe et les États-

¹³⁰ Chauvière G, Guenard D, Picot F, Senilh V and Potier P. Structural analysis and biochemical study of isolated products of the yew. *Taxus baccata*. *C R Acad Sci* 1981 ; 293: 501-3.

¹³¹ Mangatal L, Adeline M-T, Guénard D, *et al.* Application of the vicinal oxyamination reaction with asymmetric induction to the hemisynthesis of taxol and analogues. *Tetrahedron* 1989 ; 45 : 4177-90.

¹³² Guénard D, Guéritte-Voegelien F, Lavelle F. Taxoids: a new class of antimitotic compounds. *Curr Pharm Des* 1995 ; 1 : 95-112.

Unis quelques mois après. Le Taxotère[®], qui a généré un chiffre d'affaires de 1,61 milliards d'euros en 2005, s'est hissé au troisième rang des médicaments de Sanofi-Aventis après le Lovenox[®] (héparine de bas poids moléculaire) et le Plavix[®] (antiagrégant plaquettaire, clopidogrel). Le CNRS a perçu 240 millions d'euros de royalties en dix ans pour la valorisation commerciale du travail de ses équipes. La somme récoltée en 2005 représentait 90 % des redevances totales perçues par le CNRS pour l'ensemble de ses brevets¹³³.

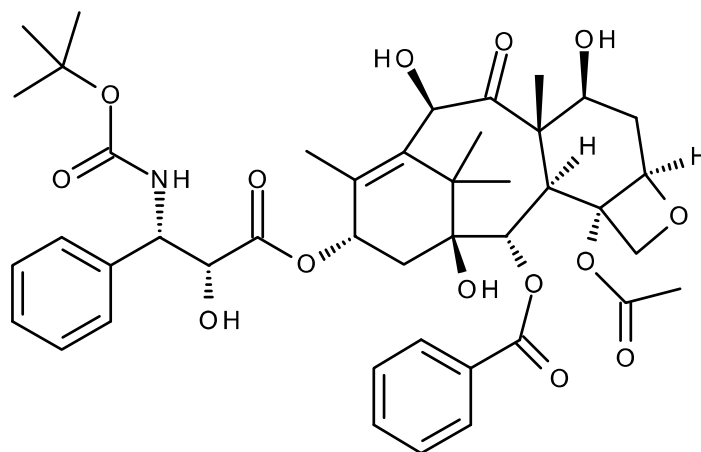


Figure 38. Structure du Taxotère.

Les découvertes du Taxol et du Taxotère sont, tout comme les découvertes liées à la Pervenche de Madagascar, intéressante pour notre objet d'étude. En effet, le hasard a bien joué un rôle que ce soit pour le Taxol avec le criblage aléatoire d'extraits de plantes dont l'if du Pacifique, ou pour le Taxotère[®] avec l'abattage des ifs et la bonne exploitation du résultat inattendu lors de la tentative de synthèse du Taxol.

Que ce soit pour les découvertes liées à la Pervenche de Madagascar ou celles liées aux ifs, le hasard est bien présent, mais pour que la découverte ait lieu il faut bien sur que le chercheur et son équipe exploitent les résultats obtenus conséquemment à l'intervention de ce hasard.

¹³³ Thibaut E. *Transfert de Technologie: Cas du CNRS – Structure de la Pensée Créatrice Autonome*, Thèse de doctorat de Sciences Economiques de l'Université de Strasbourg, 2010 ; 51-52.

D. Le rôle du chercheur dans la découverte.

De nombreux scientifiques ont participé à la recherche de molécules naturelles possédant des vertus antitumorales. La création de la base de données sur les plantes utiles dans la lutte contre le cancer a permis de détecter les chercheurs les plus importants dans ce domaine. Un des objectifs était de retracer la vie de tous ces chercheurs qui ont contribué à la découverte de nouvelles molécules d'origine naturelle. Les travaux n'ont pu être suffisamment avancés pour apparaître dans la thèse que pour deux chercheurs : Pierre Potier (1934-2006) et George R. Pettit (1929-). Leurs travaux ont été essentiels dans la mise au point de nouveaux médicaments en chimiothérapie notamment dans la mise au point de synthèses optimisées et la découverte de nouvelles molécules.

Le premier chercheur à avoir fait l'objet de recherches approfondies a été Pierre Potier. Ce choix a été déterminé par le fait qu'il soit le seul chercheur français à avoir permis la mise sur le marché de deux médicaments anticancéreux (Taxotère® et Navelbine®). Aussi, les nombreuses collaborations du laboratoire dans lequel j'ai été accueilli dans le cadre de mes recherches ont été décisives. En effet, le réseau important dont bénéficiait l'USR 3151 et son directeur de l'époque (Laurent Meijer, co-directeur de cette thèse) ont permis un rapprochement facilité avec les anciens collaborateurs de Pierre Potier à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, les deux structures dépendant du CNRS et collaborant depuis de nombreuses années.

Aussi, à la lecture des premiers documents sur ses recherches, en particulier son livre *Le Magasin du Bon Dieu*, il était évident que Pierre Potier méritait une attention spécifique pour l'étude du hasard dans les découvertes. Un grand nombre de références y font allusion dans son ouvrage.

De plus, Pierre Potier apportait une grande importance à la communication et de très nombreuses sources d'informations étaient disponibles assez aisément (internet, livres, publications scientifiques...). La mise en place d'un site internet dédié à l'histoire de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles a également aidé à l'accès à certains documents d'intérêt (archives photographiques, coupures de journaux, gazettes de l'ICSN...). Un dernier point est qu'une partie des archives des travaux de Pierre Potier se trouvait en France, en région parisienne (Gif-sur Yvette et Fontainebleau), et donc un accès plus aisé à ces sources d'informations.

Les travaux d'un autre chercheur ont été étudiés plus en détails, ceux de George R. Pettit. Il apparaît comme l'un des plus prolifiques en termes de découvertes de substances naturelles potentiellement antitumorales. Un élément déterminant dans le choix de ce chercheur pour une étude approfondie a été son implication à la naissance de l'idée de création d'un jardin de plantes anticancéreuses dans les années 90. Il avait, en effet, participé à l'étude des espèces présentes dans le Jardin Exotique de Roscoff afin de définir celles qui présentaient un intérêt dans la lutte contre le cancer. Aussi, son histoire a pu être écrite grâce à la documentation personnelle importante fournie par le chercheur ainsi qu'un entretien lors d'un congrès (International Congress on Natural Products Research en 2012). L'intérêt supplémentaire ici est d'apporter un éclairage sur les méthodes de recherche aux Etats-Unis à un niveau académique, et de comparer les découvertes de ces deux chercheurs pour essayer de déterminer un profil-type du chercheur-découvreur.

1. Un premier exemple : Pierre Potier (1934-2006), innovateur et découvreur français.

De nombreux éléments ont permis d'établir ce chapitre dont l'étude d'une partie des archives disponibles au dépôt de Gif-sur-Yvette sur le campus à quelques pas de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles.

Cette étude a été réalisée lors de deux séjours en Janvier et Mai 2011. La recherche des éléments disponibles sur Pierre Potier a été réalisée en collaboration avec Marie-Laure Bachellerie en charge des archives au dépôt de Gif-sur-Yvette.

Ci-dessous la liste des archives disponibles concernant Pierre Potier :

Dépôt de Gif-sur-Yvette

Dossiers de personnel :

- 910025 DPAA (1957-1973). Archives consultées le 17/05/2011, comprenant les notices individuelles, comptes-rendus de rapporteurs et attributions d'allocations et promotions, documents administratifs (lettres du CNRS), et les rapports de recherche de Pierre Potier, tout cela entre le 22 Février 1957 et le 14 Décembre 1972.
- 940017 SC, article 9 (1969-1989). Archives consultées les 17 et 18/05/2011, comprenant les mêmes éléments que précédemment ainsi que les ordres de missions, depuis mai 1969 jusqu'au 15 Juin 1989.
- 960048 SC, article 4 (1990-1992). Archives consultées le 17/05/2011, comprenant des courriers échangés entre Pierre Potier et le CNRS (bureau administratif du département chimie) ainsi que les fiches documentaires sur l'activité des chercheurs (ici Pierre Potier), depuis le 14 Mars 1990 jusqu'au 28 Janvier 1992.
- 030053 SC, article 5 (1993-1998). Archives consultées le 18/05/2011, comprenant en page de garde le parcours scientifique au CNRS de Pierre Potier depuis 1957 jusqu'à sa retraite le 31 Août 2000. Cependant à l'intérieur du dossier d'archives on peut y trouver des courriers, ainsi que les fiches documentaires de Pierre Potier depuis le 24 Mars 1993 jusqu'au 18 Juin 1998.

Dossiers de laboratoires :

- 850001 LABOS, article 46. Archives consultées le 06/01/2011 et le 19/05/2011, comprenant des textes constitutifs (création de laboratoire, lettres de nomination...) de l'ICSN, comités de direction (1963 à 1972), listes de personnels (1965), rapports d'activités scientifiques de l'ICSN (1963 à 1975 et 1982/83).
- 880051 CHM, article 1. ICSN (1979-1980). Archives consultées le 07/01/2011. Il apparaît que certains éléments sont mal archivés puisqu'on y retrouve les rapports synthétiques sur l'activité scientifique de l'ICSN pour les années 1976 à 1978 ainsi que 1982 à 1984. Les seuls documents ne s'y trouvant pas sont ceux sensés y être : les rapports 1979 et 1980.
- 900003 CHM, article 2. LP 2301 (Ourisson, 1981-1986). Non consulté.
- 930053 SC, article 2. UPR 2301, ICSN (Ourisson / Potier, 1986-1989). Non consulté.
- 930054 SC, article 1. UMR 026, laboratoire CNRS-Roussel UCLAF (Raymond Lett / Pierre Potier, 1985-1990) (P.Potier directeur jusqu'en 1988). Non consulté.

- 940019 SC, article 1. UPR 2301, ICSN (Potier, 1990). Archive consultée le 20/05/2011, comprenant le rapport Labintel 1990/1991 sur l'UPR 2301, ainsi que les rapports des rapporteurs pour chaque section (13, 15 et 16) pour l'examen du renouvellement de l'unité dirigée par Pierre Potier.
- 990085 SC, article 3. UPR 2301, ICSN (Potier, 1993-1998). Voir suivant.
- 010053 SC, article 1. UPR 2301, ICSN (Potier, 1993-1991). Archive consultée le 20/05/2011, comprenant les comptes-rendus de la section 20 entre 1993 et 1999, ainsi que l'état des publications de l'équipe en 1997 et 1998 et les rapports d'activités des ingénieurs de recherche de l'UPR 2301 entre 1993 et 1998. Une fois encore, les éléments sont mal archivés et correspondent aux dossiers d'archives précédent et suivant qui ne devraient faire qu'un avec celui-ci.
- 030016 SC, article 2. UPR 2301, ICSN (Potier, 1993-1998). Voir précédent.

Autres

- 880011 CHM, article 6.

Colloque international « Etat et perspectives de la chimie des substances naturelles », Gif-sur-Yvette, 11-12 septembre 1984 (Barton, Potier, Swierczewski). Non consulté.

- Document tiré à part : Pierre Potier, médaille d'or du CNRS, 1998. G 99 0001 DOC. CNRS, 53p. Consulté le 18/05/2011, compte-rendu de la remise de la médaille d'or du CNRS à Pierre Potier.

Archives nationales (Fontainebleau)

Non consultées.

- 19780208, article 127.

Dossiers de laboratoires associés (Potier¹³⁴, s.d.).

- 19782086, article 60 et 111.

Dossier de demande de subvention et de matériel (Potier¹³⁵, s.d.).

- 19780318, article 209.

Dossier de demande de subvention et de matériel (Potier¹³⁶, s.d.).

- 19780330, article 188.

Dossiers de présentation de brevets d'invention présentés devant la commission des inventions (Potier¹³⁷, s.d.).

- 19790243, article 1.

Rapports d'activité de l'ICSN (1972-1975).

- 19810428, article 3.

Comités de direction des laboratoires (ICSN, 1973-1977).

Lors de l'étude des archives en Janvier 2011, plusieurs personnes de l'ICSN ont été rencontrées. En effet certains anciens collaborateurs de Pierre Potier ont accepté d'échanger quelques mots sur lui, dont Thierry Sèvenet, Françoise Guéritte, Marc Litaudon et Odile Thoison.

Le 19 Décembre 2011, certains personnels de Pierre Fabre ont également accepté un entretien. La rencontre a eu lieu à Toulouse dans les locaux sur l'ancien site AZF. George Massiot, personnel CNRS détaché à Pierre Fabre, Jacques Fahy et Bruno David, personnels de Pierre Fabre, ont ainsi été rencontrés.

¹³⁴ Le prénom du chercheur n'étant pas précisé, il n'est pas sûr qu'il soit question de Pierre Potier.

¹³⁵ Idem.

¹³⁶ Ibidem.

¹³⁷ Ibidem.

Pour la rédaction des chapitres a), b) en partie et d) un grand nombre d'informations ont été puisées des publications de Muriel Le Roux ainsi que du livre de Pierre Potier *Le Magasin du Bon Dieu*, les archives ne mentionnant que le parcours scolaire et les dates, et les informations plus précises sur les recherches de Pierre Potier ne commencent qu'à partir de 1957 lors de son entrée au CNRS.



Figure 39. Photographie de Pierre Potier¹³⁸.

a) Enfance et parcours scolaire (1934-1952)

Pierre (Jean-Paul, Serge, Jacques) Potier voit le jour le 22 août 1934 à Bois-Colombes, au nord du département des Hauts-de-Seine dans la région de l'Île-de-France.

Pierre Potier a ses origines familiales à Villecomtal-sur-Arros, petit village du Gers, à la frontière du département des Hautes-Pyrénées, à quelques kilomètres de Tarbes, dans la région Midi-Pyrénées. Il y passe de nombreuses vacances pendant son enfance à observer la nature. Les parents de Pierre Potier divorcent alors qu'il est encore très jeune. Il reste avec sa mère, Germaine Larroque, et n'aura plus de contact avec son père, Jean Potier, d'origine belge. La mère de Pierre Potier travaille au ministère des Finances où elle est secrétaire au cabinet du ministre. Elle a pu y entrer grâce à sa mère qui bénéficiait d'un emploi réservé en tant que veuve de guerre suite au décès de son mari lors de la Première Guerre Mondiale.

Au début de la Drôle de guerre, fin 1939, sa mère est remariée et la famille habite Bois-Colombes. Son beau-père, son « père nourricier » comme l'appelle Pierre Potier, est horloger, juif, parlant l'hébreu, le yiddish et parfaitement l'allemand¹³⁹. Il lui donne le goût des langues (Pierre Potier parle Anglais, Espagnol et Italien).

Pierre Potier et sa famille partent se réfugier à Gouville, face aux îles Chausey sur les côtes de la Manche, en 1940, alors que l'invasion commence. Ils assistent à

¹³⁸ Photographie de Guy Potier, rencontré le 06/01/2011.

¹³⁹ Le Roux M. Hommage à Pierre Potier, dépasser les limites du présent, *Rayonnement du CNRS* 2006 ; 41 : 5-27.

l'arrivée des troupes allemandes et sont surpris de voir arriver les soldats sur de puissants chevaux plutôt qu'avec des véhicules blindés. Un jour, plusieurs chevaux sont retrouvés morts, et les allemands accusent alors les villageois de sabotage. Ces derniers sont innocentés par un vétérinaire allemand qui, après autopsie des chevaux, conclut à un empoisonnement après ingestion d'aiguilles d'if¹⁴⁰. C'est ainsi que Pierre Potier est confronté pour la première fois aux substances naturelles et apprend que l'if est très toxique pour les animaux, mais aussi pour l'homme.

Quelques temps après l'armistice, signé le 22 juin 1940, il reprend le chemin de Paris, où il continue à étudier tant bien que mal sous les bombardements. Mais les difficultés de la vie quotidienne sous l'Occupation obligent les enfants de la région parisienne à partir de nouveau. De 1942 à 1944 il est réfugié à Longny-au-Perche, dans le département de l'Orne en Normandie. Pierre Potier continue son apprentissage auprès de ses instituteurs au bord de la Manche et développe son sens de l'observation et son goût pour les sciences naturelles. Sa mère vient le chercher, en juin 1944, pour rentrer à Bois-Colombes.

En 1945, Pierre Potier commence son cycle secondaire au lycée Michelet, à Vanves dans les Hauts-de-Seine, d'où il est renvoyé et termine au lycée Claude Bernard, à Paris dans le 16^{ème} arrondissement. Il entre ensuite en cours de seconde au lycée Jacques Decour, situé près de la place Pigalle, dans le 9^{ème} arrondissement de Paris. Pierre Potier obtient la première partie de son bac en 1951 et la deuxième, option sciences expérimentales, en 1952, avec la mention assez bien¹⁴¹.

b) Parcours universitaire (1952-1960)

Pierre Potier poursuit ses études dans le domaine des substances naturelles. En 1952, il obtient le certificat d'études supérieures de sciences portant sur la physique, la chimie et l'histoire naturelle (SPCN), dans les bâtiments de la rue Cuvier à Paris. Il obtient, en 1953, un certificat de botanique et de physiologie végétale à la Sorbonne. Pierre Potier est également intéressé par les enseignements proposés en pharmacie et, influencé par son oncle maternel, décide de s'inscrire. N'ayant pas suivi les cours de l'année 1952-1953, il ne peut se présenter à la session de printemps et se présente au concours d'entrée à la session d'octobre 1953 auquel il est reçu. Ayant la volonté d'avoir la formation la plus complète et d'accumuler un maximum de savoirs, il décide donc, bravant l'interdiction d'une double inscription, de se lancer dans des études de pharmacie en supplément de la poursuite de son cursus en sciences générales. Son choix a été orienté par son intérêt pour les substances naturelles (cursus sciences générales, plutôt fondamental), mais aussi par son oncle qui lui a conseillé le cursus de pharmacien (plutôt appliqué) pour obtenir des revenus assez rapidement et avoir une formation plus professionnelle. Il négocie avec le pharmacien de l'officine de l'avenue Mozart, non loin du domicile de son oncle qui l'héberge afin de pas avoir trop de transport, de travailler de 17 heures à minuit ce qui lui permet d'avoir le reste de la journée libre.

À la fin de l'année universitaire 1955-1956, grâce à Raymond Paul (1907-1997), directeur scientifique de la société Rhône-Poulenc, Pierre Potier part faire un stage d'été au laboratoire de recherche de chimie analytique de Vitry. Il teste ainsi la recherche privée et voit une autre facette de la recherche (fabrication et

¹⁴⁰ Histoire que Pierre Potier aimait raconter pour montrer l'importance des événements de l'enfance.

¹⁴¹ Le Roux M. Hommage à Pierre Potier, dépasser les limites du présent, *Rayonnement du CNRS* 2006 ; 41 : 5-27.

commercialisation des produits). Il applique, dans ce laboratoire industriel, l'emploi du tétraphénylborure de sodium à des dosages de produits pharmaceutiques¹⁴².

Pierre Potier finit son cursus général en 1955 avec l'obtention des certificats nécessaires pour le grade de la licence, et peut ainsi envisager de commencer une thèse. Pour cela, Pierre Potier repère les deux meilleures équipes qui travaillent sur les substances naturelles, celle d'Edgar Lederer (1908-1988) et de Maurice-Marie Janot (1903-1978). De plus, tous deux sont pressentis pour former la direction de l'ICSN dès l'été 1955¹⁴³ (date officielle de la prise de décision de créer un tel Institut) même si l'ICSN n'ouvre qu'en 1960. Parmi ses professeurs de la faculté se trouve Jean Le Men (1926-1978) faisant partie du laboratoire de Maurice-Marie Janot. Pierre Potier lui propose donc de diriger sa thèse, un bon moyen d'intégrer l'équipe de Maurice-Marie Janot, et de se rapprocher de l'ICSN. Preuve de sa motivation, Pierre Potier travaille dans le laboratoire le temps de terminer son cursus de pharmacien. Il apprend ainsi les méthodes de travail dans la recherche de substances naturelles (mise au point de techniques, extraction, purification, préparation de dérivés...). Durant l'année 1956, Pierre Potier continue de fréquenter le laboratoire de Maurice-Marie Janot pendant sa quatrième année de pharmacie et met au point des techniques de purification de l'acide ursolique et prépare des dérivés de ce composé naturel¹⁴⁴. Ces nombreuses expériences professionnelles lui permettent un apprentissage de différentes méthodes scientifiques et une ouverture sur les multiples approches liées à la fabrication du médicament de manière générale, pas nécessairement à partir de substances naturelles. Il prend ainsi connaissance du parcours complet que doit prendre une molécule pour devenir un médicament.

c) Thèse et débuts au CNRS (1957-1960)

Pierre Potier débute sa thèse en Octobre 1957, après avoir validé son diplôme de pharmacien en Juin, et intègre le CNRS en tant que stagiaire de recherches. Il entame une thèse de Doctorat ès Sciences sous la direction de Jean Le Men dans le laboratoire de Maurice-Marie Janot sur le thème des alcaloïdes de *Lunaria biennis*, la Lunaire, une plante de la famille des crucifères (aujourd'hui renommée Brassicacée), et étudie également la Gratiolle, *Gratiola officinalis*, une Scrofulariacée (ou Plantaginacée selon la classification phylogénétique). Il mène aussi en parallèle des expériences d'optimisation des techniques utiles à tout le laboratoire.

Son laboratoire de rattachement à partir du 1^{er} Octobre 1957 est à la Faculté de pharmacie, laboratoire de pharmacie galénique, au 4, avenue de l'Observatoire à Paris dans le 6^{ème} arrondissement. Par une lettre datant du 20 Août 1957, la commission de Chimie Organique du CNRS propose à Charles Mentzer (1911-1967), Professeur de la Faculté des sciences de Lyon d'être le parrain de Pierre Potier, nommé stagiaire de recherches pour l'année scolaire 1957-1958. Celui-ci accepte et devient le tuteur de Pierre Potier pour ses débuts au CNRS. Le programme de travail de Pierre Potier est constitué de ses recherches personnelles, à savoir l'étude de structures dans la série des triterpènes d'origine végétale, mais aussi de travaux d'intérêt collectif comme la mise au point de techniques analytiques (dosages en milieu non aqueux) d'un intérêt général pour les divers chercheurs du laboratoire. Dès Janvier 1958, Pierre Potier réalise l'étude structurale de la lunarine et possède déjà plusieurs produits dont les

¹⁴² Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

¹⁴³ Il n'est pas sûr que cette information ait été diffusée dès 1955. En tout cas, il est fort probable qu'elle circulait à l'université vers Septembre 1955, les deux chercheurs concernés ayant accepté leurs fonctions.

¹⁴⁴ Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

résultats se révèlent très importants pour une étude structurale plus approfondie. Il obtient également des résultats sur l'étude de la Gratiolle et met en évidence la présence d'acide bétulinique, de β -sitostérol, et de mannitol. Le 28 Février 1958, Maurice-Marie Janot le propose au grade d'attaché de recherches, et dans son rapport sur les travaux de Pierre Potier, le 28 Mars 1958, Charles Mentzer donne son avis très favorable pour une prolongation de la bourse et une promotion au grade d'attaché de recherches. Mais Pierre Potier doit réaliser encore un an en tant que stagiaire de recherche, jusqu'en Mai 1959. En Août 1958, il épouse Marie-France Ponsin, rencontrée à la faculté de pharmacie quelques années plus tôt. Elle est pharmacienne, et ouvre son officine à Bois d'Arcy¹⁴⁵.

Pierre Potier poursuit son étude de la structure chimique des alcaloïdes de la Monnaie du Pape (*Lunaria biennis*) et construit son activité de recherche autour de l'étude des groupements fonctionnels¹⁴⁶, de l'isolement et la description d'un nouvel alcaloïde de la Lunaire, la numismine¹⁴⁷, et de l'étude des produits de dégradation alcaline de la lunarine. Le 26 Février 1959, il demande une allocation d'attaché de recherches et en Mai 1959, le directoire du CNRS lui accorde sa promotion¹⁴⁸.

L'Institut de Chimie des Substances Naturelles, laboratoire propre du CNRS, est construit entre le 6 Janvier 1958 et le 20 Décembre 1959 et devient fonctionnel à partir d'Octobre 1960 avec ses deux sections, l'une dirigée par Maurice-Marie Janot sur les alcaloïdes et antibiotiques, et l'autre dirigée par Edgar Lederer sur les substances d'origine microbienne, végétale ou animale. Cependant, Pierre Potier n'intègre pas encore les locaux de Gif-sur-Yvette. Son programme de travail pour l'année 1960 est la poursuite de l'étude des alcaloïdes de *Lunaria biennis* et l'étude de la structure chimique de la raugalline, un alcaloïde extrait de *Rauwolfia serpentina*, une plante de la famille des Apocynacées. Il effectue également des travaux d'intérêt collectif avec l'extraction des alcaloïdes d'une autre Apocynacée, *Paravallaris sp.*, et la recherche d'alcaloïdes dans diverses plantes en provenance des territoires d'Outre-mer¹⁴⁹.

Lors d'une expérience de dégradation de la lunarine, Pierre Potier isole une substance odorante très particulière. Pour lui, c'est la spermidine. Mais Jean Le Men comme Maurice-Marie Janot restent sceptiques car il s'agit d'une découverte sans précédent. En effet, la spermidine est considérée jusqu'à lors comme un produit uniquement présent dans le règne animal.

« Dans la molécule de lunarine, la spermidine est enfermée par deux unités p-hydroxycinnamiques comme un bis-amide formé avec les deux fonctions amines primaires de la spermidine. Ce bis-amide (ou un bioprécurseur équivalent) subit ensuite une réaction de couplage oxydative menant à la lunarine et ses produits dérivés »¹⁵⁰.

Pierre Potier décide donc d'envoyer un courrier à Peter Bladon (1926-), chercheur au département de chimie de l'université de Strathclyde à Glasgow, qui vient tout juste de publier un article qui montre que l'hydrolyse de l'acide de la lunarine (après une hydrolyse du peptide à la manière de Moore et Stein) donne un

¹⁴⁵ Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

¹⁴⁶ Potier P, Le Men J. Alkaloids of *Lunaria biennis*.II. *Bull Soc Chim* 1959 ; 456-9.

¹⁴⁷ Potier P, Le Men J, Janot MM. Alkaloids of *Lunaria biennis*.III. Numismine, a new alkaloid from the seeds of *L. biennis*. *Bull Soc Chim* 1959 ; 201-2.

¹⁴⁸ Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

¹⁴⁹ Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

¹⁵⁰ Traduction d'un extrait de l'avant-propos du Volume 64 du journal scientifique Hétérocycle de 2004 dédié au 70^{ème} anniversaire de Pierre Potier.

hydrochloride de polyamine¹⁵¹. Il apparaît que cette polyamine est identique à celle obtenue par Pierre Potier dans sa réaction de fusion alcaline de la lunarine¹⁵². L'identification de cette polyamine s'avère difficile, mais après quelques efforts elle est confirmée comme étant la spermidine.

La première structure, presque correcte, que Pierre Potier et Peter Bladon proposent pour la lunarine¹⁵³ est basée sur l'analyse des autres produits qui ont été identifiés à partir des produits non-volatiles issus des expériences de fusion alcaline. Pierre Potier laisse à Peter Bladon plusieurs fractions qu'il a isolé de cette expérience, avec pour instructions de voir ce qu'il peut en faire. Peter Bladon réussit à identifier deux produits¹⁵⁴. A cette époque, il n'a accès, en routine, qu'aux spectromètres Ultraviolet (UV) et Infrarouge (IR). La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) vient juste d'être mise au point ; et pour identifier un de ces produits, Peter Bladon prend l'échantillon avec lui jusqu'à Paris, et Pierre Potier et lui prennent un train de nuit vers la Suisse. En effet, à Zürich, Varian, une entreprise installée à Palo Alto en Californie et fabriquant des spectrographes à résonance magnétique nucléaire, possède un laboratoire européen où le spectre RMN crucial peut être réalisé. La structure finale de la lunarine est obtenue par cristallographie aux rayons X sur des sels d'hydrobromide et d'hydroiodide¹⁵⁵.

Sa thèse est la première en France à présenter des spectres de résonance magnétique nucléaire en chimie organique. Tout est utile pour la justification de ses résultats, et de manière plus générale, il est indispensable pour Pierre Potier d'utiliser tous les moyens disponibles pour apporter de la valeur aux résultats scientifiques. Il a travaillé avec les meilleures équipes de spécialistes sur les points qui l'intéressaient pour obtenir les meilleurs résultats possibles. En attendant le jour de la soutenance, il étudie la structure d'un antibiotique pour le compte de Marc Julia (1922-2010) à l'Institut Pasteur à Paris dans un laboratoire coopérant avec les services de santé des armées. Le 21 décembre 1960, Maurice-Marie Janot, directeur du laboratoire d'accueil de Pierre Potier, Jean Le Men, directeur de thèse, Marc Julia, examinateur, Henri Normant (1907-1997), examinateur, et Charles Prévost (1899-1983), président du jury, déclarent Pierre Potier digne de recevoir le titre de docteur d'État ès-sciences physiques après la présentation de son sujet d'étude, l'étude chimique de la lunarine, alcaloïde de *Lunaria biennis*¹⁵⁶.

d) Service militaire (1961-1962)

Pierre Potier, dorénavant pharmacien et docteur en sciences, se présente le 3 janvier 1961 à la caserne de Vincennes pour effectuer son service militaire. Un

¹⁵¹ Bladon P, Ikan R, Spring FS and Tait A. The chemistry of Lunaria alkaloids. *Tetrahedron Letters*, 1959, 9: 18.

¹⁵² Potier P, Le Men J, Janot MM. Alkaloids of *Lunaria biennis*.III. Numismine, a new alkaloid from the seeds of *L. biennis*. *Bull Soc Chim* 1959 ; 201-2.

¹⁵³ Potier P, Le Men J, Janot MM, Bladon P, Brown AG, Wilson CS. The structure of lunarine. *Tetrahedron Letters* 1963 ; 5 : 293-300.

¹⁵⁴ Bladon P, Chaigneau M, Janot MM, Le Men J, Potier P, Melera A. Isolement de dérivés diphenyliques par fusion alcaline de la lunarine. *Tetrahedron Letters* 1961 ; 10 : 321-4.

¹⁵⁵ Tamura C, Sim GA, Jeffreys JAD, Bladon P, Ferguson G. Lunarine. *Chem Commun (London)* 1965 ; 20 : 485-6.

¹⁵⁶ Potier P. Étude chimique de la lunarine, alcaloïde de *Lunaria biennis* Moench, crucifères. Thèse pour obtenir le grade de Docteur ès sciences, soutenue le 21 Décembre 1960, Paris.

pharmacien-colonel, rencontré à Paris lors de son stage chez Marc Julia, lui explique que les soldats de deuxième classe et pères de deux enfants ne sont pas envoyés en Algérie. De plus, il peut être affecté dans son laboratoire comme scientifique du contingent afin de continuer ses recherches. Pierre Potier est intéressé par cette proposition car il y voit le moyen de ne pas partir faire la guerre en Algérie et de retourner en laboratoire¹⁵⁷.

Après quatre mois de service, deux mois de formation commune et deux mois dans un hôpital militaire, il est envoyé à Libourne, en mai 1961, pour devenir élève officier de réserve (EOR) du corps médical. Il reçoit un appel téléphonique du pharmacien-colonel parisien lui conseillant de donner sa démission du corps des EOR au commandant du peloton des élèves officiers pour être déclassé en seconde classe. Pierre Potier remet sa démission et malgré les pressions de son supérieur, la maintient. Mais, cette ruse permettant d'éviter l'Algérie se diffuse parmi les autres élèves et très vite d'autres élèves tentent également de démissionner. Le militaire parisien reste très discret tandis que Pierre Potier, désigné comme un dangereux meneur, est envoyé en Allemagne, comme deuxième classe. Après quelques mois, il est convoqué par le pharmacien-colonel qui lui propose, après que Pierre Potier lui ait expliqué pourquoi il avait été envoyé en Allemagne, de retourner à Libourne, de suivre à nouveau la formation d'EOR et de partir en Algérie. Pierre Potier accepte et arrive en Algérie au printemps 1962, au moment de la signature des accords d'Evian, le 18 Mars 1962, peu avant la déclaration d'indépendance de l'Algérie, le 5 Juillet 1962. Les combats sont terminés mais l'Organisation Armée Secrète (OAS) sévit encore avec de nombreux attentats surtout dans la capitale, Alger où Pierre Potier passe quelques temps à l'hôpital militaire. Il est ensuite affecté à l'hôpital de Reggane, dans le centre du pays. Après un différent, le général en fonction dans cet établissement l'envoie à Adrar, à quelques kilomètres au Nord de Reggane. Il reste dans cet autre hôpital où militaires et civils, français et algériens, travaillent ensemble jusqu'à sa démobilisation en Octobre 1962¹⁵⁸.

¹⁵⁷ Le Roux M. Hommage à Pierre Potier, dépasser les limites du présent, *Rayonnement du CNRS* 2006 ; 41 : 5-27.

¹⁵⁸ Archives du CNRS. Dossier G 990001 DOC. Pierre Potier, médaille d'or du CNRS. 1998.

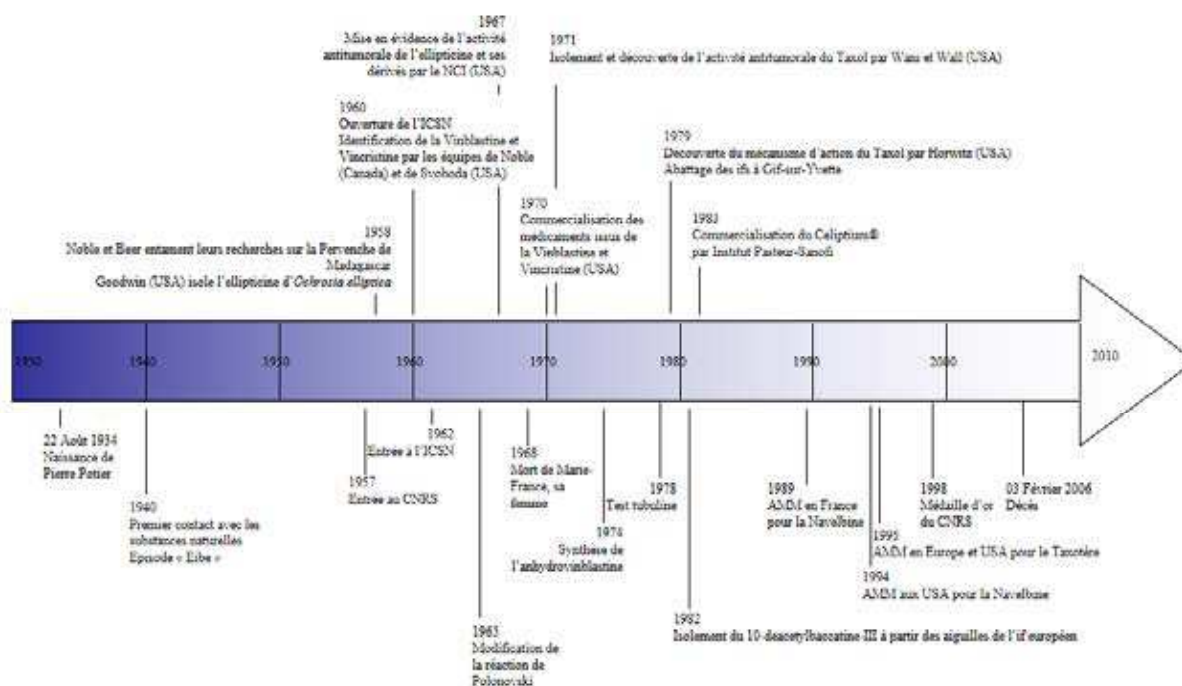


Figure 40. Chronologie des événements liés aux recherches de Pierre Potier.

e) Une carrière scientifique engagée (1962-2000)

A son retour du service militaire, à l'automne 1962, il retrouve Jean Le Men et Maurice-Marie Janot, non plus à Paris mais à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette. Dans le cadre général des recherches structurales sur les alcaloïdes stéroïdiques et indoliques, Maurice-Marie Janot, co-directeur de l'ICSN avec Edgar Lederer, charge Jean Le Men de constituer, d'initier et d'entraîner une équipe de chercheurs. Elle est constituée jusqu'en octobre 1962 de Christiane Kan et René Beugelmans, tous deux attachés de recherches. L'équipe s'agrandit avec le retour de Pierre Potier, chargé de recherche et Henri-Philippe Husson, candidat stagiaire¹⁵⁹. Leur premier objectif est la détermination de structures et l'étude de la réactivité des fonctions de la paravallaridine, un alcaloïde stéroïdique de *Paravallaris microphylla*, une plante de la famille des Apocynacées. Christiane Kan et René Beugelmans ont, ensemble, réalisé la première partie du programme, qui se poursuit, avec la collaboration d'Henri-Philippe Husson, sous la direction de Pierre Potier. L'étude des alcaloïdes des feuilles de Quinquina, *Cinchona officinalis*, plante de la famille des Rubiacées, est le second thème de recherche plus spécialement confié à Christiane Kan. Indépendamment de son rôle de responsable, Pierre Potier poursuit, en collaboration avec Peter Bladon, ses propres recherches sur les alcaloïdes macrocycliques de *Lunaria biennis*¹⁶⁰.

Entre 1963 et 1964, Pierre Potier travaille sur la déshydratation cyclisante acidocatalysée des diols-18,20 dans la série de la paravallarine et paravallaridine avec René Beugelmans et Henri-Philippe Husson¹⁶¹. Mais aussi sur les alcaloïdes de *Kibatalia gitingensis*, plante de la famille des Apocynacées, avec Adrien Cavé, récemment

¹⁵⁹ Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

¹⁶⁰ Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

¹⁶¹ Beugelmans R, Husson HP, Potier P, Le Men J. Steroidal alkaloids from *Paravallaris microphylla*. V. 18-20R-Oxido derivatives of 16-substituted 5 α -pregnane and 5-pregnene. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1964 ; 1 : 140-3.

arrivé dans l'équipe, et découvre la kibataline¹⁶². Des alcaloïdes du genre *Kibatalia* si proche du genre *Paravallaris* sont isolés et conduisent à une découverte importante, celle de dérivés N-oxydes naturels qui permettent de comprendre la biogenèse des amines stéroïdiques naturelles étudiées au laboratoire depuis des années. Pierre Potier effectue des recherches sur les alcaloïdes indoliques de *Rauwolfia serpentina*, également une Apocynacée, en collaboration avec W.I. Taylor de la compagnie Ciba Pharmaceuticals implantée dans le New Jersey aux Etats-Unis, et ensemble ils résolvent le problème de la structure de la raugalline, qui correspond en fait à l'ajmaline¹⁶³. Avec Christiane Kan, il étudie les alcaloïdes indoliques de *Cinchona* divers, dont *Cinchona ledgeriana*, et détecte plusieurs alcaloïdes dont la quinamine, la cinchophyllamine et l'iso-cinchophyllamine¹⁶⁴. La spectrométrie de masse est réalisée par René Beugelmans en stage dans le laboratoire de Carl Djerassi (1923-) à l'université Stanford aux Etats-Unis. Il apporte également sa contribution à la synthèse totale de la desoxyajmaline avec Christiane Kan en collaboration avec Ernest Wenkert (1925-)¹⁶⁵. Pierre Potier établit la structure de l'horminone, un pigment quinonique isolé de l'*Horminum pyrenaicum*, plante de la famille des Labiées, déjà découvert par Albert Goris (1874-1950), dont Maurice-Marie Janot avait commencé puis abandonné l'étude dans les années 1940, et correspondant à l'hydroxy-7-royléanone, déjà isolé chez *Inula royleana* de la famille des Astéracées¹⁶⁶. Il effectue la désalcoylation de certaines amines tertiaires sous l'influence de l'anhydride acétique avec Christiane Kan et René Beugelmans, et étudie l'action de l'anhydride acétique sur la paravallarine et la paravallaridine et découvre une réaction insolite¹⁶⁷. Des racines de la grande pervenche, *Vinca major* une autre Apocynacée, il extrait, avec René Beugelmans, deux alcaloïdes cristallisés, la réserpine déjà connue, et une nouvelle base, la 10-métoxyvellosine¹⁶⁸. De nombreux et nouveaux dérivés de la corynanthéine sont préparés avec Christiane Kan, d'autres de la paravallarine et paravallaridine sont isolés de *Paravallaris microphylla* avec le concours de René Beugelmans et Henri-Philippe Husson¹⁶⁹, et différentes cétones stéroïdiques non azotées sont isolées des feuilles de cette même plante avec Christiane Kan¹⁷⁰. Pour finir, il définit la structure

¹⁶² Cave A, Potier P, Cave A, Le Men J. Steroidal alkaloids of Apocynaceae. VI. Structure of kibataline. Alkaloid from *Kibatalia gitingensis*. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1964 ; 10 : 2415-8.

¹⁶³ Taylor WI, Potier P, Le Men J. Rauwolfia alkaloids. XLVI. Identity of raugalline and of ajmaline, an alkaloid from *Rauwolfia serpentina*. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1963 ; 21(4) : 321-3.

¹⁶⁴ Le Men J, Kan C, Potier P, Janot MM. Preliminary study of *Cinchona* leaf alkaloids. Isolation of quinamine and two new alkaloids, cinchophyllamine and isocinchophyllamine. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1965 ; 23(11) : 691-5.

¹⁶⁵ Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

¹⁶⁶ Janot MM, Potier P. Identification of a quinone isolated from *Horminum pyrenaicum* as 7-hydroxyroyleanone. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1964 ; 22(5) : 387-95.

¹⁶⁷ Beugelmans R, Potier P, Kan C, Le Men J. Dealkylation of certain tertiary amines by acetic anhydride. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1964 ; 2 : 234-6.

¹⁶⁸ Potier P, Beugelmans R, Le Men J, Janot MM. Periwinkle alkaloids. XXX. Alkaloids of the roots of *Vinca major*, reserpine, 10-methoxyvellosine. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1965 ; 23(1) : 61-4.

¹⁶⁹ Husson HP, Beugelmans R, Potier P, Le Men J. Steroidal alkaloids of *Paravallaris microphylla*. VIII. Dehydration of the 16 α - and 16 β -epimeric steroidal alcohols derived from 3 β -dimethylamino-18,20(R)-oxido-5- α -pregnane or 18 \rightarrow 20(S)-lactone. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1965 ; 7 : 1930-4.

¹⁷⁰ Potier P, Kan C, Le Men J. Oxo steroids in the leaves of *Paravallaris microphylla*. *Tetrahedron Letters* 1964 ; 25-26 : 1671-4.

de l'ipécoside, isolé des racines de l'Ipéca, *Carapichea ipecacuanha* une Rubiacée, et montre qu'il peut s'agir d'un précurseur de l'émétine¹⁷¹.

En 1964, Jean Le Men le propose au grade de Maître de Recherches, et Pierre Potier participe à l'édification d'une petite usine-pilote d'extraction de produits naturels végétaux et d'une unité « fermentations-microbiologie » pour l'Institut de Chimie des Substances Naturelles sur le campus de Gif-sur-Yvette. Maurice-Marie Janot soutient la candidature de Pierre Potier, qui a aussi la responsabilité de diriger une équipe de cinq personnes.

(1) Un premier élément déterminant : la modification de la réaction de Polonovski

Pierre Potier propose à Adrien Cavé d'effectuer un stage chez Marc Julia pour s'initier à l'utilisation de l'acide trifluoroacétique avant de travailler sur la réaction de Polonovski (réactions de fragmentations). A son retour, Pierre Potier, Adrien Cavé et Alain Ahond, étudiant à l'ICSN sous la direction de Mireille Gastambide¹⁷², modifient la réaction d'oxydation des alcaloïdes, développée en 1926 par Max et Michel Polonovski¹⁷³, en changeant de réactif. L'anhydride acétique étant remplacé par l'anhydride trifluoroacétique, la réaction permet de déméthyliser des amines tertiaires dans la série des alcaloïdes de Paravallis (N-méthyl 5 α -dihydroparavallarine)¹⁷⁴.

Entre 1965 et 1968, en utilisant de l'anhydride trifluoroacétique plutôt que l'anhydride acétique, Pierre Potier et son équipe observent une réactivité différente, notamment dans le cas de N-oxydes d'amines γ -insaturées dans la série des alcaloïdes de Paravallis (N-méthyl 5 α -dihydroparavallarine)¹⁷⁵. Cette observation est confirmée par Pierre Mangeney, en 1978, alors qu'il étudie le réarrangement de squelettes rigides, en particulier celui de la drégamine. Il montre que le produit obtenu n'est pas le même lorsque le N-oxyde de drégamine est mis à réagir en présence d'anhydride acétique ou trifluoroacétique¹⁷⁶.

¹⁷¹ Battersby AR, Gregory B, Spencer H, Turner JC, Janot MM, Potier P, Francois P, Levisalles J. Constitution of ipécoside : a monoterpenoid isoquinoline. *Chemical Communications* 1967 ; 5 : 219-21.

¹⁷² Au départ de l'ICSN de Mireille Gastambide le 1^{er} Juillet 1966, Alain Ahond passe sous la direction de Pierre Potier qui devient son directeur de thèse jusqu'à sa soutenance le 19 Décembre 1969 avec pour sujet : De la réaction de Polonovski à la réaction de Mannich. Etudes de réactions de fragmentation et d'hydroxylation en série stéroïde.

¹⁷³ Polonovski M, Polonovski M. Sur les aminoxydes des alcaloïdes : III. Action des anhydrides et chlorures d'acide organiques ; préparation des bases Nor. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1927 ; 117 (41) : 1190-208.

¹⁷⁴ Cave A, Kan-Fan C, Potier P, Le Men J. Modification de la réaction de Polonovski : action de l'anhydride trifluoroacétique sur un aminoxyde. *Tetrahedron* 1967 ; 23 : 4681-9.

¹⁷⁵ Cave A, Kan-Fan C, Potier P, Le Men J. Modification de la réaction de Polonovski : action de l'anhydride trifluoroacétique sur un aminoxyde. *Tetrahedron* 1967 ; 23 : 4681-9.

¹⁷⁶ Mangeney P. Etude de la réaction de Polonovski sur une molécule modèle, la drégamine. *Tetrahedron* 1978 ; 34(9) : 1349-57.

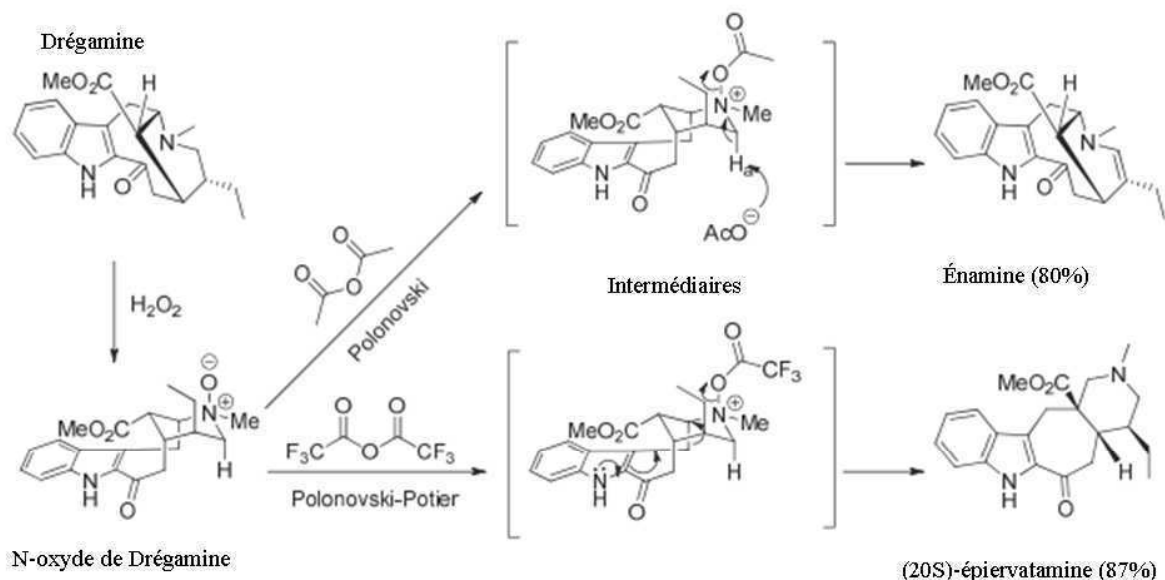


Figure 41. Comparaison des deux réactions (Polonovski et Polonovski-Potier) sur la drégamine.

Lorsque le N-oxycide de drégamine est traité dans les conditions classiques de Polonovski, le produit final est l'énamine. La réaction passe par un intermédiaire dont le proton axial en α de l'amine et la liaison axiale N-O du N-oxycide sont antipériplanaires. L'ion acétate est suffisamment basique pour déprotoner H_a et ainsi conduire, via l'iminium, à l'énamine. En présence d'anhydride trifluoroacétique, le produit final est la (20S)-épiervatamine isolée avec un rendement de 87%. Dans ce cas, l'ion trifluoroacétate n'est pas suffisamment basique pour déprotoner l'intermédiaire. Une fragmentation de la liaison en α de l'amine et antiparallèle de la liaison N-O, assistée par la partie indolique est alors observée. Le milieu réactionnel évolue après une étape de réduction vers la (20S)-épiervatamine. Cet exemple illustre parfaitement la différence de réactivité des systèmes cycliques rigides entre les conditions développées par Max et Michel Polonovski et celles utilisées par Pierre Potier.

(2) Un environnement favorable : une expertise en chimie des substances naturelles, un campus multidisciplinaire, une équipe diversifiée, des événements décisifs

Pierre Potier apparaît dans la liste nominative du personnel présent à la date du 20 Janvier 1965 de l'ICSN de Gif-sur-Yvette, CNRS, dans le service Janot, laboratoire Le Men. L'équipe qu'il dirige est composée de quatre chercheurs CNRS : René Beugelmans, chargé de recherches, Adrien Cavé, attaché de recherches, Henri-Philippe Husson, attaché de recherches, et Christiane Kan, chargée de recherches ; une contractuelle CNRS : Anne-Marie Bui Van Tan ; et un chercheur non-CNRS : Christiane Poupat. Le laboratoire d'extraction, dont Pierre Potier a supervisé la construction, est terminé en Octobre 1965. Maurice-Marie Janot et Pierre Potier prennent en charge la conception de l'installation en commun avant l'ouverture de l'usine.

En 1965, Pierre Potier travaille sur deux nouveaux alcaloïdes de *Kibatalia gitingensis* avec Adrien Cavé, la kibatalidine et l'épi-20 N-méthylparavallarine¹⁷⁷. Il étudie des réactions de voisinage en série stéroïdes à partir des alcaloïdes isolés de *Paravallaris microphylla* avec René Beugelmans et Henri-Philippe Husson¹⁷⁸. Il parvient à déterminer les structures des deux alcaloïdes de Cinchonas avec Christiane Kan¹⁷⁹ et élucide le mode d'action de l'anhydride acétique sur la cinchonamine avec René Beugelmans¹⁸⁰. Il étudie l'acide tormentique isolé de *Potentilla tormentilla*, une plante de la famille des Rosacées, avec Anne-Marie Bui Van Tan¹⁸¹. En Octobre 1965, Pierre Potier a un nouveau rapporteur en la personne d'Alain Horeau (1909-1992), remplaçant Charles Mentzer. Il le propose au grade de maître de recherches à la commission du département de chimie du CNRS et obtient un vote favorable (11 pour, 6 contre). Cependant le Directoire du CNRS refuse la promotion (7 voix pour sur 17), la candidature de Pierre Potier pour le grade de maître de recherches n'est pas retenue. Dans le compte-rendu de la séance du 11 février 1966 du comité de direction de l'ICSN, il apparaît que Pierre Potier a été proposé pour la maîtrise de recherche ; il a d'ailleurs été très bien placé et Maurice-Marie Janot espère qu'après la prochaine commission sa nomination à ce grade sera certaine¹⁸².

En 1966, s'ouvre le Laboratoire d'Extraction et de Fermentation, « l'usine », annexe de 550 m² voisine de l'ICSN où sont traités les matériaux bruts pour fournir les composés sur lesquels les recherches sont effectuées. Après une nouvelle proposition à la session d'Octobre 1966, Pierre Potier obtient le grade de maître de recherches à partir du 1^{er} Janvier 1967¹⁸³.

En 1968, l'équipe s'agrandit encore et comprend dorénavant quinze chercheurs et trois techniciens et lance deux nouvelles orientations. Une première sur la synthèse totale de produits naturels et une deuxième sur l'étude de biosynthèse. Pierre Potier effectue une mission en Nouvelle-Calédonie pour récolter des spécimens à étudier avec Thierry Sévenet, stagiaire de recherches à l'ICSN puis doctorant (1969-1972) sous la direction de Claude Thal. Cette même année, l'épouse de Pierre Potier, Marie-France, meurt d'un cancer du sein à l'âge de 35 ans après une phase de rémission. Cet événement douloureux décide de l'orientation d'une partie de ses recherches : combattre le cancer. Il se remarie avec Odette Drion, le 30 Décembre 1969, veuve depuis peu après la mort de son mari, Maurice Aubecq, un ami de Pierre Potier, et ensemble reconstruisent une famille autour des trois enfants de Pierre Potier (Catherine, Marie-Claude et Guy).

¹⁷⁷ Cave A, Potier P, Le Men J. Steroid alkaloids of Apocynaceae. IX. Isolation of 20-(epi-N-methyl) paravallarine from the leaves of *Kibatalia gitingensis*. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1965 ; 9 : 2502-5.

¹⁷⁸ Husson HP, Potier P, Le Men J. Steroidal alkaloids of *Paravallaris microphylla*. VII. 16 Amino derivatives of 18,20(R)-oxido-5 α -pregnane. Intramolecular hydride ion transfer. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1965 ; 6 : 1721-7.

¹⁷⁹ Potier P, Kan C, Le Men J, Janot MM, Budzikiewicz H, Djerassi C. Alkaloids of *Cinchona ledgeriana* leaves. II. Structure of cinchophyllamine and isocinchophyllamine. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1966 ; 7 : 2309-15.

¹⁸⁰ Beugelmans R, Potier P, Le Men J, Janot MM. Action of acetic anhydride on cinchonamine, dihydrocinchonamine, and 3-epicinchonamine. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1966 ; 7 : 2207-11.

¹⁸¹ Potier P, Das BC, Bui AM, Janot MM, Pourrat A, Pourrat H. Structure of tormentic acid, a pentacyclic triterpene acid isolated from the roots of *Potentilla tormentilla*. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1966 ; 11 : 3458-65.

¹⁸² Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

¹⁸³ Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

En 1968-1969, Rhône Poulenc propose à Pierre Potier de prendre la direction d'un centre de recherche. Il décline cette proposition, voulant préserver sa liberté de choix dans les directions à suivre pour ses recherches. C'est en restant au CNRS, mais en travaillant en interaction avec l'industrie lorsque cela est nécessaire qu'il pense avancer¹⁸⁴. L'augmentation rapide des effectifs de l'ICSN nécessite bientôt la construction d'une extension du bâtiment initial qui, achevée en 1969, porte de 6 230 à 7 020 m² la surface mise à la disposition du personnel. Pierre Potier est proposé au grade de Directeur de Recherche, par Alain Horeau, lors de la session de décembre 1970, mais il est classé troisième pour des raisons autres que scientifiques, le budget est insuffisant¹⁸⁵.

Pierre Potier poursuit ses recherches et analyse les structures de différents produits naturels issus de plantes récoltées en Nouvelle-Calédonie, notamment des Apocynacées dont *Melodinus scandens* dont il extrait la méloscandonine et *M. paucinervosus* qui donne une dizaine d'alcaloïdes^{186,187} ; deux Ilicacées, la *Phelline billiardieri* et *P. comosa* d'où sont extraits des alcaloïdes du groupe de l'homoerythroïdine^{188,189,190} et une autre Apocynacée, source d'ellipticine, *Ochrosia vieillardii*¹⁹¹. Il étudie aussi des produits issus de plantes récoltées à Madagascar, notamment des Apocynacées, endémiques de l'île, du genre *Hazunta* (*H. modesta*, *H. silicicola*, *H. membranacea*, *H. velutina* et *H. costata*) qui ont permis l'extraction d'alcaloïdes de type tabersonine et ibogaïne aux propriétés pharmacologiques intéressantes¹⁹² ; et du genre *Craspidospermum* (*C. verticillatum*) donnant également des alcaloïdes de type tabersonine, mais aussi de type vincine¹⁹³, et d'autres plantes

¹⁸⁴ Le Roux M. Hommage à Pierre Potier, dépasser les limites du présent, *Rayonnement du CNRS* 2006 ; 41 : 5-27.

¹⁸⁵ Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

¹⁸⁶ Plat M, Mehri H, Koch M, Scheidegger U, Potier P. Structure and stereochemistry of meloscandonine, an alkaloid of *Melodinus scandens*. *Tetrahedron Letters* 1970 ; 39 : 3395-8.

¹⁸⁷ Mehri H, Plat M, Potier P. Apocynaceae of New Caledonia. V. *Melodinus scandens*. Isolation of 10 monomeric alkaloids. Description of two new alkaloids. N-Oxyepimeloscine and meloscandonine. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1971 ; 29(4) : 291-6.

¹⁸⁸ Langlois N, Das BC, Potier P. *Phelline comosa* alkaloids. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1969 ; 269(12) : 639-41.

¹⁸⁹ Lacombe L, Langlois N, Das BC, Potier P. Plants from New Caledonia. IV. Alkaloids of *Phelline comosa* Labill. (Ilicaceae). *Bulletin de la Société Chimique de France* 1970 ; 10 : 3535-43.

¹⁹⁰ Hoang NM, Langlois N, Das BC, Potier P. *Phelline billiardieri* (Ilicaceae) alkaloids. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1970 ; 270(26) : 2154-6.

¹⁹¹ Kan-Fan C, Das BC, Potier P, Schmid M. New Caledonia plants. I. Alkaloids of the leaves of *Ochrosia vieillardii*. *Phytochemistry* 1970 ; 9(6) : 1351-2.

¹⁹² Potier P, Bui AM, Das BC, Le Men J, Boiteau P. Malagasy plants. II. *Hazunta velutina* alkaloids. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1968 ; 26(9-10) : 621-9.

¹⁹³ Kan-Fan C, Das BC, Potier P, Le Men J, Boiteau P. Madagascan plants. I. *Craspidospermum verticillatum* alkaloids. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1968 ; 26(7-8) : 577-82.

de la famille des Apocynacées comme *Catharanthus ovalis* et *C. longifolius*^{194,195} ; et *Pandaca retusa* possédant des alcaloïdes au squelette ibogaïne¹⁹⁶. Pierre Potier continue également l'étude de *Lunaria biennis*¹⁹⁷ et d'une autre plante, *Cantleya corniculata*, de la famille des Icacinacées, possédant des triterpènes (dammaradiénol, lupéol et bétuline), et établit la structure d'un de ses produits, le cantleyoside^{198,199}. Il continue aussi l'étude du *Collybia maculata*, source du collybolide et autres dérivés²⁰⁰. Pierre Potier et son groupe étudient également des réactions de fragmentation en série stéroïde²⁰¹ et utilisent la modification de la réaction de Polonovski, devenue la réaction de Polonovski-Potier, pour la synthèse totale de molécules naturelles (tetrahydrolunarine et alcaloïdes apparentés, alcaloïdes de type éburnane, alcaloïdes de type antirhine, et préparation d'intermédiaires de synthèse par voie photochimique²⁰²).

Pierre Potier part pour Glasgow du 23 au 26 Mars 1971 afin d'étudier des produits alcaloïdiques complexes par spectrométrie de masse haute résolution. Lors de la séance du 18 juin 1971 du comité de direction de l'ICSN, Pierre Potier évoque un voyage à Madagascar et à l'île de la Réunion au titre d'une collaboration avec l'Office de la Recherche Scientifique et Technique d'Outre-Mer (ORSTOM)²⁰³. Comme en 1970, la candidature au grade de Directeur de Recherche de Pierre Potier n'est pas retenue non plus en 1971, et la direction du CNRS lui précise de bien vouloir envoyer ses modifications pour le 1^{er} Février 1972 pour la prochaine session. En réponse à ce nouveau rejet, et quelque peu surpris, Pierre Potier envoie un courrier à la direction du CNRS.

« Appartenant à la section 17 en question, et n'ayant examiné aucune candidature à la dite session (1971), je pense qu'il y a erreur sachant que ma

¹⁹⁴ Langlois N, Potier P. Alkaloids of *Catharanthus ovalis* (Apocynaceae) and in particular cathovaline. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1971 ; 273(16) : 994-6.

¹⁹⁵ Rasoanaivo P, Langlois N, Potier P. Malgaches plants. VIII. Alkaloids of *Catharanthus longifolius*. *Phytochemistry* 1972 ; 11(8) : 2616-17.

¹⁹⁶ Picot F, Boiteau P, Das BC, Potier P, Andriantsiferana M. Plants of the Malagasy region. XIII. Alkaloids of *Pandaca retusa*. *Phytochemistry* 1973 ; 12(10) : 2517-19.

¹⁹⁷ Poupat C, Rodriguez B, Husson HP, Potier P, Janot MM. New alkaloids isolated from the seeds of the dollarplant *Lunaria biennis* [*Lunaria annua*]. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1969 ; 269(4) : 335-8.

¹⁹⁸ Sevenet, T, Das BC, Parello J, Potier P. Cantleyine, a new monoterpene alkaloid of *Cantleya corniculata*. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1970 ; 8-9 : 3120-2.

¹⁹⁹ Sevenet T, Thal C, Potier P. Isolation and structure of cantleyoside, a new terpene glucoside of *Cantleya corniculata* (Icacinaceae). *Tetrahedron* 1971 ; 27(3) : 663-8.

²⁰⁰ Bui AM, Parello J, Potier P, Janot MM. Structure of collybolide, a new sesquiterpene extracted from *Collybia maculata*. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1970 ; 270(11) : 1022-6.

²⁰¹ Husson HP, De Rostolan J, Pepin Y, Potier P, Le Men J. Fragmentation reactions during steroid amine deamination. Formation of 17-oxa-D-homoandrostanes. *Tetrahedron* 1970 ; 26(1) : 147-60.

²⁰² Husson HP, Thal C, Potier P, Wenkert E. Photocyclization of 1-(α -indolyl)-2-(β -pyridyl) acrylonitrile. *Journal of Organic Chemistry* 1970 ; 35(2) : 442-4.

²⁰³ Archives de l'ICSN. Dossier 940017 SC (1969-1989).

candidature avait été retenue en session du 12/1970 mais non validée à cause du budget... ». ²⁰⁴

Néanmoins les recherches continuent et Pierre Potier poursuit l'analyse structurale de produits naturels et plus particulièrement des alcaloïdes de *Catharanthus ovalis* (cathovaline) et *C. longifolius*^{205,206}, de *Craspidospermum verticillatum* var. *petiolare* (la variété du sud de Madagascar possède des alcaloïdes de type aspidospermine alors que la variété des hauts-plateaux possède des alcaloïdes de type vincamine)²⁰⁷, de *Knightia deplanchei* (de la famille des Protéacées, syn. *Eucarpha deplanchei*, dont sont extraits des alcaloïdes de type tropane) ; des terpènes, et notamment des sesquiterpènes du *Collybia maculata*²⁰⁸. Il étudie aussi des constituants de *Rytiphlea tinctoria* (une algue de la famille des Rhodophycées), plus spécifiquement des pigments issus de cette espèce, des quinones bromées²⁰⁹. Il étudie également les mécanismes de réactions de certains produits, et notamment les réarrangements des alcaloïdes du type vobasine en alcaloïdes du type ervatamine et un nouveau type de réarrangement anthrastéroïde²¹⁰. Il effectue les synthèses totales de molécules naturelles et d'analogues comme la tétrahydrolunaridine²¹¹ et ses alcaloïdes apparentés ; des alcaloïdes de type eburnane, synthétisés par l'intermédiaire des Δ^3 -pipéridines, et à partir de la β -carboline^{212,213}. Il tente la

²⁰⁴ Sa candidature n'est validée qu'en session de Mai 1972 avec 16 votes pour contre 1 non et une décision favorable du directoire. Archives de l'ICSN, dossiers du CNRS ; 850001 LABOS, article 46.

²⁰⁵ Rabaron A, Plat M, Potier P. *Catharanthus longifolius* alkaloids. Isolation of vindolicine, a dimesic alkaloid. *Plantes Médicinales et Phytothérapie* 1973 ; 7(1) : 53-8.

²⁰⁶ Rasoanaivo P, Langlois N, Potier P, Bladon P. Madagascan plants. X. New alkaloid of *Catharanthus longifolius* (Apocynaceae). *Tetrahedron Letters* 1973 ; 16 : 1425-8.

²⁰⁷ Kan-Fan C, Besselievre R, Cave A, Das BC, Potier P. Plants of Madagascar. V. Alkaloids from *Craspidospermum verticillatum*, Δ 14-vincine and Δ 14-16-epivincine. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1971 ; 272(16) : 1431-4.

²⁰⁸ Bui AM, Cave A, Janot MM, Parello J, Potier P, Scheidegger U. Isolation and structural analysis of collybolide, a novel sesquiterpene extracted from *Collybia maculata*. Carbon-13 NMR of lactones. *Tetrahedron* 1974 ; 30(11) : 1327-36.

²⁰⁹ Chevolut-Magueur M, Lavorel J, Potier P. Photosynthetic activity of the *Rytiphlea tinctoria* pigment. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série D : Sciences Naturelles* 1974 ; 278(2) : 261-4.

²¹⁰ Husson A, Langlois Y, Riche C, Husson HP, Potier P. Indoles. VI. Transformation of vobasine alkaloids to dehydroervatamine alkaloids. X-ray analysis of ervatamine. *Tetrahedron* 1973 ; 29(19) : 3095-8.

²¹¹ Husson HP, Poupat C, Rodriguez B, Potier P. Alkaloids of *Lunaria biennis* (Cruciferae). Synthesis of (+-)-tetrahydrolunaridine. *Tetrahedron Letters* 1971 ; 28 : 2697-700.

²¹² Husson HP, Imbert T, Thal C, Potier P. Indole series. IV. Stereospecific synthesis of (+-)-deethyleburnamonine and of (+-)-21-epideethyleburnamonine from a common intermediate. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1973 ; 6 (Pt. 2) : 2013-16.

²¹³ Imbert T, Thal C, Husson HP, Potier P. Indole series. V. Synthesis of eburnane and homoeburnane derivatives oxygenated at C15. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1973 ; 9-10 (Pt. 2) : 2705-9.

synthèse de pyridocarbazoles par photochimie²¹⁴ et continue l'analyse de la biosynthèse de la lunarine, alcaloïde majeur de *Lunaria biennis*²¹⁵.

Pierre Potier et son équipe utilisent la méthode chimiotaxonomique pour caractériser de nouveaux alcaloïdes indoliques chez les Apocynacées, notamment dans les genres *Craspidospermum*, *Hazunta*, *Catharanthus* (*C. ovalis* et *C. longifolius*)²¹⁶. Mais également chez *Pandaca mauritiana*, plante originaire des Mascareignes, avec la présence d'alcaloïdes de type Ia (corynanthéanes et squelettes apparentés comme la drégamine et la vobasine) et Ib (strychnanes comme la tubotaiwine)²¹⁷.

Grâce à la chimiotaxonomie Pierre Potier établit un lien entre les Ochrosias (sans ellipticine, issus de récoltes en Nouvelle-Calédonie) et les Rauwolfias^{218,219,220}. Il réalise les synthèses totales de la descarbométhoxy-16 vobasine²²¹, de la vincamine et ses composés apparentés²²² et les synthèses biomimétiques d'alcaloïdes du groupe de la lunarine²²³. Il effectue des hémisynthèses par réarrangements des alcaloïdes de type vobasine en alcaloïdes de type ervatamine et des alcaloïdes bis-indoliques analogues de la vincalécoblastine (VLB), ainsi que les alcaloïdes de type aspidospermane (type III)²²⁴. Il étudie aussi l'action du chlorure de méthylène sur diverses molécules azotées²²⁵ et le rôle photosynthétique des pigments chez *Rytiphlea tinctoria* (Rhodophycées)²²⁶.

²¹⁴ Dieng C, Thal C, Husson HP, Potier P. Indole series. VII. Synthesis of new pyridocarbazoles obtained by photocyclization of 1-(β -indolyl)-2-(pyridyl)acrylonitriles. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1975 ; 12(3) : 455-60.

²¹⁵ Poupat C, Husson HP, Das BC, Bladon P, Potier P. Recent studies of the alkaloids of *Lunaria biennis* (Cruciferae). II. Structure of lunaridine. *Tetrahedron* 1972 ; 28(11) : 3103-11.

²¹⁶ ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Potier Pierre, Langlois Nicole, Rasoanaivo Philippe. Alkaloid extracted from *Catharanthus longifolius*. Fr. Demande 1973, 6 p.

²¹⁷ Picot F, Lallemand F, Boiteau P, Potier P. Malagasy plants. XV. Indole alkaloids from *Pandaca mauritiana*. *Phytochemistry* 1974 ; 13(3) : 660-1.

²¹⁸ Peube-Locou N, Koch M, Plat M, Potier P. Plants of New Caledonia. XV. Alkaloids of the bark of *Ochrosia oppositifolia*. *Phytochemistry* 1972 ; 11(6) : 2109-11.

²¹⁹ Peube-Locou N, Koch M, Plat M, Potier P. Plants of New Caledonia. X. Alkaloids of the leaves of *Ochrosia lifuana* (Apocynaceae). *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1972 ; 30(11) : 775-9.

²²⁰ Majumdar SP, Poisson J, Potier P. Plants of New Caledonia. XXIV. Alkaloids of *Rauwolfia suaveolens*. *Phytochemistry* 1973 ; 12(5) : 1167-9.

²²¹ Langlois Y, Potier P. Indoles. VIII. Total synthesis of (+)-16-de(methoxycarbonyl) vobasine. *Tetrahedron* 1975 ; 31(5) : 419-22.

²²² ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Sevenet Thierry, Thal Claude, Husson Henri-Philippe, Potier Pierre. Vincamine derivatives. Fr. 1974, 15 p.

²²³ Husson HP, Poupat C, Rodriguez B, Potier P. Biomimetic syntheses in the lunarine series. *Tetrahedron* 1973 ; 29(10) : 1405-11.

²²⁴ Wenkert E, Cochran DW, Hagaman EW, Schell FM, Neuss N, Katner AS, Potier P, Kan C, Plat M, et al. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. XIX. Aspidosperma alkaloids. *Journal of the American Chemical Society* 1973 ; 95(15) : 4990-5.

²²⁵ Besselievre R, Langlois N, Potier P. Methylene chloride, solvent or reagent. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1972 ; 4 : 1477-8.

²²⁶ Chevolut-Magueur M, Lavorel J, Potier P. Photosynthetic activity of the *Rytiphlea tinctoria* pigment. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série D : Sciences Naturelles* 1974 ; 278(2) : 261-4.

De plus, un Laboratoire des Plantes Médicinales est créé à Nouméa en 1972 pour l'étude phytochimique des plantes de Nouvelle-Calédonie et pour des recherches, en collaboration avec l'ORSTOM, sur les substances marines d'intérêt biologique du lagon calédonien.²²⁷

Aussi suite à l'isolement et l'analyse structurale de nouveaux composés dont l'ellipticine, qui fait partie d'un groupe de produits naturels qui semble prometteur en chimiothérapie des cancers²²⁸. Cette découverte l'incite encore plus à orienter ses recherches sur les produits naturels utilisables en chimiothérapie des cancers.

Les axes de recherche évoluent vers une interaction plus forte entre la chimie et la biologie. Le laboratoire continue d'utiliser la chimiotaxonomie (en particulier les Apocynacées à alcaloïdes) pour la découverte de nouveaux composés, d'étudier les transformations biomimétiques pour optimiser les synthèses et hémisynthèses, et en plus d'ajouter un nouvel axe de recherche de propriétés pharmacologiques en collaboration avec des industriels et en relation avec l'ANVAR pour le dépôt de brevets sur les molécules potentiellement intéressantes. Pierre Potier étudie en parallèle les mécanismes de certaines réactions par résonance magnétique nucléaire. Dès 1973, il développe de nombreuses collaborations en France, notamment avec l'ORSTOM (Bondy, Cayenne, Nouméa), l'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique (Villejuif), le laboratoire de synthèse et transformation de produits naturels (Reims), l'UER de Sciences Pharmaceutiques (Paris, Châtenay-Malabry), l'équipe de recherche de biophysique du CNRS (Montpellier), le laboratoire de photosynthèse et phytotron (Gif), l'Institut Pasteur (Paris), l'Ecole Normale Supérieure de Paris et l'ENS de chimie de Montpellier, le laboratoire de phanérogamie du Museum national d'histoire naturelle (Paris), et s'engage dans une recherche coopérative sur le Programme n° 259 d'ethno-histoire du Pacifique avec le professeur Haudricourt sur l'étude des Ochrosias. Mais aussi, entreprend des collaborations à l'international avec l'ORSTOM (Tananarive), la faculté des Sciences de l'université de Madagascar, l'Université de l'Indiana (Etats-Unis), l'Université de Strathclyde (Glasgow, Ecosse), l'université de Yale (Etats-Unis), l'Université de Colombie Britannique (Canada), l'université de Bratislava (Slovaquie) et l'EORTC²²⁹.

Le groupe de Pierre Potier continue les recherches chimiotaxonomiques des Apocynacées à alcaloïdes indoliques avec la poursuite de l'étude de *Craspidospermum verticillatum* var. *petiolare* dont l'étude des feuilles permet la découverte d'alcaloïdes connus (venalstonine, methoxy-11 tabersonine, stemmadénine, condylocarpine) et nouveaux (desformylstemmadénine, andrangine²³⁰, andranginine²³¹) ainsi que celle d'une autre variété de *C. verticillatum*, *sessile*, dont l'étude des feuilles permet la découverte d'alcaloïdes connus (Δ ¹⁴-

²²⁷ Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

²²⁸ Potier P, Janot MM. Biogenesis of ellipticine indole alkaloids. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1973 ; 276(24) : 1727-9.

²²⁹ Archives de l'ICSN. Dossier 940017 SC (1969-1989).

²³⁰ Kan-Fan C, Das BC, Husson HP, Potier P. Plants from Madagascar. XV. Alkaloids of *Craspidospermum verticillatum* var *petiolare* (Apocynaceae). Andrangine or (+)-14,15-epoxy-1-norvallesamidine. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1974 ; 12(2) : 2839-41.

²³¹ Kan-Fan C, Massiot G, Ahond A, Das BC, Husson HP, Potier P, Scott AI, Wei CC. Structure and biogenetic-type synthesis of andranginine. Indole alkaloid of a new type. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 1974 ; 5 : 164-5.

vincine, Δ^{14} -épi16vincine, hydroxy-11 tabersonine)²³² et l'étude de l'écorce de tiges permet la découverte d'autres alcaloïdes également connus (vandrikinine, vandrikidine).

Pierre Potier et ses chercheurs étudient aussi des Apocynacées comme *Pandacastrum saccharatum* dont l'étude de l'écorce de tiges permet la découverte d'alcaloïdes connus (dihydroellipticine, pericalline, vobasine, voacangarine) et nouveaux (dérivés de la vobasine)²³³ ; de *Capuronetta elegans* ; d'Hazuntas voisines des genres *Pandaca* et *Pandacastrum* ; d'*Alstonia quaternata* (récoltée en Nouvelle-Calédonie) dont l'étude permet la découverte de neuf alcaloïdes nouveaux de la série yohimbine, akuammiline, pioraline et les alcaloïdes connus (yohimbine, tubotaiwine et vincamajine), les alcaloïdes de type yohimbine étant majoritaires²³⁴ ; d'*Alstonia villosa* (récoltée aux Nouvelles-Hébrides) dont les alcaloïdes majoritaires sont de type akuammiline²³⁵ ; de *Catharanthus longifolius* pour l'étude de la structure de la catharine²³⁶, ainsi que d'autres espèces comme *C. ovalis* ; et enfin du groupe des Ochrosias de Nouvelle-Calédonie dont les observations botaniques soutiennent les examens chimiques.

Les analyses structurales confirment la structure de plusieurs produits naturels dont la canadoline issue d'*Hydrastis canadensis*, une Renonculacée, de la vinoxine issue de *Vinca minor*²³⁷, de la criophylline issue de *Crioceras dipladeniiflorus*²³⁸, une Apocynacée, et de la périphylline issue de *Peripterygia marginata*²³⁹, de la famille des Celastracées ; et permettent la révision de la structure de la vindolinine^{240,241}.

L'équipe de Pierre Potier réalise les synthèses d'alcaloïdes dits peptidiques, d' α -acylindoles à partir de dérivés de l'indoloquinolizidine et de dérivés de

²³² ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Potier Pierre, Kan-Fan Christine. Preparation of vincine alkaloids with cerebrovascular activity from *Craspidospermum verticillatum*. Fr. Demande 1972, 13 p.

²³³ Ahond A, Bui AM, Potier P, Hagaman EW, Wenkert E. Studies in the indole series. VII. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. XL. Carbon-13 nuclear magnetic resonance analysis of vobasine-like indole alkaloids. *Journal of Organic Chemistry* 1976 ; 41(10) : 1878-9.

²³⁴ Mamatas-Kalamaras S, Sevenet T, Thal C, Potier P. Alkaloids of *Alstonia quaternata*. *Phytochemistry* 1975 ; 14(8) : 1849-54.

²³⁵ Mamatas-Kalamaras S, Sevenet T, Thal C, Potier P. Alkaloids of *Alstonia vitiensis* var novo ebudica monachino. *Phytochemistry* 1975 ; 14(7) : 1637-9.

²³⁶ Rasoanaivo P, Ahond A, Cosson JP, Langlois N, Potier P, Guilhem J, Ducruix A, Riche C, Pascard C. Structure of catharine. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1974 ; 279(2) : 75-7.

²³⁷ Voticky Z, Grossmann E, Tomko J, Massiot G, Ahond A, Potier P. Vinoxine, an indolic alkaloid of a new type. *Tetrahedron Letters* 1974 ; 45 : 3923-6.

²³⁸ Cave A, Bruneton J, Ahond A, Bui AM, Husson HP, Kan C, Lukacs G, Potier P. Carbon-13 nuclear magnetic resonance of natural products. XV. Structure analysis of carbon-13 NMR spectroscopy of criophylline, a new dimeric indole alkaloid. *Tetrahedron Letters* 1973 ; 51 : 5081-4.

²³⁹ Hocquemiller R, Leboeuf M, Das BC, Husson HP, Potier P, Cave An. Structure of periphylline, an alkaloid from *Peripterygia marginata* Celastraceae. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1974 ; 278(8) : 525-8.

²⁴⁰ Rasoanaivo P, Langlois N, Potier P. Study on vindolinine. II. Correlation with (-)-vincadifformine. *Tetrahedron Letters* 1974 ; 42 : 3669-72.

²⁴¹ Ahond A, Janot MM, Langlois N, Lukacs G, Potier P, Rasoanaivo P, Sangare M, Neuss N, Plat M et al. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. XXIII. Structure of vindolinine. *Journal of the American Chemical Society* 1974 ; 96(2) : 633-4.

l'ervatamine^{242,243} ; étudie les mécanismes de réactions de la transformation du N-oxyde de drégamine en épi-20 ervatamine (réaction de Polonovski modifiée)²⁴⁴ ; de l'acétylation de l'andrangine ; et des oxydations d'oléfines stéroïdiques par le trifluoroacétate mercurique²⁴⁵ ; et continue d'étudier le rôle photosynthétique des pigments isolés de *Rytiphlea tinctoria* (Rhodophycées)²⁴⁶.

La décision de nomination de Pierre Potier en tant que sous-directeur de l'ICSN en remplacement de Robert Goutarel, démissionnaire, est prononcée par avis du directoire du CNRS lors de sa session des 14 et 15 Janvier 1974, fait à Paris le 15 Février 1974, ayant effet le 1^{er} Mars 1974²⁴⁷.

La nomination en tant que directeur en remplacement de Maurice-Marie Janot (partant à la retraite) est prise par le directoire du CNRS lors de la session des 25 et 26 Juin 1974, fait à Paris le 19 Août 1974, ayant effet le 1^{er} Octobre 1974. Il est à noter que la nomination d'Edgar Lederer (reconduction de son mandat) est faite aux mêmes dates, les deux étant co-directeurs²⁴⁸.

Les études du groupe de recherche de Pierre Potier portent sur de nouvelles plantes récoltées au cours de missions Outre-mer (Madagascar, Nouvelle-Calédonie, Amérique du Sud) et l'évaluation pharmacologique et les études chimiques sur *Catharanthus* pour son activité antileucémique²⁴⁹. L'équipe met au point de nouvelles méthodes de synthèse avec un travail sur la réaction de Polonovski pour la synthèse de l'ellipticine, et l'utilisation d'une méthode originale permettant l'accès à des molécules utilisables en cancérologie²⁵⁰. En chimie des substances naturelles, ils analysent ou continuent l'analyse d'un certain nombre de plantes comme des Apocynacées (*Pandacastrum saccharatum*, *Catharanthus spp*²⁵¹, *Craspidospermum verticillatum*, *Ochrosia spp*, *Bonafousia spp*, *Capuronetta elegans*, *Vinca minor*,

²⁴² Thal C, Imbert T, Husson HP, Potier P. Indole series. III. Synthesis of indoloquinolizidines by hydrogenation-cyclization of indolyethylpyridium salts in acidic medium. 21-Epi-deethyleburnamonine. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1973 ; 6 (Pt. 2) : 2010-13.

²⁴³ Langlois Y, Potier P. Indoles. IX. Total syntheses of (+-)-deethylervatamine and (+-)-15,20-dehydroervatamine. *Tetrahedron* 1975 ; 31(5) : 423-8.

²⁴⁴ Mangeney P. Etude de la réaction de Polonovski sur une molécule modèle, la drégamine. *Tetrahedron* 1978 ; 34(9) : 1349-57.

²⁴⁵ Massiot G, Husson HP, Potier P. Allylic substitution of steroidal olefins. Modified Treibs reaction. *Synthesis* 1974 ; 10 : 722-3.

²⁴⁶ Chevolut-Magueur AM, Cave A, Potier P, Teste J, Chiaroni A, Riche C. Bromo compounds from *Rytiphlea tinctoria* (Rhodophyceae). *Phytochemistry* 1976 ; 15(5) : 767-71.

²⁴⁷ Archives de l'ICSN. Dossier 940017 SC (1969-1989).

²⁴⁸ Archives de l'ICSN. Dossier 940017 SC (1969-1989).

²⁴⁹ ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Potier Pierre, Langlois Nicole, Rasoanaivo Philippe. Antileukemic alkaloid from *Catharanthus longifolius*. Fr. Demande 1974, 7 p.

²⁵⁰ Langlois Y, Langlois N, Potier P. Application of a biogenetic scheme to total synthesis. Ellipticine. *Tetrahedron Letters* 1975 ; 11 : 955-8.

²⁵¹ Diatta L, Langlois Y, Langlois N, Potier P. Alkaloids of *Catharanthus ovalis*. Reactivity of vindoline-type alkaloids and correlation with the deacetylcathovaline. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1975 ; 3-4 (Pt. 2) : 671-4.

*Melodinus spp*²⁵², *Alstonia spp*, *Hazunta spp*, *Pandaca spp*), des Didymélacées (*Didymeles madagascariensis*), des Mimosacées (*Acacia spp*), des Phytolaccacées (*Codonocarpus australis*), des Alangiées (*Alangium vitiense*^{253,254}) et des algues (*Rytiphlea tinctoria*). De ces plantes ils parviennent à l'isolement de nouvelles substances et établissent leurs structures. Pierre Potier tente de résoudre des problèmes de chimie organique par l'analyse de mécanismes de réactions, notamment par l'étude d'un nouveau type de réarrangement anthrastéroïde et l'extension de la réaction de Polonovski modifiée. En photochimie, il travaille sur l'oxydation photochimique des composés azotés, l'étude de l'induction asymétrique lors du transfert d'énergie photochimique et l'utilisation de réactions photochimiques en synthèse. Il réalise les synthèses de l'ellipticine et de dérivés²⁵⁵, la synthèse de la dihydroantirrhine²⁵⁶, l'hémisynthèse de la craspidospermine²⁵⁷ et l'hémisynthèse de la cathovaline. Il entreprend aussi la synthèse stéréospécifique de phéromones. Toutes ses études permettent le dépôt d'un brevet ANVAR sur un procédé original d'hémisynthèse des alcaloïdes du type vincalécoblastine (VLB)²⁵⁸ et en thérapeutique cardio-vasculaire plusieurs brevets ANVAR pour des substances de synthèse, hémisynthèse ou d'extraction sont déposés^{259,260}.

En 1975 deux axes sont développés à l'ICSN, des études en relation avec l'oxydation des composés azotés et la chimie thérapeutique. Le groupe sous la direction de Pierre Potier se focalise sur l'étude de la synthèse de la série vincalécoblastine (activité antitumorale). Il continue tout de même d'explorer d'autres substances naturelles pour l'isolement et la détermination de nouvelles structures, notamment chez les plantes à alcaloïdes indoliques (Rubiacées avec *Pseudocinchona mayumbensis* et *Guettarda* ; Apocynacées avec *Pandacastrum saccharatum*,

²⁵² Rabaron A, Plat M, Potier P. Plants of New Caledonia. XXVII. Isolation of 14-dehydroisoeburnamine of *Melodinus celastroides*. *Phytochemistry* 1973 ; 12(10) : 2537-9.

²⁵³ Mathe G, Hayat M, Chenu E, Husson HP, Sevenet T, Kan C, Potier P. Oncostatic effects of *Alangium vitiense* extracts (ICIG-EORTC 1131, 1186 and 1207) on lymphoid murine tumors. *Cancer research* 1978 ; 38(5) : 1465-7.

²⁵⁴ Hayat M, Mathe G, Chenu E, Husson HP, Sevenet T, Kan C, Potier P. Oncostatic effects of *Alangium vitiense* extracts on lymphoid murine tumors. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série D: Sciences Naturelles* 1977 ; 285(12) : 1191-3.

²⁵⁵ Besselievre R, Thal C, Husson HP, Potier P. Novel synthesis of the indole alkaloid ellipticine. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 1975 ; 3 : 90-1.

²⁵⁶ Chevolut L, Husson HP, Potier P. Indoles. XI. Synthesis of dl-18,19-dihydroantirrhine. *Tetrahedron* 1975 ; 31(20) : 2491-4.

²⁵⁷ Kan-Fan C, Husson HP, Potier P. Plants from Madagascar. XVI. (3). Craspidospermine, a new alkaloid from *Craspidospermum verticillatum* verticillatum (Apocynaceae). *Bulletin de la Société Chimique de France* 1976 ; 7-8 (Pt. 2) : 1227-8.

²⁵⁸ ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Potier Pierre, Langlois Nicole, Langlois Yves, Gueritte Françoise. Bisindole compounds. Ger. Offen. 1976, 28 p.

²⁵⁹ ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Sevenet Thierry, Thal Claude, Husson Henri-Philippe, Potier Pierre. Vincamine derivatives. Fr. 1974, 15 p.

²⁶⁰ ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Sevenet Thierry, Thal Claude, Potier Pierre, Husson Henri-Phillipe. Vincamine derivatives. Ger. Offen. 1974, 19 p.

Tabernanthe iboga et *T. manii*, *Bonafousia tetrastachya*, *Hazunta*²⁶¹, *Geissospermum sericeum*²⁶²; et les légumineuses avec *Acacia simplicifolia*), les plantes à alcaloïdes divers comme les furoquinoléines de *Melicope tietaensis* (Rutacées), les stéroïdes de *Malouetta tamaquarina* (Apocynacées), les alcaloïdes de *Peripterygia marginata* (Celastracées), les terpènes et stéroïdes dont les iridoïdes de *Lasianthera austrocaledonica* (Icacinacées), et les sapogénines de *Ruscus hypoglossum* et *R. oculeatus* (Liliacées). L'équipe continue ses recherches relevant de la chimie organique biologique avec la compréhension de la biosynthèse de l'ellipticine et des essais pour sa synthèse totale^{263,264}. Elle étudie aussi de nouvelles réactions et mécanismes par des études réactionnelles sur des substrats d'origine naturelle, la photochimie d'intermédiaires de synthèse, la Na-alcoylation d'alcaloïdes indoliques²⁶⁵, l'étude des réactions de substitution et d'addition du système N₃H-BF₃ et l'analyse du mécanisme de l'isomérisation spinale de stéroïdes²⁶⁶. Pierre Potier cherche à appliquer ses nouvelles molécules en chimie thérapeutique dans les domaines de la cancérologie, sur le système nerveux central, le système cardio-vasculaire, et en immunochimie. Les chercheurs de l'ICSN travaillant en spectrométrie de masse étudient la fragmentation des aminostéroïdes et la pharmacocinétique d'un médicament à l'aide de la spectrométrie de masse par ionisation chimique.

En 1975, l'ICSN rencontre des problèmes de personnels. Il n'y a pas de recrutement, peu d'avancements, et les crédits s'amenuisent. En 1976, au problème des crédits insuffisants vient s'ajouter celui du vieillissement des structures de l'ICSN²⁶⁷.

Les recherches en chimie des substances naturelles continuent et la partie biochimie se développe avec l'étude d'inhibiteurs synthétiques de transformation cellulaire, d'inhibiteurs naturels des méthylations biologiques, les interactions entre molécules moyennes et macromolécules, les biosynthèses, biodégradations, l'étude des chalcones, molécules naturelles présentes dans les tissus et contrôlant la vitesse de la division cellulaire, et de l'interaction du Cytochrome P₄₅₀ de mammifère avec les alcaloïdes indoliques²⁶⁸. Dans le cadre des synthèses et hémisynthèses, l'équipe travaille sur les oses, deoxyoses et oses aminés, les alcaloïdes indoliques et les synthèses photochimiques.

²⁶¹ Bui AM, Debray MM, Boiteau P, Potier P. Malagasy plants. Part 17. Chemotaxonomic study of some *Hazunta* species. *Phytochemistry* 1977 ; 16(6) : 703-6.

²⁶² Damak M, Ahond A, Potier P, Janot MM. Structure of the indole alkaloid geissoschizine. *Tetrahedron Letters* 1976 ; 51 : 4731-4.

²⁶³ Hayat M, Mathe G, Chenu E, Janot MM, Potier P, Dat Xuong N, Cave A, Sevenet T, Kan-Fan C *et al.* Experimental screening of 3 forms and 19 derivatives or analogs of ellipticine. Oncostatic effect on L1210 leukemia and immunosuppressive effect of 4 of them. *Biomedicine* 1974 ; 21(3) : 101-6.

²⁶⁴ Kunesch G, Poupat C, Nguyen VB, Henry G, Sevenet T, Potier P. The biosynthesis of ellipticine. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1977 ; 285(3) : 89-92.

²⁶⁵ Shafiee A, Ahond A, Bui AM, Langlois Y, Riche C, Potier P. N(a)-methylation of indolic alkaloids. Crystal structure of 16-demethoxycarbonyl-20-epiervatamine. *Tetrahedron Letters* 1976 ; 12 : 921-4.

²⁶⁶ Archives de l'ICSN. Dossier 880051 CHM.

²⁶⁷ Archives de l'ICSN. Dossier 940017 SC (1969-1989).

²⁶⁸ Archives de l'ICSN. Dossier 940017 SC (1969-1989).

(3) Un deuxième élément déterminant : le test tubuline

En chimie thérapeutique Pierre Potier lance des essais de substances nouvelles du groupe vinblastine sur la tubuline à l'ICSN et des études *in vivo* sur des dérivés ellipticine dans le laboratoire de pharmacologie et toxicologie fondamentales du CNRS à Toulouse dirigé par Claude Paoletti²⁶⁹.

Les essais sur la tubuline sont rendus possible grâce à la mise au point d'un test permettant l'évaluation des composés sur cette protéine essentielle dans le bon fonctionnement de la division cellulaire.

Daniel Guénard arrive à l'ICSN en 1969 sur les conseils de Guy Ourisson, son professeur de chimie organique à l'École de Chimie. Il fait sa thèse sous la direction de René Beugelmans et rencontre réellement Pierre Potier en 1974 lors de sa soutenance de thèse. Pierre Potier lui conseille vivement de s'orienter vers la biochimie et Daniel Guénard réalise son post-doctorat à l'Institut Pasteur. Pierre Potier lui propose un nouveau thème de recherche sur la tubuline, à l'époque cette protéine commence à être étudiée et elle est reconnue comme interagissant avec les composés antiméiotiques. Après une discussion entre Pierre Potier et Dominique Pantaloni, du laboratoire d'enzymologie de Gif-sur-Yvette, en 1976, Pierre Potier lui présente Daniel Guénard pour mettre au point un test avec la tubuline pour détecter les agents antiméiotiques.

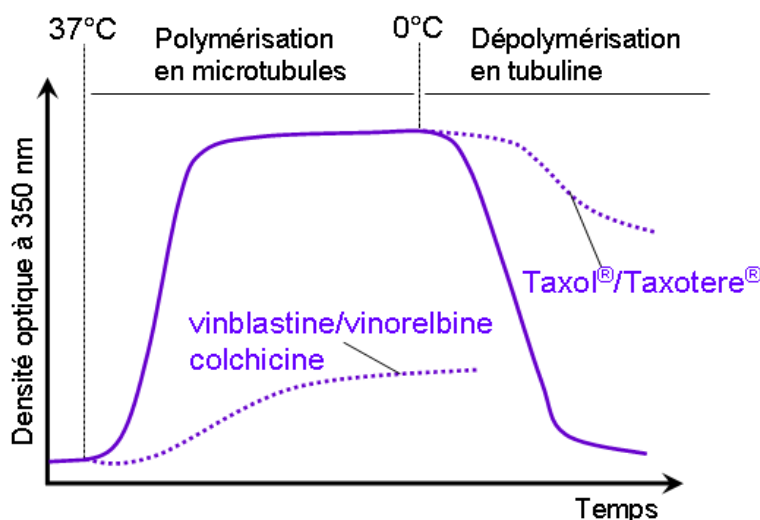


Figure 42. Courbes de résultat du « test tubuline » *in vitro*.²⁷⁰

Le « test tubuline » est mis au point par Daniel Guénard en 1978. Il détecte par la mesure de la densité optique tout composé chimique qui inhibe ou, au contraire, favorise la polymérisation des microtubules en se fixant sur la tubuline²⁷¹. En effet, les molécules de tubuline forment des dimères qui polymérisent en microtubules *in vitro* dans certaines conditions. Ce cycle de polymérisation/dépolymérisation de la tubuline est essentiel au remodelage cellulaire lors de la mitose. Dans une tumeur, les cellules se divisent de façon anarchique. En bloquant l'assemblage et le désassemblage des microtubules, la mitose est bloquée et la mort cellulaire est induite. Ce test *in vitro*

²⁶⁹ Paoletti C, Le Pecq JB, Dat Xuong N *et al.* New anticancer derivatives in the ellipticine series. In : Siegenthaler W, Luthy R, eds. *Current chemotherapy*. Washington : ASM, 1978 : 1195-7.

²⁷⁰ Adapté de la figure 4 d'après Da Silva PP, Meijer L. Recherche de substances à activité thérapeutique : Pierre Potier (1934-2006). *Med Sci*. 2012 ; 28(5):534-42.

²⁷¹ Zavala F, Guénard D, Potier P. Interaction of vinblastine analogues with tubulin. *Experientia* 1978 ; 34 : 1479-9.

permet donc d'identifier facilement et rapidement des composés potentiellement cytotoxiques.

(4) D'autres évènements marquants, une expertise toujours plus poussée dans la synthèse de produits naturels

L'année 1978 est une année spéciale pour Pierre Potier avec les décès de Jean Le Men et de Maurice-Marie Janot en décembre 1978. Cette année marque le début des études sur les organismes marins et l'ICSN organise une conférence « Marine animal antineoplastic constituents » le 9 novembre 1978, à laquelle George R. Pettit participe, ce qui n'empêche pas l'équipe de Pierre Potier de continuer d'étudier les plantes et de réaliser la synthèse de la vinblastine^{272,273,274}. L'une des équipes de Pierre Potier conduite par Alain Ahond et Christiane Poupat étudie des substances naturelles à activité pharmacologique issues de différentes plantes dont *Ochrosia moorei* (Apocynacée, Nouvelles-Hébrides)²⁷⁵, *Aspidosperma album* (Apocynacée, Guyane)²⁷⁶, *Peschiera echinata* (Apocynacée, Guyane)²⁷⁷, et *Anartia meyeri* (Apocynacée, Guyane)²⁷⁸. Ils étudient également certains organismes marins comme le *Bohadschia vitiensis* (Holoturiidé)²⁷⁹. L'équipe pilotée par Daniel Guénard travaille sur l'interaction entre petites molécules à intérêt pharmacologique et macromolécules réceptrices. En particulier avec l'utilisation du test tubuline sur plusieurs sites, l'induction de spiralisation et l'inhibition de la polymérisation et la seule inhibition de la polymérisation (avec la colchicine et les podophyllotoxines)²⁸⁰.

²⁷² ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Potier Pierre, Mangeney Pierre, Langlois Nicole, Langlois Yves. Synthesis of vinblastine and leurosidine, and intermediates. Eur. Pat. Appl. 1980, 13 p.

²⁷³ Mangeney P, Andriamialisoa RZ, Langlois N, Langlois Y, Potier P. Preparation of vinblastine, vincristine, and leurosidine, antitumor alkaloids from *Catharanthus* species (Apocynaceae). *Journal of the American Chemical Society* 1979 ; 101(8) : 2243-5.

²⁷⁴ Mangeney P, Andriamialisoa RZ, Langlois N, Langlois Y, Potier P. Partial synthesis of vinblastine, vincristine and leurosidine, antitumor alkaloids isolated from *Catharanthus roseus* (Apocynaceae). *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1979 ; 288(3) : 129-32.

²⁷⁵ Ahond A, Fernandez H, Julia-Moore M, Poupat C, Sanchez V, Potier P, Kan SK, Sevenet T. Study of Ochrosiineae: alkaloids of *Ochrosia moorei* (Apocynaceae). *Journal of Natural Products* 1981 ; 44(2) : 193-9.

²⁷⁶ Urrea M, Ahond A, Jacquemin H, Kan SK, Poupat C, Potier P, Janot MM. New alkaloids extracted from the seeds of *Aspidosperma album* (Vahl) R. Bent. (Apocynaceae). *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C: Sciences Chimiques* 1978 ; 287(3) : 63-7.

²⁷⁷ Ghorbel N, Damak M, Ahond A, Philogene E, Poupat C, Potier P, Jacquemin H. Study of American Tabernaemontana. IV. Alkaloids from *Peschiera echinata*. *Journal of Natural Products* 1981 ; 44(6) : 717-21.

²⁷⁸ Ladhar F, Damak M, Ahond A, Poupat C, Potier P, Moretti C. Study of American Tabernaemontana. III. Alkaloids from *Anartia cf. meyeri*. *Journal of Natural Products* 1981 ; 44(4) : 459-65.

²⁷⁹ Clastres A, Ahond A, Poupat C, Potier P, Intes A. Marine invertebrates from the New Caledonian Lagoon. I. Structural study of a new sapogenin isolated from a sea cucumber: *Bohadschia vitiensis* Semper. *Experientia* 1978 ; 34(8) : 973-4.

²⁸⁰ Zavala F, Guenard D, Potier P. Interaction of vinblastine analogues with tubulin. *Experientia* 1978 ; 34(11) : 1479-9.

L'équipe d'Henri-Philippe Husson se charge d'étudier les mécanismes de réactions et d'effectuer la synthèse de produits naturels. L'équipe d'Yves et Nicole Langlois est responsable de l'hémisynthèse d'alcaloïdes antitumoraux de type vinblastine, et du réarrangement et de l'hémisynthèses d'alcaloïdes indoliques, ainsi que de la synthèse de phéromones diéniques²⁸¹. Claude Thal et son groupe s'occupent de la synthèse d'hétérocycles azotés, de composés naturels et d'analogues, ainsi que de réactions de biotransformation²⁸².

Sir Derek Barton (1918-1998), prix Nobel de chimie en 1969, arrive à l'ICSN en remplacement d'Edgar Lederer pour la place de co-directeur avec Pierre Potier. Les deux directeurs notent une réduction des publications mais une amélioration de leur qualité. Il règne à l'ICSN une volonté de produire des résultats originaux et non triviaux, le choix des sujets de recherche se révèle très important. Cependant le souci des fonds de l'ICSN est toujours présent et le budget est clairement insuffisant pour les objectifs de recherche. Il y a trop de responsables d'équipes et pas assez de post-doctorants et étudiants. Sir Derek Barton propose de copier certains modèles pour améliorer la situation comme l'Institut de la Santé aux Etats-Unis, le Conseil National de la Recherche au Canada, ou l'Université Fédérale de Canberra en Australie.

À la fin des années 1970, la France est exposée à de nombreux problèmes de santé publique, notamment avec le déficit de la sécurité sociale et la mauvaise réputation des médicaments, trop chers et peu efficaces. Dans ce contexte, en 1978, le Directeur Général et le Directeur scientifique du Département de Chimie du CNRS proposent à Pierre Potier de prendre en charge un programme de recherche interdisciplinaire baptisé Programme Interdisciplinaire de Recherche sur les bases scientifiques du MEDicament (PIRMED).

Pierre Potier prend quelques mois pour évaluer la faisabilité d'une telle entreprise en rendant visite aux différents acteurs de l'industrie pharmaceutique. Pour lancer l'opération il s'associe à Henri-Philippe Husson, pharmacien et directeur de recherches au CNRS et Thierry Sévenet, pharmacien également et chargé de recherches au CNRS, tous deux collaborateurs de Pierre Potier à l'ICSN. Ils mettent en place des procédures administratives innovantes et souples pour permettre à un maximum de projets d'être présentés et soutenus. Ils établissent un système d'appel d'offres en continu sur certains domaines thérapeutiques importants ce qui permet aux équipes de recherche de proposer leurs projets toute l'année. Au bout de quinze jours, les porteurs de projets obtiennent une réponse et si celle-ci est favorable, ils reçoivent quinze jours plus tard les financements accordés. Après 18 mois, les équipes soutenues sont chargées de remettre un bilan des recherches effectuées pour obtenir éventuellement une prolongation de l'aide. Une fois par an, pendant un ou deux jours, les chercheurs aidés viennent exposer les résultats de leurs travaux, obtenus grâce à l'argent du PIRMED, aux chercheurs des organismes publics mais aussi des entreprises privés.

De nombreuses équipes aussi bien du CNRS, des Universités, de l'INSERM, de l'INRA, ou de l'Institut Pasteur s'engagent dans des coopérations fructueuses et l'industrie aussi. Les plus belles réussites de ce programme sont la création d'un laboratoire mixte CNRS/INSERM à Montpellier dédié à la chimie et à la pharmacologie des peptides (futur Centre CNRS-INSERM de Pharmacologie et Endocrinologie), le

²⁸¹ Langlois N, Potier P. Antitumor alkaloids of the vinblastine-type: is leurosine an artefact. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 1978 ; 3 : 102-3.

²⁸² ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Thal Claude, Besselievre Richard, Husson Henri-Philippe, Potier Pierre. Pentacyclic alkaloid derivatives. Fr. Demande 1977, 12 p.

soutien à la création, sous la direction de Claude Paoletti, du laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie fondamentales du CNRS à Toulouse et la création d'un laboratoire dans le cadre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères. En 1984, le programme initial étant terminé Pierre Potier ne renouvelle pas son action et le programme est clos.²⁸³

En 1983, Pierre Potier est à la tête de plusieurs équipes de recherche. Celle pilotée par Alain Ahond et Christiane Poupat continue la séparation et l'étude structurale d'alkaloïdes d'origine végétale chez *Aspidosperma marcgravianum*²⁸⁴, *A. oblongum*²⁸⁵, *A. eburneum* ; *Didymeles cf. madagascariensis*²⁸⁶ ; *Peschiera echinata*²⁸⁷ ; *Rauwolfia biauriculata*²⁸⁸ ; *Tabernaemontana citrifolia*²⁸⁹ ; *Bonafousia speciosa* ; *Buchenavia macrophylla*, *B. capitata* (Combretacées)²⁹⁰. Mais aussi le fractionnement et l'étude des constituants d'extraits d'invertébrés marins récoltés dans le lagon néo-calédonien avec *Actinopyga flammea* (Echinoderme)²⁹¹ ; *Neothyonidium magnum* (Echinoderme)²⁹² ; *Clathria sp.* (Spongiaire), *Dolabella sp.* (Mollusque) ; *Xenia sp.* (Cnidaire)²⁹³. Cette équipe s'occupe également de la synthèse de

²⁸³ Potier P, Chast F. *Le magasin du Bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux*. Paris : JC Lattès, 2001 : 286 p.

²⁸⁴ Robert GMT, Ahond A, Poupat C, Potier P, Jolles C, Jousselin A, Jacquemin H. *Aspidosperma* from Guiana: alkaloids from *Aspidosperma marcgravianum*. *Journal of Natural Products* 1983 ; 46(5) : 694-707.

²⁸⁵ Robert GMT, Ahond A, Poupat C, Potier P, Jacquemin H, Kan SK. *Aspidosperma* from Guiana: alkaloids from *Aspidosperma oblongum* seeds. *Journal of Natural Products* 1983 ; 46(5) : 708-22.

²⁸⁶ Sanchez V, Ahond A, Guilhem J, Poupat C, Potier P. Alkaloids from the leaves of *Didymeles madagascariensis* Willd. and from the leaves and root bark of *Didymeles perrieri* Leandri (Didymelaceae). *Bulletin de la Société Chimique de France* 1987 ; 5 : 877-84.

²⁸⁷ Abaul J, Bourgeois P, Philogene E, Damak M, Ahond A, Poupat C, Potier P. American *Tabernaemontanae*. V. 14-Dehydrotetrastachyne, a new bisindole alkaloid isolated from *Tabernaemontana citrifolia* and from *Peschiera echinata*. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Série II: Mécanique, Physique, Chimie, Sciences de la Terre et de l'Univers* 1984 ; 298(15) : 627-9.

²⁸⁸ Abaul J, Philogene E, Bourgeois P, Merault G, Poupat C, Ahond A, Potier P. Indole alkaloids of *Rauwolfia biauriculata*. *Journal of Natural Products* 1986 ; 49(5) : 829-32.

²⁸⁹ Abaul J, Philogene E, Bourgeois P, Ahond A, Poupat C, Potier P. Study on American *Tabernaemontanas*. VI. Alkaloids from the leaves of *Tabernaemontana citrifolia*. *Journal of Natural Products* 1989 ; 52(6) : 1279-83.

²⁹⁰ Ahond A, Fournet A, Moretti C, Philogene E, Poupat C, Thoison O, Potier P. First true alkaloids isolated from Combretaceae *Buchenavia macrophylla* Eichl and *Buchenavia capitata* Eichl. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1984 ; 1-2 (Pt. 2) : 41-5.

²⁹¹ Bhatnagar S, Dudouet B, Ahond A, Poupat C, Thoison O, Clastres A, Laurent D, Potier P. Marine invertebrates of the New Caledonian Lagoon. IV. Saponins and sapogenins from a sea cucumber, *Actinopyga flammea*. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1985 ; 1 : 124-9.

²⁹² Zurita MB, Ahond A, Poupat C, Potier P, Menou JL. Marine invertebrates from a New Caledonian lagoon. VII. Structural study of a new sulfated saponoside extracted from the holothurian, *Neothyonidium magnum*. *Journal of Natural Products* 1986 ; 49(5) : 809-13.

²⁹³ Lelong H, Ahond A, Chiaroni A, Poupat C, Riche C, Potier P, Pusset J, Pusset M, Laboute P, Menou JL. Marine invertebrates of the New Caledonian lagoon. Part VIII.

l'aplysinopsine (antidépresseur) et de dérivés structurellement proches²⁹⁴. Le groupe dirigé par Daniel Guénard et Thierry Sévenet, composé également de Françoise Guéritte, nommé sous-groupe Tubuline, a en charge d'étudier l'interaction taxol/tubuline et de rechercher d'autres composés similaires et de réaliser l'hémisynthèse du taxol²⁹⁵. Robert Michelot s'occupe de l'étude des substances P. (peptides)²⁹⁶ et l'équipe dirigée directement par Pierre Potier, à l'interface Chimie-Biologie étudie des molécules d'interaction avec les benzodiazépines et β -carbolines²⁹⁷.

En 1984, les recherches de Pierre Potier aboutissent à des résultats dans le domaine de la chimie thérapeutique et notamment sur les dérivés de la vinblastine grâce aux efforts de recherche de l'équipe de Pierre Potier qui ont permis, en 1974, la synthèse biomimétique de ces substances complexes. Ce résultat a permis de préparer des dérivés entièrement nouveaux dans cette série pharmacologique importante comme la Navelbine^{®298}.

Aussi, un dérivé de l'ellipticine, le methoxy-10 ellipticinium, est mis à la disposition du corps médical sous le nom de Celiptium[®] (Institut Pasteur Production-Sanofi). Le Celiptium[®] est testé dans le domaine du cancer du sein avec métastases osseuses et le cancer pulmonaire. Le taxol et quelques dérivés, produits isolés de l'if commun *Taxus baccata* L., sont au stade de l'évaluation sur des tumeurs animales²⁹⁹. Ils montrent un intérêt dans le traitement des tumeurs pulmonaires humaines greffées sur des souris « Nude ». L'équipe de Pierre Potier continue ses travaux sur une substance d'origine marine à forte activité antitumorale, la girolline³⁰⁰.

En effet, dans les années 1980, une vaste opération « substances naturelles d'origine marine » (SNOM) est montée qui associe l'ICSN, le laboratoire de Nouméa, l'ORSTOM et Rhône-Poulenc. Il s'agit de récolter, dans le lagon calédonien, des plantes et des animaux marins susceptibles de renfermer des substances possédant des activités biologiques à potentialité thérapeutique. De très nombreuses récoltes sont effectuées et, en 1985, Christiane Poupat, Alain Ahond et leurs collaborateurs à

Terpene metabolites of *Xenia membranacea*. *Journal of Natural Products* 1987 ; 50(2) : 203-10.

²⁹⁴ Archives de l'ICSN. Dossier 880051 CHM.

²⁹⁵ Senilh V, Guéritte F, Guénard D, Colin M, Potier P. Hemisynthesis of new taxol analogs. Investigation of their interaction with tubulin. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Série II: Mécanique, Physique, Chimie, Sciences de la Terre et de l'Univers* 1984 ; 299(15) : 1039-43.

²⁹⁶ Sasaki NA, Michelot R, Morgat JL, Genet R, Potier P. Synthesis of tritium labeled Boc-[Nle¹¹]-substance P(5-11). Utilization of L-2-amino-4-hexynoic acid in peptide synthesis. *International Journal of Peptide & Protein Research* 1986 ; 27(4) : 366-72.

²⁹⁷ CNRS Potier Pierre, Dodd Robert, Rossier Jean-Pierre. β -Carboline derivatives and their use. Fr. Demande 1985, 24 p.

²⁹⁸ Cros S, Potier P. Nor-anhydrovinblastine (Navelbine), a new type of anti-tumor compound of the vinblastine group. *Advances in Medicine & Phytochemistry* [Ed. Proc. Int. Symp.] (1986), Meeting Date 1985, 139-43.

²⁹⁹ Riondel J, Jacrot M, Picot F, Bériel H, Mouriquand C, Potier P. Therapeutic response to taxol of six human tumors xenografted into nude mice. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1986 ; 17(2) : 137-42.

³⁰⁰ De Nanteuil G, Ahond A, Guilhem J, Poupat C, Tran Huu Dau E, Potier P, Pusset M, Pusset J, Laboute P. Marine invertebrates from the New Caledonian lagoon. V. Isolation and identification of metabolites of a new species of sponge, *Pseudaxinyssa cantharella*. *Tetrahedron* 1985 ; 41(24) : 6019-33.

Gif-sur-Yvette découvrent qu'une éponge récoltée dans le lagon néocalédonien, *Cymbastela cantharella* (synonyme *Pseudaxinyssa cantharella*), possède des propriétés cytotoxiques très puissantes³⁰¹. L'une des substances extraites de cette éponge, la girolline (ou girodazole), présente des propriétés cytotoxiques *in vitro* sur des cellules leucémiques et une activité antitumorale *in vivo* chez la souris porteuse de plusieurs tumeurs greffées, y compris des leucémies et des tumeurs solides. Le girodazole possède une structure chimique unique, différente de celle des agents anticancéreux connus et des nouveaux composés faisant l'objet d'essais cliniques.

En 1991, des études biochimiques indiquent que le girodazole inhibe la synthèse des protéines, mais le mécanisme d'action de la girolline n'est toujours pas clairement défini, et pourrait être lié à un mécanisme contrôlant la transition G2/M³⁰². Des études toxicologiques effectuées chez des souris et des chiens ne révèlent aucun effet toxique majeur qui s'opposerait à son administration chez les patients³⁰³. Mais en 1995, l'étude clinique de phase 1 se solde par un échec : l'absence d'effet antitumoral et l'existence d'effets secondaires indésirables (nausées, vomissements à toutes les doses, hypotension et asthénie sévère aux doses les plus élevées) incitent à ne pas en poursuivre l'évaluation chez les patients cancéreux³⁰⁴.

Durant les années 1980, l'équipe de Pierre Potier produit un certain nombre de médicaments du système cardio-vasculaire avec notamment un dérivé de l'éburnamonine (phase clinique) avec pour indication la psychasthénie ; un dérivé de l'ervatamine dont l'évaluation préclinique montre une utilité en tant que vasodilatateur périphérique pour les troubles artéritiques, et l'athérome. Les chercheurs développent également des nouveaux dérivés stéroïdes à activité cardiotonique, meilleure que celle des digitaliques, et qui se trouvent en essais précliniques. Ils travaillent aussi sur l'élaboration d'un médicament utile pour les pathologies touchant le système nerveux avec la synthèse d'un dérivé du groupe de la tabernanthine³⁰⁵. Ils mettent au point des dérivés du groupe benzomorphone (à l'étude sur des animaux) comme substance d'éveil et psychostimulant non amphétaminique ; ainsi que des dérivés du groupe β -carbolines en tant qu'analgésiques actifs sur les récepteurs κ , dépourvus de certains effets néfastes des dérivés morphiniques ; et travaillent sur l'interaction avec les récepteurs des benzodiazépines, qui possèdent des propriétés anxiolytiques et anxiogènes, et qui pourraient s'avérer utiles pour l'établissement de médicaments antiépileptiques et tranquillisants³⁰⁶. Pierre Potier étudie aussi des substances naturelles interagissant avec certains récepteurs d'hormones stéroïdiques afin de découvrir un produit intéressant dans différentes pathologies comme l'adénome de la

³⁰¹ Ahond A, Zurita MB, Colin MF, *et al.* Girolline, a new antitumoral compound extracted from the sponge, *Pseudaxinyssa cantharella* (Axinellidae). *CR Acad Sci Ser II* 1988 ; 307 : 145-8.

³⁰² Diop D, Chauvin C, Salhi S, *et al.* Girolline interferes with cell-cycle progression, but not with translation. *CR Biologies* 2007 ; 330 : 855-60.

³⁰³ Lavelle F, Zerial A, Fizames C, *et al.* Antitumor activity and mechanism of action of the marine compound girodazole. *Invest New Drugs* 1991 ; 9 : 233-44.

³⁰⁴ Catimel G, Coquard R, Guastalla JP, *et al.* Phase I study of RP 49532A, a new protein-synthesis inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995 ; 35 : 246-8.

³⁰⁵ Archives de l'ICSN. Dossier 880051 CHM.

³⁰⁶ Dodd RH, Ouannes C, Potier MC, Prado de Carvalho L, Rossier J, Potier P. Synthesis of β -carboline-benzodiazepine hybrid molecules: use of the known structural requirements for benzodiazepine and β -carboline binding in designing a novel, high-affinity ligand for the benzodiazepine receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987 ; 30(7) : 1248-54.

prostate et les fibromatoses kystiques. Il se lance également dans l'hémisynthèse de dérivés du type du glucagon et l'isolement et la synthèse de substances modifiant le processus de libération d'hormones adeno-hypophysanes. Il recherche de nouvelles substances immunostimulantes et analyse l'emploi comme adjuvant du muramyldipeptide (MDP) ; mais aussi de nouveaux produits antiparasitaires avec la sinefungine sur différents genres comme Plasmodium, Trypanosoma et Leishmania³⁰⁷.

Lorsque Sir Derek Barton prend sa retraite et migre à l'université A&M College Station au Texas pour continuer ses recherches, en Septembre 1985, c'est au sein du conseil de direction de l'ICSN que le CNRS cherche un remplaçant de notoriété internationale. Le nouveau mandat de directeur est confié à Guy Ourisson (1926-2006), professeur de chimie des substances naturelles à l'université Louis Pasteur de Strasbourg, membre puis Président de l'Académie des sciences.

(5) Une certaine liberté dans les choix de recherches

Pierre Potier décide de travailler sur la vincamine, un alcaloïde issu de la petite pervenche *Vinca minor*, après une discussion avec le directeur du laboratoire de neurophysiologie de Gif-sur-Yvette, Robert Naquet. Les observations de ce dernier, spécialiste de l'épilepsie et notant un effet excitateur de cette substance sur ses animaux, stimulent l'esprit de Pierre Potier et il entreprend la modification de la molécule afin de l'étudier de plus près. Dans un même temps, en 1982, Pierre Potier est appelé en tant que membre du conseil de surveillance à titre d'expert scientifique pour la société Roussel-Uclaf. Ces derniers travaillant aussi sur cette molécule, ils proposent à Pierre Potier de s'y intéresser en collaboration. Après l'aventure PIRMED, en 1984, Pierre Potier se lance alors dans la création d'un laboratoire mixte CNRS/Roussel-Uclaf, à la demande de Pierre Papon, Directeur général du CNRS, et d'Edouard Sakiz, président de la firme Roussel-Uclaf. Il est détaché du CNRS, mais continue toutefois ses recherches à l'ICSN, pour créer ce laboratoire sur le site de recherche de Roussel-Uclaf, à Romainville. L'entreprise réalise la synthèse de la vincamine pour les laboratoires Dausse et connaît donc bien cette molécule. Elle a un effet vasodilatateur et est étudiée dans le traitement de l'hypertension artérielle ou pour améliorer la circulation cérébrale. Cependant c'est pour ses propriétés dans le cerveau, et notamment d'excitateur, que les recherches avec Pierre Potier se poursuivent. Un dérivé de synthèse, le vindeburnol³⁰⁸, est préparé et baptisé RU 24 722. Il stimule le système nerveux central d'une façon inédite, idéal pour combattre l'état dépressif. Cette molécule permet de réactiver certaines enzymes qui fabriquent la noradrénaline, un neuromédiateur essentiel dans la dépression. Une étude clinique est réalisée sur des patients dépressifs réfractaires à tout traitement, et sur les 13 malades, 12 reprennent une activité. Ces résultats prometteurs permettent au RU 24 722 de continuer son chemin, mais après d'autres essais des effets secondaires au niveau du foie sont détectés, la dose administrée est trop importante. Le président du directoire de Roussel-Uclaf décide d'arrêter les recherches et Pierre Potier doit abandonner le projet. Pour lui, des conflits internes et un faible soutien de la part de Roussel-Uclaf a

³⁰⁷ Archives de l'ICSN. Dossier 880051 CHM.

³⁰⁸ Cette molécule avait été découverte à la fin des années 1970 par le laboratoire Roussel-Uclaf. Lorincz C, Szasz K, Bolyos M, Jovanovics K, Szporny L, Karpati E and Palosi E. Eburnamenine derivatives. Patent, US4065458, 1977.

entraîné la chute de ces recherches pourtant prometteuses. En 1989, l'aventure du laboratoire mixte s'arrête³⁰⁹.

A la fin des années 1980, l'activité scientifique de Pierre Potier est rapportée dans quelque deux-cent cinquante publications. Pierre Potier contribue au développement, en France, de l'interaction entre chimistes et biologistes au sein du CNRS, du Conseil pour les applications de l'Académie des Sciences (CADAS), du Ministère de la Recherche et l'Enseignement Supérieur. De la même manière ses collaborations sur le terrain pour la collecte et l'identification des espèces recueillies sont menées en liaison avec l'IRD (ex-ORSTOM) et le Museum National d'Histoire Naturelle. Les études en laboratoire bénéficient du travail en réseau avec des équipes de recherche de métropole (Strasbourg, Toulouse, Bordeaux, Reims, Angers, Paris) ou des départements et territoires d'outre-mer (île de la Réunion, Nouvelle-Calédonie). Une collaboration avec Madagascar est possible depuis de nombreuses années grâce à Pierre Boiteau (1911-1980). Puis, des coopérations du même type se développent au Vietnam, en Malaisie, en Thaïlande. De nombreux autres pays du Monde font ainsi partie du réseau de l'ICSN, notamment grâce aux nombreux déplacements de Pierre Potier, en Chine, au Mexique, en Colombie, Bolivie, Brésil, dans les pays d'Afrique du Nord et d'Afrique Noire, mais aussi en Australie. Pierre Potier participe aussi à la création de la Société franco-japonaise de Chimie fine et médicinale avec Jean Mathieu de la société Roussel-Uclaf et avec du côté japonais Yoshio Ban et Yuichi Kanaoka. Des réunions sont organisées chaque année et demie, alternativement au Japon et en France, où des chimistes et/ou biochimistes des deux pays, de la recherche publique et de la recherche industrielle, discutent, pendant quelques jours, de leurs recherches. Des coopérations ont pu ainsi s'établir entre des laboratoires français et japonais, publics ou privés. De la même façon, il organise avec des collègues américains, Elias J. Corey et Andrew S. Kende, la Société franco-américaine de Chimie constituée de membres académiques et de chercheurs industriels. Chaque année, des réunions sont organisées alternativement en France et aux Etats-Unis ; de très bons résultats sont obtenus dans la coopération entre laboratoires (publics ou privés) des deux pays. D'autres échanges ont lieu, plus ponctuels, avec beaucoup d'autres pays, grâce à la « Gif connexion », qui regroupe tous les anciens de l'ICSN.

Aussi, Pierre Potier entame avec Pierre Girard, chercheur à l'ICSN, l'étude d'une flavone similaire à celle contenue dans l'Arnica, la quercétine. Ils en révèlent un mécanisme biologique inédit qui pourrait jouer un rôle préventif à l'égard des attaques cérébrales, en effet cette molécule aurait une action sur les niveaux d'oxyde nitrique (NO) dans le cerveau.³¹⁰

³⁰⁹ Potier P, Chast F. *Le magasin du Bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux*. Paris : JC Lattès, 2001 : 286 p.

³¹⁰ Shutenko Z, Henry Y, Pinard E, Seylaz J, Potier P, Berthet F, Girard P, Sercombe R. Influence of the antioxidant quercetin *in vivo* on the level of nitric oxide determined by electron paramagnetic resonance in rat brain during global ischemia and reperfusion. *Biochemical Pharmacology* 1999 ; 57(2) : 199-208.

(6) Une relation privilégiée avec le monde industriel

Au début de l'année 1984, Pierre Potier a été autorisé à exercer les fonctions de Conseiller pour la Recherche auprès du Président du Directoire de Roussel-Uclaf. Seulement, début 1988, l'entreprise réduit son activité et il décide de quitter ses fonctions le 31 Décembre 1988. Il est co-directeur de l'ICSN jusqu'en Septembre 1989 avec Guy Ourisson et devient directeur en Octobre 1989. En 1990, Pierre Potier prend la fonction de conseiller pour Pierre Fabre, pour des déplacements de quatre à cinq jours par an à Castres. Lui et l'ICSN continuent leurs recherches sur les substances naturelles à l'interface chimie-biologie et la chimie biologique structurale. Pierre Potier est à la tête d'une cinquantaine de personnes qui travaillent sur les produits agissant sur la tubuline, notamment des dérivés du taxol et du rhazinilam³¹¹ ; la synthèse et l'étude d'analogues des tachykinines et de la dimorphine ; et l'évaluation pharmacologique des dérivés du Taxol et de l'hispiduline^{312,313}.

(7) Une volonté de transmettre son savoir

La chaire de Professeur de Chimie au Muséum National d'Histoire Naturelle (MNHN) se libère en 1990. Pierre Potier fait acte de candidature et le Conseil des Professeurs l'élit. Il est nommé par le Président de la République, François Mitterrand, professeur au MNHN par le décret du 7 Mars 1990. Il rétablit les cours portant sur la chimie des corps organisés, titre de la Chaire et s'efforce d'aider les chercheurs, techniciens et tout le personnel du laboratoire de chimie dont il est à présent le directeur. Mais sa nomination n'est pas immédiatement suivie de la décision administrative correspondante. Quelques mois après sa nomination, il reçoit enfin la décision officielle. Il est nommé Professeur de 1^{ère} classe et cette nomination est assortie d'une indemnité compensatoire. Seulement, même s'il est Directeur de Recherche de classe exceptionnelle au CNRS, il ne peut pas prétendre au grade de Professeur de classe exceptionnelle au Muséum car la classe exceptionnelle n'est pas un grade de recrutement. En conséquence Pierre Potier est rajeuni administrativement de 17 ans. Personne ne trouve de solution pour que son indice salarial reste au même niveau, il décide alors de ne pas accepter de signer les papiers administratifs, et est donc « déprofessorisé ». Cela ne s'était jamais vu, et il continue, bénévolement, à assurer son service, ce qui n'est pas autorisé. Il est donc resté un an au MNHN de 1990 à 1991³¹⁴.

³¹¹ Thoison O, Guenard D, Sevenet T, Kan-Fan C, Quirion JC, Husson HP, Deverre JR, Chan KC, Potier P. Inhibition of tubulin polymerization into microtubules by rhazinilam. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Série II: Mécanique, Physique, Chimie, Sciences de la Terre et de l'Univers* 1987 ; 304(4) : 157-60.

³¹² Riondel J, Jacrot M, Nissou MF, Picot F, Beriel H, Mouriquand C, Potier P. Antineoplastic activity of two taxol derivatives on an ovarian tumor xenografted into nude mice. *Anticancer Research* 1988 ; 8(3) : 387-90.

³¹³ Bourdillat B, Delautier D, Labat C, Benveniste J, Potier P, Brink C. Mechanism of action of hispidulin, a natural flavone, on human platelets. *Progress in Clinical and Biological Research* 1988 ; 280 (Plant Flavonoids Biol. Med. 2: Biochem., Cell., Med. Prop.) : 211-4.

³¹⁴ Potier P, Chast F. *Le magasin du Bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux*. Paris : JC Lattès, 2001 : 286 p.

Pierre Potier entre au conseil d'administration de la Fondation de la Maison de la Chimie en 1992. Il devient vice-président en 1993 après Jean Couture et est élu président en remplacement de Georges Roques fin 1994.

(8) Un investissement dans la vie politique, une volonté d'améliorer les conditions de recherche

François Fillon, Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, propose à Pierre Potier le poste de directeur général en 1993. Ce dernier accepte et est nommé par le Président de la République par le décret du 15 Juillet 1994, en remplacement de Bernard Decomps. Malgré les hautes responsabilités qu'impliquent ce poste, Pierre Potier demande l'autorisation de passer une journée par semaine à l'ICSN pour continuer ses recherches. Il choisit de traiter les dossiers laissés aux oubliettes notamment sur l'intéressement des chercheurs sur les inventions et sur la gestion des fonds du CNRS. Il est épaulé par son secrétaire général Daniel Royer, ainsi que par Bernard Bideau pendant les années 1995 et 1996. Son premier combat est mené contre une loi votée en 1976, la loi Foyer, dont aucun décret d'application n'a été pris fixant les conditions dans lesquelles ces dispositions légales devaient être appliquées aux chercheurs du secteur public. Et même aucun décret d'application n'a jamais été publié, fait illégal, deux arrêts du Conseil d'État stipulant que si une loi est promulguée, les décrets doivent sortir au cours des deux années suivantes. Cette loi Foyer prévoit diverses mesures fiscales pour inciter les chercheurs à la découverte. En cas de paiement de redevances, les chercheurs reçoivent 60 % des redevances, le CNRS en garde 20 % et le laboratoire où a eu lieu la découverte 20 %. Après des discussions une proposition est formulée pour que les taux de distribution des redevances soient répartis différemment avec des redevances de 50% pour le CNRS, 25 % pour le laboratoire et enfin 25% pour le chercheur. Mais, au cours du temps, plusieurs dispositions sont prises et la rédaction finale échappe à Pierre Potier lorsqu'il quitte son poste en 1996. Les décrets sont publiés après son départ en Octobre 1996, appliquant cette nouvelle répartition 50/25/25³¹⁵. Le CNRS décide de reporter ce nouveau ratio au contrat portant sur la Navelbine® qui a pourtant été signé selon l'autre répartition 20/20/60 sans prévenir ni Pierre Potier ni ses co-inventeurs. En 2001, des modifications ont été apportées au texte modifiant la répartition de la part du chercheur à 50% dans certains cas³¹⁶. Pierre Potier propose une autre réforme, cette fois pour modifier le budget du CNRS et notamment les 80% de salaires par des moyens acceptables et acceptés de la communauté scientifique. Mais le CNRS est empêtré dans des problèmes comptables et poussé à demander une loi de mise à la retraite à 65 ans des Directeurs de recherche des organismes de recherche publique. Pour Pierre Potier, cette loi est adoptée selon une technique, bien connue de tous les gouvernements, qui consiste à constituer de véritables fourre-tout législatifs.

« Le tout est voté sous le vocable «Diverses décisions d'ordre économique et financier (DDOEF)», peu de temps avant Noël, par une nuit sans Lune, à deux heures du matin avec quelques députés dans l'hémicycle. Souvent à l'insu du Président de la Commission des Lois. Quand il s'agit, par essence, d'une loi inique (elle frappe les Directeurs de recherche d'organismes mais épargne les Conseillers d'État, les Magistrats de la Cour des Comptes ou de la Cour de Cassation et les Professeurs

³¹⁵ Décret n°96-858 du 2 Octobre 1996 et Décret n°96-857 du 2 Octobre 1996.

³¹⁶ Décret n°2001-141 du 13 février 2001 - art. 1 JORF 15 février 2001.

d'universités) un dispositif d'accélération de promulgation de la Loi est mis en route qui empêche, en fait, le recours au Conseil Constitutionnel. »³¹⁷.

Pierre Potier décide de retourner à l'ICSN, le plus discrètement possible, en Juin 1996 et s'inquiète de la loi en préparation concernant la mise à la retraite des directeurs de recherche qui ne lui laisse plus que trois ans. En 1997 la loi est votée. Il continue d'exercer son activité de professeur à la faculté de Paris.

A 64 ans, il obtient la médaille d'or du CNRS, la plus haute distinction scientifique en France, le 2 Décembre 1998, par le Ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de la Technologie, Claude Allègre. Pierre Potier pense que la suggestion a dû être faite par Jean-Claude Bernier, directeur du département chimie, associé à Jacques Samarut, directeur du département des sciences de la vie³¹⁸. Pierre Potier prend sa retraite en 2000 après 38 ans de carrière à l'ICSN et 43 ans au CNRS.

f) Un dévouement pour la recherche (2000-2006)

Même à la retraite, Pierre Potier continue ses recherches sur cette maladie qui le touche personnellement, le diabète de type II. Il dirige une équipe, qu'il surnomme la « légion étrangère », du fait de la diversité de nationalités des chercheurs qui la compose, et analyse le rôle du méthylglyoxal dans cette pathologie. Il découvre que cette substance, produite par la dégradation du glucose, est extrêmement toxique³¹⁹. Elle agit de manière importante sur l'activité hypoglycémiante de l'insuline. Le méthylglyoxal est normalement synthétisé en faible quantité et détruit par les glyoxalases, des enzymes spécifiques à cette action. Mais chez un diabétique, cette substance est fabriquée en des quantités anormalement élevées. Pour Pierre Potier, cette observation peut expliquer la résistance de certains patients à l'insuline par sa désactivation due à la présence trop importante de méthylglyoxal. Il propose alors un kit de dosage des glyoxalases, développé par l'ICSN en collaboration avec la société BioMérieux, qui permet d'évaluer l'activité de ces enzymes et donc de connaître la quantité de méthylglyoxal synthétisé par l'organisme³²⁰. Il développe un autre traitement pour les diabétiques sous forme de pommade cicatrisante en utilisant la metformine, une substance hypoglycémiante déjà employée pour cette pathologie. Il pense que cette substance peut réagir avec le méthylglyoxal et permettre une meilleure cicatrisation dans le cas de lésions du pied diabétique par exemple. Pour tester sa formulation, Pierre Potier utilise son propre corps puisqu'il est atteint de cette maladie. Il observe des effets très intéressants et pense en faire un médicament, son

³¹⁷ Potier P, Chast F. *Le magasin du Bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux*. Paris : JC Lattès, 2001 : 286 p.

³¹⁸ Archives du CNRS. Dossier G 990001 DOC. Pierre Potier, médaille d'or du CNRS. 1998.

³¹⁹ Sasaki NA, Garcia-Alvarez MC, Wang Q, Ermolenko L, Franck G, Nhiri N, Martin MT, Audic N, Potier P. N-Terminal 2,3-diaminopropionic acid (Dap) peptides as efficient methylglyoxal scavengers to inhibit advanced glycation endproduct (AGE) formation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2009 ; 17 (6) : 2310-20.

³²⁰ Pharmamens Potier Pierre, Nhiri Bakrim Naiema, Bakala Joanna, Franck Gisele, Achab Garcia Alvarez Maria Concepcion, Sasaki Andre, Gautier Jean-Francois Glyoxalase I as diagnostic/prognostic tool for diabetes pathology and aging. *Fr. PCT Int. Appl.* 2006, 29p.

troisième succès après le Taxotère® et la Navelbine®³²¹. De plus, ce traitement, en application locale, ne représente pas un coût de production élevé. Fin décembre 2005, Pierre Potier, optimiste quant au succès de ses dernières découvertes, écrit dans ses cartes de vœux « déjà deux médicaments, un troisième dans six mois ! », mais décède avant d'avoir pu voir aboutir ses recherches, le 3 Février 2006.

Aujourd'hui, c'est l'équipe dirigée par André Sasaki qui poursuit les travaux de Pierre Potier sur le diabète, sa « légion étrangère », en collaboration avec les laboratoires Servier. La metformine de deuxième génération est développée par Pharmamens, actuellement sous la direction de son fils, Guy Potier, dont les recherches sont focalisées sur l'utilisation de cette molécule sous forme de cosmétique contre le vieillissement de la peau³²².

g) Pierre Potier : un chercheur libre et ouvert au hasard

L'exemple de Pierre Potier correspond à un carrefour de disciplines scientifiques (chimie, biologie, physique) ainsi que d'autres domaines non scientifiques (politique, enseignement...). La culture scientifique de Pierre Potier lui a permis d'avoir des intuitions justes. Ses grandes connaissances de la littérature scientifique dans des domaines divers lui ont permis d'établir des connexions et ainsi de surmonter les obstacles scientifiques qui se présentaient à lui lors des synthèses chimiques. Pour les développements de ses produits c'est la ténacité et le charisme qui lui ont donné les armes pour convaincre les industriels d'investir dans ses recherches. Le contexte social pose des paramètres mais n'est pas le seul à entrer en jeu. Un ensemble de paramètres extérieurs à la science elle-même intervient sur la production scientifique. L'esprit du chercheur est crucial dans le développement de ses recherches et en particulier dans le cas de Pierre Potier. Il avait une vision de la science très claire et donnait une place majeure à l'observation et ne négligeait pas le rôle du hasard dans les découvertes. Quelques extraits de son livre, écrit en collaboration avec François Chast, *le Magasin de Bon Dieu* illustrent bien cette vision :

« Dans la droite ligne des premiers observateurs de la nature, les scientifiques des substances naturelles gardent indéfiniment l'œil ouvert sur ces merveilles. Ce faisant, ils découvrent le langage des molécules à l'œuvre à l'intérieur du Magasin du Bon Dieu. Tout naturellement ce chemin les mène à explorer le devenir de ces composés chimiques à l'intérieur du corps humain. L'esprit scientifique, fait de rigueur et d'objectivité, doit rester curieux et friand de ces entrelacs étonnants du vivant. Aristote, le philosophe grec contemplateur de la nature, soulignait fort à propos : « La nature ne fait rien en vain. » Plusieurs siècles plus tard, nous avons encore beaucoup à découvrir de ce formidable jardin naturel... »³²³

³²¹ CNRS Potier Pierre, Sasaki Andre, Achab Maria Conception, Franck Gisele, Thal Claude, Bakala Joanna. Use of biguanide derivatives for making a medicine having a wound healing effect. PCT Int. Appl. 2001, 17 p.

³²² POTIER Pierre. Potier Pierre, Sasaki Andre, Achab Maria Conception, Franck Gisele, Bakala Joanna, Picot Françoise. Cosmetic use of a biguanide derivative as a skin antiaging compound. Fr. Demande 2005, 18 p.

³²³ Potier P, Chast F. *Le magasin du Bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux*. Paris : JC Lattès, 2001 : 286 p.

« Pourtant au cœur même de notre époque rationaliste, le hasard fait irruption dans la recherche scientifique. »³²⁴

« De nombreuses innovations thérapeutiques anciennes ou récentes doivent une fière chandelle au hasard, le mal aimé des rationalistes, et donc des scientifiques. »³²⁵

« Le hasard se présente sous de multiples facettes. Il s'agit parfois d'erreurs expérimentales, de la curiosité d'un chercheur qui s'arrête sur un fait inattendu, du dépit d'un autre qui, pensant mettre le doigt sur un fait prometteur, met en lumière une idée à laquelle il n'avait pas pensé. C'est aussi un effet 'latéral', souvent indésirable ou du moins 'indésiré', qui éveille l'émoi, la curiosité puis l'intérêt. »³²⁶

Pour Pierre Potier, la recherche doit s'appuyer sur les nouvelles technologies mais aussi ne pas oublier les anciennes méthodes qui peuvent parfois débloquent des situations difficiles, notamment en synthèse chimique, l'emploi de techniques parfois oubliées se révèlent de temps en temps efficaces lorsqu'elles sont bien utilisées. Les événements marquant dans sa vie l'ont amené à repenser ses orientations de recherches ou du moins à s'appliquer à augmenter son travail sur ces thématiques, en particulier après la mort de sa femme en 1968 qui a été un élément déterminant dans son choix de trouver des composés pour la chimiothérapie. Cela lui a surtout décuplé sa détermination de guérir le plus grand nombre.

Pour les recherches de Pierre Potier on peut établir un parallèle entre la découverte du Taxotère® et de la Navelbine®. Dans les deux cas, les américains, et les canadiens pour les alcaloïdes de la Pervenche de Madagascar, découvrent des molécules d'intérêt dans la lutte contre le cancer, puis se pose le problème d'approvisionnement en matière première, et c'est là que Pierre Potier intervient avec une méthode originale de synthèse ou hémisynthèse et découvre par hasard d'autres molécules aussi intéressantes voire plus intéressantes dans le cas du Taxotère®.

Tout au long de l'histoire des découvertes, ces trois concepts (intuition, hasard et sérendipité) viennent apporter la touche supplémentaire qui permet au chercheur d'accéder à l'inattendu et de l'exploiter grâce à ses qualités.

En effet, pour exploiter l'inattendu le chercheur doit posséder quelques talents fondamentaux, et Pierre Potier réunissait plusieurs talents particuliers dont une culture scientifique vaste et diversifiée, un esprit de chercheur toujours en activité et un souhait permanent de trouver des innovations utiles à la société. La qualité d'un grand chercheur, que possède Pierre Potier, c'est de pouvoir, à partir d'un problème complexe, le réduire jusqu'à un niveau de base fondamental.

Aussi, pour pouvoir faire des découvertes il faut deux éléments supplémentaires que Pierre Potier avait : un groupe de collaborateurs compétents et complémentaires ainsi qu'un acharnement au travail sans limite.

Pierre Potier cherchait des molécules utilisables en chimiothérapie des cancers, donc ses découvertes relèveraient de la pseudo-sérendipité et non de la sérendipité. Cependant, il cherchait à synthétiser d'autres molécules que celles qu'il a ensuite développées, on peut alors penser que son objet de recherche a été modifié et,

³²⁴ Potier P, Chast F. *Le magasin du Bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux*. Paris : JC Lattès, 2001 : 286 p.

³²⁵ Potier P, Chast F. *Le magasin du Bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux*. Paris : JC Lattès, 2001 : 286 p.

³²⁶ Potier P, Chast F. *Le magasin du Bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux*. Paris : JC Lattès, 2001 : 286 p.

puisque'il a découvert un objet final différent de celui de l'objet initial recherché, que l'on peut parler de sérendipité.

Les notions de pseudo-sérendipité et sérendipité sont encore mal définies et commencent seulement à être étudiée par les chercheurs français en sciences humaines. Il apparait donc intéressant ici de prêter attention sur le fait de bien caractériser l'objet de recherche initial et découvert pour différencier la découverte sérendipienne de celle pseudo-sérendipienne.

2. Un deuxième exemple : George R. Pettit (1929-), explorateur et découvreur américain.

L'étude des travaux de George R. Pettit a été possible grâce à l'envoi par le chercheur de documents et à une interview réalisée en Août 2012 lors du congrès ICNPR 2012 basé sur l'écriture de l'article et la chronologie proposée. Cette interview a permis de confirmer et d'apporter certaines précisions dans les dates des découvertes des différentes molécules d'origine naturelle. Aussi, elle a permis de fournir des éléments supplémentaires sur l'enfance et la personnalité de ce chercheur explorateur.

Les documents fournis par George R. Pettit le 24 Février 2012 concernent des rapports et synthèses des travaux en cours (sur les essais cliniques du Zybrestat par la société Oxigene, sur les essais cliniques de la Bryostatine en phase II par l'institut des neurosciences Blanchette Rockefeller, les essais de la société Seattle Genetics sur le SGN-35), et ont permis de mieux comprendre le potentiel des molécules étudiées. Ils ont été intégrés aux archives de l'association JPAC.

a) Un parcours tout tracé : de chimiste en herbe à chimiste reconnu

George Robert Pettit est né le 8 Juin 1929, à Long Branch (New Jersey). G.R. Pettit grandit sur la côte du New Jersey, à moins d'un kilomètre de l'océan Atlantique, et passe une grande partie de son enfance à explorer et à étudier les invertébrés qu'il trouve sur ces plages. Il commence à travailler en 1942, à l'âge de 13 ans, en tant qu'apprenti chez un pharmacien. Deux ans plus tard, le principal de son lycée, découvrant sa passion pour la chimie (âgé de 10 ans, George R. Pettit avait déjà créé un laboratoire artisanal chez lui), lui propose de travailler dans le laboratoire du Monmouth Medical Center. Il doit assister le pathologiste lors d'examens post-mortem, et il constate pour la première fois les ravages du cancer. Cet événement le bouleverse profondément et l'amène à penser à toutes ces créatures qu'il rencontre sur la côte. Bien qu'apparemment vulnérables, elles sont parvenues à survivre et à évoluer pendant des millions d'années sans être décimées par les prédateurs ou les maladies. G.R. Pettit imagine alors que les défenses chimiques utilisées par ces organismes marins doivent être puissantes et pourraient aussi être utilisées pour combattre le cancer.

En 1952 il obtient son Bachelor of Science en chimie à la Washington State University, à Pullman, puis poursuit son cursus à la Wayne State University, à Detroit. Il y obtient son Master of Science en chimie des hétérocycles en 1954 et son doctorat en chimie des stéroïdes en 1956, ces deux diplômes sous la direction du célèbre Professeur Carl Djerassi (1923-). En 1956, G.R. Pettit rejoint la compagnie Norwich Eaton Pharmaceuticals (aujourd'hui Procter & Gamble) en tant que chercheur-chimiste senior (post-doctorat) et devient, de 1957 à 1961, professeur assistant à la Maine University à Orono, puis professeur associé jusqu'en 1965 lorsqu'il obtient le grade de Professeur de Chimie. Après un bref professorat à l'Université Stanford en Californie, il accepte un poste de professeur au département de chimie de l'Arizona State University, à la fin de l'année 1965.

Durant les années 1960-70, de nombreuses espèces d'arthropodes³²⁷, d'organismes marins³²⁸, mais aussi de plantes, sont récoltées pour extraire et isoler des composés actifs à visée thérapeutique. Le groupe de recherche de G.R. Pettit est officiellement reconnu en 1973 en tant qu'Arizona State University (ASU) - Cancer Research Laboratory, puis comme l'ASU - Cancer Research Institute (ASU-CRI). De 1975 au début des années 1990, de nombreux composés sont isolés et identifiés à partir d'organismes marins et de plantes. Plusieurs composés entrent en essais cliniques dans les années 1990-2000, et continuent aujourd'hui leur chemin vers le marché pharmaceutique³²⁹.

Depuis 1986 G.R. Pettit occupe la position de Dalton Professor of Cancer Research and Medicinal Chemistry et, en 1990, est nommé Regents Professor of Chemistry, puis en 2000 devient co-directeur de l'Arizona Prostate Cancer Task Force. En 2012 il obtient le Regents Distinguished Achievement Award. Un nouveau bâtiment de recherche ASU-CRI incorporant des laboratoires de chimie, de biologie du cancer et de microbiologie est construit entre 1995 et 2001, grâce aux royalties des brevets et à de nombreuses donations. Mais en 2002, la nouvelle administration de l'Université décide de mettre fin à l'ASU-CRI. En juillet 2005, les bâtiments et collections sont réquisitionnés. Les programmes de recherches sont actuellement pris en charge par cinq membres du groupe ASU-CRI original dans les locaux du département de chimie et de biochimie de l'Université³³⁰.

Les recherches de G.R. Pettit – plus de 764 publications et 67 brevets - portent sur tous les aspects de la chimie des produits naturels : extraction, purification, détermination des structures, biosynthèse, synthèse chimique totale et évaluations biologiques. Ses recherches concernent aussi bien les plantes que les organismes marins, desquels il a découvert de nombreuses molécules de grand intérêt thérapeutique.

³²⁷ Pettit GR, Hartwell JL and Wood HB. Arthropod antineoplastic agents. *Cancer Res* 1968; 28: 2168-9.

³²⁸ Pettit GR, Day JF, Hartwell JL and Wood HB. Antineoplastic components of marine animals. *Nature* 1970; 227: 962-3.

³²⁹ Pettit GR. Arizona State University Cancer Research Institute in *The American Society of Pharmacognosy, 50 Years of Progress in Natural Products Research 1959-2009*, The American Society of Pharmacognosy, Madison WI : Omnipress, 2009; 107-8.

³³⁰ *Ibid.*

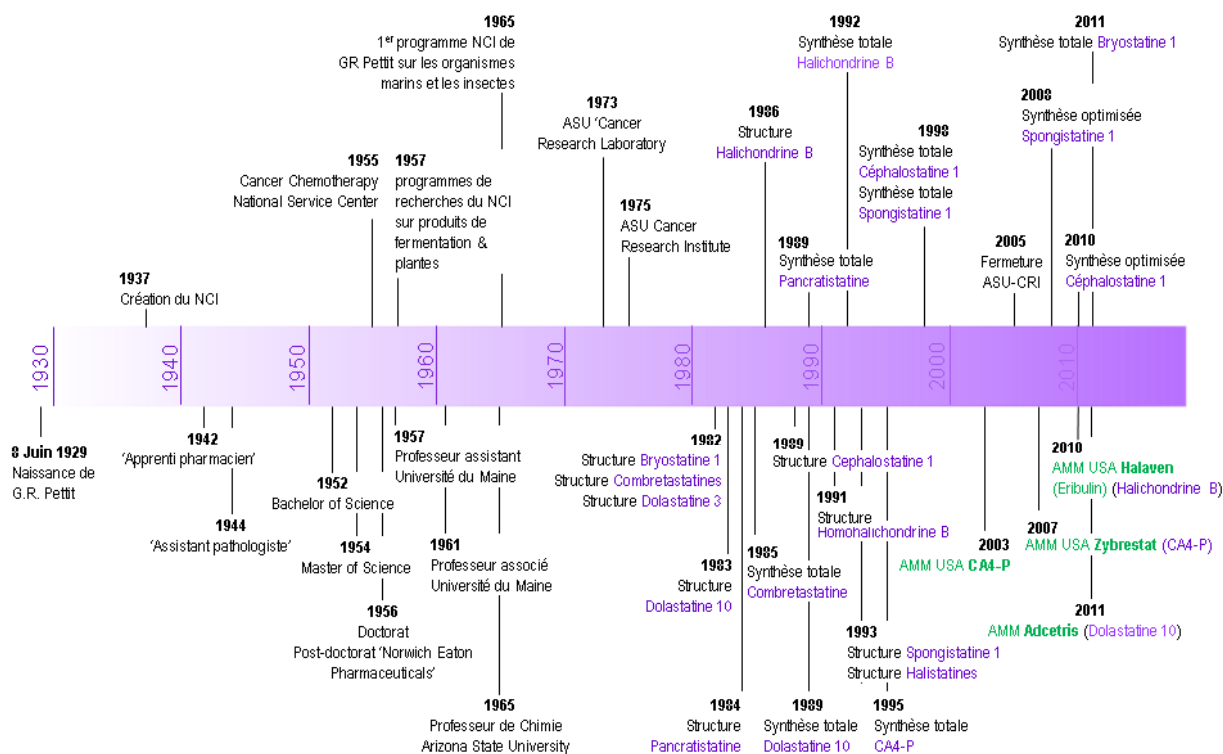


Figure 43. Chronologie de la vie de George R. Pettit et évènements associés³³¹.

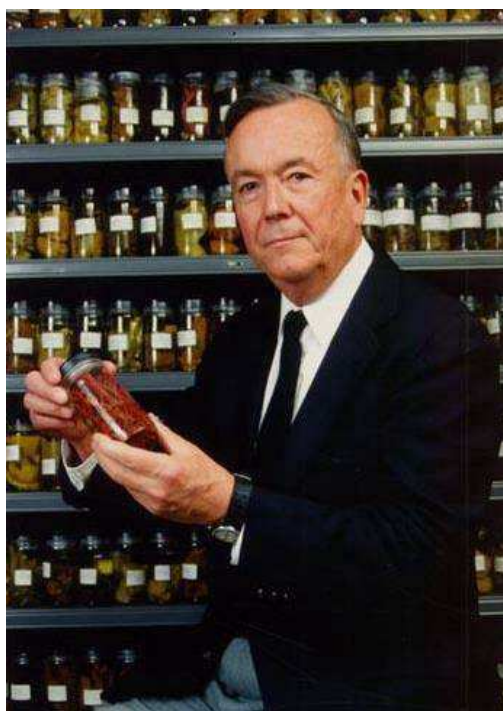


Figure 44. Photographie de George R. Pettit.

³³¹ Da Silva PP, Bendjeddou L, Meijer L. Recherche de substances naturelles à activité thérapeutique : George R. Pettit (1929-). *Med/Sci*, article soumis en Octobre 2013.

b) Explorations et découvertes dans le domaine des molécules d'origine marine

(1) Les bryostatines

En Juin 1968, Jack Rudloe (1943-), biologiste marin de la Gulf Specimen Company, récolte, à la demande de l'équipe de J.L. Hartwell, des organismes marins présents en abondance. Il collecte ainsi *Bugula neritina*, un bryozoaire de la famille des Bugulidées présent en grande quantité dans le golfe du Mexique.

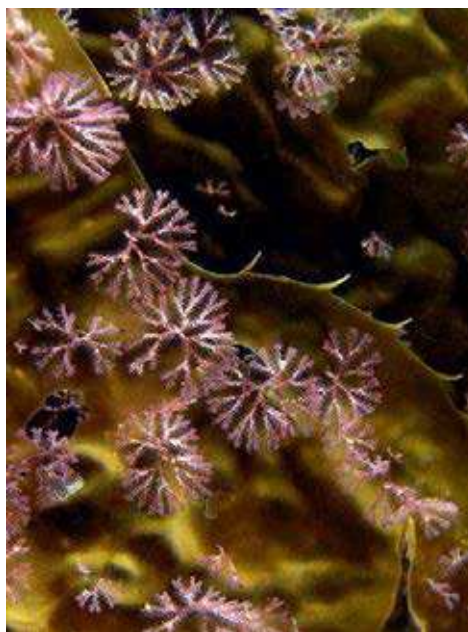


Figure 45. Photo de *Bugula neritina*.

Suite à la découverte de la forte activité antitumorale de ces extraits *in vivo*³³², d'autres récoltes sont effectuées dans le golfe de Californie, et sur les côtes de Californie, par G.R. Pettit pendant les années 1970, afin d'obtenir une quantité suffisante de matière première pour extraire les composés actifs. En 1981, l'équipe de G.R. Pettit, isole les premiers milligrammes de bryostatine 1. A partir de 500 kg de *B. neritina*, le groupe parvient à isoler 120 mg de cette lactone macrocyclique, dont la structure est déterminée par cristallographie et publiée en 1982³³³. En 1991, G.R. Pettit collecte 14 tonnes de *B. neritina* le long des côtes californiennes qu'il envoie au NCI dans 120 fûts de 200 litres. Les chercheurs parviennent à isoler 18 g de bryostatine 1, une quantité suffisante pour engager des essais cliniques³³⁴. Par la suite, une vingtaine de nouvelles bryostatines seront découvertes chez *B. neritina* récolté dans le golfe du Mexique, le golfe de Californie, en Californie, au Japon et sur les côtes Atlantique. Les structures des bryostatines ont été déterminées par des analyses spectroscopiques et cristallographiques³³⁵.

³³² Pettit GR, Day JF, Hartwell JL and Wood HB. Antineoplastic components of marine animals. *Nature* 1970; 227: 962-3.

³³³ Pettit GR, Herald CL, Doubek DL *et al.* Isolation and structure of Bryostatin 1. *J Am Chem Soc* 1982; 104: 6846-8.

³³⁴ Halford B. The Bryostatins' tale. *Chem Eng News* 2011; 89: 10-7.

³³⁵ Trindade-Silva AE, Lim-Fong GE, Sharp KH and Haygood MG. Bryostatins: biological context and biotechnological prospects. *Curr Opin Biotech* 2010; 21: 834-42.

La première synthèse totale de la bryostatine 1, en 58 étapes, est présentée en 2011 par G.E. Keck³³⁶. Depuis les années 1990 plusieurs synthèses totales de ces molécules ont été réalisées. La découverte récente de *Candidatus Endobugula sertula*, une γ -proteobactérie symbiote de *B. neritina*, comme source potentielle des bryostatines, pourrait amener à la production à grande échelle des bryostatines par fermentation³³⁷.

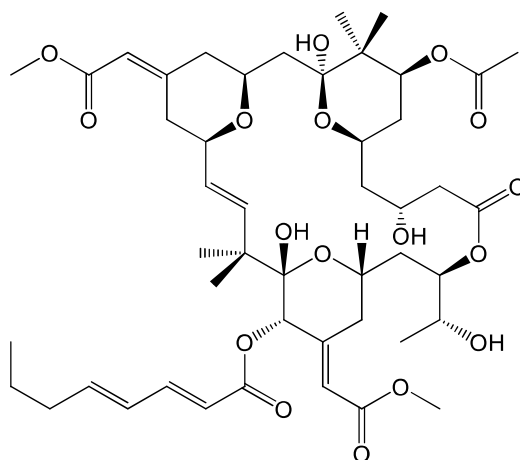


Figure 46. Structure de la Bryostatine 1.

La bryostatine 1 montre une excellente activité contre une grande variété de tumeurs murines. Elle agit comme modulateur de l'activité des protéine kinases C (PKC), très impliquées dans des voies de signalisation intracellulaires. La bryostatine 1 se lie à la PKC sur la même région que les esters de phorbol (domaine C1) dont elle est antagoniste. Mais alors que ces derniers sont des agents promoteurs de tumeurs, la bryostatine 1 empêche la croissance des tumeurs³³⁸.

Le développement clinique de la bryostatine 1 débute en 1991. Plus de 90 essais cliniques ont été réalisés ou sont encore en cours aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et au Canada. Les essais cliniques montrent que la bryostatine 1 a un potentiel considérable pour le traitement des cancers ovariens et lors de rechutes de lymphome non-Hodgkinien. En 2009, une étude de phase II indique que la bryostatine 1 peut augmenter l'efficacité de la vincristine sur les lymphomes à larges cellules. La bryostatine 1 en association avec le paclitaxel produit une réponse supérieure chez des patients atteints d'adénocarcinome gastrique ou gastro-œsophagique avancé non-traité. Cependant, des études approfondies sont nécessaires pour réduire le seul effet secondaire répertorié, la myalgie, afin d'exploiter complètement le potentiel thérapeutique de la bryostatine 1³³⁹.

La bryostatine 1 a montré des effets antidépresseurs et activateurs de la cognition qui seraient dus à l'implication des PKC dans la synthèse des protéines nécessaires à la mémoire à long terme. La bryostatine 1 est actuellement en phase II

³³⁶ Keck GE, Poudel YB, Cummins TJ *et al.* Total synthesis of Bryostatin 1 *J Am Chem Soc.* 2011; 133(4): 744–7.

³³⁷ Haygood MG, Davidson SK. Small-subunit rRNA genes and in situ hybridization with oligonucleotides specific for the bacterial symbionts in the larvae of the bryozoan *Bugula neritina* and proposal of *Candidatus Endobugula sertula*. *Appl Environ Microbiol* 1997; 63: 4612-6.

³³⁸ Halford B. The Bryostatins' tale. *Chem Eng News* 2011; 89: 10-7.

³³⁹ Trindade-Silva AE, Lim-Fong GE, Sharp KH and Haygood MG. Bryostatins: biological context and biotechnological prospects. *Curr Opin Biotech* 2010; 21: 834-42.

d'essai clinique pour le traitement de la maladie d'Alzheimer³⁴⁰ et d'après les premiers résultats, elle stabilise la progression du déclin cognitif, et pourrait réduire la dépression associée à cette pathologie neurodégénérative³⁴¹.

Des analogues de la bryostatine 1, appelés bryologues, synthétisés par P.A. Wender, sont actuellement testés contre le virus du SIDA à l'Institut UCLA AIDS. Ces nouveaux composés permettraient de lever le provirus de sa dormance et permettraient à la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) de supprimer définitivement le virus actif chez les patients³⁴².

³⁴⁰ http://www.brni.org/scientific_research/clinical_trials.aspx

³⁴¹ Hongpaisan J, Sun MK, and Alkon DL. PKC ϵ activation prevents synaptic loss, A β elevation, and cognitive deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Neurosci* 2011; 31(2): 630-43.

³⁴² Beans EJ, Fournogerakis D, Gauntlett C *et al.* Highly potent, synthetically accessible prostratin analogs induce latent HIV expression *in vitro* and *ex vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(29):11698-703.

(2) Les dolastatines

En 1972, un extrait du mollusque *Dolabella auricularia* (Aplysiidés) collecté au large de l'île Maurice, montre une activité antitumorale prometteuse. Il faudra dix ans de récoltes et près de 1,600 kg d'échantillons pour que G.R. Pettit puisse isoler les premières dolastatines³⁴³. Le protocole permettant d'isoler quelques milligrammes de dolastatine 10, le composé le plus prometteur de la série, nécessite 23 purifications par chromatographies successives, générant près de 20,000 fractions. Un an sera nécessaire à G.R. Pettit pour déterminer sa structure en employant une RMN à champ élevé et une spectrométrie de masse haute résolution.



Figure 47. Photo de *Dolabella auricularia*.

Une quantité suffisante de dolastatine 10 pour des essais cliniques aurait nécessité la récolte d'environ 700 tonnes de *D. auricularia*. Pour des raisons économiques et écologiques, le composé devait donc être synthétisé. La synthèse totale nécessite 28 étapes et ce n'est qu'au bout du 15^{ème} essai que le produit naturel fut obtenu parmi les 512 isomères possibles dus aux neuf centres chiraux de la molécule. En 1989, suffisamment de dolastatine 10 est obtenue pour les études précliniques et cliniques³⁴⁴.

³⁴³ Pettit GR, Kamano Y, Herald CL, *et al.* The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin 10. *J Am Chem Soc* 1987; 109(22): 6883–5.

³⁴⁴ Pettit GR, Singh SB, Hogan F, *et al.* Antineoplastic agents. Part 189. The absolute configuration and synthesis of natural (-)-dolastatin 10. *J Am Chem Soc* 1989; 111: 5463–5

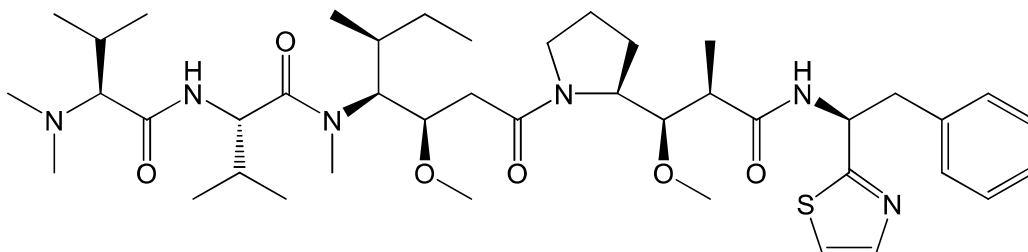


Figure 48. Structure de la Dolastatine 10.

La dolastatine 10 est un inhibiteur non compétitif de l'assemblage des microtubules qui agit au niveau du site de liaison des vinca-alcaloïdes. Elle favorise et stabilise la liaison de la colchicine avec la tubuline³⁴⁵.

Quatre essais cliniques de phase I et onze essais de phase II ont été réalisés avec la dolastatine 10 et plusieurs dérivés poursuivent leur développement. Un dérivé, le soblidotin (auristatine PE ; TZT-1027), est actuellement en essais cliniques de phase II au Japon, aux Etats-Unis et en Europe. Un dérivé monométhyl de l'auristatine E associé à un anticorps monoclonal CD30 (appelé SGN-35 ou brentuximab vedotin) a terminé les essais cliniques de phase III contre les lymphomes réfractaires et les lymphomes à larges cellules. Ce dérivé est commercialisé sous le nom d'Adcetris® au niveau mondial depuis la fin de l'année 2011. Le même dérivé associé à un autre anticorps humain, AGS-5, permet le transport de l'auristatine E jusqu'aux cancers gastriques, pancréatiques et prostatiques. Ce médicament reconnaît les tumeurs exprimant AGS-5. Un autre dérivé, l'auristatine PHE (MMAF), associé à l'anticorps monoclonal CD7, est en phase I pour le transport du composé vers les carcinomes rénaux métastatiques, ainsi que vers les lymphomes non-hodgkiniens réfractaires. Un analogue de la dolastatine 15, le cemadotin (LU-103793), est en phase II en Europe et aux Etats-Unis, tandis qu'un autre, le tasidotin (synthadotin, ILX-651), est entré en phase II en 2005³⁴⁶.

³⁴⁵ Pettit GR. Progress in the discovery of biosynthetic anticancer drugs, *J Nat Prod* 1996; 59: 812-21.

³⁴⁶ Pettit GR. The Dolastatins in *The American Society of Pharmacognosy, 50 Years of Progress in Natural Products Research 1959-2009*, The American Society of Pharmacognosy, Madison WI : Omnipress, 2009; 224-6.

(3) Les halichondrines

En 1979 G.R. Pettit récolte une éponge, *Axinella* sp., de la famille des *Axinellidae*, à l'Ouest des îles Caroline et y détecte une puissante activité antitumorale. Une nouvelle récolte de 220 kg d'éponges est effectuée en 1985, mais ce n'est qu'en 1991 que la purification et l'identification des deux composés actifs (Homohalichondrine B et Halichondrine B), présents à très faibles concentrations, est réalisée³⁴⁷. En 1986, D. Uemura et Y. Hirata avaient déjà isolé, à partir de 600 kg de *Halichondria okadai* (Halichondridés), plusieurs composés cytotoxiques similaires qu'ils avaient nommés halichondrines. Ils identifient d'abord la norhalichondrine A, puis sept nouvelles halichondrines, dont l'halichondrine B, composé le plus actif de la série³⁴⁸.



Figure 49. Photo d'*Halichondria panicea*

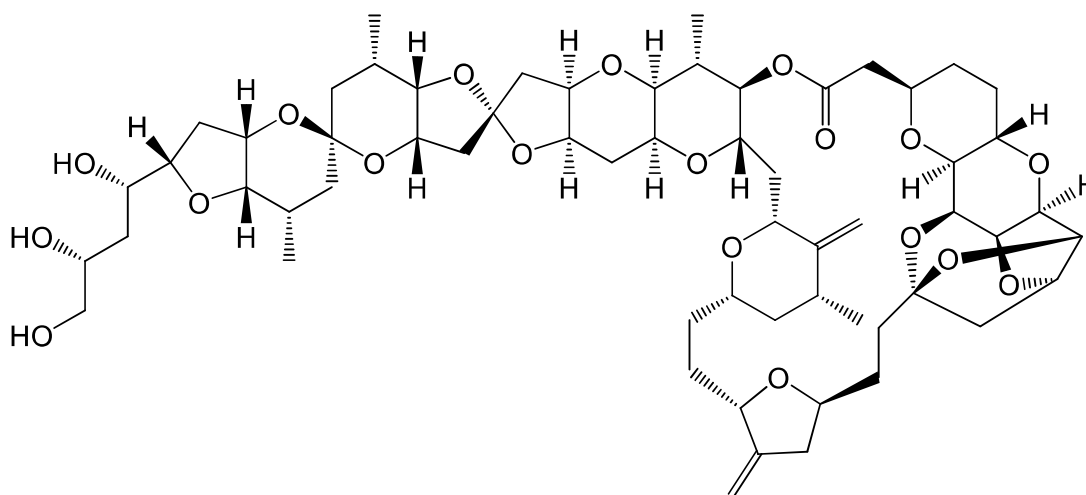


Figure 50. Structure de l'Halichondrine B.

³⁴⁷ Pettit GR, Herald CL, Boyd MR *et al.* Isolation and structure of the cell growth inhibitory constituents from the western Pacific marine sponge *Axinella* sp. *J Med Chem* 1991; 34: 3339-40.

³⁴⁸ Hirata Y, Uemura D. Halichondrins - antitumor polyether macrolides from a marine sponge. *Pure Appl Chem* 1986; 58: 701-10.

En 1987, G.R. Pettit récolte 250 kg de *Phakellia carteri* et isole de nouvelles halichondrines qu'il nomme halistatines³⁴⁹. La même année, J.W. Blunt, M.H.G. Munro et leurs collègues identifient des halichondrines dans deux espèces d'éponges de Nouvelle-Zélande, *Raspalia agminata* et *Lissodendoryx sp.* De nouvelles extractions de la première récolte sont effectuées afin d'identifier les composés responsables de cette activité et permettent de détecter l'halichondrine B, l'homohalichondrine B et un nouveau composé, l'isohomohalichondrine B. Une récolte de 200 kg de *Lissodendoryx sp.* permet la purification de 43 mg d'halichondrine B, 45 mg d'homohalichondrine B et 57 mg d'isohomohalichondrine B³⁵⁰.

Une première synthèse totale d'halichondrine B et de norhalichondrine B est réalisée en 1992 par Y. Kishi³⁵¹. Une tentative d'aquaculture de l'éponge productrice d'halichondrines est vite abandonnée en raison d'un rendement trop faible et d'un coût trop important. Aucune des approches tentées ne permet d'obtenir des halichondrines en quantités suffisantes pour les essais cliniques³⁵².

L'halichondrine B agit sur la tubuline par un mécanisme d'action différent de celui des vinca-alcaloïdes. Elle inhibe de manière non compétitive la liaison entre la tubuline et les vinca-alcaloïdes par une action allostérique. Elle bloque la cellule en phase G2/M et interrompt la formation du fuseau mitotique par la déstabilisation des microtubules³⁵³. Malgré une bonne activité *in vitro* et une activité *in vivo* sur des cancers chimiorésistants humains xéno greffés, le développement de l'halichondrine B a été arrêté en raison des difficultés d'approvisionnement.

Entre-temps la société pharmaceutique Eisai Inc. développe de nombreux dérivés synthétiques actifs aux structures simplifiées, et leur disponibilité ouvre la voie à un développement clinique. Le dérivé optimisé E7389 (éribuline) montre une activité importante sur de nombreux modèles de tumeurs humaines xéno greffées et une meilleure affinité envers la tubuline que l'halichondrine B. Comme l'halichondrine B, l'éribuline inhibe la polymérisation des microtubules, conduisant à l'apoptose après un blocage prolongé de la mitose³⁵⁴. Les résultats encourageants des études précliniques et des études de phase I (2005-2007) ont permis à l'éribuline de passer aux phases cliniques II (2008) et III (2010) en Europe, au Japon et aux Etats-Unis. Les derniers essais en phase III démontrent que ce composé est un excellent agent thérapeutique contre le cancer du sein. Le 15 Novembre 2010, la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis a approuvé l'éribuline mesylate (nommé Halaven®) pour le traitement du cancer du sein métastatique chez les patients ayant déjà reçus deux traitements de chimiothérapie. La Commission Européenne a décidé, le 17 Mars 2011, d'autoriser ce traitement pour le même type d'indications³⁵⁵.

³⁴⁹ Pettit GR, Tan R, Gao F *et al.* Isolation and structure of halistatin 1 from the eastern Indian Ocean marine sponge *Phakellia carteri*. *J Org Chem* 1993; 58: 2538-43.

³⁵⁰ Litaudon M, Hart JB, Blunt JW. Isohomohalichondrin B, a new antitumor polyether macrolide from the New Zealand deep-water sponge *Lissodendoryx sp.* *Tetrahedron Lett* 1994; 35: 9435-8.

³⁵¹ Aicher TD, Buszek KR, Fang FG *et al.* Total synthesis of Halichondrin B and norhalichondrine B. *J Am Chem Soc* 1992; 114: 3162-4.

³⁵² Munro HGM, Blunt JW, Dumdei EJ, *et al.* The discovery and development of marine compounds with pharmaceutical potential. *J Biotechnol* 1999; 70: 15-25.

³⁵³ Bai R, Nguyen TL, Burnett JC *et al.* Interactions of Halichondrin B and Eribulin with tubulin. *J Chem Inf Model* 2011; 51: 1393-404.

³⁵⁴ Bai R, Nguyen TL, Burnett JC *et al.* Interactions of Halichondrin B and Eribulin with tubulin. *J Chem Inf Model* 2011; 51: 1393-404.

³⁵⁵ Twelves C, Cortes J, Vahdat LT *et al.* Phase III Trials of Eribulin Mesylate (E7389) in Extensively pretreated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010; 10(2): 160-3.

(4) Les céphalostatines

A la fin de l'année 1972, G.R. Pettit explore la côte sud-est de l'Afrique et récolte *Cephalodiscus gilchristi*, un ver marin de la famille des Céphalodiscidées. Stimulés par la forte activité antitumorale des extraits de cet organisme, G.R. Pettit et son équipe parviennent, en 1988, à identifier la première molécule active, la céphalostatine 1, dont la structure sera déterminée par cristallisation dans des conditions très particulières³⁵⁶. La céphalostatine 1 est le premier membre d'une famille de 19 céphalostatines. Les ritterazines (26 membres), structurellement proches des céphalostatines, sont découvertes par N. Fusetani de 1994 à 1997, chez l'ascidie *Ritterella tokioka*³⁵⁷.



Figure 51. Photo de *Cephalodiscus gilchristi*

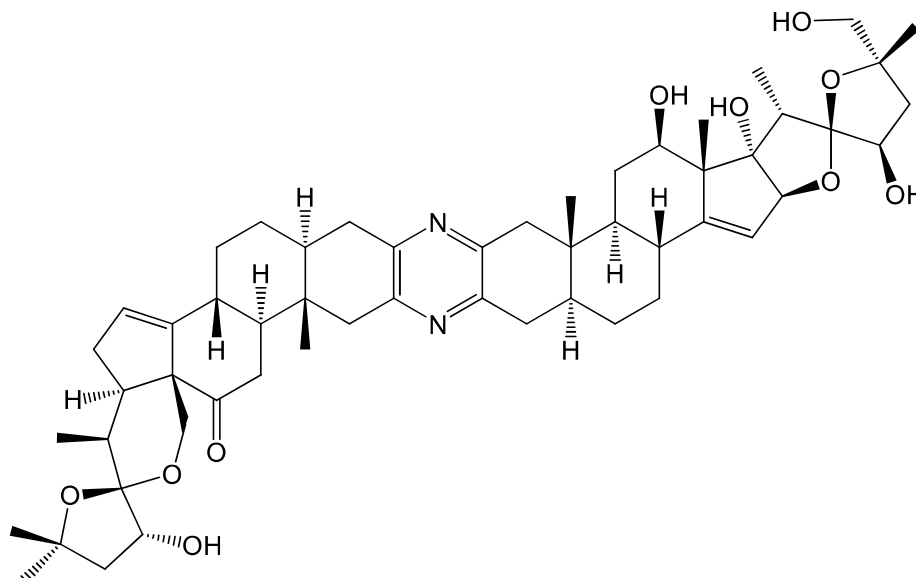


Figure 52. Structure de la Céphalostatine 1.

³⁵⁶ Pettit GR, Inoue M, Kamano Y *et al.* Isolation and structure of the powerful cell growth inhibitor Cephalostatin 1. *J Am Chem Soc* 1988; 110: 2006-7.

³⁵⁷ Fukuzawa S, Matsunaga S, Fusetani N. Isolation of 13 new Ritterazines from the Tunicate *Ritterella tokioka* and chemical transformation of Ritterazine B. *J Org Chem* 1997; 62: 4484.

En 1998, P.L. Fuchs réussit la première synthèse totale de la céphalostatine 1 en 65 étapes ainsi que les céphalostatines 7 et 12 et la ritterazine K³⁵⁸. Les très faibles quantités produites avec des rendements très faibles (2 mg de céphalostatine 1 pour un rendement de 10⁻⁵ %) ne permettent pas d'envisager des tests biologiques à un coût raisonnable. La synthèse totale réalisée par M.D. Shair en 2010, offre une nouvelle approche pour une production à plus grande échelle³⁵⁹.

La céphalostatine 1 est efficace dans plusieurs modèles de xénogreffes de mélanomes, sarcomes, leucémies et carcinomes mammaires humains. A.M. Vollmar et son groupe découvrent en 2008 que la céphalostatine 1 induit l'apoptose par une voie de signalisation cytochrome c - indépendante, impliquant l'activation de la caspase 9 sans formation d'un apoptosome (complexe formé par le cytochrome c, la procaspase 9 et le facteur cytosolique Apaf-1)³⁶⁰.

³⁵⁸ LaCour TG, Guo C, Bhandaru S, *et al.* Interphylal product splicing: The first total syntheses of Cephalostatin 1, the north hemisphere of Ritterazine G, and the highly active hybrid analogue, Ritterostatin Gn1n. *J Am Chem Soc* 1998; 120: 692-707.

³⁵⁹ Fortner KC, Kato D, Tanaka Y, Shair MD. Enantioselective synthesis of (+)-cephalostatin 1. *J Am Chem Soc* 2010; 132: 275-80.

³⁶⁰ Rudy A, Lopez-Anton N, Dirsch VM, Vollmar AM. The Cephalostatin way of apoptosis. *J Nat Prod* 2008; 71: 482-486

(5) Les spongistatines.

400 kg de *Spongia sp.*, une éponge de la famille des Spongidées, récolté aux Maldives en 1988, permet à G.R. Pettit et son équipe d'extraire 13,8 mg d'un nouveau composé très actif, la spongistatine 1³⁶¹. D'autres composés similaires seront découverts simultanément de manière indépendante dans des laboratoires japonais (les altohyrtines issues de *Hyrtios altum*, par I. Kitagawa³⁶² et les cinachyrolides issues de *Cinachyra sp.*, par N. Fusetani³⁶³). L'équipe de G.R. Pettit détermine la structure de huit autres spongistatines entre 1993 et 1994³⁶⁴.

La configuration absolue de la spongistatine 1, initialement déduite par G.R. Pettit, est confirmée en 1998 par le groupe de Y. Kishi après synthèse totale^{365,366}. En 2005, M. Ball et son équipe réduisent le nombre d'étapes de la synthèse totale de 65 à 46³⁶⁷. En 2008, le groupe d'A.B. Smith III décrit un protocole de synthèse totale de la spongistatine 1 permettant d'atteindre le gramme³⁶⁸.



Figure 53. Photo de *Hyrtios altum* (d'où est extrait l'Altohyrtine C).

³⁶¹ Pettit GR, Cichacz ZA, Gao F *et al.* Isolation and structure of Spongistatin 1. *J Org Chem* 1993; 58: 1302-4.

³⁶² Kobayashi M, Aoki S, Sakai H, *et al.* Altohyrtin A, a potent anti-tumor macrolide from the Okinawan marine sponge *Hyrtios altum*. *Tetrahedron Lett* 1993; 34(17): 2795-8.

³⁶³ Fusetani N, Shinoda K, Matsunaga S. Bioactive marine metabolites. 48. Cinachyrolide A: a potent cytotoxic macrolide possessing two spiro ketals from marine sponge *Cinachyra sp.* *J Am Chem Soc* 1993; 115(10): 3977-81.

³⁶⁴ Bai R, Taylor GF, Cichacz ZA, *et al.* The Spongistatins, potent cytotoxic inhibitors of tubulin polymerization, bind in a distinct region of the vinca domain. *Biochemistry* 1995; 34: 9714-21.

³⁶⁵ Guo J, Duffy KJ, Stevens KL, *et al.* Total Synthesis of Altohyrtin A (Spongistatin 1): Part 1. *Angewandte Chemie International Edition*, 1998; 37(1-2): 187-90.

³⁶⁶ Hayward MM, Roth RM, Duffy KJ, *et al.* Total Synthesis of Altohyrtin A (Spongistatin 1): Part 2. *Angewandte Chemie International Edition*, 1998; 37(1-2): 190-6.

³⁶⁷ Ball M, Gaunt MJ, Hook DF, *et al.* Total synthesis of spongistatin 1: a synthetic strategy exploiting its latent pseudo-symmetry. *Angew Chem Int Ed.* 2005; 44(34): 5433-8.

³⁶⁸ Smith AB III, Tomioka T, Risatti CA, *et al.* Gram-scale synthesis of (+)-spongistatin 1: development of an improved, scalable synthesis of the F-ring subunit, fragment union, and final elaboration. *Org Lett.* 2008; 10(19): 4359-62.

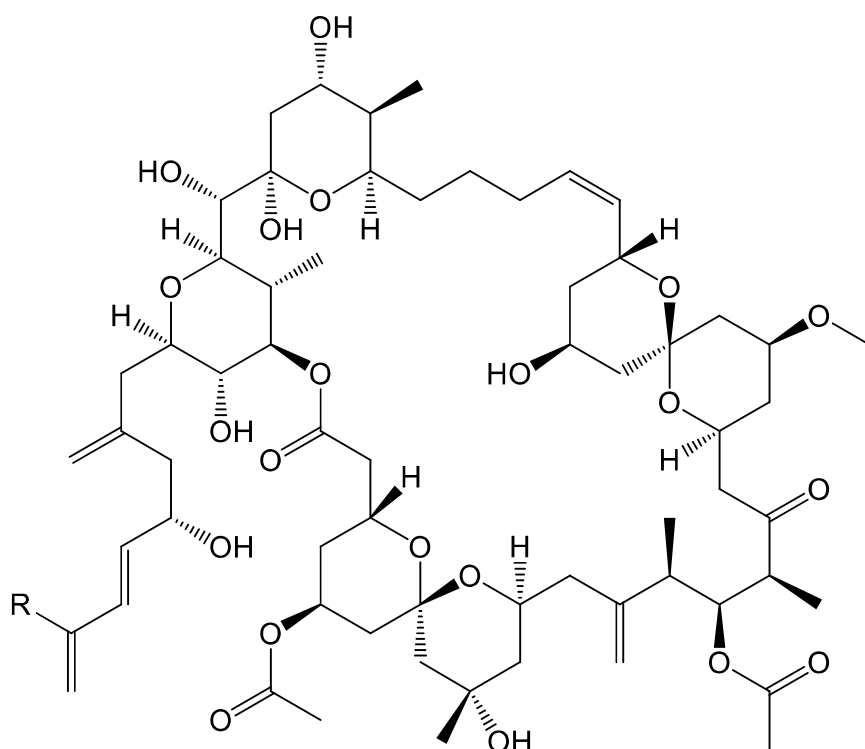


Figure 54. Structures de la Spongistatine 1 (R= Cl) et 2 (R= H, Altohyrtine C).

Le mécanisme d'action cellulaire des spongistatines passe par une inhibition de l'assemblage des microtubules. Les spongistatines se lient sur un site unique du dimère de tubuline (distinct du site des vinca-alcaloïdes), conduisant à l'inhibition de la polymérisation de la tubuline³⁶⁹.

La spongistatine 1 est le composé le plus actif de la famille sur le panel des 60 lignées cellulaires cancéreuses humaines du NCI et sur les cellules chimiorésistantes. La spongistatine 1, à de faibles concentrations, a montré des effets curatifs sur des cellules de mélanome humain et des xénogreffes ovariennes, sans toxicité apparente³⁷⁰. Le très faible rendement d'extraction et la synthèse très complexe ne permettent pas d'envisager actuellement de développements cliniques. L'optimisation récente de la synthèse totale de la spongistatine 1 devrait lui permettre de continuer son parcours³⁷¹.

³⁶⁹ Qi Y, Ma S. The medicinal potential of promising marine macrolides with anticancer activity. *Chem Med Chem* 2011; 6: 399-409.

³⁷⁰ Xu Q, Huang KC, Tendyke K, *et al.* *In vitro* and *in vivo* anticancer activity of (+)-spongistatin 1. *Anticancer Res.* 2011; 31(9): 2773-9.

³⁷¹ Smith AB III, Tomioka T, Risatti CA, *et al.* Gram-scale synthesis of (+)-spongistatin 1: development of an improved, scalable synthesis of the F-ring subunit, fragment union, and final elaboration. *Org Lett.* 2008; 10(19): 4359-62.

c) Des méthodes de recherches différentes

G.R. Pettit, comme Pierre Potier, s'est heurté à la difficulté d'étudier les produits naturels impliquant les problèmes d'approvisionnement, de synthèse totale et de développement. La ténacité de ces chercheurs, la cohésion de leurs équipes, et les moyens mis à disposition permettent de surmonter ces écueils. G.R. Pettit a accumulé tout au long de sa carrière plus de 14 000 extraits d'espèces marines ou terrestres, et séparé près de 300 000 fractions. G.R. Pettit a su allier recherche de financements et valorisation des résultats pour permettre de continuer sur plusieurs projets prometteurs, tout cela dans un cadre académique, afin de développer de nouveaux médicaments. Malheureusement, cette collection impressionnante n'est plus à la disposition des chercheurs de l'équipe de G.R. Pettit suite à un conflit avec l'administration de son université. Il a été « déplacé » du laboratoire qu'il avait lui-même construit avec les ressources financières de son équipe et l'université a réquisitionné ses laboratoires ainsi que ses échantillons. G.R. Pettit poursuit ses recherches, à l'âge de 84 ans, dans le département de biochimie de l'université d'Arizona. Il est intéressant de noter ici qu'après l'étude de George R. Pettit, c'est également un évènement marquant, la vision de patients cancéreux et les ravages occasionnés par la maladie visibles pendant les autopsies, qui a amené ce chercheur à vouloir aussi trouver des remèdes contre ce fléau et guérir un maximum de personnes.

Aussi, l'exemple de George R. Pettit montre la différence entre les recherches menées dans le milieu de la recherche publique en France et aux Etats-Unis. En effet, George R. Pettit a toujours été intégré dans des grands programmes de recherche de molécules naturelles et a donc bénéficié de fonds importants et d'une structure de recherche de grande envergure avec le NCI.

La création de son propre laboratoire de recherche lui a permis également de disposer d'une certaine liberté dans ses choix d'étude de molécules naturelles, et surtout pour développer les molécules qu'il a pu découvrir.

Cependant, dans le cas de George R. Pettit le hasard est peu présent. Il n'intervient que dans le choix parfois aléatoire des espèces récoltées aux quatre coins du monde et surtout dans le caractère aléatoire de l'activité des extraits étudiés.

C'est donc une très grande différence entre les deux activités des chercheurs, dont l'un s'entoure d'un grand nombre de collaborateurs aux multiples compétences (Pierre Potier) et l'autre bénéficie de programmes de très grande ampleur pour faciliter un maximum d'essais pour détecter des activités thérapeutiques.

Dans les deux cas, on peut tout de même voir une persévérance à toute épreuve de ces deux chercheurs à combattre le cancer. Le travail reste donc un élément fondamental nécessaire pour augmenter la probabilité de découverte.

Conclusion

C'est seulement lorsque certains événements se reproduisent selon des règles ou des régularités, comme c'est le cas pour les expériences reproductibles, que nos observations peuvent, en principe, être soumises à des tests. Même nos propres observations, nous ne les acceptons comme observations scientifiques qu'après les avoir répétées et soumises à des tests. Seules de telles répétitions peuvent nous convaincre que nous n'avons pas affaire à une simple coïncidence isolée mais à des événements qui, en raison de leur régularité et de la possibilité qu'ils ont d'être reproduits, peuvent en principe être soumis à des tests.

Cependant, les chercheurs ont tendance à rationaliser *a posteriori* sur la recherche expérimentale et ses résultats, lorsqu'ils publient leurs résultats. Ils cherchent à faire correspondre leurs recherches à la méthode acceptée par la communauté scientifique, et les éléments qui ne sont pas rationnels, chronologiques et recherchés, comme les observations accidentelles ou fortuites, les surprises, les erreurs, les inconnues qui ont donné des résultats restent alors dans l'ombre ou sont même dissimulées. Ensuite, la rationalité pure devient la norme, non seulement quant aux résultats mais aussi quant à la route qui a conduit à ces résultats. Les chercheurs rapportent alors leurs conclusions comme s'ils les dérivait de façon directe et logique de leur première hypothèse, retirant les indices d'un hasard éventuel. Un article sur une expérience réussie est écrit et publié de telle façon que cette expérience soit reproductible, et ne laisse donc pas nécessairement toute la place à l'histoire de l'expérience réussie, à la démarche réellement effectuée.

La plupart des gens ont une idée de la science comme vérité absolue, rigoureuse et rationnelle. Bien sûr, les chercheurs se doivent de respecter des protocoles le plus rigoureusement possible, mais le hasard a également sa place dans la recherche scientifique. Malgré tous les efforts des scientifiques pour suivre des méthodes de recherche, ils ne sont pas à l'abri d'une erreur de manipulation ou d'un événement extérieur fortuit. Toutefois certaines découvertes ne sont pas le fruit d'un travail issu d'un protocole rigoureusement appliqué, mais proviennent d'une erreur, d'un élément extérieur imprévu habilement exploité par le chercheur. Cette utilisation favorable d'un coup de chance n'est toutefois possible que si le chercheur est préparé à l'inattendu. C'est-à-dire qu'il possède les connaissances suffisantes et l'esprit nécessaire pour exploiter le résultat de manière optimale afin de reproduire et valider ce nouveau résultat et lui donner le statut de découverte.

Mais les chercheurs sont aujourd'hui très sollicités par leurs organismes. Leur charge administrative est lourde et les projets de financement restrictifs. La créativité des chercheurs et leur capacité à observer les produits du hasard pour ensuite en tirer parti ont moins de place qu'avant pour s'exprimer. Ils prennent moins de risques, sont constamment évalués et peuvent moins s'égarer dans des voies de recherche au but incertain. A l'heure actuelle, la recherche fondamentale est malmenée. Son financement est régulièrement remis en question par ceux qui souhaitent que la recherche soit plus proche de l'industrie. Dans ce système, il est légitime de se demander si la sérendipité a encore la liberté de générer des découvertes géniales, inattendues et au potentiel parfois immense. Les institutions ont été créées par la société pour bloquer, gérer tout ce qui se rapporte au risque, et empêcher tout hasard d'intervenir dans la vie des hommes. Dans la société, tous nos efforts tendent à diminuer ce hasard et en faire abstraction le plus possible dans le processus de la vie sociale voire de la science. Mais on se rend compte que le hasard joue un rôle très important dans toutes les découvertes majeures qui ont permis le progrès, qui nous ont fait avancer. La

recherche aujourd'hui est soumise à une société qui a évolué et qui n'aime pas prendre des risques, n'aime pas le hasard, et on doit s'y conformer. Il faut donc tout prévoir à l'avance sur les programmes de recherches (objectif, coût, délais...).

Il est difficile d'établir un profil type du chercheur prêt pour la sérendipité tant les conditions extérieures sont importantes. En effet, l'éducation et la formation ainsi que les événements de la vie conditionnent l'esprit du chercheur. Les découvertes par sérendipité, et même probablement les découvertes en général, sont les fruits récoltés par les bons chercheurs, ceux qui ont su et savent exploiter les éléments qui les entourent à bon escient. Pour être un bon chercheur, ou plutôt un « trouveur », il faut un savant mélange de qualités scientifiques (rigueur, neutralité), de qualités humaines (curiosité, humilité, ouverture d'esprit) et bien sûr de chance (élément souvent déclencheur). Les événements quotidiens doivent être des atouts supplémentaires menant à la découverte.

Pierre Potier a fait ses découvertes dans un contexte favorable, peu de médicaments étaient sur le marché en chimiothérapie et la chimie des substances naturelles était en plein essor. Il a su exploiter des chemins de traverse libres au bord d'autoroutes à embouteillages. En étudiant des sujets très prometteurs dans des impasses, il a su créer une nouvelle voie pour remettre les sujets en piste. Que ce soit pour le Taxotère® ou la Navelbine®, il a exploité les travaux des américains qui se trouvaient bloqués. La mise au point de la Navelbine® et celle du Taxotère® a suivi le même schéma : étape initiale de purification et d'identification d'une molécule d'intérêt extraite d'une plante, puis abandon des recherches en raison du problème d'approvisionnement et/ou de la complexité de synthèse de ces molécules ; étape ultérieure d'extraction de produits naturels secondaires ou de précurseurs de la molécule initiale, puis hémisynthèse permettant de contourner le problème et d'aboutir à la production industrielle du médicament.

Après toutes ses discussions, on se rend compte que l'histoire de la chimie des substances naturelles n'est pas simple à écrire même si les conditions expérimentales semblent plus « maîtrisables » qu'en biologie par exemple. Ceci étant, cette chimie mêle à la fois la synthèse (hémisynthèse, biosynthèse, synthèse totale) et l'évaluation des molécules que ce soit en termes de structure ou de mécanisme d'action. On voit bien que plusieurs disciplines sont nécessaires au suivi du parcours de la plante au médicament. Chimie et biologie sont liées et se complètent pour permettre ce long processus de fabrication de remèdes contre les pathologies qui nous touchent de plus en plus. Malheureusement des enjeux extérieurs (politiques, religieux ou financiers) peuvent fausser la recherche scientifique et la science en général. En effet, ces enjeux peuvent influencer le chercheur à considérer les résultats de ses expériences comme de bons résultats à exploiter pour valider les théories acceptées par ces enjeux extérieurs, ou au contraire comme des erreurs qu'il n'exploitera pas si elles soutiennent des théories contraires pour éviter de remettre en cause les dogmes de la société en place.

Est-ce qu'aujourd'hui la découverte est encore possible ? Est-ce que les conditions de recherche sont encore favorables à la découverte ?

Il faut rester positif malgré le cloisonnement des programmes de recherche, du manque de financements et la complexité du système administratif. Cela demande de la part des chercheurs une volonté redoublée, des efforts considérables, et ne pas se laisser glisser dans le flot de la routine, devenant un chercheur sans but, multipliant les expériences et accumulant les données. La recherche avance grâce à certains esprits curieux et motivés sachant analyser et exploiter toutes ces données parfois délaissées.

Aussi, le rôle du chercheur est de vulgariser la science, sa science, pour transmettre son savoir aux plus jeunes et leur permettre de forger leur esprit scientifique et leurs aptitudes. En cela, des projets tels que le projet de création d'un jardin de plantes anticancéreuses ouvert au public, issus de chercheurs des milieux académique, public et privé, peut apporter ces informations et cet état d'esprit qui mène vers la découverte en racontant les histoires de ces découvreurs de médicaments comme Pierre Potier, George R. Pettit, Robert L. Noble, Charles T. Beer, Monroe E. Wall et Mansukh C. Wani. Tous ont un parcours particulier, mais tous ont donné leur vie pour la recherche, pour la découverte et l'amélioration des conditions de vie des malades.

Bibliographie de la thèse

Livres :

Bruneton J. *Pharmacognosie : Phytochimie Plantes médicinales*, 4ème édition, Editions Tec&Doc, Lavoisier, 2009; p 780.

Chapman AD. *Numbers of living species in Australia and the world*, 2nd Edition, report for the Australian Biological Resources Study, Canberra, Australia, Sept. 2009, 84p.

Fournet J. *Flore illustrée des phanérogames de Guadeloupe et de Martinique*, Gondwana editions, Cirad, 2002.

Hoquet T. *Les Fondements de la botanique. Linné et la classification des plantes*. Vuibert (Paris) : 2005 ; 290 p.

Laronze JY, Poisson J. Alcaloïdes indoliques doubles et dérivés (« vinca alcaloïdes »), in *Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers*, Ed. Tec&Doc, 2003, Traité de chimie thérapeutique Vol. 6 Chap. 30 : 645-7.

Mahuzier G, Hamon M, Ferrier D, Prognon P. *Chimie analytique : Méthodes de séparation*, Ed. Elsevier/Masson, Coll. ABRÉGÉS, 2002 ; Tome 2 : 312p.

Potier P, Chast F. *Le magasin du Bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux*. Paris : JC Lattès, 2001 : 286 p.

Samuelsson G and Bohlin L. *Drugs of natural origin: a treatise of pharmacognosy*. 6th edition, Apotekarsocieteten, 2009: p.21.

Publications scientifiques:

Abaul J, Bourgeois P, Philogene E, Damak M, Ahond A, Poupat C, Potier P. American Tabernaemontanae. V. 14-Dehydrotetrastachyne, a new bisindole alkaloid isolated from Tabernaemontana citrifolia and from Peschiera echinata. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Série II: Mécanique, Physique, Chimie, Sciences de la Terre et de l'Univers* 1984 ; 298(15) : 627-9.

Abaul J, Philogene E, Bourgeois P, Ahond A, Poupat C, Potier P. Study on American Tabernaemontanas. VI. Alkaloids from the leaves of Tabernaemontana citrifolia. *Journal of Natural Products* 1989 ; 52(6) : 1279-83.

Abaul J, Philogene E, Bourgeois P, Merault G, Poupat C, Ahond A, Potier P. Indole alkaloids of Rauwolfia biauriculata. *Journal of Natural Products* 1986 ; 49(5) : 829-32.

Abraham I, El Sayed K, Chen ZS and Guo H. Current status on marine products with reversal effect on cancer multidrug resistance. *Marine Drugs* 2012; 10: 2312-21.

Ahond A, Bui AM, Potier P, Hagaman EW, Wenkert E. Studies in the indole series. VII. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. XL. Carbon-13 nuclear magnetic resonance analysis of vobasine-like indole alkaloids. *Journal of Organic Chemistry* 1976 ; 41(10) : 1878-9.

Ahond A, Fernandez H, Julia-Moore M, Poupat C, Sanchez V, Potier P, Kan SK, Sevenet T. Study of Ochrosiineae: alkaloids of *Ochrosia moorei* (Apocynaceae). *Journal of Natural Products* 1981 ; 44(2) : 193-9.

Ahond A, Fournet A, Moretti C, Philogene E, Poupat C, Thoison O, Potier P. First true alkaloids isolated from Combretaceae *Buchenavia macrophylla* Eichl and *Buchenavia capitata* Eichl. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1984 ; 1-2 (Pt. 2) : 41-5.

Ahond A, Janot MM, Langlois N, Lukacs G, Potier P, Rasoanaivo P, Sangare M, Neuss N, Plat M *et al.* Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. XXIII. Structure of vindolinine. *Journal of the American Chemical Society* 1974 ; 96(2) : 633-4.

Ahond A, Zurita MB, Colin MF, *et al.* Girolline, a new antitumoral compound extracted from the sponge, *Pseudaxinyssa cantharella* (Axinellidae). *CR Acad Sci Ser II* 1988 ; 307 : 145-8.

Aicher TD, Buszek KR, Fang FG *et al.* Total synthesis of Halichondrin B and norhalichondrine B. *Journal of the American Chemical Society* 1992; 114: 3162-4.

Andriamialisoa RZ, Langlois N, Langlois Y, Potier P. Antitumor compounds of the vinblastine group: new method of preparation. *Tetrahedron* 1980 ; 36(20-21) : 3053-60.

Annapurna GS, Deshpande VH. Synthesis of (\pm) Combretastatin. *Synthetic Communications* 1983; 13: 1075-1082.

Bai R, Nguyen TL, Burnett JC *et al.* Interactions of Halichondrin B and Eribulin with tubulin. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2011; 51: 1393-404.

Bai R, Taylor GF, Cichacz ZA *et al.* The Spongistatins, potent cytotoxic inhibitors of tubulin polymerization, bind in a distinct region of the vinca domain. *Biochemistry* 1995; 34: 9714-21.

Bailly C. Topoisomerase I Poisons and Suppressors as Anticancer Drugs. *Current Medicinal Chemistry* 2000; 7 : 39-58.

Ball M, Gaunt MJ, Hook DF, *et al.* Total synthesis of spongistatin 1: a synthetic strategy exploiting its latent pseudo-symmetry. *Angewandte Chemie International Edition*. 2005; 44(34): 5433-8.

Balunas MJ, Kinghorn AD. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sciences* 2005; 78: 431-41.

Battersby AR, Gregory B, Spencer H, Turner JC, Janot MM, Potier P, Francois P, Levisalles J. Constitution of ipécoside : a monoterpenoid isoquinoline. *Chemical Communications* 1967 ; 5 : 219-21.

Beans EJ, Fournogerakis D, Gauntlett C *et al.* Highly potent, synthetically accessible prostratin analogs induce latent HIV expression in vitro and ex vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2013; 110(29):11698-703.

- Bennouna J, Delord JP, Campone M, Nguyen L. Vinflunine : a new microtubule inhibitor agent. *Clinical Cancer Research* 2008 ; 14 : 1625-32.
- Besselievre R, Langlois N, Potier P. Methylene chloride, solvent or reagent. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1972 ; 4 : 1477-8.
- Besselievre R, Thal C, Husson HP, Potier P. Novel synthesis of the indole alkaloid ellipticine. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 1975 ; 3 : 90-1.
- Beugelmans R, Husson HP, Potier P, Le Men J. Steroidal alkaloids from *Paravallaris microphylla*. V. 18-20R-Oxido derivatives of 16-substituted 5 α -pregnane and 5-pregnene. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1964 ; 1 : 140-3.
- Beugelmans R, Potier P, Kan C, Le Men J. Dealkylation of certain tertiary amines by acetic anhydride. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1964 ; 2 : 234-6.
- Beugelmans R, Potier P, Le Men J, Janot MM. Action of acetic anhydride on cinchonamine, dihydrocinchonamine, and 3-epicinchonamine. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1966 ; 7 : 2207-11.
- Bhatnagar S, Dudouet B, Ahond A, Poupat C, Thoison O, Clastres A, Laurent D, Potier P. Marine invertebrates of the New Caledonian Lagoon. IV. Saponins and sapogenins from a sea cucumber, *Actinopyga flammea*. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1985 ; 1 : 124-9.
- Bladon P, Chaigneau M, Janot MM, Le Men J, Potier P, Melera A. Isolement de dérivés diphényles par fusion alcaline de la lunarine. *Tetrahedron Letters* 1961 ; 10 : 321-4.
- Bladon P, Ikan R, Spring FS and Tait A. The chemistry of Lunaria alkaloids. *Tetrahedron Letters*, 1959, 9: 18.
- Bourdillat B, Delautier D, Labat C, Benveniste J, Potier P, Brink C. Mechanism of action of hispidulin, a natural flavone, on human platelets. *Progress in Clinical and Biological Research* 1988 ; 280: 211-4.
- Bui AM, Cave A, Janot MM, Parello J, Potier P, Scheidegger U. Isolation and structural analysis of collybolide, a novel sesquiterpene extracted from *Collybia maculata*. Carbon-13 NMR of lactones. *Tetrahedron* 1974 ; 30(11) : 1327-36.
- Bui AM, Debray MM, Boiteau P, Potier P. Malagasy plants. Part 17. Chemotaxonomic study of some *Hazuntia* species. *Phytochemistry* 1977 ; 16(6) : 703-6.
- Bui AM, Parello J, Potier P, Janot MM. Structure of collybolide, a new sesquiterpene extracted from *Collybia maculata*. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1970 ; 270(11) : 1022-6.
- Catimel G, Coquard R, Guastalla JP, *et al.* Phase I study of RP 49532A, a new protein-synthesis inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995 ; 35 : 246-8.

Cave A, Bruneton J, Ahond A, Bui AM, Husson HP, Kan C, Lukacs G, Potier P. Carbon-13 nuclear magnetic resonance of natural products. XV. Structure analysis of carbon-13 NMR spectroscopy of criophylline, a new dimeric indole alkaloid. *Tetrahedron Letters* 1973 ; 51 : 5081-4.

Cave A, Kan-Fan C, Potier P, Le Men J. Modification de la réaction de Polonovski : action de l'anhydride trifluoroacétique sur un aminosyde. *Tetrahedron* 1967 ; 23 : 4681-9.

Cave A, Potier P, Cave A, Le Men J. Steroidal alkaloids of Apocynaceae. VI. Structure of kibataline. Alkaloid from *Kibatalia gitingensis*. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1964 ; 10 : 2415-8.

Cave A, Potier P, Le Men J. Steroid alkaloids of Apocynaceae. IX. Isolation of 20-(epi-N-methyl) paravallarine from the leaves of *Kibatalia gitingensis*. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1965 ; 9 : 2502-5.

Cerioti G. Narciclasine: an antimetabolic substance from Narcissus bulbs. *Nature* 1967; 213(5076): 595-6.

Chevolot L, Husson HP, Potier P. Indoles. XI. Synthesis of dl-18,19-dihydroantirrhine. *Tetrahedron* 1975 ; 31(20) : 2491-4.

Chevolot-Magueur AM, Cave A, Potier P, Teste J, Chiaroni A, Riche C. Bromo compounds from *Rytiphlea tinctoria* (Rhodophyceae). *Phytochemistry* 1976 ; 15(5) : 767-71.

Chevolot-Magueur M, Lavorel J, Potier P. Photosynthetic activity of the *Rytiphlea tinctoria* pigment. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série D : Sciences Naturelles* 1974 ; 278(2) : 261-4.

Clastres A, Ahond A, Poupat C, Potier P, Intes A. Marine invertebrates from the New Caledonian Lagoon. I. Structural study of a new sapogenin isolated from a sea cucumber: *Bohadschia vitiensis* Semper. *Experientia* 1978 ; 34(8) : 973-4.

Clowes GHA and Baeslack FW. On the influence exerted the virulence of carcinoma in mice by subjecting the tumor materials to incubation previous to inoculation. *Journal of Experimental Medicine*. 1906; 8(4): 481-503.

Cragg GM, Boyd MR, Cardellina II JH *et al.* Role of plants in the National Cancer Institute drug discovery and development program. Chapter 7 in *Human medicinal agents from plants*, Kinghorn AD, Balandrin MF, ACS Symposium Series 534, 1993.

Cragg GM, Grothaus PG, Newman DJ. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents. *Chemistry Reviews* 2009: 3012-43.

Cros S, Potier P. Nor-anhydrovinblastine (Navelbine), a new type of anti-tumor compound of the vinblastine group. *Advances in Medicine & Phytochemistry* [Ed. Proc. Int. Symp.] (1986), Meeting Date 1985, 139-43.

Cutts JH, Beer CT, Noble RL. Biological properties of vincalkebblastine, an alkaloid in *Vinca rosea* Linn, with reference to its antitumor action. *Cancer Research* 1960 ; 20 : 1023-31.

Dalton LK, Demerac S, Elmes BC, *et al.* Synthesis of the tumour-inhibitory alkaloids, ellipticine, 9-methoxyellipticine, and related pyrido[4,3-b]carbazoles. *Australian Journal of Chemistry* 1967; 20: 2715-27.

Damak M, Ahond A, Potier P, Janot MM. Structure of the indole alkaloid geissoschizine. *Tetrahedron Letters* 1976 ; 51 : 4731-4.

Danishefsky SJ, Lee JY. Total synthesis of (+-) Pancratistatin. *Journal of the American Chemical Society* 1989; 111: 4829–37.

De Nanteuil G, Ahond A, Guilhem J, Poupat C, Tran Huu Dau E, Potier P, Pusset M, Pusset J, Laboute P. Marine invertebrates from the New Caledonian lagoon. V. Isolation and identification of metabolites of a new species of sponge, *Pseudaxinyssa cantharella*. *Tetrahedron* 1985 ; 41(24) : 6019-33.

Diatte L, Langlois Y, Langlois N, Potier P. Alkaloids of *Catharanthus ovalis*. Reactivity of vindoline-type alkaloids and correlation with the deacetylcatovaline. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1975 ; 3-4 (Pt. 2) : 671-4.

Dieng C, Thal C, Husson HP, Potier P. Indole series. VII. Synthesis of new pyridocarbazoles obtained by photocyclization of 1-(β -indolyl)-2-(pyridyl)acrylonitriles. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1975 ; 12(3) : 455-60.

Diop D, Chauvin C, Salhi S, *et al.* Girolline interferes with cell-cycle progression, but not with translation. *CR Biologies* 2007 ; 330 : 855-60.

Dodd RH, Ouannes C, Potier MC, Prado de Carvalho L, Rossier J, Potier P. Synthesis of β -carboline-benzodiazepine hybrid molecules: use of the known structural requirements for benzodiazepine and β -carboline binding in designing a novel, high-affinity ligand for the benzodiazepine receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987 ; 30(7) : 1248-54.

Fortner KC, Kato D, Tanaka Y, Shair MD. Enantioselective synthesis of (+)-cephalostatin 1. *Journal of the American Chemical Society* 2010; 132: 275-80.

Fukuzawa S, Matsunaga S, Fusetani N. Isolation of 13 new Ritterazines from the Tunicate *Ritterella tokioka* and chemical transformation of Ritterazine B. *Journal of Organic Chemistry* 1997; 62: 4484.

Fusetani N, Shinoda K, Matsunaga S. Bioactive marine metabolites. 48. Cinachyrolide A: a potent cytotoxic macrolide possessing two spiro ketals from marine sponge *Cinachyra sp.* *Journal of the American Chemical Society* 1993; 115(10): 3977–81.

Ghorbel N, Damak M, Ahond A, Philogene E, Poupat C, Potier P, Jacquemin H. Study of American *Tabernaemontana*. IV. Alkaloids from *Peschiera echinata*. *Journal of Natural Products* 1981 ; 44(6) : 717-21.

Gigant B, Cormier A, Dorléans A, *et al.* Microtubule-destabilizing agents : structural and mechanistic insights from the interaction of colchicine and vinblastine with tubulin. *Topics in Current Chemistry* 2009 ; 286 : 259-78.

Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, et al. Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *Journal of the American Medical Association* 1946; 132: 126-32.

Goodwin S, Smith AF, Horning EC. Alkaloids of *Ochrosia elliptica* Labill. *Journal of the American Chemical Society* 1959; 81 : 1903-8.

Gottlieb JA, Luce JK. Treatment of malignant melanoma with camptothecin (NSC-100880). *Cancer chemotherapy reports Part I* 1972; 56: 103.

Griffin C, Hamm C, McNulty J, Pandey S. Pancratistatin induces apoptosis in clinical leukemia samples with minimal effect on non-cancerous peripheral blood mononuclear cells. *Cancer Cell International* 2010; 10: 6.

Guénard D, Guéritte F, Potier P. Anticancer natural products: Navelbine® and Taxotère®. *Actualité Chimique* 2003 ; 4-5 : 89-92.

Guénard D, Gueritte-Voegelein F, Lavelle F. Taxoids: a new class of antimetabolic compounds. *Current Pharmaceutical Design* 1995 ; 1 : 95-112.

Gueritte-Voegelein F, Senilh V, David B, et al. Chemical studies of 10-deacetyl baccatin-III Hemisynthesis of taxol derivatives. *Tetrahedron* 1986 ; 42 : 4451-60.

Guo J, Duffy KJ, Stevens KL, et al. Total Synthesis of Althohyrin A (Spongistatin 1): Part 1. *Angewandte Chemie International Edition*, 1998; 37(1-2): 187–90.

Halford B. The Bryostatins' tale. *Chemical and Engineering News* 2011; 89: 10-7.

Hardy K, Buckley S, Collins MJ et al. Neanderthal medics? Evidence for food, cooking, and medicinal plants entrapped in dental calculus. *Naturwissenschaften* 2012; 99(8): 617-26.

Hartwell JL. Alpha-Peltatin, a new compound isolated from *Podophyllum peltatum*. *Journal of the American Chemical Society* 1947; 69(11): 2918.

Hayat M, Mathe G, Chenu E, Husson HP, Sevenet T, Kan C, Potier P. Oncostatic effects of *Alangium vitiense* extracts on lymphoid murine tumors. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série D: Sciences Naturelles* 1977 ; 285(12) : 1191-3.

Hayat M, Mathé G, Janot MM, et al. Experimental screening of 3 forms and 19 derivatives or analogs of ellipticine: oncostatic effect on L1210 leukaemia and immunosuppressive effect of 4 of them. *Biomedicine* 1974 ; 21 : 101-6.

Haygood MG, Davidson SK. Small-subunit rRNA genes and in situ hybridization with oligonucleotides specific for the bacterial symbionts in the larvae of the bryozoan *Bugula neritina* and proposal of *Candidatus Endobugula sertula*. *Applied and Environmental Microbiology* 1997; 63: 4612-6.

Hayward MM, Roth RM, Duffy KJ, et al. Total Synthesis of Althohyrin A (Spongistatin 1): Part 2. *Angewandte Chemie International Edition*, 1998; 37(1-2): 190–6.

- Hirata Y, Uemura D. Halichondrins - antitumor polyether macrolides from a marine sponge. *Pure and Applied Chemistry* 1986; 58: 701-10.
- Hoang NM, Langlois N, Das BC, Potier P. *Phelline billiardieri* (Illicaceae) alkaloids. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1970 ; 270(26) : 2154-6.
- Hocquemiller R, Leboeuf M, Das BC, Husson HP, Potier P, Cave An. Structure of periphylline, an alkaloid from *Peripterygia marginata* Celastraceae. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1974 ; 278(8) : 525-8.
- Hongpaisan J, Sun MK, and Alkon DL. PKC ϵ activation prevents synaptic loss, A β elevation, and cognitive deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *Journal of Neuroscience* 2011; 31(2): 630-43.
- Horwitz SB, Chang CK, Grollman AP. Studies on camptothecin. I. Effects of nucleic acid and protein synthesis. *Molecular Pharmacology* 1971; 7(6): 632-44.
- Hsiang YH, Hertzberg R, Hecht S, Liu L. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *Journal of Biological Chemistry* 1985; 260: 14873-8.
- Husson A, Langlois Y, Riche C, Husson HP, Potier P. Indoles. VI. Transformation of vobasine alkaloids to dehydroervatamine alkaloids. X-ray analysis of ervatamine. *Tetrahedron* 1973 ; 29(19) : 3095-8.
- Husson HP, Beugelmans R, Potier P, Le Men J. Steroidal alkaloids of *Paravallaris microphylla*. VIII. Dehydration of the 16 α - and 16 β -epimeric steroidal alcohols derived from 3 β -dimethylamino-18,20(R)-oxido-5- α -pregnane or 18 \rightarrow 20(S)-lactone. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1965 ; 7 : 1930-4.
- Husson HP, De Rostolan J, Pepin Y, Potier P, Le Men J. Fragmentation reactions during steroid amine deamination. Formation of 17-oxa-D-homoandrostanes. *Tetrahedron* 1970 ; 26(1) : 147-60.
- Husson HP, Imbert T, Thal C, Potier P. Indole series. IV. Stereospecific synthesis of (+)-deethyleburnamonine and of (+)-21-epideethyleburnamonine from a common intermediate. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1973 ; 6 (Pt. 2) : 2013-16.
- Husson HP, Potier P, Le Men J. Steroidal alkaloids of *Paravallaris microphylla*. VII. 16 Amino derivatives of 18,20(R)-oxido-5 α -pregnane. Intramolecular hydride ion transfer. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1965 ; 6 : 1721-7.
- Husson HP, Poupat C, Rodriguez B, Potier P. Alkaloids of *Lunaria biennis* (Cruciferae). Synthesis of (+)-tetrahydrolunaridine. *Tetrahedron Letters* 1971 ; 28 : 2697-700.
- Husson HP, Poupat C, Rodriguez B, Potier P. Biomimetic syntheses in the lunarine series. *Tetrahedron* 1973 ; 29(10) : 1405-11.
- Husson HP, Thal C, Potier P, Wenkert E. Photocyclization of 1-(α -indolyl)-2-(β -pyridyl) acrylonitrile. *Journal of Organic Chemistry* 1970 ; 35(2) : 442-4.

Ibrahim MA, Do DV, Sepah YJ *et al.* Vascular disrupting agent for neovascular age related macular degeneration: a pilot study of the safety and efficacy of intravenous combretastatin A-4 phosphate. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2013; 14: 7.

Imbert T, Thal C, Husson HP, Potier P. Indole series. V. Synthesis of eburnane and homoeburnane derivatives oxygenated at C15. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1973 ; 9-10 (Pt. 2) : 2705-9.

Janot MM, Potier P. Identification of a quinone isolated from *Horminum pyrenaicum* as 7-hydroxyroyleanone. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1964 ; 22(5) : 387-95.

Kan-Fan C, Besselievre R, Cave A, Das BC, Potier P. Plants of Madagascar. V. Alkaloids from *Craspidospermum verticillatum*, Δ 14-vincine and Δ 14-16-epivincine. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1971 ; 272(16) : 1431-4.

Kan-Fan C, Das BC, Husson HP, Potier P. Plants from Madagascar. XV. Alkaloids of *Craspidospermum verticillatum* var *petiolare* (Apocynaceae). Andrangine or (+)-14,15-epoxy-1-norvallesamidine. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1974 ; 12(2) : 2839-41.

Kan-Fan C, Das BC, Potier P, Le Men J, Boiteau P. Madagascan plants. I. *Craspidospermum verticillatum* alkaloids. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1968 ; 26(7-8) : 577-82.

Kan-Fan C, Das BC, Potier P, Schmid M. New Caledonia plants. I. Alkaloids of the leaves of *Ochrosia vieillardii*. *Phytochemistry* 1970 ; 9(6) : 1351-2.

Kan-Fan C, Husson HP, Potier P. Plants from Madagascar. XVI. (3). Craspidospermine, a new alkaloid from *Craspidospermum verticillatum verticillatum* (Apocynaceae). *Bulletin de la Société Chimique de France* 1976 ; 7-8 (Pt. 2) : 1227-8.

Kan-Fan C, Massiot G, Ahond A, Das BC, Husson HP, Potier P, Scott AI, Wei CC. Structure and biogenetic-type synthesis of andranginine. Indole alkaloid of a new type. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 1974 ; 5 : 164-5.

Kansal VK, Potier P. The biogenetic, synthetic and biochemical aspects of ellipticine, an antitumor alkaloid. *Tetrahedron* 1986 ; 42 : 2389-408.

Keck GE, Poudel YB, Cummins TJ *et al.* Total synthesis of Bryostatin 1. *Journal of the American Chemical Society* 2011; 133(4): 744–7.

Khadka DB and Cho WJ. Topoisomerase inhibitors as anticancer agents : a patent update. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2013;23(8): 1033-56.

Kobayashi M, Aoki S, Sakai H, *et al.* Althohyrin A, a potent anti-tumor macrolide from the Okinawan marine sponge *Hyrtios altum*. *Tetrahedron Letters* 1993; 34(17): 2795-8.

Kruczynski A, Barret JM, Etiévant C, Colpaert F, Fahy J, Hill BT. Antimitotic and tubulin-interacting properties of vinflunine, a novel fluorinated Vinca alkaloid. *Biochemical Pharmacology* 1998 ; 55 : 635-48.

Kunesch G, Poupat C, Nguyen VB, Henry G, Sevenet T, Potier P. The biosynthesis of ellipticine. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1977 ; 285(3) : 89-92.

Lacombe L, Langlois N, Das BC, Potier P. Plants from New Caledonia. IV. Alkaloids of *Phelline comosa* Labill. (Illicaceae). *Bulletin de la Société Chimique de France* 1970 ; 10 : 3535-43.

LaCour TG, Guo C, Bhandaru S, *et al.* Interphylal product splicing: The first total syntheses of Cephalostatin 1, the north hemisphere of Ritterazine G, and the highly active hybrid analogue, Ritterostatin Gn1n. *Journal of the American Chemical Society* 1998; 120: 692-707.

Ladhar F, Damak M, Ahond A, Poupat C, Potier P, Moretti C. Study of American *Tabernaemontana*. III. Alkaloids from *Anartia cf. meyeri*. *Journal of Natural Products* 1981 ; 44(4) : 459-65.

Langlois N, Das BC, Potier P. *Phelline comosa* alkaloids. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1969 ; 269(12) : 639-41.

Langlois N, Gueritte F, Langlois Y, Potier P. Application of a modification of the Polonovski reaction to the synthesis of vinblastine-type alkaloids. *Journal of the American Chemical Society* 1976 ; 98 : 7017-24.

Langlois N, Potier P. Alkaloids of *Catharanthus ovalis* (Apocynaceae) and in particular cathovaline. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1971 ; 273(16) : 994-6.

Langlois N, Potier P. Antitumor alkaloids of the vinblastine-type: is leurosine an artefact. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 1978 ; 3 : 102-3.

Langlois Y, Langlois N, Potier P. Application of a biogenetic scheme to total synthesis. Ellipticine. *Tetrahedron Letters* 1975 ; 11 : 955-8.

Langlois Y, Potier P. Indoles. IX. Total syntheses of (+)-deethylervatamine and (+)-15,20-dehydroervatamine. *Tetrahedron* 1975 ; 31(5) : 423-8.

Langlois Y, Potier P. Indoles. VIII. Total synthesis of (+)-16-de(methoxycarbonyl)vobasine. *Tetrahedron* 1975 ; 31(5) : 419-22.

Lavelle F, Zerial A, Fizames C, *et al.* Antitumor activity and mechanism of action of the marine compound girodazole. *Invest New Drugs* 1991 ; 9 : 233-44.

Le Men J, Kan C, Potier P, Janot MM. Preliminary study of Cinchona leaf alkaloids. Isolation of quinamine and two new alkaloids, cinchophyllamine and isocinchophyllamine. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1965 ; 23(11) : 691-5.

Leiter J, Downing V, Hartwell JL, Shear MJ. Damage induced in sarcoma 37 with podophyllin, podophyllotoxin alpha-peltatin, beta-peltatin, and quercetin. *Journal of the National Cancer Institute* 1950;10(6) :1273-93.

Lelong H, Ahond A, Chiaroni A, Poupat C, Riche C, Potier P, Pusset J, Pusset M, Laboute P, Menou JL. Marine invertebrates of the New Caledonian lagoon. Part VIII. Terpene metabolites of *Xenia membranacea*. *Journal of Natural Products* 1987 ; 50(2) : 203-10.

Litaudon M, Hart JB, Blunt JW. Isohomohalichondrin B, a new antitumor polyether macrolide from the New Zealand deep-water sponge *Lissodendoryx* sp. *Tetrahedron Letters* 1994; 35: 9435-8.

Loike JD, Horwitz SB. Effects of podophyllotoxin and VP-16-213 on microtubule assembly in vitro and nucleoside transport in HeLa cells. *Biochemistry*. 1976; 15(25): 5435-43.

Majumdar SP, Poisson J, Potier P. Plants of New Caledonia. XXIV. Alkaloids of *Rauwolfia suaveolens*. *Phytochemistry* 1973 ; 12(5) : 1167-9.

Mamatas-Kalamaras S, Sevenet T, Thal C, Potier P. Alkaloids of *Alstonia quaternata*. *Phytochemistry* 1975 ; 14(8) : 1849-54.

Mamatas-Kalamaras S, Sevenet T, Thal C, Potier P. Alkaloids of *Alstonia vitiensis* var novo ebudica monachino. *Phytochemistry* 1975 ; 14(7) : 1637-9.

Mangatal L, Adeline M-T, Guénard D, *et al.* Application of the vicinal oxyamination reaction with asymmetric induction to the hemisynthesis of taxol and analogues. *Tetrahedron* 1989 ; 45 : 4177-90.

Mangeny P, Andriamialisoa RZ, Lallemand JY, Langlois N, Langlois Y, Potier P. 5'-Noranhydrovinblastine. Prototype of a new class of vinblastine derivatives. *Tetrahedron* 1979 ; 35(18) : 2175-9.

Mangeny P, Andriamialisoa RZ, Langlois N, *et al.* New class of anti-tumor compounds: 5'-nor and 5',6'-seco derivatives of vinblastine-type alkaloids. *Journal of Organic Chemistry* 1979; 44: 3765-8.

Mangeny P, Andriamialisoa RZ, Langlois N, Langlois Y, Potier P. Partial synthesis of vinblastine, vincristine and leurosidine, antitumor alkaloids isolated from *Catharanthus roseus* (Apocynaceae). *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1979 ; 288(3) : 129-32.

Mangeny P, Andriamialisoa RZ, Langlois N, Langlois Y, Potier P. Preparation of vinblastine, vincristine, and leurosidine, antitumor alkaloids from *Catharanthus* species (Apocynaceae). *Journal of the American Chemical Society* 1979 ; 101(8) : 2243-5.

Mangeny P. Etude de la réaction de Polonovski sur une molécule modèle, la drégamine. *Tetrahedron* 1978 ; 34(9) : 1349-57.

Massiot G, Husson HP, Potier P. Allylic substitution of steroidal olefins. Modified Treibs reaction. *Synthesis* 1974 ; 10 : 722-3.

Mathe G, Hayat M, Chenu E, Husson HP, Thevenet T, Kan C, Potier P. Oncostatic effects of *Alangium vitiense* extracts (ICIG-EORTC 1131, 1186 and 1207) on lymphoid murine tumors. *Cancer Research* 1978 ; 38(5) : 1465-7.

- McLachlan A, Kekre N, McNulty J, Pandey S. Pancratistatin: A natural anti-cancer compound that targets mitochondria specifically in cancer cells to induce apoptosis. *Apoptosis* 2005; 10: 619–30.
- Mehri H, Plat M, Potier P. Apocynaceae of New Caledonia. V. *Melodinus scandens*. Isolation of 10 monomeric alkaloids. Description of two new alkaloids. N-Oxyepimeloscine and meloscandonine. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1971 ; 29(4) : 291-6.
- Meijer L. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Oncologie* 2003 ; 5 : 311-326.
- Moertel CG, Schutt AJ, Reitemer RG and Hahn RG. Phase II study of camptothecin (NSC-100880) in the treatment of advanced gastrointestinal cancer. *Cancer chemotherapy reports Part I* 1972; 56: 95.
- Monneret C. Impact actuel des produits naturels sur la découverte de nouveaux médicaments anticancéreux. *Annales pharmaceutiques françaises* 2010 ; 68 : 218-32.
- Muggia FM, Creaven PJ, Hanson HH, *et al.* Phase I clinical trial of weekly and daily treatment with camptothecin (NSC-100880): correlation with preclinical studies. *Biochemistry* 1972; 56: 515-21.
- Munro HGM, Blunt JW, Dumdei EJ, *et al.* The discovery and development of marine compounds with pharmaceutical potential. *Journal of Biotechnology* 1999; 70: 15–25.
- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *Journal of Natural Products* 2012 ; 75 : 311-35.
- Noble RL. The discovery of the vinca alkaloids: chemotherapeutic agents against cancer. *Biochemistry and Cell Biology* 1990 ; 68 : 1344-51.
- Noble RL, Beer CT, Cutts JH. Role of Chance Observations in Chemotherapy: *Vinca rosea*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1958 ; 76: 882-94.
- Paoletti C, Le Pecq JB, Dat Xuong N *et al.* New anticancer derivatives in the ellipticine series. In : Siegenthaler W, Luthy R, eds. *Current chemotherapy*. Washington : ASM, 1978 : 1195-7.
- Pettit GR. Arizona State University Cancer Research Institute in *The American Society of Pharmacognosy, 50 Years of Progress in Natural Products Research 1959-2009*, The American Society of Pharmacognosy, Madison WI : Omnipress, 2009; 107-8.
- Pettit GR. The Dolastatins in *The American Society of Pharmacognosy, 50 Years of Progress in Natural Products Research 1959-2009*, The American Society of Pharmacognosy, Madison WI : Omnipress, 2009; 224-6.
- Pettit GR, Cichacz ZA, Gao F *et al.* Isolation and structure of Spongistatin 1. *Journal of Organic Chemistry* 1993; 58: 1302-4.
- Pettit GR, Cragg GM, Herald DL *et al.* Isolation and structure of combretastatin. *Canadian Journal of Chemistry* 1982; 60: 1374.

Pettit GR, Day JF, Hartwell JL and Wood HB. Antineoplastic components of marine animals. *Nature* 1970; 227: 962-3.

Pettit GR, Gaddamidi V, Cragg GM *et al.* Isolation and structure of Pancratistatin. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 1984; 1693-4.

Pettit GR, Hartwell JL and Wood HB. Arthropod antineoplastic agents. *Cancer Research* 1968; 28: 2168-9.

Pettit GR, Herald CL, Boyd MR *et al.* Isolation and structure of the cell growth inhibitory constituents from the western Pacific marine sponge *Axinella* sp. *Journal of Medicinal Chemistry* 1991; 34: 3339-40.

Pettit GR, Herald CL, Doubek DL *et al.* Isolation and structure of Bryostatin 1. *Journal of the American Chemical Society* 1982; 104: 6846-8.

Pettit GR, Inoue M, Kamano Y *et al.* Isolation and structure of the powerful cell growth inhibitor Cephalostatin 1. *Journal of the American Chemical Society* 1988; 110: 2006-7.

Pettit GR, Kamano Y, Herald CL, *et al.* The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin 10. *Journal of the American Chemical Society* 1987; 109(22): 6883-5.

Pettit GR and Pinney KG. The Combretastatins in *The American Society of Pharmacognosy, 50 Years of Progress in Natural Products Research 1959-2009*, The American Society of Pharmacognosy, Madison WI : Omnipress, 2009; 217-9.

Pettit GR, Singh SB, Cragg GM. Antineoplastic agents. 113. Synthesis of natural (-)-combretastatin. *Journal of Organic Chemistry* 1985; 50: 3404-6.

Pettit GR, Singh SB, Hogan F, *et al.* Antineoplastic agents. Part 189. The absolute configuration and synthesis of natural (-)-dolastatin 10. *Journal of the American Chemical Society* 1989; 111: 5463-5

Pettit GR, Tan R, Gao F *et al.* Isolation and structure of halistatin 1 from the eastern Indian Ocean marine sponge *Phakellia carteri*. *Journal of Organic Chemistry* 1993; 58: 2538-43.

Pettit GR, Temple CJR, Nnarayanan VL, *et al.* Antineoplastic agent 322. Synthesis of combretastatin A-4 prodrugs. *Anticancer Drug Design* 1995; 10: 299-309.

Pettit GR. Progress in the discovery of biosynthetic anticancer drugs, *Journal of Natural Products* 1996; 59: 812-21.

Peube-Locou N, Koch M, Plat M, Potier P. Plants of New Caledonia. XV. Alkaloids of the bark of *Ochrosia oppositifolia*. *Phytochemistry* 1972 ; 11(6) : 2109-11.

Peube-Locou N, Koch M, Plat M, Potier P. Plants of New Caledonia. X. Alkaloids of the leaves of *Ochrosia lifuana* (Apocynaceae). *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1972 ; 30(11) : 775-9.

Piccirillo MC, Daniele G, Di Maio M *et al.* Vinorelbine for non-small cell lung cancer. *Expert Opinion on Drug Safety* 2010 ; 9 : 493-510.

- Picot F, Boiteau P, Das BC, Potier P, Andriantsiferana M. Plants of the Malagasy region. XIII. Alkaloids of *Pandaca retusa*. *Phytochemistry* 1973 ; 12(10) : 2517-19.
- Picot F, Lallemand F, Boiteau P, Potier P. Malagasy plants. XV. Indole alkaloids from *Pandaca mauritiana*. *Phytochemistry* 1974 ; 13(3) : 660-1.
- Plat M, Mehri H, Koch M, Scheidegger U, Potier P. Structure and stereochemistry of meloscandonine, an alkaloid of *Melodinus scandens*. *Tetrahedron Letters* 1970 ; 39 : 3395-8.
- Polonovski Ma, Polonovski Mi. Sur les aminoxydes des alcaloïdes : III. Action des anhydrides et chlorures d'acide organiques ; préparation des bases Nor. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1927 ; 117 (41) : 1190-208.
- Pommier Y, Leo E, Zhang HL, Marchand C. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chemistry and Biology* 2010 ; 17 : 421-33.
- Potier P, Beugelmans R, Le Men J, Janot MM. Periwinkle alkaloids. XXX. Alkaloids of the roots of *Vinca major*, reserpine, 10-methoxyvellosine. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1965 ; 23(1) : 61-4.
- Potier P, Bui AM, Das BC, Le Men J, Boiteau P. Malagasy plants. II. *Hazunta velutina* alkaloids. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1968 ; 26(9-10) : 621-9.
- Potier P, Das BC, Bui AM, Janot MM, Pourrat A, Pourrat H. Structure of tormentic acid, a pentacyclic triterpene acid isolated from the roots of *Potentilla tormentilla*. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1966 ; 11 : 3458-65.
- Potier P, Janot MM. Biogenesis of ellipticine indole alkaloids. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1973 ; 276(24) : 1727-9.
- Potier P, Kan C, Le Men J, Janot MM, Budzikiewicz H, Djerassi C. Alkaloids of *Cinchona ledgeriana* leaves. II. Structure of cinchophyllamine and isocinchophyllamine. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1966 ; 7 : 2309-15.
- Potier P, Kan C, Le Men J. Oxo steroids in the leaves of *Paravallaris microphylla*. *Tetrahedron Letters* 1964 ; 25-26 : 1671-4.
- Potier P, Le Men J, Janot MM, Bladon P, Brown AG, Wilson CS. The structure of lunarine. *Tetrahedron Letters* 1963 ; 5 : 293-300.
- Potier P, Le Men J, Janot MM, Bladon P. Lunaria alkaloids. II. Isolation of spermidine by degradation of lunarine. *Tetrahedron Letters* 1960 ; 18 : 36-8.
- Potier P, Le Men J, Janot MM. Alkaloids of *Lunaria biennis*. III. Numismine, a new alkaloid from the seeds of *L. biennis*. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1959 ; 201-2.
- Potier P, Le Men J. Alkaloids of *Lunaria biennis*. II. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1959 ; 456-9.

Potier P. Étude chimique de la lunarine, alcaloïde de *Lunaria biennis* Moench, crucifères. Thèse pour obtenir le grade de Docteur ès sciences, soutenue le 21 Décembre 1960, Paris.

Potier P. The synthesis of Navelbine, the prototype of a new series of vinblastine derivatives. *Seminars in Oncology* 1989 ; 16(2, Suppl. 4) : 2-4.

Poupat C, Husson HP, Das BC, Bladon P, Potier P. Recent studies of the alkaloids of *Lunaria biennis* (Cruciferae). II. Structure of lunaridine. *Tetrahedron* 1972 ; 28(11) : 3103-11.

Poupat C, Rodriguez B, Husson HP, Potier P, Janot MM. New alkaloids isolated from the seeds of the dollarplant *Lunaria biennis* [*Lunaria annua*]. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1969 ; 269(4) : 335-8.

Prudent R, Moucadel V, Nguyen CH *et al.* Antitumor activity of pyridocarbazole and benzopyridoindole derivatives that inhibit protein kinase CK2. *Cancer Research* 2010 ; 70 : 9865-74.

Qi Y, Ma S. The medicinal potential of promising marine macrolides with anticancer activity. *ChemMedChem* 2011; 6: 399-409.

Rabaron A, Plat M, Potier P. *Catharanthus longifolius* alkaloids. Isolation of vindolicine, a dimesic alkaloid. *Plantes Médicinales et Phytothérapie* 1973 ; 7(1) : 53-8.

Rabaron A, Plat M, Potier P. Plants of New Caledonia. XXVII. Isolation of 14-dehydroisoeburnamine of *Melodinus celastroides*. *Phytochemistry* 1973 ; 12(10) : 2537-9.

Rasoanaivo P, Ahond A, Cosson JP, Langlois N, Potier P, Guilhem J, Ducruix A, Riche C, Pascard C. Structure of catharine. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C : Sciences Chimiques* 1974 ; 279(2) : 75-7.

Rasoanaivo P, Langlois N, Potier P, Bladon P. Madagascan plants. X. New alkaloid of *Catharanthus longifolius* (Apocynaceae). *Tetrahedron Letters* 1973 ; 16 : 1425-8.

Rasoanaivo P, Langlois N, Potier P. Malgaches plants. VIII. *Alkaloids of Catharanthus longifolius*. *Phytochemistry* 1972 ; 11(8) : 2616-17.

Rasoanaivo P, Langlois N, Potier P. Study on vindolinine. II. Correlation with (-)-vincadifformine. *Tetrahedron Letters* 1974 ; 42 : 3669-72.

Riondel J, Jacrot M, Nissou MF, Picot F, Beriel H, Mouriquand C, Potier P. Antineoplastic activity of two taxol derivatives on an ovarian tumor xenografted into nude mice. *Anticancer Research* 1988 ; 8(3) : 387-90.

Riondel J, Jacrot M, Picot F, Beriel H, Mouriquand C, Potier P. Therapeutic response to taxol of six human tumors xenografted into nude mice. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1986 ; 17(2) : 137-42.

- Robert GMT, Ahond A, Poupat C, Potier P, Jacquemin H, Kan SK. Aspidosperma from Guiana: alkaloids from *Aspidosperma oblongum* seeds. *Journal of Natural Products* 1983 ; 46(5) : 708-22.
- Robert GMT, Ahond A, Poupat C, Potier P, Jolles C, Jousselin A, Jacquemin H. Aspidosperma from Guiana: alkaloids from *Aspidosperma marcgravianum*. *Journal of Natural Products* 1983 ; 46(5) : 694-707.
- Rudy A, Lopez-Anton N, Dirsch VM, Vollmar AM. The Cephalostatin way of apoptosis. *Journal of Natural Products* 2008; 71: 482-486
- Sanchez V, Ahond A, Guilhem J, Poupat C, Potier P. Alkaloids from the leaves of *Didymeles madagascariensis* Willd. and from the leaves and root bark of *Didymeles perrieri* Leandri (Didymelaceae). *Bulletin de la Société Chimique de France* 1987 ;5 : 877-84.
- Sasaki NA, Garcia-Alvarez MC, Wang Q, Ermolenko L, Franck G, Nhiri N, Martin MT, Audic N, Potier P. N-Terminal 2,3-diaminopropionic acid (Dap) peptides as efficient methylglyoxal scavengers to inhibit advanced glycation endproduct (AGE) formation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2009 ; 17 (6) : 2310-20.
- Sasaki NA, Michelot R, Morgat JL, Genet R, Potier P. Synthesis of tritium labeled Boc-[Nle¹¹]-substance P(5-11). Utilization of L-2-amino-4-hexynoic acid in peptide synthesis. *International Journal of Peptide & Protein Research* 1986 ; 27(4) : 366-72.
- Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 1979; 277: 665-7.
- Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1980 ; 77 : 1561-5.
- Senilh V, Gueritte F, Guenard D, Colin M, Potier P. Hemisynthesis of new taxol analogs. Investigation of their interaction with tubulin. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Série II: Mécanique, Physique, Chimie, Sciences de la Terre et de l'Univers* 1984 ; 299(15) : 1039-43.
- Sevenet T, Thal C, Potier P. Isolation and structure of cantleyoside, a new terpene glucoside of *Cantleya corniculata* (Icacinaceae). *Tetrahedron* 1971 ; 27(3) : 663-8.
- Sevenet, T, Das BC, Parello J, Potier P. Cantleyine, a new monoterpene alkaloid of *Cantleya corniculata*. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1970 ; 8-9 : 3120-2.
- Shafiee A, Ahond A, Bui AM, Langlois Y, Riche C, Potier P. N(a)-methylation of indolic alkaloids. Crystal structure of 16-demethoxycarbonyl-20-epiervatamine. *Tetrahedron Letters* 1976; 12: 921-4.
- Shutenko Z, Henry Y, Pinard E, Seylaz J, Potier P, Berthet F, Girard P, Sercombe R. Influence of the antioxidant quercetin in vivo on the level of nitric oxide determined by electron paramagnetic resonance in rat brain during global ischemia and reperfusion. *Biochemical Pharmacology* 1999 ; 57(2) : 199-208.

- Siemann DW, Chaplin DJ, Walicke PA. A review and update of the current status of the vasculature-disabling agent combretastatin-A4 phosphate (CA4P). *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2009; 18(2): 189–97.
- Smith AB III, Tomioka T, Risatti CA, *et al.* Gram-scale synthesis of (+)-spongistatin 1: development of an improved, scalable synthesis of the F-ring subunit, fragment union, and final elaboration. *Organic Letters*. 2008; 10(19): 4359-62.
- Stiborova M, Rupertova M, Schmeiser HH, Frei E. Molecular mechanisms of antineoplastic action of an anticancer drug ellipticine. *Biomedical Papers*. 2006; 150(1): 13-23.
- Svoboda GH, Johnson IS, Gorman M, Neuss N. Current status of research on the alkaloids of *Vinca rosea* Linn. (*Catharanthus roseus* G. Don). *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1962 ; 51 : 707-20.
- Takehita M, Horwitz SB, Grollman AP. Bleomycin, an inhibitor of vaccinia virus replication. *Virology* 1974; 60(2): 455-65.
- Tamura C, Sim GA, Jeffreys JAD, Bladon P, Ferguson G. Lunarine. *Chemical Communications* (London) 1965 ; 20 : 485-6.
- Taylor WI, Potier P, Le Men J. Rauwolfia alkaloids. XLVI. Identity of raugalline and of ajmaline, an alkaloid from *Rauwolfia serpentina*. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1963 ; 21(4) : 321-3.
- Thal C, Imbert T, Husson HP, Potier P. Indole series. III. Synthesis of indoloquinolizidines by hydrogenation-cyclization of indolyethylpyridium salts in acidic medium. 21-Epi-deethyleburnamonine. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1973 ; 6 (Pt. 2) : 2010-13.
- Thoison O, Guenard D, Sevenet T, Kan-Fan C, Quirion JC, Husson HP, Deverre JR, Chan KC, Potier P. Inhibition of tubulin polymerization into microtubules by rhazinilam. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Série II: Mécanique, Physique, Chimie, Sciences de la Terre et de l'Univers* 1987 ; 304(4) : 157-60.
- Trindade-Silva AE, Lim-Fong GE, Sharp KH and Haygood MG. Bryostatins: biological context and biotechnological prospects. *Current Opinion in Biotechnology* 2010; 21: 834-42.
- Twelves C, Cortes J, Vahdat LT *et al.* Phase III Trials of Eribulin Mesylate (E7389) in Extensively pretreated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2010; 10(2): 160-3.
- Urrea M, Ahond A, Jacquemin H, Kan SK, Poupat C, Potier P, Janot MM. New alkaloids extracted from the seeds of *Aspidosperma album* (Vahl) R. Bent. (Apocynaceae). *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C: Sciences Chimiques* 1978 ; 287(3) : 63-7.
- Voticky Z, Grossmann E, Tomko J, Massiot G, Ahond A, Potier P. Vinoxetine, an indolic alkaloid of a new type. *Tetrahedron Letters* 1974 ; 45 : 3923-6.

Wade RH. On and Around Microtubules: An Overview. *Molecular Biotechnology* 2009; 43(2): 177-191.

Wall ME, Wani MC. Camptothecin and taxol: from discovery to clinic. *Journal of Ethnopharmacology* 1996 ; 51(1-3) : 239-54.

Wall ME, Wani MC, Cook CE, *et al.* Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *Journal of the American Chemical Society* 1966; 88: 3888-90.

Wall ME, Wani MC, Natschke SM and Nicholas AW. Plant antitumor agents 22. Isolation of 11-hydroxycamptothecin from *Camptotheca acuminata* Decne: total synthesis and biological activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 1986; 29: 1553-5.

Wang HK, Morris-Natschke SL, Lee KH. Recent advances in the discovery and development of topoisomerase inhibitors as antitumor agents. *Medicinal Research Reviews* 1997 ; 17(4): 367-425.

Wani MC and Wall ME. Plant antitumor agents. II. The structure of two new alkaloids from *Camptotheca acuminata*. *Journal of Organic Chemistry* 1969; 34: 1364-7.

Wani MC, Nicholas AW and Wall ME. Plant antitumor agents 23. Synthesis and antileukemic activity of camptothecin analogues. *Journal of Medicinal Chemistry* 1986; 29: 2358-63.

Wani MC, Nicholas AW, Manikumar G and Wall ME. Plant antitumor agents 25. Total synthesis and antileukemic activity of ring A-substituted camptothecin analogs, structure activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987; 30: 1774-9.

Wani MC, Taylor HL, Wall ME, *et al.* Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society* 1971 ; 93 : 2325-7.

Wenkert E, Cochran DW, Hagaman EW, *et al.* Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. XIX. Aspidosperma alkaloids. *Journal of the American Chemical Society* 1973 ; 95(15) : 4990-5.

Woodward RB, Iacobucci GA, Hochstein FA. The synthesis of ellipticine. *Journal of the American Chemical Society* 1959; 81 : 4434-5.

Xu B, Jui-Ting C, Jin-Long Y *et al.* New results in pharmacologic research of some anticancer drugs. In: Burns JJ and Tsuchiatani PJ (Eds.), *U.S./China Pharmacology Symposium*. National Academy of Sciences, Washington, DC, 1979 ; 156.

Xu Q, Huang KC, Tendyke K, *et al.* *In vitro* and *in vivo* anticancer activity of (+)-spongistatin 1. *Anticancer Research*. 2011; 31(9): 2773-9.

Zavala F, Guénard D, Potier P. Interaction of vinblastine analogues with tubulin. *Experientia* 1978 ; 34(11) : 1479-9.

Zurita MB, Ahond A, Poupat C, Potier P, Menou JL. Marine invertebrates from a New Caledonian lagoon. VII. Structural study of a new sulfated saponoside extracted from

the holothurian, *Neothyonidium magnum*. *Journal of Natural Products* 1986 ; 49(5) : 809-13.

Publications historiques et épistémologiques:

Aristote, *Métaphysique*, A, 2, 982 b10, Trad. J. Tricot, 1970, Paris : Vrin, p. 17.

Bachelard G., *La Formation de l'Esprit Scientifique*, 1973, Paris : Vrin, p. 14.

Bloch O, von Wartburg W. *Dictionnaire étymologique de la langue française* 2008, PUF, 680 p.

Da Silva PP, Bendjeddou L, Meijer L. Recherche de substances naturelles à activité thérapeutique : George R. Pettit (1929-). *Médecine/Sciences*, article soumis en Octobre 2013.

Da Silva PP, Meijer L. Recherche de substances à activité thérapeutique : Pierre Potier (1934-2006). *Médecine/Sciences*. 2012 ; 28(5):534-42.

Guthleben D. *Histoire du CNRS de 1939 à nos jours: Une ambition nationale pour la science*. Armand Colin : 2009; 464 p.

Duffin J. Poisoning the spindle: serendipity and discovery of the anti-tumor properties of the Vinca-alkaloids. *CBMH/BCMh* 2000 ; 17 : 155-92.

Dwivedi G and Dwivedi S. Sushruta – the Clinician – Teacher par Excellence. *Indian Journal of Chest Disease and Allied Sciences* 2007; 49: 243-244.

Genne P. Recherche expérimentale en cancérologie : apport des modèles murins. Actes du colloque 20 Octobre 2001 : *La recherche médicale à l'aube du XXI^e siècle : recherche médicale et modèle animal*, Institut Servier, 2002 ; 53-60.

Harper DJ. *Early Chinese Medical Literature: The Mawangdui Medical Manuscripts*, 1998, London and New York: Kegan Paul International.

Holtz P. His cancer breakthrough started with periwinkle, 12 test tubes, a rack and a spatula. Special to *The Globe and Mail* July 12, 2010.

Khusrau A, *Les pérégrinations des trois fils du roi de Serendip*, Hasht Bihist (Les huit Paradis), 1302.

Le Roux M. Hommage à Pierre Potier, dépasser les limites du présent, *Rayonnement du CNRS* 2006 ; 41 : 5-27.

Piéron H. *Vocabulaire de la psychologie*, PUF, 1951, 4^{ème} éd. : 1968.

Popper K. *La logique de la découverte scientifique*, trad. Payot (1989), La nature de la science : conjectures et réfutations, p. 284-287

Walpole H. Letter to Sir Horace Mann, 28 January 1754, in *Walpole's Correspondence*, 20, 407–11.

Brevets:

ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Husson Henri-Philippe, Besselievre Richard, Potier Pierre, Le Pecq Jean-Bernard, Paoletti Claude. Olivacine derivatives and their therapeutic use. Eur. Pat. Appl. 1981, 22 p.

ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Potier Pierre, Langlois Nicole, Rasoanaivo Philippe. Alkaloid extracted from *Catharanthus longifolius*. Fr. Demande 1973, 6 p.

ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Potier Pierre, Kan-Fan Christine. Preparation of vincine alkaloids with cerebrovascular activity from *Craspidospermum verticillatum*. Fr. Demande 1972, 13 p.

ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Potier Pierre, Langlois Nicole, Rasoanaivo Philippe. Antileukemic alkaloid from *Catharanthus longifolius*. Fr. Demande 1974, 7 p.

ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Potier Pierre, Langlois Nicole, Langlois Yves, Gueritte Françoise. Bisindole compounds. Ger. Offen. 1976, 28 p.

ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Potier Pierre, Mangeney Pierre, Langlois Nicole, Langlois Yves. Synthesis of vinblastine and leurosidine, and intermediates. Eur. Pat. Appl. 1980, 13 p.

ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Sevenet Thierry, Thal Claude, Husson Henri-Philippe, Potier Pierre. Vincamine derivatives. Fr. 1974, 15 p.

ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Sevenet Thierry, Thal Claude, Husson Henri-Philippe, Potier Pierre. Vincamine derivatives. Fr. 1974, 15 p.

ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Sevenet Thierry, Thal Claude, Potier Pierre, Husson Henri-Phillipe. Vincamine derivatives. Ger. Offen. 1974, 19 p.

ANVAR (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Thal Claude, Besselievre Richard, Husson Henri-Philippe, Potier Pierre. Pentacyclic alkaloid derivatives. Fr. Demande 1977, 12 p.

CNRS Potier Pierre, Dodd Robert, Rossier Jean-Pierre. β -Carboline derivatives and their use. Fr. Demande 1985, 24 p.

CNRS Potier Pierre, Sasaki Andre, Achab Maria Conception, Franck Gisele, Thal Claude, Bakala Joanna. Use of biguanide derivatives for making a medicine having a wound healing effect. PCT Int. Appl. 2001, 17 p.

Pharmamens Potier Pierre, Nhiri Bakrim Naiema, Bakala Joanna, Franck Gisele, Achab Garcia Alvarez Maria Conception, Sasaki Andre, Gautier Jean-Francois. Glyoxalase I as diagnostic/prognostic tool for diabetes pathology and aging. Fr. PCT Int. Appl. 2006, 29p.

POTIER Pierre. Potier Pierre, Sasaki Andre, Achab Maria Conception, Franck Gisele, Bakala Joanna, Picot Françoise. Cosmetic use of a biguanide derivative as a skin antiaging compound. Fr. Demande 2005, 18 p.

Archives :

Archives de l'ICSN, dossiers du CNRS ; 850001 LABOS, article 46.

Archives de l'ICSN. Dossier 880051 CHM.

Archives de l'ICSN. Dossier 910025 DPAA (1957-1973).

Archives de l'ICSN. Dossier 940017 SC (1969-1989).

Archives du CNRS. Dossier G 990001 DOC. Pierre Potier, médaille d'or du CNRS. 1998.

Sites internet :

<http://dtp.nci.nih.gov/timeline/flash/profiles/Wani.htm>

<http://endemia.nc/flore/fiche1768.html>

http://www.brni.org/scientific_research/clinical_trials.aspx

<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/trials/a-trial-looking-at-vinflunine-chemotherapy-for-advanced-bladder-kidney-or-ureter-cancer>

<http://historique.icsn.cnrs-gif.fr>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

<http://scholar.google.fr/>

apps.webofknowledge.com

<http://www.scopus.com/home.url>

<https://scifinder.cas.org>

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

<http://www.gbif.org/>

Bibliographie JPAC

Les numéros ici correspondent au nombre de documents composant les archives du JPAC et non aux numéros des notes de bas de page.

1. CV Charles Thomas BEER.
2. CV Robert Laing NOBLE.
3. *Livre à usage des thérapeutes et professionnels de la santé*. 222p.
4. Proceedings of the 2nd International Conference on Food Factors. December 12-17, 1999. Kyoto, Japan. *Biofactors* 2000; 13: 1-288.
5. Nutrition and Cancer Prevention: New Insights into the Roles of Phytochemicals. Washington, DC, USA. September 2-3, 1999. Proceedings and abstracts. *Adv Exp Med Biol* 2001; 492: 1-347.
6. Monograph. *Eleutherococcus senticosus*. *Altern Med Rev* 2006; 11: 151-5.
7. Abdullaev FI. Cancer chemopreventive and tumoricidal properties of saffron (*Crocus sativus* L.). *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; 227: 20-5.
8. Abou-Shoer M, Ma GE, Li XH, *et al*. Flavonoids from *Koelreuteria henryi* and other sources as protein-tyrosine kinase inhibitors. *J Nat Prod* 1993; 56: 967-9.
9. Acharya D. M-OAC, Kaushik N., Miyamoto T., Paululat T., Mirjolet J.F., Duchamp O., Lacaille-Dubois M.A. Cytotoxic spirostane-type saponins from the roots of *Chlorophytum borivillianum*. *J Nat Prod* 2009: 177-81.
10. Achenbach H, Lottes M, Waibel R, *et al*. Constituents of Tropical Medicinal-Plants .66. Alkaloids and Other Compounds from *Psychotria-Correae*. *Phytochemistry* 1995; 38: 1537-45.
11. Achterrath W, Niederle N, Raettig R, Hilgard P. Etoposide--chemistry, preclinical and clinical pharmacology. *Cancer Treat Rev* 1982; 9 Suppl: 3-13.
12. Adhami VM, Khan N, Mukhtar H. Cancer chemoprevention by pomegranate: laboratory and clinical evidence. *Nutr Cancer* 2009; 61: 811-5.
13. Adhami VM, Mukhtar H. Anti-oxidants from green tea and pomegranate for chemoprevention of prostate cancer. *Mol Biotechnol* 2007; 37: 52-7.
14. Adjei AA, Rowinsky EK. Novel anticancer agents in clinical development. *Cancer Biol Ther* 2003; 2: S5-15.
15. Agarwal C, Singh RP, Dhanalakshmi S, *et al*. Silibinin upregulates the expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and causes cell cycle arrest and apoptosis in human colon carcinoma HT-29 cells. *Oncogene* 2003; 22: 8271-82.
16. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol* 2006: 1397-421.
17. Aggarwal BB, Kunnumakkara A.B., Harikumar K.B., Tharakan S.T., Sung B., Anand P. Potential of Spice-derived phytochemicals for cancer prevention. *Planta Med* 2008: 1560- 9.
18. Agnihotri VK, Srivastava SD, Srivastava SK. A New Limonoid, Amoorinin, from the Stem Bark of *Amoora rohituka*. *Planta Med* 1987; 53: 298-9.
19. Aisner J, Van Echo DA, Whitacre M, Wiernik PH. A phase I trial of continuous infusion VP16-213 (etoposide). *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 7: 157-60.
20. Akhtar MS, Ramzan A, Ali A, Ahmad M. Effect of Amla fruit (*Emblica officinalis* Gaertn.) on blood glucose and lipid profile of normal subjects and type 2 diabetic patients. *Int J Food Sci Nutr* 2011; 62: 609-16.
21. Akowuah GA, Zhari I. Determination of betulinic acid from *Orthosiphon stamineus* leaf extract in rat plasma. *Pharmazie* 2008; 63: 788-90.
22. Alali FQ, Liu XX, McLaughlin JL. Annonaceous acetogenins: recent progress. *J Nat Prod* 1999; 62: 504-40.
23. Alberti A, Bolognese A, Guerra M, *et al*. Antitumor agents 4. Characterization of free radicals produced during reduction of the antitumor drug 5H-pyridophenoxazin-5-one: an EPR study. *Biochemistry* 2003; 42: 11924-31.

24. Allen LM, Tejada F, Okonmah AD, Nordqvist S. Combination chemotherapy of the epipodophyllotoxin derivatives, teniposide and etoposide. A pharmacodynamic rationale? *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 7: 151-6.
25. Amin A. AA, Al-Falasi S., Daoud S.A. Chemopreventive activities of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek) against breast cancer. *Cell Biology International* 2005; 29: 687-94.
26. Amin A. G-MH, Ocker M., Schneider-Stock R. Overview of major classes of plant-derived anticancer drugs. *International Journal of Biomedical Science* 2009; 5: 1-11.
27. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, *et al.* Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. *Cancer Lett* 2008; 267: 133-64.
28. Aponte JC, Vaisberg AJ, Rojas R, *et al.* A multipronged approach to the study of peruvian ethnomedicinal plants: a legacy of the ICBG-Peru Project. *J Nat Prod* 2009; 72: 524-6.
29. Araki H, Inoue M, Katoh T. Total synthesis and absolute configuration of otteliones A and B, novel and potent antitumor agents from a freshwater plant. *Org Lett* 2003; 5: 3903-6.
30. Aravindaram K, Yang NS. Anti-inflammatory plant natural products for cancer therapy. *Planta Med* 2010; 76: 1103-17.
31. Asano J, Chiba K, Tada M, Yoshii T. Cytotoxic xanthenes from *Garcinia hanburyi*. *Phytochemistry* 1996; 41: 815-20.
32. Azadi H.G. GSM, Riazi G.H., Ahmadian S., Vahedi F. Antiproliferative activity of chloroformic extract of Persian shallot, *Allium hirtifolium*, on tumor cell lines. *Cytotechnology* 2008: 179-85.
33. Azevedo CR, Maciel FM, Silva LB, *et al.* Isolation and intracellular localization of insulin-like proteins from leaves of *Bauhinia variegata*. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 1435-44.
34. Badami S, Manohara Reddy SA, Kumar EP, *et al.* Antitumor activity of total alkaloid fraction of *solanum pseudocapsicum* leaves. *Phytother Res* 2003; 17: 1001-4.
35. Badami S, Moorkoth S, Rai SR, *et al.* Antioxidant activity of *Caesalpinia sappan* heartwood. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 1534-7.
36. Bailly C. Homocamptothecins: potent topoisomerase I inhibitors and promising anticancer drugs. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 91-108.
37. Bailly C. Contemporary challenges in the design of topoisomerase II inhibitors for cancer chemotherapy. *Chem Rev* 2012; 112: 3611-40.
38. Bailly C, Bal C, Barbier P, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 4-arylcoumarin analogues of combretastatins. *J Med Chem* 2003; 46: 5437-44.
39. Baliga MS, Dsouza JJ. Amla (*Emblica officinalis* Gaertn), a wonder berry in the treatment and prevention of cancer. *Eur J Cancer Prev* 2011; 20: 225-39.
40. Balitz DM, O'Herron FA, Bush J, *et al.* Antitumor agents from *Streptomyces anandii*: gilvocarcins V, M and E. *J Antibiot (Tokyo)* 1981; 34: 1544-55.
41. Banerjee S, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett* 2008; 269: 226-42.
42. Banerjee S, Wang Z, Mohammad M, *et al.* Efficacy of selected natural products as therapeutic agents against cancer. *J Nat Prod* 2008; 71: 492-6.
43. Banerjee T, Duhadaway JB, Gaspari P, *et al.* A key in vivo antitumor mechanism of action of natural product-based brassinins is inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Oncogene* 2008; 27: 2851-7.
44. Barrio DA, Anon MC. Potential antitumor properties of a protein isolate obtained from the seeds of *Amaranthus mantegazzianus*. *Eur J Nutr* 2010; 49: 73-82.
45. Bastow KF, Wang HK, Cheng YC, Lee KH. Antitumor agents--CLXXIII. Synthesis and evaluation of camptothecin-4 beta-amino-4'-O-demethyl epipodophyllotoxin conjugates as inhibitors of mammalian DNA topoisomerases and as cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem* 1997; 5: 1481-8.

46. Basu S, Ma R, Boyle PJ, *et al.* Apoptosis of human carcinoma cells in the presence of potential anti-cancer drugs: III. Treatment of Colo-205 and SKBR3 cells with: cis - platinum, Tamoxifen, Melphalan, Betulinic acid, L-PDMP, L-PPMP, and GD3 ganglioside. *Glycoconj J* 2004; 20: 563-77.
47. Baudoin G. TF, Koch M., Tran Huu Dau M.E., Guilhem J., Pusset J., Chauvière G. Plantes de Nouvelle-Calédonie, XCII, alcaloïdes de *Sarcomelicope leiocarpa*. *J Nat Prod* 1985; 48: 260-5.
48. Beauregard DA, Hill SA, Chaplin DJ, Brindle KM. The susceptibility of tumors to the antivasular drug combretastatin A4 phosphate correlates with vascular permeability. *Cancer Res* 2001; 61: 6811-5.
49. Beecher CW. Cancer preventive properties of varieties of *Brassica oleracea*: a review. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1166S-70S.
50. Beisler JA, Hillery SS. Antitumor agents II: nitrogen analogs of mycophenolic acid. *J Pharm Sci* 1975; 64: 84-7.
51. Bemis DL, Buttyan R. Dietary agents/supplements hit the clinic for prostate cancer chemoprevention. *Discov Med* 2007; 7: 33-8.
52. Bemis DL, Capodice JL, Gorroochurn P, *et al.* Anti-prostate cancer activity of a beta-carboline alkaloid enriched extract from *Rauwolfia vomitoria*. *Int J Oncol* 2006; 29: 1065-73.
53. Bernart MW, Cardellina JH, 2nd, Balaschak MS, *et al.* Cytotoxic falcarinol oxylipins from *Dendropanax arboreus*. *J Nat Prod* 1996; 59: 748-53.
54. Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett* 2008; 269: 363-77.
55. Bianchi E, Caldwell ME, Cole JR. Antitumor agents from *Bursera microphylla* (Burseraceae) I. Isolation and characterization of deoxypodophyllotoxin. *J Pharm Sci* 1968; 57: 696-7.
56. Bianchi E, Cole JR. Antitumor agents from *Agave schottii* (Amaryllidaceae). *J Pharm Sci* 1969; 58: 589-91.
57. Bianchi E, Sheth K, Cole JR. Antitumor agents from *Bursera fagaroides* (Burseraceae). (Beta-peltatin-A-methylether and 5'-desemethoxy-beta-peltatin-A-methylether). *Tetrahedron Lett* 1969: 2759-62.
58. Biondi DM, Rocco C, Ruberto G. New dihydrostilbene derivatives from the leaves of *Glycyrrhiza glabra* and evaluation of their antioxidant activity. *J Nat Prod* 2003; 66: 477-80.
59. Biondi DM, Rocco C, Ruberto G. Dihydrostilbene derivatives from *Glycyrrhiza glabra* leaves. *J Nat Prod* 2005; 68: 1099-102.
60. Biswas K. CI, Banerjee R.K., Bandyopadhyay U. Biological activities and medicinal properties of neem (*Azadirachta indica*). *Curr Sci India* 2002; 82: 1336-45.
61. Bloch AW. Antitumor agents and the molecular basis of cancer. *Prog Clin Biol Res* 1985; 172B: 207-13.
62. Boehle AS, Sipos B, Kliche U, *et al.* Combretastatin A-4 prodrug inhibits growth of human non-small cell lung cancer in a murine xenotransplant model. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1657-65.
63. Bojanowski K, Nishio K, Fukuda M, *et al.* Effect of suramin on p34cdc2 kinase in vitro and in extracts from human H69 cells: evidence for a double mechanism of action. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203: 1574-80.
64. Bolognese A, Correale G, Manfra M, *et al.* Antitumor agents 6. Synthesis, structure-activity relationships, and biological evaluation of spiro[imidazolidine-4,3'-thieno[2,3-g]quinoline]-tetraones and spiro[thieno[2,3-g]quinoline-3,5'-[1,2,4]triazinane]-tetraones with potent antiproliferative activity. *J Med Chem* 2008; 51: 8148-57.
65. Bolognese A, Correale G, Manfra M, *et al.* Antitumor agents. 2. Synthesis, structure-activity relationships, and biological evaluation of substituted 5H-

- pyridophenoxazin-5-ones with potent antiproliferative activity. *J Med Chem* 2002; 45: 5217-23.
66. Bolognese A, Correale G, Manfra M, *et al.* Antitumor agents. 1. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of 5H-pyrido[3,2-a]phenoxazin-5-one, a compound with potent antiproliferative activity. *J Med Chem* 2002; 45: 5205-16.
67. Bolognese A, Correale G, Manfra M, *et al.* Antitumor agents. 3. Design, synthesis, and biological evaluation of new pyridoisoquinolindione and dihydrothienoquinolindione derivatives with potent cytotoxic activity. *J Med Chem* 2004; 47: 849-58.
68. Bolognese A, Correale G, Manfra M, *et al.* Antitumor agents. 5. synthesis, structure-activity relationships, and biological evaluation of dimethyl-5H-pyridophenoxazin-5-ones, tetrahydro-5h-benzopyridophenoxazin-5-ones, and 5h-benzopyridophenoxazin-5-ones with potent antiproliferative activity. *J Med Chem* 2006; 49: 5110-8.
69. Bolzani Vda S, Davies-Coleman M, Newman DJ, Singh SB, Gordon M, Cragg, D.Phil., D.Sc. (h.c.): a man for all natural products. *J Nat Prod* 2012; 75: 309-10.
70. Bopana N, Saxena S. Asparagus racemosus--ethnopharmacological evaluation and conservation needs. *J Ethnopharmacol* 2007; 110: 1-15.
71. Bosmann HB. Antineoplastic drug activity in the mitotic cycle--effects of six agents on macromolecular synthesis in synchronous mammalian leukemic cells. *Biochem Pharmacol* 1972; 21: 1977-88.
72. Bradwejn J, Zhou Y, Koszycki D, Shlik J. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of Gotu Kola (*Centella asiatica*) on acoustic startle response in healthy subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 680-4.
73. Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine* 2000; 7: 427-48.
74. Brown AC, Shah C, Liu J, *et al.* Ginger's (*Zingiber officinale* Roscoe) inhibition of rat colonic adenocarcinoma cells proliferation and angiogenesis in vitro. *Phytother Res* 2009; 23: 640-5.
75. Brown KL. Antineoplastic Agents Derived from the Periwinkle Plant: Vinblastine Sulfate: (Velban). *JAMA* 1965; 191: 749-50.
76. Brown R.D. DLJ, Lahey F.N., Thomas W.C. II. Some reactions of the alkaloid acronycine. *Alkaloids of the Australian Rutaceae : Acronychia baueri* 1949.
77. Broxterman HJ, Georgopapadaku NH. Anticancer therapeutics: "Addictive" targets, multi-targeted drugs, new drug combinations. *Drug Resist Updat* 2005; 8: 183-97.
78. Burnett J, Newman B, Sun D. Targeting cancer stem cells with natural products. *Curr Drug Targets* 2012; 13: 1054-64.
79. Buss AD, Butler MS. A new model for utilising chemical diversity from natural sources. *Drug Develop Res* 2004; 62: 362-70.
80. Butler MS. Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials. *Nat Prod Rep* 2008; 25: 475-516.
81. C.WW B. Cancer preventive properties of varieties of *Brassica oleracea* : a review. *American Journal of Clinical Nutrition* 1994: 1166-70.
82. Cai Y. LQ, Sun M., Corke H. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sci* 2004: 2157-84.
83. Caldwell ME, Brewer WR. Plants with Potential to Enhance Significant Tumor-Growth. *Cancer Res* 1983; 43: 5775-7.
84. Calixto JB, Santos AR, Cechinel Filho V, Yunes RA. A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Med Res Rev* 1998; 18: 225-58.

85. Capilla AS, Sanchez I, Caignard DH, *et al.* Antitumor agents. Synthesis and biological evaluation of new compounds related to podophyllotoxin, containing the 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin system. *Eur J Med Chem* 2001; 36: 389-93.
86. Carlson PA. Antineoplastic agents. *Crit Care Nurs Q* 1996; 18: 1-15.
87. Catros V. Végétaux supérieurs à action antitumorale. 1978.
88. Cavalli F. VP16-213 (etoposide). A critical review of its activity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 7: 81-5.
89. Ceriotti G, Spandrio L, Gazzaniga A. [Demonstration, isolation and physical and chemical characteristics of narciclasine, a new antimitotic of plant origin]. *Tumori* 1967; 53: 359-71.
90. Cerny A, Capek A, Semonsky M. [Antineoplastic agents. 48. Microbial catabolites of the ethyl esters of N-(6-purinyllithio)-valeryl)-glycine, -diglycine and triglycine and their corresponding acids]. *Pharmazie* 1972; 27: 298-9.
91. Chan LL, George S, Ahmad I, *et al.* Cytotoxicity Effects of Amoora rohituka and chittagonga on Breast and Pancreatic Cancer Cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 860605.
92. Chang FR, Hayashi K, Chen IH, *et al.* Antitumor agents. 228. five new agarofurans, Reissantins A-E, and cytotoxic principles from Reissantia buchananii. *J Nat Prod* 2003; 66: 1416-20.
93. Chang P, Lee KH. Antitumor agents, 75. Synthesis of cytotoxic anthraquinones digiferruginol and morindaparvin-B. *J Nat Prod* 1985; 48: 948-51.
94. Chang P, Lee KH, Shingu T, *et al.* Antitumor agents 50. 1 Morindaparvin-A, a new antileukemic anthraquinone, and alizarin-1-methyl ether from Morinda parvifolia, and the antileukemic activity of the related derivatives. *J Nat Prod* 1982; 45: 206-10.
95. Chen CH, Yang LM, Lee TT, *et al.* Antitumor agents--CLI. Bis(helenaliny)glutarate and bis(isoalantodiol-B)glutarate, potent inhibitors of human DNA topoisomerase II. *Bioorg Med Chem* 1994; 2: 137-45.
96. Chen CY, Chen CH, Lo YC, *et al.* Anticancer activity of isoobtusilactone A from Cinnamomum kotoense: involvement of apoptosis, cell-cycle dysregulation, mitochondria regulation, and reactive oxygen species. *J Nat Prod* 2008; 71: 933-40.
97. Chen IS, Chen JJ, Duh CY, Tsai IL. Cytotoxic lignans from Formosan Hernandia nymphaeifolia. *Phytochemistry* 1997; 45: 991-6.
98. Chen JJ, Chen IS, Duh CY. Cytotoxic xanthenes and biphenyls from the root of Garcinia linii. *Planta Med* 2004; 70: 1195-200.
99. Chen K, Kuo SC, Hsieh MC, *et al.* Antitumor agents. 178. Synthesis and biological evaluation of substituted 2-aryl-1,8-naphthyridin-4(1H)-ones as antitumor agents that inhibit tubulin polymerization. *J Med Chem* 1997; 40: 3049-56.
100. Chen K, Kuo SC, Hsieh MC, *et al.* Antitumor agents. 174. 2',3',4',5,6,7-Substituted 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4-ones: their synthesis, cytotoxicity, and inhibition of tubulin polymerization. *J Med Chem* 1997; 40: 2266-75.
101. Chen TS, Liou SY, Wu HC, *et al.* Efficacy of epigallocatechin-3-gallate and Amla (Emblica officinalis) extract for the treatment of diabetic-uremic patients. *J Med Food* 2011; 14: 718-23.
102. Chen Y, Liu HR, Liu HS, *et al.* Antitumor agents 292. Design, synthesis and pharmacological study of S- and O-substituted 7-mercapto- or hydroxy-coumarins and chromones as potent cytotoxic agents. *Eur J Med Chem* 2012; 49: 74-85.
103. Chen Z, Wu Q, Chen Y, He J. Effects of betulinic acid on proliferation and apoptosis in Jurkat cells and its in vitro mechanism. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008; 28: 634-8.
104. Cheng CL, Koo MW. Effects of Centella asiatica on ethanol induced gastric mucosal lesions in rats. *Life Sci* 2000; 67: 2647-53.
105. Cheng KL, Bradley T, Budman DR. Novel microtubule-targeting agents - the epothilones. *Biologics* 2008; 2: 789-811.

106. Cho SJ, Kashiwada Y, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents. 164. Podophenazine, 2",3"-dichloropodophenazine, benzopodophenazine, and their 4 beta-p-nitroaniline derivatives as novel DNA topoisomerase II inhibitors. *J Med Chem* 1996; 39: 1396-402.
107. Cho SJ, Tropsha A, Suffness M, *et al.* Antitumor agents. 163. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship study of 4'-O-demethylepipodophyllotoxin analogs using the modified CoMFA/q2-GRS approach. *J Med Chem* 1996; 39: 1383-95.
108. Chougule MB, Patel AR, Jackson T, Singh M. Antitumor activity of Noscapine in combination with Doxorubicin in triple negative breast cancer. *PLoS One* 2011; 6: e17733.
109. Chung W-Y JY-J, Surh Y-J, Lee S-S, Park K-K. Antioxidative and antitumor promoting effects of [6]-paradol and its homologs. *Mutation Research* 2001: 199-206.
110. Cichewicz RH, Kouzi SA. Chemistry, biological activity, and chemotherapeutic potential of betulinic acid for the prevention and treatment of cancer and HIV infection. *Med Res Rev* 2004; 24: 90-114.
111. Ciliska D, Robinson P, Horsley T, *et al.* Diffusion and dissemination of evidence-based dietary strategies for the prevention of cancer. *Curr Oncol* 2006; 13: 130-40.
112. Cioffi G, Morales Escobar L, Braca A, De Tommasi N. Antioxidant chalcone glycosides and flavanones from *Maclura (Chlorophora) tinctoria*. *J Nat Prod* 2003; 66: 1061-4.
113. Cirla A, Mann J. Combretastatins: from natural products to drug discovery. *Nat Prod Rep* 2003; 20: 558-64.
114. Clarke JD, Dashwood RH, Ho E. Multi-targeted prevention of cancer by sulforaphane. *Cancer Lett* 2008; 269: 291-304.
115. CNRS. Le cancer. *CNRS Focus* 2003: 34.
116. CNRS. Cancer, la recherche durcit le combat. *Le journal du CNRS* 2009: 18-27.
117. Cole JR, Bianchi E, Trumbull ER. Antitumor agents from *Bursera microphylla* (Burseraceae). II. Isolation of a new lignan-burseran. *J Pharm Sci* 1969; 58: 175-6.
118. Colman-Saizarbitoria T, Gu ZM, McLaughlin JL. Two new bioactive monotetrahydrofuran Annonaceous acetogenins from the bark of *Xylopia aromatica*. *J Nat Prod* 1994; 57: 1661-9.
119. Colman-Saizarbitoria T, Gu ZM, Zhao GX, *et al.* Venezenin: a new bioactive Annonaceous acetogenin from the bark of *Xylopia aromatica*. *J Nat Prod* 1995; 58: 532-9.
120. Colman-Saizarbitoria T, Zambrano J, Ferrigni NR, *et al.* Bioactive annonaceous acetogenins from the bark of *Xylopia aromatica*. *J Nat Prod* 1994; 57: 486-93.
121. Colotta F. Anticancer drug discovery and development. *Adv Exp Med Biol* 2008; 610: 19-42.
122. Commission E. Opinion of the Scientific Committee on food on Estragole (1-Allyl-4-methoxybenzene). 2001.
123. Corea G, Fattorusso C, Fattorusso E, Lanzotti V. Amygdaloidins A-L, twelve new 13 alpha-OH jatrophone diterpenes from *Euphorbia amygdaloides* L. *Tetrahedron* 2005; 61: 4485-94.
124. Cragg G.M. NDJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *Ethnopharmacology: Eolss publishers, 2004/Rev.2006*.
125. Cragg GM, Newman D.J. A tale of two tumor targets : topoisomerase I and tubulin. The Wall and Wani contribution to cancer chemotherapy. *J Nat Prod* 2004; 67: 232-44.
126. Cragg GM, Newman D.J. Nature : a vital source of leads for anticancer drugs development. *Phytochemistry Reviews* 2009: 313-31.
127. Cragg GM, Katz F, Newman DJ, Rosenthal J. The impact of the United Nations Convention on Biological Diversity on natural products research. *Nat Prod Rep* 2012.

128. Cragg GM, Newman DJ. Antineoplastic agents from natural sources: achievements and future directions. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 2783-97.
129. Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 72-9.
130. Cragg GM, Newman DJ, Yang SS. Natural product extracts of plant and marine origin having antileukemia potential. The NCI experience. *J Nat Prod* 2006; 69: 488-98.
131. Crespo-Ortiz MP, Wei MQ. Antitumor activity of artemisinin and its derivatives: from a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 247597.
132. Cuendet M, Pezzuto JM. Antitumor activity of bruceantin: an old drug with new promise. *J Nat Prod* 2004; 67: 269-72.
133. Cunnane SC, Ganguli S, Menard C, *et al.* High alpha-linolenic acid flaxseed (*Linum usitatissimum*): some nutritional properties in humans. *Br J Nutr* 1993; 69: 443-53.
134. Cuong TD, Hung TM, Kim JC, *et al.* Two New Lignans from the Roots of *Pulsatilla koreana*. *Planta Med* 2011; 77: 66-9.
135. da Rocha A.B. LRM, Schwartzmann G. Natural products in anticancer therapy. *Current Opinion in Pharmacology* 2001: 364-9.
136. Da Silva SL, Char Jda S, Yano T. Chemotherapeutic potential of two gallic acid derivative compounds from leaves of *Casearia sylvestris* Sw (Flacourtiaceae). *Eur J Pharmacol* 2009; 608: 76-83.
137. Dai Y, Desano J, Qu Y, *et al.* Natural IAP inhibitor Embelin enhances therapeutic efficacy of ionizing radiation in prostate cancer. *Am J Cancer Res* 2011; 1: 128-43.
138. Dai ZJ, Gao J, Li ZF, *et al.* In vitro and in vivo antitumor activity of *Scutellaria barbata* extract on murine liver cancer. *Molecules* 2011; 16: 4389-400.
139. Damayanthi Y, Lown JW. Podophyllotoxins: current status and recent developments. *Curr Med Chem* 1998; 5: 205-52.
140. Daniel VC, Peacock CD, Watkins DN. Developmental signalling pathways in lung cancer. *Respirology* 2006; 11: 234-40.
141. Dat NT, Jin X, Lee JH, *et al.* Abietane diterpenes from *Salvia miltiorrhiza* inhibit the activation of hypoxia-inducible factor-1. *J Nat Prod* 2007; 70: 1093-7.
142. De-la-Cruz H, Vilcapoma G, Zevallos PA. Ethnobotanical study of medicinal plants used by the Andean people of Canta, Lima, Peru. *J Ethnopharmacol* 2007; 111: 284-94.
143. Demain AL. From natural products discovery to commercialization: a success story. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2006; 33: 486-95.
144. Deng YX, Pan SL, Zhao SY, *et al.* Cytotoxic alkoxyated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi*. *Fitoterapia* 2012.
145. Depauw S, Gaslonde T, Leonce S, *et al.* Influence of the stereoisomeric position of the reactive acetate groups of the benzo[b]acronycine derivative S23906-1 on its DNA alkylation, helix-opening, cytotoxic, and antitumor activities. *Mol Pharmacol* 2009; 76: 1172-85.
146. DeVita VT, Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008; 68: 8643-53.
147. Dong GQ, Sheng CQ, Wang SZ, *et al.* Selection of Evodiamine as a Novel Topoisomerase I Inhibitor by Structure-Based Virtual Screening and Hit Optimization of Evodiamine Derivatives as Antitumor Agents. *J Med Chem* 2010; 53: 7521-31.
148. Dong Y, Nakagawa-Goto K, Lai CY, *et al.* Antitumor agents 279. Structure-activity relationship and in vivo studies of novel 2-(furan-2-yl)naphthalen-1-ol (FNO) analogs as potent and selective anti-breast cancer agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2011; 21: 52-7.

149. Dong Y, Nakagawa-Goto K, Lai CY, *et al.* Antitumor agents. 289. Design, synthesis, and anti-breast cancer activity in vivo of 4-amino-2H-benzo[h]chromen-2-one and 4-amino-7,8,9,10-tetrahydro-2H-benzo[h]chromen-2-one analogues with improved water solubility. *J Nat Prod* 2012; 75: 370-7.
150. Dong Y, Nakagawa-Goto K, Lai CY, *et al.* Antitumor agents 278. 4-Amino-2H-benzo[h]chromen-2-one (ABO) analogs as potent in vitro anti-cancer agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20: 4085-7.
151. Dong Y, Nakagawa-Goto K, Lai CY, *et al.* Antitumor agents 287. Substituted 4-amino-2H-pyran-2-one (APO) analogs reveal a new scaffold from neo-tanshinlactone with in vitro anticancer activity. *Bioorg Med Chem Lett* 2011; 21: 2341-4.
152. Dong Y, Nakagawa-Goto K, Lai CY, *et al.* Antitumor agents 281. Design, synthesis, and biological activity of substituted 4-amino-7,8,9,10-tetrahydro-2H-benzo[h]chromen-2-one analogs (ATBO) as potent in vitro anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2011; 21: 546-9.
153. Dong Y, Shi Q, Liu YN, *et al.* Antitumor agents. 266. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 2-(furan-2-yl)naphthalen-1-ol derivatives as potent and selective anti-breast cancer agents. *J Med Chem* 2009; 52: 3586-90.
154. Dong Y, Shi Q, Nakagawa-Goto K, *et al.* Antitumor agents 269. Non-aromatic ring-A neotanshinlactone analog, TNO, as a new class of potent antitumor agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19: 6289-92.
155. Dong Y, Shi Q, Nakagawa-Goto K, *et al.* Antitumor agents 270. Novel substituted 6-phenyl-4H-furo[3,2-c]pyran-4-one derivatives as potent and highly selective anti-breast cancer agents. *Bioorg Med Chem* 2010; 18: 803-8.
156. Dong Y, Shi Q, Pai HC, *et al.* Antitumor agents. 272. Structure-activity relationships and in vivo selective anti-breast cancer activity of novel neo-tanshinlactone analogues. *J Med Chem* 2010; 53: 2299-308.
157. Doskotch RW, el-Feraly FS. Antitumor agents. II. Tulipinolide, a new germacranolide sesquiterpene, and constunolide. Two cytotoxic substances from *Liriodendron tulipifera* L. *J Pharm Sci* 1969; 58: 877-80.
158. Doskotch RW, Malik MY, Hufford CD, *et al.* Antitumor agents. V. Cytotoxic cardenolides from *Cryptostegia grandiflora* (Roxb.) R. Br. *J Pharm Sci* 1972; 61: 570-3.
159. Drager AM, van der Hem KG, Zevenbergen A, *et al.* Role of TNF alpha in bryostatin-induced inhibition of human hematopoiesis. *Leukemia* 1999; 13: 62-9.
160. Drummond L.J. LFN. III. The structure of Acronycine. *Alkaloids of the Australian Rutaceae: Acronychia baueri* 1949.
161. Dumont P, Ingrassia L, Rouzeau S, *et al.* The Amaryllidaceae isocarbostryril narciclasine induces apoptosis by activation of the death receptor and/or mitochondrial pathways in cancer cells but not in normal fibroblasts. *Neoplasia* 2007; 9: 766-76.
162. Edelman MJ. Novel taxane formulations and microtubule-binding agents in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2009; 10 Suppl 1: S30-4.
163. Efferth T. Willmar Schwabe Award 2006: antiplasmodial and antitumor activity of artemisinin--from bench to bedside. *Planta Med* 2007; 73: 299-309.
164. Ehrhardt H, Fulda S, Fuhrer M, *et al.* Betulinic acid-induced apoptosis in leukemia cells. *Leukemia* 2004; 18: 1406-12.
165. Egebaly SA, Hall IH, Lee KH, *et al.* Antitumor agents. XXXV: Effects of brusatol, bruceoside A, and bruceantin on P-388 lymphocytic leukemia cell respiration. *J Pharm Sci* 1979; 68: 887-90.
166. Eikesdal HP, Bjerkvig R, Mella O, Dahl O. Combretastatin A-4 and hyperthermia; a potent combination for the treatment of solid tumors. *Radiother Oncol* 2001; 60: 147-54.

167. Eikesdal HP, Bjerkvig R, Raleigh JA, *et al.* Tumor vasculature is targeted by the combination of combretastatin A-4 and hyperthermia. *Radiother Oncol* 2001; 61: 313-20.
168. Eiznhamer DA, Xu ZQ. Betulinic acid: a promising anticancer candidate. *IDrugs* 2004; 7: 359-73.
169. Ejima A, Terasawa H, Sugimori M, *et al.* Antitumor agents. V. Synthesis and antileukemic activity of E-ring-modified (RS)-camptothecin analogues. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1992; 40: 683-8.
170. Escribano J, Alonso GL, Coca-Prados M, Fernandez JA. Crocin, safranal and picrocrocin from saffron (*Crocus sativus* L.) inhibit the growth of human cancer cells in vitro. *Cancer Lett* 1996; 100: 23-30.
171. Esman AR. *Taxane Research Journal* 1995; 1: 49.
172. Evans WE, Sinkule JA, Crom WR, *et al.* Pharmacokinetics of Teniposide (VM26) and etoposide (VP16-213) in children with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 7: 147-50.
173. Evidente A, Kornienko A. Anticancer evaluation of structurally diverse Amaryllidaceae alkaloids and their synthetic derivatives. *Phytochemistry Reviews* 2009; 8: 449-59.
174. Falasca M. Anti-cancer activity of the bioactive compound inositol pentakisphosphate. *Phytochemistry Reviews* 2009; 8: 369-74.
175. Fang EF, Wong JH, Bah CS, *et al.* Bauhinia variegata var. variegata trypsin inhibitor: from isolation to potential medicinal applications. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396: 806-11.
176. Farias IL, Araujo MC, Farias JG, *et al.* Uncaria tomentosa for Reducing Side Effects Caused by Chemotherapy in CRC Patients: Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 892182.
177. Farnsworth NR, Cordell GA. A review of some biologically active compounds isolated from plants as reported in the 1974-1975 literature. *Lloyd* 1976; 39: 420-55.
178. Fitzgibbon EJ, Samant R, Meng J, Graham ID. Awareness and use of the Rapid Palliative Radiotherapy Program by family physicians in Eastern Ontario: a survey. *Curr Oncol* 2006; 13: 27-32.
179. Flynn BL, Flynn GP, Hamel E, Jung MK. The synthesis and tubulin binding activity of thiophene-based analogues of combretastatin A-4. *Bioorg Med Chem Lett* 2001; 11: 2341-3.
180. Folkman J. Angiogenesis inhibitors - A new class of drugs. *Cancer Biology & Therapy* 2003; 2: S127-S33.
181. Fouche G. CGM, Pillay P., Kolesnikova N., Maharaj V.J., Senabe J. In vitro anticancer screening of South African plants. *Journal of Ethnopharmacology* 2008: 455-61.
182. Fouché J.G. MA, Hambuckers A. Les plantes médicinales, de la plante au médicament. *Exposition temporaire de l'observatoire du monde des plantes*. Liège2000.
183. Fouquoire V. [Antineoplastic agents. Part 1]. *Rev Infirm* 1996: 33-6.
184. Franz H, Ziska P, Kindt A. Isolation and properties of three lectins from mistletoe (*Viscum album* L.). *Biochem J* 1981; 195: 481-4.
185. Frederick R, Bruyere C, Vancreaynest C, *et al.* Novel trisubstituted harmine derivatives with original in vitro anticancer activity. *J Med Chem* 2012; 55: 6489-501.
186. Fuentes O, Alarcon J. Bauhinia candicans stimulation of glucose uptake in isolated gastric glands of normal and diabetic rabbits. *Fitoterapia* 2006; 77: 271-5.
187. Fujioka T, Sakurai A, Mihashi K, *et al.* Antitumor agents. 169 Dysoxylum cumingianum. V. Cumingianosides P and Q, new cytotoxic triterpene glucosides with an apotirucallane-type skeleton from Dysoxylum cumingianum. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1997; 45: 202-6.

188. Fujioka T, Sakurai A, Mihashi K, *et al.* Antitumor agents. 168. Dysoxylum cumingianum. IV. The structures of cumingianosides G-O, new triterpene glucosides with a 14,18-cycloapotirucallane-type skeleton from Dysoxylum cumingianum, and their cytotoxicity against human cancer cell lines. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1997; 45: 68-74.
189. Fukamiya N, Lee KH. Antitumor agents, 81. Justicidin-A and diphyllin, two cytotoxic principles from *Justicia procumbens*. *J Nat Prod* 1986; 49: 348-50.
190. Fukamiya N, Okano M, Aratani T, *et al.* Antitumor agents: LXXXVII. Cytotoxic antileukemic canthin-6-one alkaloids from *Brucea antidysenterica* and the structure activity relationships of their related derivatives. *Planta Med* 1987; 53: 140-3.
191. Fukamiya N, Okano M, Aratani T, *et al.* Antitumor agents, 79. Cytotoxic antileukemic alkaloids from *Brucea antidysenterica*. *J Nat Prod* 1986; 49: 428-34.
192. Fukamiya N, Okano M, Miyamoto M, *et al.* Antitumor agents, 127. Bruceoside C, a new cytotoxic quassinoid glucoside, and related compounds from *Brucea javanica*. *J Nat Prod* 1992; 55: 468-75.
193. Fukamiya N, Okano M, Tagahara K, *et al.* Antitumor agents, 93. Bruceanol C, a new cytotoxic quassinoid from *Brucea antidysenterica*. *J Nat Prod* 1988; 51: 349-52.
194. Fukamiya N, Okano M, Tagahara K, *et al.* Antitumor agents, 90. Bruceantinoside C, a new cytotoxic quassinoid glycoside from *Brucea antidysenterica*. *J Nat Prod* 1987; 50: 1075-9.
195. Fulda S. Betulinic Acid for cancer treatment and prevention. *Int J Mol Sci* 2008; 9: 1096-107.
196. Fulda S, Jeremias I, Debatin KM. Cooperation of betulinic acid and TRAIL to induce apoptosis in tumor cells. *Oncogene* 2004; 23: 7611-20.
197. Furusawa E, Hirazumi A, Story S, Jensen J. Antitumour potential of a polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) on sarcoma 180 ascites tumour in mice. *Phytother Res* 2003; 17: 1158-64.
198. Gainford MC, Dranitsaris G, Ooi W, *et al.* Comparing the results of bisphosphonate use in clinical trials with actual practice: a case of apples and oranges? *Curr Oncol* 2006; 13: 187-90.
199. Galbraith SM, Chaplin DJ, Lee F, *et al.* Effects of combretastatin A4 phosphate on endothelial cell morphology in vitro and relationship to tumour vascular targeting activity in vivo. *Anticancer Res* 2001; 21: 93-102.
200. Gaukroger K, Hadfield JA, Hepworth LA, *et al.* Novel syntheses of cis and trans isomers of combretastatin A-4. *J Org Chem* 2001; 66: 8135-8.
201. Gaukroger K, Hadfield JA, Lawrence NJ, *et al.* Structural requirements for the interaction of combretastatins with tubulin: how important is the trimethoxy unit? *Org Biomol Chem* 2003; 1: 3033-7.
202. Geethangili M, Rao YK, Fang SH, Tzeng YM. Cytotoxic constituents from *Andrographis paniculata* induce cell cycle arrest in jurkat cells. *Phytother Res* 2008; 22: 1336-41.
203. Ghedira K, Goetz P. La prêle : *Equisetum arvense* L. (Equisetaceae). *Phytotherapie* 2010.
204. Goetz P. Les plantes immunostimulantes adjuvantes de la thérapeutique antitumorale. *Phytothérapie* 2004: 180-2.
205. Gol'dberg ED, Amosova EN, Zueva EP, *et al.* Effects of extracts from medicinal plants on the development of metastatic process. *Bull Exp Biol Med* 2004; 138: 288-94.
206. Gomes M.F. dOMC, Xavier J.G., Bonamin L.V. Comfrey (*Symphytum officinale* L.) and experimental hepatic carcinogenesis : a short-term carcinogenesis model study. *eCAM* 2007; 7: 197-202.
207. Gomez-Flores R, Verastegui-Rodriguez L, Quintanilla-Licea R, *et al.* Antitumor properties of *Gymnosperma glutinosum* leaf extracts. *Cancer Invest* 2009; 27: 149-55.

208. Gonzales GF, Valerio LG, Jr. Medicinal plants from Peru: a review of plants as potential agents against cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2006; 6: 429-44.
209. Gordaliza M. Natural products as leads to anticancer drugs. *Clinical and Translational Oncology* 2007: 767-76.
210. Goun E.A. PVM, Solodnikov S.U., Suhinina T.V., Kline M.A., Cunningham G., Nguyen C., Miles H. Anticancer and antithrombin activity of Russian plants. *Journal of Ethnopharmacology* 2002: 337-42.
211. Graham J.G. QML, Fabricant D.S., Farnsworth N.R. Plants used against cancer - an extension of the work of Jonathan Hartwell. *Journal of Ethnopharmacology* 2000: 347-77.
212. Griggs J, Brindle KM, Metcalfe JC, *et al.* Potent anti-metastatic activity of combretastatin-A4. *Int J Oncol* 2001; 19: 821-5.
213. Griggs J, Hesketh R, Smith GA, *et al.* Combretastatin-A4 disrupts neovascular development in non-neoplastic tissue. *Br J Cancer* 2001; 84: 832-5.
214. Griggs J, Metcalfe JC, Hesketh R. Targeting tumour vasculature: the development of combretastatin A4. *Lancet Oncol* 2001; 2: 82-7.
215. Gu H, Rao S, Zhao J, *et al.* Gambogic acid reduced bcl-2 expression via p53 in human breast MCF-7 cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1777-82.
216. Guan J, Zhu XK, Tachibana Y, *et al.* Antitumor agents. Part 186: Synthesis and biological evaluation of demethylcolchiceinamide analogues as cytotoxic DNA topoisomerase II inhibitors. *Bioorg Med Chem* 1998; 6: 2127-31.
217. Guan J, Zhu XK, Tachibana Y, *et al.* Antitumor agents. 185. Synthesis and biological evaluation of tridemethylthiocolchicine analogues as novel topoisomerase II inhibitors. *J Med Chem* 1998; 41: 1956-61.
218. Guérin C. Pierre Potier, 64 ans, pharmacien et chimiste, créateur de deux médicaments antitumoraux utilisés dans le monde entier, vient de recevoir la médaille d'or du CNRS. Un ascendant sur le cancer. *Libération*. Paris1998.
219. Guéritte F. Plantes, organismes marins, micro-organismes : Sources de médicaments anticancéreux. *618ème conférence de l'Université de tous les savoirs*2006: 5.
220. Guilbaud N. K-BL, Meyer-Losic F., Malivet V., Chacun C., Jan M., Tillequin F., Michel S., Koch M., Pfeiffer B., Atassi G., Hickman J., Pierré A. Marked antitumor activity of a new potent acronycine derivative in orthotopic models of human solid tumors. *Clin Cancer Res* 2001: 2573-80.
221. Gullett N.P. RAARM, Bayraktar S., Pezzuto J.M., Shin D.M., Khuri F.R., Aggarwal B.B., Surh Y-J, Kucuk O. Cancer prevention with natural compounds. *Semin Oncol* 2010; 37: 258-81.
222. Gupta D, Bleakley B, Gupta RK. Dragon's blood: botany, chemistry and therapeutic uses. *J Ethnopharmacol* 2008; 115: 361-80.
223. Gupta M, Mazumder UK, Kumar RS, *et al.* Antitumor activity and antioxidant status of *Caesalpinia bonducella* against Ehrlich ascites carcinoma in Swiss albino mice. *J Pharmacol Sci* 2004; 94: 177-84.
224. Gwaltney SL, 2nd, Imade HM, Barr KJ, *et al.* Novel sulfonate analogues of combretastatin A-4: potent antimitotic agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2001; 11: 871-4.
225. Hahn T, Akporiaye ET. Targeting transforming growth factor beta to enhance cancer immunotherapy. *Curr Oncol* 2006; 13: 141-3.
226. Haidara K, Zamir L, Shi QW, Batist G. The flavonoid Casticin has multiple mechanisms of tumor cytotoxicity action. *Cancer Lett* 2006; 242: 180-90.
227. Hall IH, Kasai R, Wu RY, *et al.* Antitumor agents LV: Effects of genkwadaphnin and yuanhuacine on nucleic acid synthesis of P-388 lymphocytic leukemia cells. *J Pharm Sci* 1982; 71: 1263-7.

228. Hall IH, Lee KH, Eigebaly SA. Antitumor agents XXIX: Effects of eupahyssopin on nucleic acid, protein, anaerobic, and aerobic metabolism of Ehrlich ascites tumor cells. *J Pharm Sci* 1978; 67: 1232-5.
229. Hall IH, Lee KH, Eigebaly SA. Antitumor agents XXVII: Effects of helenalin on anaerobic and aerobic metabolism of Ehrlich ascites cells. *J Pharm Sci* 1978; 67: 552-4.
230. Hall IH, Lee KH, Eigebaly SA, *et al.* Antitumor agents. XXXIV: Mechanism of action of bruceoside A and brusatol on nucleic acid metabolism of P-388 lymphocytic leukemia cells. *J Pharm Sci* 1979; 68: 883-7.
231. Hall IH, Lee KH, Imakura Y, Sims D. Antitumor agents LXIII: the effects of microlenin on nucleic acid and protein syntheses of Ehrlich ascites cells. *J Pharm Sci* 1983; 72: 1008-11.
232. Hall IH, Lee KH, Mar EC, *et al.* Antitumor agents. 21. A proposed mechanism for inhibition of cancer growth by tenulin and helenalin and related cyclopentenones. *J Med Chem* 1977; 20: 333-7.
233. Hall IH, Lee KH, Okano M, *et al.* Antitumor agents XLII: Comparison of antileukemic activity of helenalin, brusatol, and bruceantin and their esters on different strains of P-388 lymphocytic leukemic cells. *J Pharm Sci* 1981; 70: 1147-50.
234. Hall IH, Lee KH, Starnes CO, *et al.* Antitumor agents XXX: Evaluation of alpha-methylene-gamma-lactone-containing agents for inhibition of tumor growth, respiration, and nucleic acid synthesis. *J Pharm Sci* 1978; 67: 1235-9.
235. Hall IH, Lee KH, Williams WL, Jr., *et al.* Antitumor agents XLI: Effects of eupaformosanin on nucleic acid, protein, and anaerobic and aerobic glycolytic metabolism of Ehrlich ascites cells. *J Pharm Sci* 1980; 69: 294-7.
236. Hall IH, Liou YF, Lee KH. Antitumor agents LII: The effects of molephantinin on nucleic acid and protein synthesis of Ehrlich ascites cells. *J Pharm Sci* 1982; 71: 687-90.
237. Hall IH, Liou YF, Lee KH, *et al.* Antitumor agents LIX: effects of quassinoids on protein synthesis of a number of murine tumors and normal cells. *J Pharm Sci* 1983; 72: 626-30.
238. Hall IH, Liou YF, Lee KH, *et al.* Antitumor agents XLVII: The effects of bisbrusatolyl malonate on P-388 lymphocytic leukemia cell metabolism. *J Pharm Sci* 1982; 71: 257-62.
239. Hall IH, Liou YF, Okano M, Lee KH. Antitumor agents XLVI: In vitro effects of esters of brusatol, bisbrusatol, and related compounds on nucleic acid and protein synthesis of P-388 lymphocytic leukemia cells. *J Pharm Sci* 1982; 71: 345-8.
240. Hall IH, Tagahara K, Lee KH. Antitumor agents LIII: The effects of daphnoretin on nucleic acid and protein synthesis of Ehrlich ascites tumor cells. *J Pharm Sci* 1982; 71: 741-4.
241. Hall IH, Williams WL, Jr., Chaney SG, *et al.* Antitumor agents 68: effects of a series of helenalin derivatives on P-388 lymphocytic leukemia nucleic acid and protein synthesis. *J Pharm Sci* 1985; 74: 250-4.
242. Han QB, Wang YL, Yang L, *et al.* Cytotoxic polyprenylated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2006; 54: 265-7.
243. Han S, Hamel E, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents. Part 215: antitubulin effects of cytotoxic B-ring modified allocolchicinoids. *Bioorg Med Chem Lett* 2002; 12: 2851-3.
244. Han S, Xiao Z, Bastow KF, Lee KH. Antitumor agents. Part 230: C4'-esters of GL-331 as cytotoxic agents and DNA topoisomerase II inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 2979-82.
245. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
246. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74.

247. Harlay A. [Antineoplastic agents]. *Infirm Fr* 1976; 9-12.
248. Hartwell JL. Plants Used against Cancer - Survey. *Lloyd* 1971; 34: 103-60.
249. Hartwell JL. Plants Used against Cancer - Survey. *Lloyd* 1971; 34: 386-425.
250. Hartwell JL. Types of Anticancer Agents Isolated from Plants. *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 1031-67.
251. Haruna M, Rice G, Lee KH. Antitumor agents, 71. Nudaphantin, a new cytotoxic germacranolide, and elephantopin from *Elephantopus nudatus*. *J Nat Prod* 1985; 48: 93-6.
252. Harvey AL, Cree IA. High-throughput screening of natural products for cancer therapy. *Planta Med* 2010; 76: 1080-6.
253. Havemann K. Combination chemotherapy of small-cell bronchogenic carcinoma with etoposide (VP-16), ifosfamide and vindesine (VPIV), and with adriamycin, cisplatin and vincristine (APO). *Cancer Treat Rev* 1982; 9 Suppl: 95-100.
254. Hayashi K, Chang FR, Nakanishi Y, *et al.* Antitumor agents. 233. Lantalucratins A-F, new cytotoxic naphthoquinones from *Lantana involucrata*. *J Nat Prod* 2004; 67: 990-3.
255. Hayashi K, Nakanishi Y, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents. Part 212. Bucidasins A-C, three new cytotoxic clerodane diterpenes from *Bucida buceras*. *Bioorg Med Chem Lett* 2002; 12: 345-8.
256. Hayashi K, Nakanishi Y, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents. 221.1 buceracidins A and B, two new flavanones from *Bucida buceras*. *J Nat Prod* 2003; 66: 125-7.
257. Hayashi T, Nakano T, Kozuka M, *et al.* Antitumor agents. 190. Absolute stereochemistry of the cytotoxic germacranolides, tomenphantins A and B, from *Elephantopus tomentosus*. *J Nat Prod* 1999; 62: 302-4.
258. Hayashi T, Smith FT, Lee KH. Antitumor agents. 89. Psychorubrin, a new cytotoxic naphthoquinone from *Psychotria rubra* and its structure-activity relationships. *J Med Chem* 1987; 30: 2005-8.
259. Hayes JD, McMahon M. Molecular basis for the contribution of the antioxidant responsive element to cancer chemoprevention. *Cancer Lett* 2001; 174: 103-13.
260. Heber D. Multitargeted therapy of cancer by ellagitannins. *Cancer Lett* 2008; 269: 262-8.
261. Heinrich M, Barnes J., Gibbons S., Williamson E.M. Anticancer natural products. In: Livingstone C, ed. *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy* 2004: 129-42.
262. Hensley ML, Kravetz S, Jia X, *et al.* Eribulin mesylate (halichondrin B analog E7389) in platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian cancer: a 2-cohort, phase 2 study. *Cancer* 2012; 118: 2403-10.
263. Heo JY, Kim HJ, Kim SM, *et al.* Embelin suppresses STAT3 signaling, proliferation, and survival of multiple myeloma via the protein tyrosine phosphatase PTEN. *Cancer Lett* 2011; 308: 71-80.
264. Hickford SJ, Blunt JW, Munro MH. Antitumour polyether macrolides: four new halichondrins from the New Zealand deep-water marine sponge *Lissodendoryx* sp. *Bioorg Med Chem* 2009; 17: 2199-203.
265. Himes RH, Kersey RN, Heller-Bettinger I, Samson FE. Action of the vinca alkaloids vincristine, vinblastine, and desacetyl vinblastine amide on microtubules in vitro. *Cancer Res* 1976; 36: 3798-802.
266. Hirazumi A, Furusawa E. An immunomodulatory polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (noni) with antitumour activity. *Phytother Res* 1999; 13: 380-7.
267. Hong YB, Kang HJ, Kim HJ, *et al.* Inhibition of cell proliferation by a resveratrol analog in human pancreatic and breast cancer cells. *Exp Mol Med* 2009; 41: 151-60.
268. Hori K, Saito S, Sato Y, Kubota K. Stoppage of blood flow in 3-methylcholanthrene-induced autochthonous primary tumor due to a novel

- combretastatin A-4 derivative, AC7700, and its antitumor effect. *Med Sci Monit* 2001; 7: 26-33.
269. Hossain DM, Bhattacharyya S, Das T, Sa G. Curcumin: the multi-targeted therapy for cancer regression. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4: 335-55.
270. Hu CQ, Chang JJ, Lee KH. Antitumor agents, 115. Seselidiol, a new cytotoxic polyacetylene from *Seseli mairei*. *J Nat Prod* 1990; 53: 932-5.
271. Hu H, Wang ZQ, Liu SY, *et al.* Antitumor agents, 123. Synthesis and human DNA topoisomerase II inhibitory activity of 2'-chloro derivatives of etoposide and 4 beta-(arylamino)-4'-O-demethylpodophyllotoxins. *J Med Chem* 1992; 35: 866-71.
272. Hu K, Dong A, Yao X, *et al.* Antineoplastic agents; I. Three spirostanol glycosides from rhizomes of *Dioscorea collettii* var. *hypoglauca*. *Planta Med* 1996; 62: 573-5.
273. Hu K, Dong A, Yao X, *et al.* Antineoplastic agents. II. Four furostanol glycosides from rhizomes of *Dioscorea collettii* var. *hypoglauca*. *Planta Med* 1997; 63: 161-5.
274. Hu K, Kobayashi H, Dong A, *et al.* Antineoplastic agents. III: Steroidal glycosides from *Solanum nigrum*. *Planta Med* 1999; 65: 35-8.
275. Hu R, Zhu K, Li Y, *et al.* Embelin induces apoptosis through down-regulation of XIAP in human leukemia cells. *Med Oncol* 2011; 28: 1584-8.
276. Huang Q, Lu G, Sben HM, *et al.* Anti-cancer properties of anthraquinones from rhubarb. *Med Res Rev* 2007; 27: 609-30.
277. Huang XH, Xiong PC, Xiong CM, *et al.* In vitro and in vivo antitumor activity of *Macrothelypteris torresiana* and its acute/subacute oral toxicity. *Phytomedicine* 2010; 17: 930-4.
278. Huet M. Ail et Cancer / Curcuma et curcumine. 2010.
279. Hung HY, Ohkoshi E, Goto M, *et al.* Antitumor agents, 293. Nontoxic dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB) analogues chemosensitize multidrug-resistant cancer cells to clinical anticancer drugs. *J Med Chem* 2012; 55: 5413-24.
280. Ichikawa M, Yoshida J, Ide N, *et al.* Tetrahydro-beta-carboline derivatives in aged garlic extract show antioxidant properties. *J Nutr* 2006; 136: 726S-31S.
281. Imakura Y, Lee KH, Sims D, Hall IH. Antitumor agents XXVIII: Structural elucidation of the novel antitumor sesquiterpene lactone, microlenin, from *Helenium microcephalum*. *J Pharm Sci* 1978; 67: 1228-32.
282. Imakura Y, Lee KH, Sims D, *et al.* Antitumor agents XXXVI: Structural elucidation of sesquiterpene lactones microhelenins-A, B, and C, microlenin acetate, and plenolin from *Helenium microcephalum*. *J Pharm Sci* 1980; 69: 1044-9.
283. Imbert TF. Discovery of podophyllotoxins. *Biochimie* 1998; 80: 207-22.
284. Inada A, Nishino H, Kuchide M, *et al.* Cancer chemopreventive activity of odorine and odorinol from *Aglaia odorata*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2001; 24: 1282-5.
285. Ingrassia L, Lefranc F, Dewelle J, *et al.* Structure-activity relationship analysis of novel derivatives of narciclasine (an Amaryllidaceae isocarboxystyryl derivative) as potential anticancer agents. *J Med Chem* 2009; 52: 1100-14.
286. INSERM. La recherche sur le cancer à l'Inserm. *supplément à Inserm Actualités* 2003: 15.
287. Ishida J, Ohtsu H, Tachibana Y, *et al.* Antitumor agents. Part 214: synthesis and evaluation of curcumin analogues as cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem* 2002; 10: 3481-7.
288. Ishida J, Wang HK, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents 201. Cytotoxicity of harmine and beta-carboline analogs. *Bioorg Med Chem Lett* 1999; 9: 3319-24.
289. Issell BF, Crooke ST. Etoposide (VP-16-213). *Cancer Treat Rev* 1979; 6: 107-24.
290. Issell BF, Tihon C, Curry ME. Etoposide (VP16-213) and teniposide (VM26) comparative in vitro activities in human tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 7: 113-5.

291. Ito C, Itoigawa M, Kojima N, *et al.* Chemical constituents of *Millettia taiwaniana*: structure elucidation of five new isoflavonoids and their cancer chemopreventive activity. *J Nat Prod* 2004; 67: 1125-30.
292. Ito C, Murata T, Itoigawa M, *et al.* Induction of apoptosis by isoflavonoids from the leaves of *Millettia taiwaniana* in human leukemia HL-60 cells. *Planta Med* 2006; 72: 424-9.
293. Itoigawa M, Kashiwada Y, Ito C, *et al.* Antitumor agents. 203. Carbazole alkaloid murrayaquinone A and related synthetic carbazolequinones as cytotoxic agents. *J Nat Prod* 2000; 63: 893-7.
294. Itri LM, Gralla RJ. A review of etoposide in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Treat Rev* 1982; 9 Suppl: 115-8.
295. Jabit ML, Khalid R, Abas F, *et al.* Cytotoxic xanthonones from *Garcinia penangiana* Pierre. *Z Naturforsch C* 2007; 62: 786-92.
296. Jackson KL, Henderson JA, Phillips AJ. The halichondrins and E7389. *Chem Rev* 2009; 109: 3044-79.
297. Jackson T, Chougule MB, Ichite N, *et al.* Antitumor activity of noscapine in human non-small cell lung cancer xenograft model. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 63: 117-26.
298. Jagetia G.C. VP, Baliga M.S. *Aegle marmelos* (L.) Correa inhibits the proliferation of transplanted Ehrlich ascites carcinoma in mice. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 58-64.
299. Jahaniani F, Ebrahimi SA, Rahbar-Roshandel N, Mahmoudian M. Xanthomicrol is the main cytotoxic component of *Dracocephalum kotschyii* and a potential anti-cancer agent. *Phytochemistry* 2005; 66: 1581-92.
300. Jardine I, Strife RJ, Kozlowski J. Synthesis, 470-MHz ¹H NMR spectra, and activity of delactonized derivatives of the anticancer drug etoposide. *J Med Chem* 1982; 25: 1077-81.
301. Jeremias I, Steiner HH, Benner A, *et al.* Cell death induction by betulinic acid, ceramide and TRAIL in primary glioblastoma multiforme cells. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 721-9.
302. Jiang J, Hu C. Evodiamine: a novel anti-cancer alkaloid from *Evodia rutaecarpa*. *Molecules* 2009; 14: 1852-9.
303. Joensuu H. Systemic chemotherapy for cancer: from weapon to treatment. *Lancet Oncol* 2008; 9: 304-.
304. Johnson JJ, Bailey HH, Mukhtar H. Green tea polyphenols for prostate cancer chemoprevention: a translational perspective. *Phytomedicine* 2010; 17: 3-13.
305. Johnson MG, Kiyokawa H, Tani S, *et al.* Antitumor agents--CLXVII. Synthesis and structure-activity correlations of the cytotoxic anthraquinone 1,4-bis-(2,3-epoxypropylamino)-9,10-anthracenedione, and of related compounds. *Bioorg Med Chem* 1997; 5: 1469-79.
306. Joy AA, Mackey JR. Adjuvant trastuzumab: progress, controversies, and the steps ahead. *Curr Oncol* 2006; 13: 8-13.
307. Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1105-27.
308. Juncker T, Cerella C, Teiten MH, *et al.* UNBS1450, a steroid cardiac glycoside inducing apoptotic cell death in human leukemia cells. *Biochem Pharmacol* 2011; 81: 13-23.
309. Juncker T, Schumacher M, Dicato M, Diederich M. UNBS1450 from *Calotropis procera* as a regulator of signaling pathways involved in proliferation and cell death. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 1-10.
310. Jurenka J. Therapeutic applications of Pomegranate (*Punica granatum* L.) : a review. *Alternative medicine review* 2008; 13: 128-44.

311. Kang KS, Yokozawa T, Yamabe N, *et al.* ESR study on the structure and hydroxyl radical-scavenging activity relationships of ginsenosides isolated from *Panax ginseng* C A Meyer. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 917-21.
312. Kang YJ, Park KK, Chung WY, *et al.* Xanthorrhizol, a natural sesquiterpenoid, induces apoptosis and growth arrest in HCT116 human colon cancer cells. *J Pharmacol Sci* 2009; 111: 276-84.
313. Kasai R, Shingu T, Wu RY, *et al.* Antitumor agents 57. The isolation and structural elucidation of microhelenin-E, a new antileukemic nor-pseudoguaianolide, and microhelenin-F from *Helenium microcephalum*. *J Nat Prod* 1982; 45: 317-20.
314. Kashiwada Y, Fujioka T, Mihashi K, *et al.* Antitumor agents. 180. Chemical Studies and cytotoxic evaluation of cumingianosides and cumindysoside A, antileukemic triterpene glucosides with a 14,18-cycloapotirucallane skeleton. *J Nat Prod* 1997; 60: 1105-14.
315. Kashiwada Y, Fujioka T, Mihashi K, *et al.* Antitumor agents, 157. Absolute structures of cumingianosides A-F, antileukemic triterpene glucosides, and structures of the hydrolysates of cumingianoside A. *J Nat Prod* 1995; 58: 495-503.
316. Kashiwada Y, Nonaka G, Nishioka I, *et al.* Antitumor agents, 129. Tannins and related compounds as selective cytotoxic agents. *J Nat Prod* 1992; 55: 1033-43.
317. Kashiwada Y, Zhang DC, Chen YP, *et al.* Antitumor agents, 145. Cytotoxic asprellic acids A and C and asprellic acid B. new p-coumaroyl triterpenes, from *Ilex asprella*. *J Nat Prod* 1993; 56: 2077-82.
318. Katiyar SK, Agarwal R, Mukhtar H. Inhibition of tumor promotion in SENCAR mouse skin by ethanol extract of *Zingiber officinale* rhizome. *Cancer Res* 1996; 56: 1023-30.
319. Kawamori T, Tanaka T, Ohnishi M, *et al.* Chemoprevention of azoxymethane-induced colon carcinogenesis by dietary feeding of S-methyl methane thiosulfonate in male F344 rats. *Cancer Res* 1995; 55: 4053-8.
320. Kekre N, Griffin C, McNulty J, Pandey S. Pancreatistatin causes early activation of caspase-3 and the flipping of phosphatidyl serine followed by rapid apoptosis specifically in human lymphoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 29-38.
321. Khan N, Adhami VM, Mukhtar H. Review: green tea polyphenols in chemoprevention of prostate cancer: preclinical and clinical studies. *Nutr Cancer* 2009; 61: 836-41.
322. Khan N, Adhami VM, Mukhtar H. Apoptosis by dietary agents for prevention and treatment of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: R39-52.
323. Khan N, Mukhtar H. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols. *Cancer Lett* 2008; 269: 269-80.
324. Kibayashi C. Development of new synthetic methods and its application to total synthesis of nitrogen-containing bioactive natural products. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2005; 53: 1375-86.
325. Kiesslich T, Berr F, Alinger B, *et al.* Current status of therapeutic targeting of developmental signalling pathways in oncology. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 2184-220.
326. Kilminster K.N. SM, Webb B. Alkaloids and terpenoids of *Bleekeria vitiensis*. *Phytochemistry* 1972; 11: 389-92.
327. Kinghorn AD. Biologically active compounds from plants with reputed medicinal and sweetening properties. *J Nat Prod* 1987; 50: 1009-24.
328. Kinghorn AD. Plant secondary metabolites as potential anticancer agents and cancer chemopreventives. *Molecules* 2000; 5: 285-8.
329. Kingston DG. A natural love of natural products. *J Org Chem* 2008; 73: 3975-84.
330. Kingston DG. Tubulin-interactive natural products as anticancer agents. *J Nat Prod* 2009; 72: 507-15.

331. Kintzios SE. Terrestrial plant-derived anticancer agents and plant species used in anticancer research. *Crit Rev Plant Sci* 2006; 25: 79-113.
332. Kirana C, Jones GP, Record IR, McIntosh GH. Anticancer properties of panduratin A isolated from *Boesenbergia pandurata* (Zingiberaceae). *J Nat Med* 2007; 61: 131-7.
333. Kiss A, Kowalski J, Melzig MF. Induction of neutral endopeptidase activity in PC-3 cells by an aqueous extract of *Epilobium angustifolium* L. and oenothain B. *Phytomedicine* 2006; 13: 284-9.
334. Kitagawa RR, Raddi MSG, dos Santos LC, Vilegas W. A new cytotoxic naphthoquinone from *Paepalanthus latipes*. *Chem Pharm Bull* 2004; 52: 1487-8.
335. Kitanaka S, Yasuda I, Kashiwada Y, Hu CQ. Antitumor agents, 162. Cell-based assays for identifying novel DNA topoisomerase inhibitors: studies on the constituents of *Fatsia japonica*. *J Nat Prod* 1995; 58: 1647-54.
336. Klastersky J, Nicaise C, Longeval E, Stryckmans P. Cisplatin, adriamycin, and etoposide (CAV) for remission induction of small-cell bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 652-8.
337. Knoblen JE, Scott GR, Tonelli RJ. An overview of the FDA publication Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 2696-700.
338. Kobayakawa J, Sato-Nishimori F, Moriyasu M, Matsukawa Y. G2-M arrest and antimitotic activity mediated by casticin, a flavonoid isolated from *Vitex rotundifolia* Linne fil.). *Cancer Lett* 2004; 208: 59-64.
339. Kobayashi J, Yoshinaga M, Yoshida N, et al. Cephalocyclidin A, a novel pentacyclic alkaloid from *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana*. *J Org Chem* 2002; 67: 2283-6.
340. Kommera H, Kaluderovic GN, Kalbitz J, Paschke R. Synthesis and Anticancer Activity of Novel Betulinic acid and Betulin Derivatives. *Arch Pharm* 2010; 343: 449-57.
341. Konoshima T, Lee KH. Antitumor agents, 85. Cicutoxin, an antileukemic principle from *Cicuta maculata*, and the cytotoxicity of the related derivatives. *J Nat Prod* 1986; 49: 1117-21.
342. Konoshima T, Lee KH. Antitumor agents, 82. Cytotoxic sapogenols from *Aesculus hippocastanum*. *J Nat Prod* 1986; 49: 650-6.
343. Kornienko A, Evidente A. Chemistry, biology, and medicinal potential of narciclasine and its congeners. *Chem Rev* 2008; 108: 1982-2014.
344. Kouadio K, Chenieux JC, Rideau M, Viel C. Antitumor alkaloids in callus cultures of *Ochrosia elliptica*. *J Nat Prod* 1984; 47: 872-4.
345. Kozaka T, Nakagawa-Goto K, Shi Q, et al. Antitumor agents 273. Design and synthesis of N-alkyl-thiocolchicinoids as potential antitumor agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20: 4091-4.
346. Kreutzberger A, Kreutzberger E. [Antineoplastic agents, 14: Cyclohexyl derivatives of 5-(aminomethyl)-barbituric acid]. *Arch Pharm (Weinheim)* 1983; 316: 6-9.
347. Kumar RA, Sridevi K, Kumar NV, et al. Anticancer and immunostimulatory compounds from *Andrographis paniculata*. *J Ethnopharmacol* 2004; 92: 291-5.
348. Kundu JK, Surh YJ. Molecular basis of chemoprevention by resveratrol: NF-kappaB and AP-1 as potential targets. *Mutat Res* 2004; 555: 65-80.
349. Kundu JK, Surh YJ. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives. *Cancer Lett* 2008; 269: 243-61.
350. Kuo YH, Chen CH, Kuo LM, et al. Antitumor agents, 112. Emarginatine B, a novel potent cytotoxic sesquiterpene pyridine alkaloid from *Maytenus emarginata*. *J Nat Prod* 1990; 53: 422-8.

351. Kupchan SM, Hemingway RJ, Karim A, Werner D. Tumor inhibitors. XLVII. Vernodalinal and vernomygdin, two new cytotoxic sesquiterpene lactones from *Vernonia amygdalina* Del. *J Org Chem* 1969; 34: 3908-11.
352. Kupchan SM, Hemingway RJ, Werner D, Karim A. Tumor inhibitors. XLVI. Vernolepin, a novel sesquiterpene dilactone tumor inhibitor from *Vernonia hymenolepis* A. Rich. *J Org Chem* 1969; 34: 3903-7.
353. Kupchan SM, Yang TH, Vasilikiotis GS, *et al.* Tumor inhibitors. XLII. Thalidasine, a novel bisbenzylisoquinoline alkaloid tumor inhibitor from *Thalictrum dasycarpum*. *J Org Chem* 1969; 34: 3884-8.
354. Lahey F.N. TWC. I. The isolation of the alkaloids. *Alkaloids of the Australian Rutaceae : Acronychia baueri* 1949.
355. Lai W, Huang L, Ho P, *et al.* Betulinic acid derivatives that target gp120 and inhibit multiple genetic subtypes of human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 128-36.
356. Lamchouri F, Settaf A, Cherrah Y, *et al.* Experimental toxicity of *Peganum harmala* seeds. *Ann Pharm Fr* 2002; 60: 123-9.
357. Lamchouri F, Settaf A, Cherrah Y, *et al.* In vitro cell-toxicity of *Peganum harmala* alkaloids on cancerous cell-lines. *Fitoterapia* 2000; 71: 50-4.
358. Lansky E.P. PHM, Pawlus A.D., Newman R.A. *Ficus* spp. (fig) : Ethnobotany and potential as anticancer and anti-inflammatory agents. *Journal of Ethnopharmacology* 2008: 195-213.
359. Latha PG, Panikkar KR. Cytotoxic and antitumor principles from *Ixora coccinea* flowers. *Cancer Lett* 1998; 130: 197-202.
360. Lawrence NJ, Rennison D, Woo M, *et al.* Antimitotic and cell growth inhibitory properties of combretastatin A-4-like ethers. *Bioorg Med Chem Lett* 2001; 11: 51-4.
361. Le Roux M. Genèse des textes de Pierre Potier, chimiste des substances naturelles. *Genesis* 2003; 20: 91-127.
362. Lee KH. Antitumor agents. V. Effect of epoxidation on cytotoxicity of helenalin-related derivatives. *J Pharm Sci* 1973; 62: 1028-9.
363. Lee KH. Novel antitumor agents from higher plants. *Med Res Rev* 1999; 19: 569-96.
364. Lee KH. Current developments in the discovery and design of new drug candidates from plant natural product leads. *J Nat Prod* 2004; 67: 273-83.
365. Lee KH, Anuforo DC, Huang ES, Piantadosi C. Antitumor agents. I. Augustibalin, a new cytotoxic sesquiterpene lactone from *Balduina angustifolia* (Pursh.) Robins. *J Pharm Sci* 1972; 61: 626-8.
366. Lee KH, Cowherd CM, Wolo MT. Antitumor agents. XV: Deoxyelephantopin, an antitumor principle from *Elephantopus carolinianus* Willd. *J Pharm Sci* 1975; 64: 1572-3.
367. Lee KH, Furukawa H. Antitumor agents. 3. Synthesis and cytotoxic activity of helenalin amine adducts and related derivatives. *J Med Chem* 1972; 15: 609-11.
368. Lee KH, Haruna M, Huang HC, *et al.* Antitumor agents XXIII: Helenalin, and antitumor principle from *Anaphalis morrisonicola* HAY. *J Pharm Sci* 1977; 66: 1194-5.
369. Lee KH, Hayashi N, Okano M, *et al.* Antitumor agents, 65. Brusatol and cleomiscosin-A, antileukemic principles from *Brucea javanica*. *J Nat Prod* 1984; 47: 550-1.
370. Lee KH, Huang HC, Huang ES, Furukawa H. Antitumor agents. II. Eupatolide, a new cytotoxic principle from *Eupatorium formosanum* HAY. *J Pharm Sci* 1972; 61: 629-31.
371. Lee KH, Ibuka T, Furukawa H, *et al.* Antitumor agents XXXVIII: Isolation and structural elucidation of novel germacranolides and triterpenes from *Elephantopus mollis*. *J Pharm Sci* 1980; 69: 1050-6.

372. Lee KH, Ibuka T, Kim SH, *et al.* Antitumor agents. 16. Steroidal alpha-methylene-gamma-lactones. *J Med Chem* 1975; 18: 812-7.
373. Lee KH, Ibuka T, Mar EC, Hall IH. Antitumor agents. 31. Helenalin sym-dimethylethylenediamine reaction products and related derivatives. *J Med Chem* 1978; 21: 698-701.
374. Lee KH, Ibuka T, Sims D, *et al.* Antitumor agents. 44. Bis(helenaliny) esters and related derivatives as novel potent antileukemic agents. *J Med Chem* 1981; 24: 924-7.
375. Lee KH, Imakura Y, Sims D. Antitumor agents XVII; Structure and stereochemistry of microhelenin-A, a new antitumor sesquiterpene lactone from *Helenium microcephalum*. *J Pharm Sci* 1976; 65: 1410-2.
376. Lee KH, Kim SH, Furukawa H, Piantadosi C. Antitumor agents. 11. Synthesis and cytotoxic activity of epoxides of helenalin related derivatives. *J Med Chem* 1975; 18: 59-63.
377. Lee KH, Kim SH, Piantadosi C, *et al.* Antitumor agents. 8. Synthesis and cytotoxic activity of O,O'-bis(acrylyl)-alpha,omega-alkanediols. *J Pharm Sci* 1974; 63: 1162-3.
378. Lee KH, Mar EC, Okamoto M, Hall IH. Antitumor agents 32. Synthesis and antitumor activity of cyclopentenone derivatives related to helenalin. *J Med Chem* 1978; 21: 819-22.
379. Lee KH, Meck R, Piantadosi C, Huang ES. Antitumor agents. 4. Cytotoxicity and in vitro activity of helenalin esters and related derivatives. *J Med Chem* 1973; 16: 299-301.
380. Lee KH, Okano M, Hall IH, *et al.* Antitumor agents XLV: Bisbrusatolyl and brusatolyl esters and related compounds as novel potent antileukemic agents. *J Pharm Sci* 1982; 71: 338-45.
381. Lee KH, Rice GK, Hall IH, Amarnath V. Antitumor agents. 86. Synthesis and cytotoxicity of alpha-methylene-gamma-lactone-bearing purines. *J Med Chem* 1987; 30: 586-8.
382. Lee KH, Tagahara K, Suzuki H, *et al.* Antitumor agents. 49 triclin, kaempferol-3-O-beta-D-glucopyranoside and (+)-nortrachelogenin, antileukemic principles from *Wikstroemia indica*. *J Nat Prod* 1981; 44: 530-5.
383. Lee KH, Wu YS, Hall IH. Antitumor agents. 25. Synthesis and antitumor activity of uracil and thymine alpha-methylene-gamma-lactones and related derivatives. *J Med Chem* 1977; 20: 911-4.
384. Lee SK, Cui B, Mehta RR, *et al.* Cytostatic mechanism and antitumor potential of novel 1H-cyclopenta[b]benzofuran lignans isolated from *Aglaia elliptica*. *Chem Biol Interact* 1998; 115: 215-28.
385. Lefranc F, Sauvage S, Van Goietsenoven G, *et al.* Narciclasine, a plant growth modulator, activates Rho and stress fibers in glioblastoma cells. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 1739-50.
386. Levy RK, Hall IH, Lee KH. Antitumor agents LXII: synthesis and biological evaluation of podophyllotoxin esters and related derivatives. *J Pharm Sci* 1983; 72: 1158-61.
387. Li J, Li Q, Feng T, *et al.* Antitumor activity of crude polysaccharides isolated from *Solanum nigrum* Linne on U14 cervical carcinoma bearing mice. *Phytother Res* 2007; 21: 832-40.
388. Li L, Wang HK, Chang JJ, *et al.* Antitumor agents, 138. Rotenoids and isoflavones as cytotoxic constituents from *Amorpha fruticosa*. *J Nat Prod* 1993; 56: 690-8.
389. Li L, Wang HK, Kuo SC, *et al.* Antitumor agents. 150. 2',3',4',5',5,6,7-substituted 2-phenyl-4-quinolones and related compounds: their synthesis, cytotoxicity, and inhibition of tubulin polymerization. *J Med Chem* 1994; 37: 1126-35.

390. Li L, Wang HK, Kuo SC, *et al.* Antitumor agents. 155. Synthesis and biological evaluation of 3',6,7-substituted 2-phenyl-4-quinolones as antimicrotubule agents. *J Med Chem* 1994; 37: 3400-7.
391. Li Y, Kobayashi H, Hashimoto Y, *et al.* Interaction of marine toxin dolastatin 10 with porcine brain tubulin: competitive inhibition of rhizoxin and phomopsin A binding. *Chem Biol Interact* 1994; 93: 175-83.
392. Li Y, Liang F, Jiang W, *et al.* DH334, a beta-carboline anti-cancer drug, inhibits the CDK activity of budding yeast. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 1193-9.
393. Lim H, Kim MK, Lim Y, *et al.* Inhibition of cell-cycle progression in HeLa cells by HY52, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor isolated from *Bauhinia forficata*. *Cancer Lett* 2006; 233: 89-97.
394. Lim YH, Leem MJ, Shin DH, *et al.* Cytotoxic constituents from the roots of *Anthriscus sylvestris*. *Arch Pharm Res* 1999; 22: 208-12.
395. Lin L, Shi Q, Nyarko AK, *et al.* Antitumor agents. 250. Design and synthesis of new curcumin analogues as potential anti-prostate cancer agents. *J Med Chem* 2006; 49: 3963-72.
396. Lin L, Shi Q, Su CY, *et al.* Antitumor agents 247. New 4-ethoxycarbonylethyl curcumin analogs as potential antiandrogenic agents. *Bioorg Med Chem* 2006; 14: 2527-34.
397. Lin LZ, Hu SF, Chai HB, *et al.* Lycorine alkaloids from *Hymenocallis littoralis*. *Phytochemistry* 1995; 40: 1295-8.
398. Lin TS, Fischer PH, Shiao GT, Prusoff WH. Antineoplastic agents. 1. Synthesis and antineoplastic activities of chloroethyl- and methylnitrosourea analogues of thymidine. *J Med Chem* 1978; 21: 130-3.
399. Lin YM, Juichi M, Wu RY, Lee KH. Antitumor Agents LXIX. Alkaloids of *Ochrosia acuminata* 1. *Planta Med* 1985; 51: 545-6.
400. Lin YM, Juichi M, Wu RY, Lee KH. Antitumor agents. LXIX. Alkaloids of *Ochrosia acuminata*. *Planta Med* 1985: 545-6.
401. Liou YF, Hall IH, Lee KH. Antitumor agents LVI: the protein synthesis inhibition by genkwadaphnin and yuanhuacine of P-388 lymphocytic leukemia cells. *J Pharm Sci* 1982; 71: 1340-4.
402. Liou YF, Hall IH, Lee KH. Antitumor agents LIV: The effects of daphnoretin on in vitro protein synthesis of Ehrlich ascites carcinoma cells and other tissues. *J Pharm Sci* 1982; 71: 745-9.
403. Liou YF, Hall IH, Okano M, *et al.* Antitumor agents XLVIII: Structure-activity relationships of quassinoids as in vitro protein synthesis inhibitors of P-388 lymphocytic leukemia tumor cell metabolism. *J Pharm Sci* 1982; 71: 430-5.
404. Liska KJ. Preparation and antitumor properties of analogs of acronycine. *J Med Chem* 1972; 15: 1177-9.
405. Liu HB, Zhang CR, Dong SH, *et al.* Limonoids and triterpenoids from the seeds of *Melia azedarach*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2011; 59: 1003-7.
406. Liu Q, Shu X, Wang L, *et al.* Albaconol, a plant-derived small molecule, inhibits macrophage function by suppressing NF-kappaB activation and enhancing SOCS1 expression. *Cell Mol Immunol* 2008; 5: 271-8.
407. Liu WK, Ho JC, Cheung FW, *et al.* Apoptotic activity of betulinic acid derivatives on murine melanoma B16 cell line. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 71-8.
408. Lobert S, Ingram JW, Hill BT, Correia JJ. A comparison of thermodynamic parameters for vinorelbine- and vinflunine-induced tubulin self-association by sedimentation velocity. *Mol Pharmacol* 1998; 53: 908-15.
409. Loeffler LJ, Sajadi Z, Hall IH. Antineoplastic agents. 2. Structure-activity studies on N-protected vinyl, 1,2-dibromoethyl, and cyanomethyl esters of several amino acids. *J Med Chem* 1977; 20: 1584-8.

410. Loeffler LJ, Sajadi Z, Hall IH. Antineoplastic agents. 1. N-Protected vinyl, 1,2-dihaloethyl, and cyanomethyl esters of phenylalanine. *J Med Chem* 1977; 20: 1578-84.
411. Longeval E, Klastersky J. Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. A study by the EORTC lung cancer working party (Belgium). *Cancer* 1982; 50: 2751-6.
412. Lopes MI, Saffi J, Echeverrigaray S, *et al.* Mutagenic and antioxidant activities of *Croton lechleri* sap in biological systems. *J Ethnopharmacol* 2004; 95: 437-45.
413. Lorence A. NCL. Camptothecin, over four decades of surprising findings. *Phytochemistry* 2004: 2735-49.
414. Lozoya X. La recherche des simples. *Pour la science* 1997: 34-9.
415. Lumonadio L, Atassi G, Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R. Antitumor activity of quassinoids from *Hannoa klaineana*. *J Ethnopharmacol* 1991; 31: 59-65.
416. Ma WW, Adjei AA. Novel agents on the horizon for cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 111-37.
417. Ma X, Lee IS, Chai HB, *et al.* Cytotoxic clerodane diterpenes from *Polyalthia barnesii*. *Phytochemistry* 1994; 37: 1659-62.
418. Madhuri S, Pandey G. Some anticancer medicinal plants of foreign origin. *Curr Sci India* 2009; 96: 779-83.
419. Mahendran S, Thippeswamy BS, Veerapur VP, Badami S. Anticonvulsant activity of embelin isolated from *Embelia ribes*. *Phytomedicine* 2011; 18: 186-8.
420. Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V, Skinner S, *et al.* Combretastatin A4 prodrug study of effect on the growth and the microvasculature of colorectal liver metastases in a murine model. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1052-60.
421. Malvy C, Bertrand JR. Differential reactivity of 9-NH₂-ellipticine on apurinic and apyrimidinic sites in circular DNA. *Febs Lett* 1986; 208: 155-7.
422. Malvy C, Cros S. Interaction between ellipticine derivatives and circular supercoiled DNA as revealed by gel electrophoresis. Possible relationship with the mechanisms of cytotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 2264-7.
423. Malvy C, Prevost P, Gansser C, *et al.* Efficient breakage of DNA apurinic sites by the indoleamine related 9-amino-ellipticine. *Chem Biol Interact* 1986; 57: 41-53.
424. Mandal S, Hazra B, Sarkar R, *et al.* Assessment of the Antioxidant and Reactive Oxygen Species Scavenging Activity of Methanolic Extract of *Caesalpinia crista* Leaf. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 173768.
425. Mann J. Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 143-8.
426. Mans D.R.A. dRAB, Schwartzmann G. Anti-cancer drug discovery and development in Brazil : targeted plant collection as a rational strategy to acquire candidate anti-cancer compounds. *The Oncologist* 2005: 185-98.
427. Mashita T, Harada T, Shimada K. [Antineoplastic agents]. *Rinsho Naika Shonika Intern Med* 1963; 18: 501-13.
428. Matveenko M, Banwell MG, Joffe M, *et al.* Biological evaluation of ent-narciclasine, ent-lycoricidine, and certain enantiomerically-related congeners. *Chem Biodivers* 2009; 6: 685-91.
429. Mazzi EA, Soliman KF. In vitro screening for the tumoricidal properties of international medicinal herbs. *Phytother Res* 2009; 23: 385-98.
430. Mazzi EA, Soliman KF. In vitro screening of tumoricidal properties of international medicinal herbs: part II. *Phytother Res* 2010; 24: 1813-24.
431. Mbing JN, Pegnyemb DE, Tih RG, *et al.* Two biflavonoids from *Ouratea flava* stem bark. *Phytochemistry* 2003; 63: 427-31.
432. McChesney JD, Venkataraman SK, Henri JT. Plant natural products: Back to the future or into extinction? *Phytochemistry* 2007; 68: 2015-22.

433. McGown AT, Fox BW. Structural and biochemical comparison of the anti-mitotic agents colchicine, combretastatin A4 and amphethinile. *Anticancer Drug Des* 1989; 3: 249-54.
434. McNulty J, Larichev V, Pandey S. A synthesis of 3-deoxydihydrolycoricidine: refinement of a structurally minimum pancratistatin pharmacophore. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15: 5315-8.
435. Meijer L. Chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Prog Cell Cycle Res* 1995; 1: 351-63.
436. Meijer L. Chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Trends Cell Biol* 1996; 6: 393-7.
437. Meijer L, Kim SH. Chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Methods Enzymol* 1997; 283: 113-28.
438. Meijer L, Leclerc S, Leost M. Properties and potential-applications of chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Pharmacol Ther* 1999; 82: 279-84.
439. Meijer L, Raymond E. Roscovitine and other purines as kinase inhibitors. From starfish oocytes to clinical trials. *Acc Chem Res* 2003; 36: 417-25.
440. Mi Q, Lantvit D, Reyes-Lim E, *et al.* Evaluation of the potential cancer chemotherapeutic efficacy of natural product isolates employing in vivo hollow fiber tests. *J Nat Prod* 2002; 65: 842-50.
441. Mijatovic T, Op De Beeck A, Van Quaquebeke E, *et al.* The cardenolide UNBS1450 is able to deactivate nuclear factor kappaB-mediated cytoprotective effects in human non-small cell lung cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 391-9.
442. Milazzo S, Lejeune S, Ernst E. Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence. *Support Care Cancer* 2007; 15: 583-95.
443. Milner JA. Reducing the risk of cancer. In: Goldberg I, ed. *Functional foods*: Aspen publication, 1999: 39-70.
444. Milner JA. Preclinical perspectives on garlic and cancer. *The Journal of Nutrition* 2006: 827-31.
445. Milner JA. A historical perspective on garlic and cancer. *The Journal of Nutrition* 2006: 1027-31.
446. Modi JD, Sarnis SS, Deliwala CV. Antitumor agents. Schiff bases from benzaldehyde nitrogen mustards and 2-phenyl-4-((3-amino-4-methoxy)phenyl)thiazole. *J Med Chem* 1971; 14: 450-1.
447. Mohanakumara P, Sreejayan N, Priti V, *et al.* Dysoxylum binectariferum Hook.f (Meliaceae), a rich source of rohitukine. *Fitoterapia* 2010; 81: 145-8.
448. Molinski TF, Dalisay DS, Lievens SL, Saludes JP. Drug development from marine natural products. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 69-85.
449. Moser M, Sun X, Hudlicky T. Cyclotrimerization strategy toward analogues of amaryllidaceae constituents. synthesis of deoxygenated pancratistatin core. *Org Lett* 2005; 7: 5669-72.
450. Moura DJ, Richter MF, Boeira JM, *et al.* Antioxidant properties of beta-carboline alkaloids are related to their antimutagenic and antigenotoxic activities. *Mutagenesis* 2007; 22: 293-302.
451. Mukherjee R, Jaggi M, Rajendran P, *et al.* Betulinic acid and its derivatives as anti-angiogenic agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 2181-4.
452. Mulholland DA, Langat MK, Crouch NR, *et al.* Cembranolides from the stem bark of the southern African medicinal plant, *Croton gratissimus* (Euphorbiaceae). *Phytochemistry* 2010; 71: 1381-6.
453. Murakami A. AH, Terao J. Multitargeted cancer prevention by quercetin. *Cancer Lett* 2008: 315-25.
454. Murakami A. JS, Koshimizu K., Ohogashi H. Screening for in vitro anti-tumor promoting activities of edible plants from Thailand. *Cancer Lett* 1995: 139-46.

455. Murata R, Overgaard J, Horsman MR. Combretastatin A-4 disodium phosphate: a vascular targeting agent that improves that improves the anti-tumor effects of hyperthermia, radiation, and mild thermoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1018-24.
456. Murata R, Overgaard J, Horsman MR. Comparative effects of combretastatin A-4 disodium phosphate and 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid on blood perfusion in a murine tumour and normal tissues. *Int J Radiat Biol* 2001; 77: 195-204.
457. Murata R, Siemann DW, Overgaard J, Horsman MR. Interaction between combretastatin A-4 disodium phosphate and radiation in murine tumors. *Radiother Oncol* 2001; 60: 155-61.
458. Murphy BT, Brodie P, Slebodnick C, *et al.* Antiproliferative limonoids of a *Malleastrum* sp. from the Madagascar rainforest. *J Nat Prod* 2008; 71: 325-9.
459. Nakagawa-Goto K, Bastow KF, Chen TH, *et al.* Antitumor agents 260. New desmosdumotin B analogues with improved in vitro anticancer activity. *J Med Chem* 2008; 51: 3297-303.
460. Nakagawa-Goto K, Chang PC, Lai CY, *et al.* Antitumor agents. 280. Multidrug resistance-selective desmosdumotin B analogues. *J Med Chem* 2010; 53: 6699-705.
461. Nakagawa-Goto K, Chen CX, Hamel E, *et al.* Antitumor agents. Part 236: Synthesis of water-soluble colchicine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15: 235-8.
462. Nakagawa-Goto K, Chen TH, Peng CY, *et al.* Antitumor agents 259. Design, syntheses, and structure-activity relationship study of desmosdumotin C analogs. *J Med Chem* 2007; 50: 3354-8.
463. Nakagawa-Goto K, Nakamura S, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents. 256. Conjugation of paclitaxel with other antitumor agents: evaluation of novel conjugates as cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 2894-8.
464. Nakagawa-Goto K, Wu JH, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents 243. Syntheses and cytotoxicity of desmosdumotin C derivatives. *Bioorg Med Chem* 2005; 13: 2325-30.
465. Nakagawa-Goto K, Wu PC, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents 283. Further elaboration of desmosdumotin C analogs as potent antitumor agents: activation of spindle assembly checkpoint as possible mode of action. *Bioorg Med Chem* 2011; 19: 1816-22.
466. Nakagawa-Goto K, Wu PC, Lai CY, *et al.* Antitumor agents. 284. New desmosdumotin B analogues with bicyclic B-ring as cytotoxic and antitubulin agents. *J Med Chem* 2011; 54: 1244-55.
467. Nakagawa-Goto K, Yamada K, Nakamura S, *et al.* Antitumor agents. 258. Syntheses and evaluation of dietary antioxidant-taxoid conjugates as novel cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 5204-9.
468. Nakano H. [Antitumor agents targeting mammalian topoisomerases]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991; 18: 1550-5.
469. Nandakumar V, Singh T, Katiyar SK. Multi-targeted prevention and therapy of cancer by proanthocyanidins. *Cancer Lett* 2008; 269: 378-87.
470. Nasioulas G, Grammbitter K, Himes RH, Ponstingl H. Interaction of a new photosensitive derivative of vinblastine, NAPAVIN, with tubulin and microtubules in vitro. *Eur J Biochem* 1990; 192: 69-74.
471. Natale RB, Wittes RE. Combination cis-platinum and etoposide in small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1982; 9 Suppl: 91-4.
472. Nawasreh M. Chemo-, regio-, and stereoselectivity of F-ring opening reactions in the cephalostatin series. *Bioorg Med Chem* 2008; 16: 255-65.
473. Nelkin BD, Ball DW. Combretastatin A-4 and doxorubicin combination treatment is effective in a preclinical model of human medullary thyroid carcinoma. *Oncol Rep* 2001; 8: 157-60.

474. Nencini C, Cavallo F, Capasso A, *et al.* Evaluation of antioxidative properties of *Allium* species growing wild in Italy. *Phytother Res* 2007; 21: 874-8.
475. Nesaretnam K. Multitargeted therapy of cancer by tocotrienols. *Cancer Lett* 2008; 269: 388-95.
476. Nettleton DE, Jr., Balitz DM, Doyle TW, *et al.* Antitumor agents from bohemiacid complex, III. The isolation of marcellomycin, musettamycin, rudolphomycin, mimimycin, collinemycin, alcindoromycin, and bohemamine. *J Nat Prod* 1980; 43: 242-58.
477. Nettleton DE, Jr., Doyle TW, Grossman JH, *et al.* Antitumor agents from bohemiacid complex, VI. Schaunardimycin. *J Nat Prod* 1984; 47: 698-701.
478. Newlands ES, Bagshawe KD. The role of VP16-213 (etoposide; NSC-141540) in gestational choriocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 7: 211-4.
479. Newman D.J. CGM, Snader K.M. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *J Nat Prod* 2003: 1022-37.
480. Newman DJ, Cragg G.M. The discovery of anticancer drugs from natural sources. In: Press H, ed. *Natural products : drug discovery and therapeutic medicine* 2005: 129-68.
481. Newman DJ, Cragg GM. Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials. *J Nat Prod* 2004; 67: 1216-38.
482. Newman DJ, Cragg GM. Advanced preclinical and clinical trials of natural products and related compounds from marine sources. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1693-713.
483. Newman DJ, Cragg GM, Holbeck S, Sausville EA. Natural products and derivatives as leads to cell cycle pathway targets in cancer chemotherapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2002; 2: 279-308.
484. Nguyen L, Malgrange B, Rocher V, *et al.* Chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases control proliferation, apoptosis and differentiation of oligodendroglial cells. *Int J Dev Neurosci* 2003; 21: 321-6.
485. Ni D, Ho DH, Vijjeswarapu M, *et al.* Metabolism of homoharringtonine, a cytotoxic component of the evergreen plant *Cephalotaxus harringtonia*. *J Exp Ther Oncol* 2003; 3: 47-52.
486. Niederle N, Krischke W, Bremer K, *et al.* Small-cell bronchogenic carcinoma--primary and relapse therapy with etoposide (VP-16), methotrexate and CCNU. *Cancer Treat Rev* 1982; 9 Suppl: 101-5.
487. Nozaki H, Matsuura Y, Hirono S, *et al.* Antitumor agents, 116. Cytotoxic triterpenes from *Maytenus diversifolia*. *J Nat Prod* 1990; 53: 1039-41.
488. Nyasse B, Nono JJ, Nganso Y, *et al.* *Uapaca* genus (Euphorbiaceae), a good source of betulinic acid. *Fitoterapia* 2009; 80: 32-4.
489. Oberlies NH, Kroll DJ. Camptothecin and taxol: historic achievements in natural products research. *J Nat Prod* 2004; 67: 129-35.
490. Ogiso T, Noda N, Asai N, Kato Y. Antitumor agents. I. Effect of 5-fluorouracil and cyclophosphamide on liver microsomes and thymus of rat. *Jpn J Pharmacol* 1976; 26: 445-53.
491. Ogiso T, Noda N, Masuda H, Kato Y. Antitumor agents. II. Effect of 5-fluorouracil and cyclophosphamide on immunological parameters and liver microsomes of tumor-bearing rats. *Jpn J Pharmacol* 1978; 28: 175-83.
492. Ohashi M, Sugikawa E, Nakanishi N. Inhibition of p53 protein phosphorylation by 9-hydroxyellipticine: a possible anticancer mechanism. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 819-27.
493. Ohtsu H, Itokawa H, Xiao Z, *et al.* Antitumor agents 222. Synthesis and anti-androgen activity of new diarylheptanoids. *Bioorg Med Chem* 2003; 11: 5083-90.

494. Ohtsu H, Nakanishi Y, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents 216. Synthesis and evaluation of paclitaxel-camptothecin conjugates as novel cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem* 2003; 11: 1851-7.
495. Ohtsu H, Xiao Z, Ishida J, *et al.* Antitumor agents. 217. Curcumin analogues as novel androgen receptor antagonists with potential as anti-prostate cancer agents. *J Med Chem* 2002; 45: 5037-42.
496. Ohyama M, Tanaka T, Ito T, *et al.* Antitumor agents 200. Cytotoxicity of naturally occurring resveratrol oligomers and their acetate derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 1999; 9: 3057-60.
497. Okano M, Fukamiya N, Aratani T, *et al.* Antitumor agents, 74. Bruceanol-A and -B, two new antileukemic quassinoids from *Brucea antidysenterica*. *J Nat Prod* 1985; 48: 972-5.
498. Okano M, Fukamiya N, Toyota T, *et al.* Antitumor agents, 104. Isolation of yadanziosides M and P from *Brucea antidysenterica* and identification of bruceantinoside B as a mixture of yadanzioside P and bruceantinoside C. *J Nat Prod* 1989; 52: 398-401.
499. Okano M, Lee KH, Hall IH. Antitumor agents. 39. Bruceantinoside-A and -B, novel antileukemic quassinoid glucosides from *Brucea antidysenterica*. *J Nat Prod* 1981; 44: 470-4.
500. O'Keefe BR. Biologically active proteins from natural product extracts. *J Nat Prod* 2001; 64: 1373-81.
501. Oliveira JS, Costa-Lotufo LV, Bezerra DP, *et al.* In vivo growth inhibition of sarcoma 180 by latex proteins from *Calotropis procera*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010; 382: 139-49.
502. Owellen RJ, Hartke CA, Dickerson RM, Hains FO. Inhibition of tubulin-microtubule polymerization by drugs of the Vinca alkaloid class. *Cancer Res* 1976; 36: 1499-502.
503. Pachuta RR, Cooks RG, Cassady JM, *et al.* Antineoplastic agents from higher plants: application of tandem mass spectrometry to xanthenes from *Psorospermum febrifugum*. *J Nat Prod* 1986; 49: 412-23.
504. Pan L. Plant-derived natural products as leads for drug discovery. *Plant-derived natural products* 2009: 547-67.
505. Pan L, Chai H, Kinghorn AD. The continuing search for antitumor agents from higher plants. *Phytochem Lett* 2010; 3: 1-8.
506. Pan L, Kardono LB, Riswan S, *et al.* Isolation and characterization of minor analogues of silvestrol and other constituents from a large-scale re-collection of *Aglaia foveolata*. *J Nat Prod* 2010; 73: 1873-8.
507. Pan L, CH, Kinghorn A.D. The continuing search for antitumor agents from higher plants. *Phytochemistry Letters* 2010; 3: 1-8.
508. Pandey S, Kekre N, Naderi J, McNulty J. Induction of apoptotic cell death specifically in rat and human cancer cells by pancratistatin. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2005; 33: 279-95.
509. Pedley RB, Hill SA, Boxer GM, *et al.* Eradication of colorectal xenografts by combined radioimmunotherapy and combretastatin a-4 3-O-phosphate. *Cancer Res* 2001; 61: 4716-22.
510. Perdue RE, Jr. KB cell culture I. Role in discovery of antitumor agents from higher plants. *J Nat Prod* 1982; 45: 418-26.
511. Pesic M, Bankovic J, Aljancic IS, *et al.* New anti-cancer characteristics of jatrophone diterpenes from *Euphorbia dendroides*. *Food Chem Toxicol* 2011; 49: 3165-73.
512. Pezzuto JM. Plant-derived anticancer agents. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 121-33.

513. Pinheiro TS, Johansson LA, Pizzolatti MG, Biavatti MW. Comparative assessment of kaempferitrin from medicinal extracts of *Bauhinia forficata* link. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 41: 431-6.
514. Poon KH, Zhang J, Wang C, *et al.* Betulinic acid enhances 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃-induced differentiation in human HL-60 promyelocytic leukemia cells. *Anticancer Drugs* 2004; 15: 619-24.
515. Potter J.D. RJA. Foods, phytochemicals and metabolism : anticarcinogens and carcinogens. ?1998? : 15-23.
516. Potterat O. HM. Drug discovery and development with plant-derived compounds. *Progress in Drug research* 2008; 65: 53-112.
517. Powell R.G. WD, Smith C.R. Jr, Wolff I.A. Structure of cephalotaxine and related alkaloids. *Tetrahedron Lett* 1969: 4081-4.
518. Powell RG, Madrigal RV, Smith CR, Jr., Mikolajczak KL. Alkaloids of *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea*. 11-Hydroxycephalotaxine and drupacine. *J Org Chem* 1974; 39: 676-80.
519. Powolny AA, Singh SV. Multitargeted prevention and therapy of cancer by diallyl trisulfide and related *Allium* vegetable-derived organosulfur compounds. *Cancer Lett* 2008; 269: 305-14.
520. Pratchayasakul W, Pongchaidecha A, Chattipakorn N, Chattipakorn S. Ethnobotany & ethnopharmacology of *Tabernaemontana divaricata*. *Indian J Med Res* 2008; 127: 317-35.
521. Puri A, Saxena R, Saxena RP, *et al.* Immunostimulant agents from *Andrographis paniculata*. *J Nat Prod* 1993; 56: 995-9.
522. Qu QH, Zhang L, Bao H, *et al.* [Chemical constituents of flavonoids from flowers of *Koelreuteria paniculata*]. *Zhong Yao Cai* 2011; 34: 1716-9.
523. Rabi T, Shukla S, Gupta S. Betulinic acid suppresses constitutive and TNF α -induced NF- κ B activation and induces apoptosis in human prostate carcinoma PC-3 cells. *Mol Carcinog* 2008; 47: 964-73.
524. Rajamanickam S, Agarwal R. Natural products and colon cancer: current status and future prospects. *Drug Dev Res* 2008; 69: 460-71.
525. Rajendran P, Jaggi M, Singh MK, *et al.* Pharmacological evaluation of C-3 modified Betulinic acid derivatives with potent anticancer activity. *Invest New Drugs* 2008; 26: 25-34.
526. Raj Kapoor B, Jayakar B, Muruges N, Sakthisekaran D. Chemoprevention and cytotoxic effect of *Bauhinia variegata* against N-nitrosodiethylamine induced liver tumors and human cancer cell lines. *J Ethnopharmacol* 2006; 104: 407-9.
527. Ralph J.S. NJ. Mitochondria as targets for cancer therapy. *Molecular Nutrition and Food Research* 2009: 9-28.
528. Ramasamy K, Agarwal R. Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Lett* 2008; 269: 352-62.
529. Ramawat K.G. GS. Natural products in cancer chemoprevention and chemotherapy. *Herbal drugs : ethnomedicine to modern medicine* 2009: 153-71.
530. Ravikumar YS, Mahadevan KM, Manjunatha H, Satyanarayana ND. Antiproliferative, apoptotic and antimutagenic activity of isolated compounds from *Polyalthia cerasoides* seeds. *Phytomedicine* 2010; 17: 513-8.
531. Reece D, Imrie K, Stevens A, Smith CA. Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma: a systematic review and clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2006; 13: 160-72.
532. Ren Y, Lantvit DD, Carcache de Blanco EJ, *et al.* Proteasome-inhibitory and cytotoxic constituents of *Garcinia lateriflora*: absolute configuration of caged xanthenes. *Tetrahedron* 2010; 66: 5311-20.

533. Renouf DJ, Tang PA, Major P, *et al.* A phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 2012; 30: 1203-7.
534. Reutrakul V, Anantachoke N, Pohmakotr M, *et al.* Cytotoxic and anti-HIV-1 caged xanthenes from the resin and fruits of *Garcinia hanburyi*. *Planta Med* 2007; 73: 33-40.
535. Rinehart KL, Holt TG, Fregeau NL, *et al.* Bioactive compounds from aquatic and terrestrial sources. *J Nat Prod* 1990; 53: 771-92.
536. Rivera G, Bowman WP, Look AT, *et al.* Single-agent and combination chemotherapy with etoposide in the acute leukemias of childhood. *Cancer Treat Rev* 1982; 9 Suppl: 53-7.
537. Rivlin RS. Nutrition and cancer prevention: new insights into the role of phytochemicals. Future directions. *Adv Exp Med Biol* 2001; 492: 255-62.
538. Royer J. TF. La synthèse chimique des substances thérapeutiques. 2007?
539. Safitri R, Tarigan P, Freisleben HJ, *et al.* Antioxidant activity in vitro of two aromatic compounds from *Caesalpinia sappan* L. *Biofactors* 2003; 19: 71-7.
540. Sagar SM, Yance D, Wong RK. Natural health products that inhibit angiogenesis: a potential source for investigational new agents to treat cancer-Part 2. *Curr Oncol* 2006; 13: 99-107.
541. Sagar SM, Yance D, Wong RK. Natural health products that inhibit angiogenesis: a potential source for investigational new agents to treat cancer-Part 1. *Curr Oncol* 2006; 13: 14-26.
542. Sagareishvili TG, Alania MD, Kemertelidze EP. New Flavonol Glicoside of *Azara-Microphylla*. *Khim Priir Soedin+* 1983: 288-93.
543. Saito T. [Antineoplastic agents]. *Nihon Rinsho* 1970; 28 Suppl: 656-9.
544. Sajadi Z, Kashani M, Loeffler LJ, Hall IH. Antitumor agents: diazomethyl ketone and chloromethyl ketone analogues prepared from N-tosyl amino acids. *J Med Chem* 1980; 23: 275-8.
545. Saklani A, Kutty SK. Plant-derived compounds in clinical trials. *Drug Discov Today* 2008; 13: 161-71.
546. Sakurai N, Kozuka M, Tokuda H, *et al.* Antitumor agents 220. Antitumor-promoting effects of cimigenol and related compounds on Epstein-Barr virus activation and two-stage mouse skin carcinogenesis. *Bioorg Med Chem* 2003; 11: 1137-40.
547. Salomi NJ, Nair SC, Jayawardhanan KK, *et al.* Antitumour principles from *Nigella sativa* seeds. *Cancer Lett* 1992; 63: 41-6.
548. Samadi AK, Tong X, Mukerji R, *et al.* Withaferin A, a cytotoxic steroid from *Vassobia breviflora*, induces apoptosis in human head and neck squamous cell carcinoma. *J Nat Prod* 2010; 73: 1476-81.
549. Samud AM, Asmawi MZ, Sharma JN, Yusof AP. Anti-inflammatory activity of *Crinum asiaticum* plant and its effect on bradykinin-induced contractions on isolated uterus. *Immunopharmacology* 1999; 43: 311-6.
550. Sawada N, Kataoka K, Kondo K, *et al.* Betulinic acid augments the inhibitory effects of vincristine on growth and lung metastasis of B16F10 melanoma cells in mice. *Br J Cancer* 2004; 90: 1672-8.
551. Schell FC, Yap HY, Hortobagyi GN, *et al.* Phase II study of VP16-213 (etoposide) in refractory metastatic breast carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 7: 223-5.
552. Scherer C. JC, Dicato M., Diederich M. Potential role of organic sulfur compounds from *Allium* species in cancer prevention and therapy. *Phytochemistry Reviews* 2009: 349-68.
553. Schmidt M, Bastians H. Mitotic drug targets and the development of novel anti-mitotic anticancer drugs. *Drug resistance updates* 2007: 162-81.
554. Schmoll H. Review of etoposide single-agent activity. *Cancer Treat Rev* 1982; 9 Suppl: 21-30.

555. Schneider J. EEL, Grunberg E., Ian Fryer R. Synthesis and biological activity of acronycine analogs. *J Med Chem* 1972; 15: 266-70.
556. Schwikkard S, Zhou BN, Glass TE, *et al.* Bioactive compounds from *Combretum erythrophyllum*. *J Nat Prod* 2000; 63: 457-60.
557. Scuderi N, Onesti MG. Antitumor agents: extravasation, management, and surgical treatment. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 39-44.
558. Seeber S. Model studies of etoposide resistance. *Cancer Treat Rev* 1982; 9 Suppl: 15-20.
559. Semonsky M, Zikan V, Vrba L, *et al.* [Antineoplastic agents. 44. Nuclear substituted beta-benzoyl-beta-brom(chlor)acryl acids and beta-4-methoxybenzoyl-alpha-bromacryl acid]. *Pharmazie* 1971; 26: 286-91.
560. Sengupta A, Mazumder UK. Triglyceride composition of *Amoora rohituka* seed oil. *J Am Oil Chem Soc* 1976; 53: 478-7.
561. Sharma P.R. MDM, Muthiah S., Pal H.C., Shahi A.K., Saxena A.K., Qazi G.N. Anticancer activity of an essential oil from *Cymbopogon flexuosus*. *Chemico-Biological Interactions* 2009: 160-8.
562. Shawakfeh KQ, Al-Said NH, Al-Zoubi RM. Synthesis of bis-diosgenin pyrazine dimers: new cephalostatin analogs. *Steroids* 2008; 73: 579-84.
563. Sheth K, Bianchi E, Wiedhopf R, Cole JR. Antitumor agents from *Alnus oregona* (Betulaceae). *J Pharm Sci* 1973; 62: 139-40.
564. Shi LS, Kuo PC, Tsai YL, *et al.* The alkaloids and other constituents from the root and stem of *Aristolochia elegans*. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 439-46.
565. Shi Q, Chen K, Fujioka T, *et al.* Antitumor agents, 135. Structure and stereochemistry of polacandrin, a new cytotoxic triterpene from *Polanisia dodecandra*. *J Nat Prod* 1992; 55: 1488-97.
566. Shi Q, Chen K, Li L, *et al.* Antitumor agents, 154. Cytotoxic and antimetabolic flavonols from *Polanisia dodecandra*. *J Nat Prod* 1995; 58: 475-82.
567. Shi Q, Verdier-Pinard P, Brossi A, *et al.* Antitumor agents--CLXXV. Anti-tubulin action of (+)-thiocolchicine prepared by partial synthesis. *Bioorg Med Chem* 1997; 5: 2277-82.
568. Shi Q, Verdier-Pinard P, Brossi A, *et al.* Antitumor agents. 172. Synthesis and biological evaluation of novel deacetamidothiocolchicin-7-ols and ester analogs as antitubulin agents. *J Med Chem* 1997; 40: 961-6.
569. Shi Q, Wada K, Ohkoshi E, *et al.* Antitumor agents 290. Design, synthesis, and biological evaluation of new LNCaP and PC-3 cytotoxic curcumin analogs conjugated with anti-androgens. *Bioorg Med Chem* 2012; 20: 4020-31.
570. Shi Q, Wang HK, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents 210. Synthesis and evaluation of taxoid-epipodophyllotoxin conjugates as novel cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem* 2001; 9: 2999-3004.
571. Shoeb M. Anticancer agents from medicinal plants. *Bangladesh Journal of pharmacology* 2006: 35-41.
572. Shukla S, Gupta S. Dietary agents in the chemoprevention of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2005; 53: 18-32.
573. Shukla S, Mehta A, John J, *et al.* Antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic extract of *Caesalpinia bonducella* seeds. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 1848-51.
574. Shukla Y. KN. Cancer chemoprevention with garlic and its constituents. *Cancer Lett* 2007: 167-81.
575. Shukla YN, Srivastava R, Tripathi AK, Prajapati V. Characterization of an ursane triterpenoid from *Centella asiatica* with growth inhibitory activity against *Spilarctia obliqua*. *Pharm Biol* 2000; 38: 262-7.

576. Sims D, Lee KH, Wu RY. Antitumor agents 37. The isolation and structural elucidation of isohelenol, a new antileukemic sesquiterpene lactone, and isohelenalin from *Helenium microcephalum*. *J Nat Prod* 1979; 42: 282-6.
577. Siracusa L, Saija A, Cristani M, *et al.* Phytocomplexes from liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) leaves—chemical characterization and evaluation of their antioxidant, antigenotoxic and anti-inflammatory activity. *Fitoterapia* 2011; 82: 546-56.
578. Slayton RE, Blessing JA, Delgado G. Phase II trial of etoposide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1669-71.
579. Slowing K, Sollhuber M, Carretero E, Villar A. Flavonoid glycosides from *Eugenia jambos*. *Phytochemistry* 1994; 37: 255-8.
580. Sobhani AM, Ebrahimi SA, Mahmoudian M. An in vitro evaluation of human DNA topoisomerase I inhibition by *Peganum harmala* L. seeds extract and its beta-carboline alkaloids. *J Pharm Pharm Sci* 2002; 5: 19-23.
581. Song YN, Zhang HL, Chang CJ, Bollag DM. Cytotoxic cyclolignans from *Koelreuteria henryi*. *J Nat Prod* 1994; 57: 1670-4.
582. Srinivasan R, Chandrasekar MJ, Nanjan MJ, Suresh B. Antioxidant activity of *Caesalpinia digyna* root. *J Ethnopharmacol* 2007; 113: 284-91.
583. Srivastava SD. Limonoids from the seeds of *Melia azedarach*. *J Nat Prod* 1986; 49: 56-61.
584. Staff FP. UWO discovery gets two to hall of fame. *London Free Press* 1997.
585. Staples OD, Hollick JJ, Campbell J, *et al.* Characterization, chemical optimization and anti-tumour activity of a tubulin poison identified by a p53-based phenotypic screen. *Cell Cycle* 2008; 7: 3417-27.
586. Strzelecka M, Bzowska M, Koziel J, *et al.* Anti-inflammatory effects of extracts from some traditional Mediterranean diet plants. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56 Suppl 1: 139-56.
587. Subramanyam R, Gollapudi A, Bonigala P, *et al.* Betulinic acid binding to human serum albumin: a study of protein conformation and binding affinity. *J Photochem Photobiol B* 2009; 94: 8-12.
588. Sugimori M, Ejima A, Ohsuki S, *et al.* Antitumor agents. 7. Synthesis and antitumor activity of novel hexacyclic camptothecin analogues. *J Med Chem* 1994; 37: 3033-9.
589. Suksamrarn S, Komutiban O, Ratananukul P, *et al.* Cytotoxic prenylated xanthenes from the young fruit of *Garcinia mangostana*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2006; 54: 301-5.
590. Sun L, Hamel E, Lin CM, *et al.* Antitumor agents. 141. Synthesis and biological evaluation of novel thiocolchicine analogs: N-acyl-, N-aroyle-, and N-(substituted benzyl)deacetylthiocolchicines as potent cytotoxic and antimetabolic compounds. *J Med Chem* 1993; 36: 1474-9.
591. Sun L, McPhail AT, Hamel E, *et al.* Antitumor agents. 139. Synthesis and biological evaluation of thiocolchicine analogs 5,6-dihydro-6(S)-(acyloxy)- and 5,6-dihydro-6(S)-[(aroyloxy)methyl]-1,2,3-trimethoxy-9-(methylthio)-8H-cyclohepta[a]naphthalen-8-ones as novel cytotoxic and antimetabolic agents. *J Med Chem* 1993; 36: 544-51.
592. Sun S, WCZ, Tong R., Li X.L., Fishbein A., Wang Q., He T.C., Du W., Yuan C.S. Effects of steaming the root of *Panax notoginseng* on chemical composition and anticancer activities. *Food Chemistry* 2010: 307-14.
593. Sunila ES, Kuttan G. Immunomodulatory and antitumor activity of *Piper longum* Linn. and piperine. *J Ethnopharmacol* 2004; 90: 339-46.
594. Sur P. DM, Gomes A., Vedasiromoni J.R., Sahu N.P., Banerjee S., Sharma R.M., Ganguly D.K. *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek) seed extract as an antineoplastic agent. *Phytotherapy Research* 2001; 15: 257-9.

595. Syed DN, Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Chemoprevention of prostate cancer through dietary agents: progress and promise. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2193-203.
596. Syed DN, Suh Y, Afaq F, Mukhtar H. Dietary agents for chemoprevention of prostate cancer. *Cancer Lett* 2008; 265: 167-76.
597. Tachibana H. Molecular basis for cancer chemoprevention by green tea polyphenol EGCG. *Forum Nutr* 2009; 61: 156-69.
598. Takasaki M, Tokuda H, Nishino H, Konoshima T. Cancer chemopreventive agents (antitumor-promoters) from *Ajuga decumbens*. *J Nat Prod* 1999; 62: 972-5.
599. Takeya K, Qiao ZS, Hirobe C, Itokawa H. Cytotoxic azadirachtin-type limonoids from *Melia azedarach*. *Phytochemistry* 1996; 42: 709-12.
600. Talalay P. Chemoprotection against cancer by induction of phase 2 enzymes. *Biofactors* 2000; 12: 5-11.
601. Tao SJ, Guan SH, Wang W, *et al.* Cytotoxic polyprenylated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi*. *J Nat Prod* 2009; 72: 117-24.
602. Telekes A, Hegedus M, Chae CH, Vekey K. Avemar (wheat germ extract) in cancer prevention and treatment. *Nutr Cancer* 2009; 61: 891-9.
603. Terada T, Fujimoto K, Nomura M, *et al.* Antitumor agents. I. DNA topoisomerase II inhibitory activity and the structural relationship of podophyllotoxin derivatives as antitumor agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1992; 40: 2720-7.
604. Terada T, Fujimoto K, Nomura M, *et al.* Antitumor agents. II: Regio- and stereospecific syntheses of 1-beta-alkyl-1-desoxypodophyllotoxin derivatives and biological activity. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1993; 41: 907-12.
605. Terada T, Fujimoto K, Nomura M, *et al.* Antitumor agents. 3. Synthesis and biological activity of 4 beta-alkyl derivatives containing hydroxy, amino, and amido groups of 4'-O-demethyl-4-desoxypodophyllotoxin as antitumor agents. *J Med Chem* 1993; 36: 1689-99.
606. Thangapazham RL, Sharma A, Maheshwari RK. Multiple molecular targets in cancer chemoprevention by curcumin. *AAPS J* 2006; 8: E443-9.
607. Thuaud F, Bernard Y, Turkeri G, *et al.* Synthetic analogue of rocaglaol displays a potent and selective cytotoxicity in cancer cells: involvement of apoptosis inducing factor and caspase-12. *J Med Chem* 2009; 52: 5176-87.
608. Thurston LS, Imakura Y, Haruna M, *et al.* Antitumor agents. 100. Inhibition of human DNA topoisomerase II by cytotoxic ether and ester derivatives of podophyllotoxin and alpha-peltatin. *J Med Chem* 1989; 32: 604-8.
609. Thurston LS, Irie H, Tani S, *et al.* Antitumor agents. 78. Inhibition of human DNA topoisomerase II by podophyllotoxin and alpha-peltatin analogues. *J Med Chem* 1986; 29: 1547-50.
610. Tietze LF, Major F, Schubert I. Antitumor agents: development of highly potent glycosidic duocarmycin analogues for selective cancer therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2006; 45: 6574-7.
611. Tillequin F. Sarcomelicope alkaloids as leads for the discovery of new antitumor acronycine derivatives. *Phytochemistry Reviews* 2002: 355-68.
612. Torrance SJ, Wiedhopf RM, Cole JR. Antitumor agents from *Jatropha macrorhiza* (Euphorbiaceae) III: acetylaleuritolic acid. *J Pharm Sci* 1977; 66: 1348-9.
613. Torrance SJ, Wiedhopf RM, Cole JR, *et al.* Antitumor agents from *Jatropha macrorhiza* (Euphorbiaceae). II. Isolation and characterization of jatrophatrione. *J Org Chem* 1976; 41: 1855-7.
614. Toyota T, Fukamiya N, Okano M, *et al.* Antitumor agents, 118. The isolation and characterization of bruceanic acid A, its methyl ester, and the new bruceanic acids B, C, and D, from *Brucea antidysenterica*. *J Nat Prod* 1990; 53: 1526-32.

615. Tozer GM, Prise VE, Wilson J, *et al.* Mechanisms associated with tumor vascular shut-down induced by combretastatin A-4 phosphate: intravital microscopy and measurement of vascular permeability. *Cancer Res* 2001; 61: 6413-22.
616. Traka M, Gasper AV, Melchini A, *et al.* Broccoli consumption interacts with GSTM1 to perturb oncogenic signalling pathways in the prostate. *PLoS One* 2008; 3: e2568.
617. Triolo VA, Shimkin MB. The American Cancer Society and Cancer Research Origins and Organization: 1913-1943. *Cancer Res* 1969; 29: 1615-40.
618. Trumbull ER, Cole JR. Antitumor agents from *Bursera microphylla* (Burseraceae). 3. Synthesis of burseran. *J Pharm Sci* 1969; 58: 176-8.
619. Tuchinda P, Reutrakul V, Claeson P, *et al.* Anti-inflammatory cyclohexenyl chalcone derivatives in *Boesenbergia pandurata*. *Phytochemistry* 2002; 59: 169-73.
620. Tucker RW, Owellen RJ, Harris SB. Correlation of cytotoxicity and mitotic spindle dissolution by vinblastine in mammalian cells. *Cancer Res* 1977; 37: 4346-51.
621. Uddin S.J, GDI, Tiralongo E. Cytotoxic effects of Bangladeshi medicinal plant extracts. *eCAM* 2009: 1-6.
622. Usami Y, Liu YN, Lin AS, *et al.* Antitumor agents. 261. 20(S)-protopanaxadiol and 20(s)-protopanaxatriol as antiangiogenic agents and total assignment of (1)H NMR spectra. *J Nat Prod* 2008; 71: 478-81.
623. Usami Y, Nakagawa-Goto K, Lang JY, *et al.* Antitumor Agents. 282. 2'-(R)-O-acetylglaucarubinone, a quassinoid from *Odyendyea gabonensis* as a potential anti-breast and anti-ovarian cancer agent. *J Nat Prod* 2010; 73: 1553-8.
624. Uyeki EM, Long J. Antitumor agents on the production of primary and secondary spleen hemolysin plaque-forming cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1967; 158: 365-71.
625. Valentova K, Buckiova D, Kren V, *et al.* The in vitro biological activity of *Lepidium meyenii* extracts. *Cell Biol Toxicol* 2006; 22: 91-9.
626. Valeriote FA. Anticancer drug discovery and development : natural products and new molecular models. In: Wayne State University Som, Detroit, Michigan, ed. *Second drug discovery and development symposium* Traverse City, Michigan: Kluwer Academic Publishers, 1991: 20.
627. Valletta A, Santamaria AR, Pasqua G. CPT accumulation in the fruit and during early phases of plant development in *Camptotheca acuminata* Decaisne (Nyssaceae). *Nat Prod Res* 2007; 21: 1248-55.
628. Van Beek TA, Verpoorte R, Svendsen AB, *et al.* *Tabernaemontana* L. (Apocynaceae): a review of its taxonomy, phytochemistry, ethnobotany and pharmacology. *J Ethnopharmacol* 1984; 10: 1-156.
629. van Breemen RB, Pajkovic N. Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Lett* 2008; 269: 339-51.
630. Van Ingen F. Des plantes sur ordonnances. *Science & Vie Junior* 1990, p.18-23.
631. Van Quaquebeke E, Simon G, Andre A, *et al.* Identification of a novel cardenolide (2''-oxovoruscharin) from *Calotropis procera* and the hemisynthesis of novel derivatives displaying potent in vitro antitumor activities and high in vivo tolerance: structure-activity relationship analyses. *J Med Chem* 2005; 48: 849-56.
632. VanVliet DS, Tachibana Y, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents. 207. Design, synthesis, and biological testing of 4beta-anilino-2-fluoro-4'-demethylpodophyllotoxin analogues as cytotoxic and antiviral agents. *J Med Chem* 2001; 44: 1422-8.
633. Vercauteren J. Chimiothérapie anticancéreuses. *Les médicaments anticancéreux issus des plantes supérieures* 2006.
634. Verdier-Pinard P, Lansiaux A, Bailly C. [Combretastatin A4 phosphate]. *Bull Cancer* 2001; 88: 235-9.
635. Vietmeyer N. Robert Noble and the puzzle of the Periwinkle. *Reader's Digest*, Juillet 1987, p.101-5.

636. Vijayan P, Vijayaraj P, Setty PH, *et al.* The cytotoxic activity of the total alkaloids isolated from different parts of *Solanum pseudocapsicum*. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 528-30.
637. Vilarem MJ, Riou JF, Multon E, *et al.* The in vitro involvement of topoisomerase II in the activity of aza-ellipticine analogues is not correlated with drug activity on isolated nuclei. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 2087-95.
638. Vogelzang NJ, Raghavan D, Kennedy BJ. VP-16-213 (etoposide): the mandrake root from Issyk-Kul. *Am J Med* 1982; 72: 136-44.
639. von Heyden HW, Scherpe A, Nagel GA. Cis-dichlorodiammineplatinum (II) (cis-platinum) and etoposide for patients with refractory lymphomas. *Cancer Treat Rev* 1982; 9 Suppl: 45-52.
640. Waddell TG, Austin AM, Cochran JW, *et al.* Antitumor agents: structure--activity relationships in tenulin series. *J Pharm Sci* 1979; 68: 715-8.
641. Wang HK, Bastow KF, Cosentino LM, Lee KH. Antitumor agents. 166. Synthesis and biological evaluation of 5,6,7,8-substituted-2-phenylthiochromen-4-ones. *J Med Chem* 1996; 39: 1975-80.
642. Wang HK, Xie JX, Chang JJ, *et al.* Antitumor agents. 134. New shiraiachrome-A- and calphostin-C-related perylene derivatives as cytotoxic and antiviral agents and inhibitors of protein kinase C. *J Med Chem* 1992; 35: 2717-21.
643. Wang JJ, Sanderson BJ, Zhang W. Cytotoxic effect of xanthenes from pericarp of the tropical fruit mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.) on human melanoma cells. *Food Chem Toxicol* 2011; 49: 2385-91.
644. Wang S, Penchala S, Prabhu S, *et al.* Molecular basis of traditional Chinese medicine in cancer chemoprevention. *Curr Drug Discov Technol* 2010; 7: 67-75.
645. Wang W, Li XC, Ali Z, Khan IA. Two new C(13) nor-isoprenoids from the leaves of *Casearia sylvestris*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2009; 57: 636-8.
646. Wang W, Zhao Y, Rayburn ER, *et al.* In vitro anti-cancer activity and structure-activity relationships of natural products isolated from fruits of *Panax ginseng*. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 589-601.
647. Wang X, Bastow KF, Sun CM, *et al.* Antitumor Agents. 239. Isolation, structure elucidation, total synthesis, and anti-breast cancer activity of neo-tanshinlactone from *Salvia miltiorrhiza*. *J Med Chem* 2004; 47: 5816-9.
648. Wang X, Nakagawa-Goto K, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents. 254. Synthesis and biological evaluation of novel neo-tanshinlactone analogues as potent anti-breast cancer agents. *J Med Chem* 2006; 49: 5631-4.
649. Wang ZQ, Hu H, Chen HX, *et al.* Antitumor agents. 124. New 4 beta-substituted aniline derivatives of 6,7-O,O-demethylene-4'-O-demethylpodophyllotoxin and related compounds as potent inhibitors of human DNA topoisomerase II. *J Med Chem* 1992; 35: 871-7.
650. Wang ZQ, Kuo YH, Schnur D, *et al.* Antitumor agents. 113. New 4 beta-arylamino derivatives of 4'-O-demethylepipodophyllotoxin and related compounds as potent inhibitors of human DNA topoisomerase II. *J Med Chem* 1990; 33: 2660-6.
651. Wang ZQ, Shen YC, Chen HX, *et al.* Antitumor agents. 126. Novel 4 beta-substituted anilino derivatives of 3',4'-O,O-didemethylpodophyllotoxin as potent inhibitors of human DNA topoisomerase II. *Pharm Res* 1993; 10: 343-50.
652. Wei L, Brossi A, Kendall R, *et al.* Antitumor agents 251: synthesis, cytotoxic evaluation, and structure-activity relationship studies of phenanthrene-based tylophorine derivatives (PBTs) as a new class of antitumor agents. *Bioorg Med Chem* 2006; 14: 6560-9.
653. Wei L, Shi Q, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents 253. Design, synthesis, and antitumor evaluation of novel 9-substituted phenanthrene-based tylophorine derivatives as potential anticancer agents. *J Med Chem* 2007; 50: 3674-80.

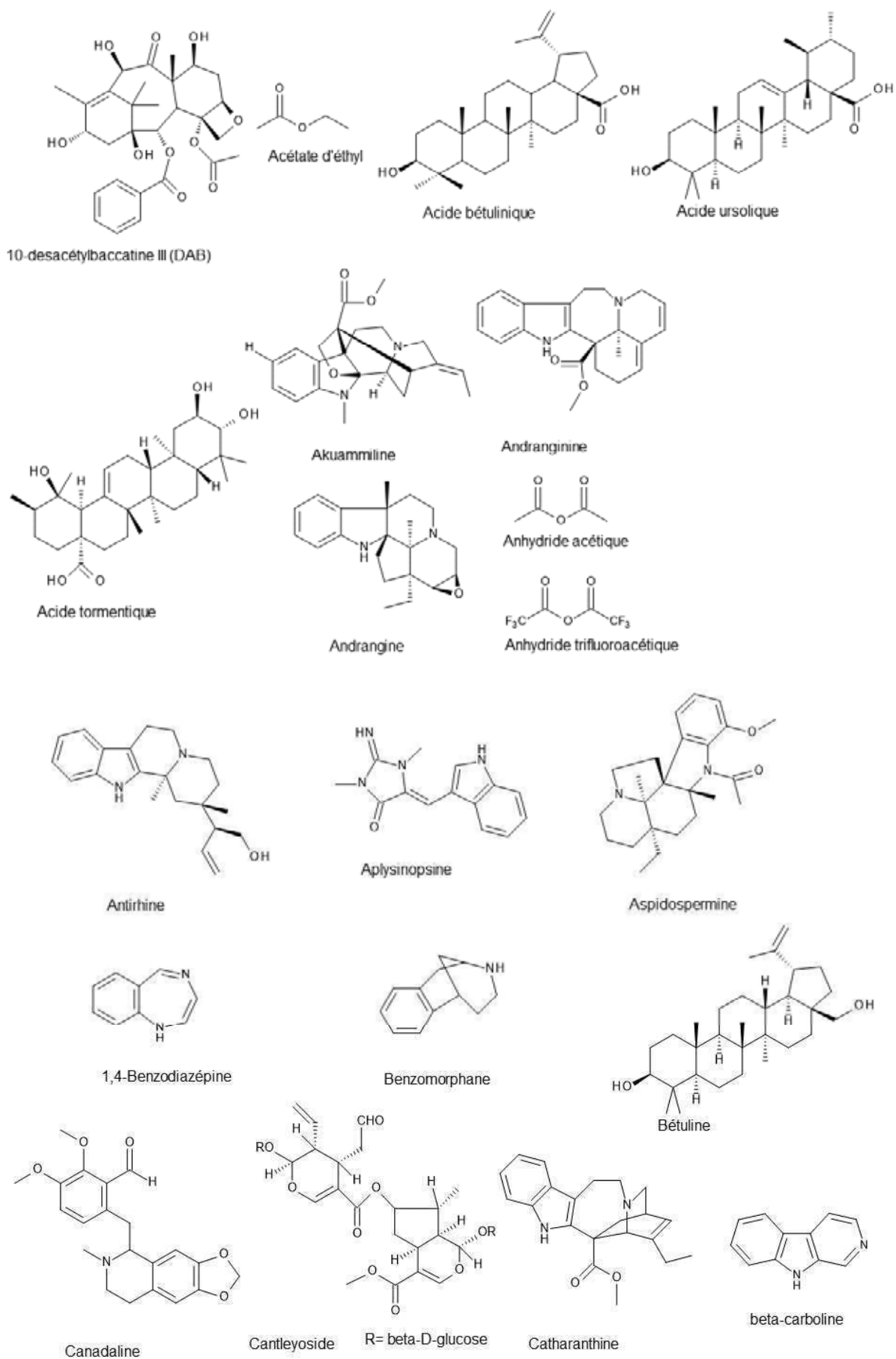
654. Werbel LM, Angelo M, Fry DW, Worth DF. Basically substituted ellipticine analogues as potential antitumor agents. *J Med Chem* 1986; 29: 1321-2.
655. Wiedhopf RM, Trumbull ER, Cole JR. Antitumor agents from *Jatropha macrorhiza* (Euphorbiaceae) I: isolation and characterization of jatropham. *J Pharm Sci* 1973; 62: 1206-7.
656. Williams LJ, Guernsey DL, Casson AG. Biomarkers in the molecular pathogenesis of esophageal (Barrett) adenocarcinoma. *Curr Oncol* 2006; 13: 33-43.
657. Willoughby JA, Sr., Sundar SN, Cheung M, et al. Artemisinin blocks prostate cancer growth and cell cycle progression by disrupting Sp1 interactions with the cyclin-dependent kinase-4 (CDK4) promoter and inhibiting CDK4 gene expression. *J Biol Chem* 2009; 284: 2203-13.
658. Wlodkowic D, Skommer J, McGuinness D, et al. ER-Golgi network--a future target for anti-cancer therapy. *Leuk Res* 2009; 33: 1440-7.
659. Wongsinkongman P, Brossi A, Wang HK, et al. Antitumor agents. Part 209: Pheophorbide-a derivatives as photo-Independent cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem* 2002; 10: 583-91.
660. Wood GC. American Cancer Society Research Program Review. *CA Cancer J Clin* 1964; 14: 202-3.
661. Worthley EG, Schott CD. Biologically active compounds in some flowering plants. *Life Sci* 1969; 8: 225-38.
662. Wu J, Wu Y, Yang BB. Anticancer activity of *Hemsleya amabilis* extract. *Life Sci* 2002; 71: 2161-70.
663. Wu JH, Chang FR, Hayashi K, et al. Antitumor agents. Part 218: Cappamensin A, a new In vitro anticancer principle, from *Capparis sikkimensis*. *Bioorg Med Chem Lett* 2003; 13: 2223-5.
664. Wu TS, Lin YM, Haruna M, et al. Antitumor agents, 119. Kansuiphorins A and B, two novel antileukemic diterpene esters from *Euphorbia kansui*. *J Nat Prod* 1991; 54: 823-9.
665. Xia Y, Yang ZY, Hour MJ, et al. Antitumor agents. Part 204: synthesis and biological evaluation of substituted 2-aryl quinazolinones. *Bioorg Med Chem Lett* 2001; 11: 1193-6.
666. Xia Y, Yang ZY, Xia P, et al. Antitumor agents. Part 202: novel 2'-amino chalcones: design, synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem Lett* 2000; 10: 699-701.
667. Xia Y, Yang ZY, Xia P, et al. Antitumor agents. Part 226: synthesis and cytotoxicity of 2-phenyl-4-quinolone acetic acids and their esters. *Bioorg Med Chem Lett* 2003; 13: 2891-3.
668. Xia Y, Yang ZY, Xia P, et al. Antitumor agents. 181. Synthesis and biological evaluation of 6,7,2',3',4'-substituted-1,2,3,4-tetrahydro-2-phenyl-4-quinolones as a new class of antimitotic antitumor agents. *J Med Chem* 1998; 41: 1155-62.
669. Xia Y, Yang ZY, Xia P, et al. Antitumor Agents. 211. Fluorinated 2-phenyl-4-quinolone derivatives as antimitotic antitumor agents. *J Med Chem* 2001; 44: 3932-6.
670. Xiao Z, Bastow KF, Vance JR, Lee KH. Antitumor agents. Part 227: Studies on novel 4'-O-demethyl-epipodophyllotoxins as antitumor agents targeting topoisomerase II. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 3339-44.
671. Xiao Z, Bastow KF, Vance JR, et al. Antitumor agents. 234. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 4beta-[(4' '-benzamido)-amino]-4'-o-demethyl-epipodophyllotoxin derivatives. *J Med Chem* 2004; 47: 5140-8.
672. Xiao Z, Han S, Bastow KF, Lee KH. Antitumor agents. Part 232: Synthesis of cyclosulfite podophyllotoxin analogues as novel prototype antitumor agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 1581-4.

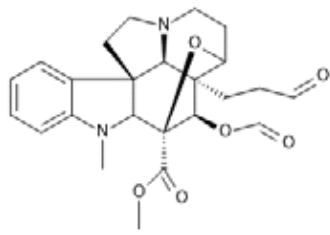
673. Xiao Z, Vance JR, Bastow KF, *et al.* Antitumor agents. Part 235: Novel 4'-ester etoposide analogues as potent DNA topoisomerase II inhibitors with improved therapeutic potential. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 3363-9.
674. Xiao Z, Xiao YD, Feng J, *et al.* Antitumor agents. 213. Modeling of epipodophyllotoxin derivatives using variable selection k nearest neighbor QSAR method. *J Med Chem* 2002; 45: 2294-309.
675. Xie L, Zhai X, Ren L, *et al.* Design, synthesis and antitumor activity of novel artemisinin derivatives using hybrid approach. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2011; 59: 984-90.
676. Xiong HQ. Molecular targeting therapy for pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54 Suppl 1: S69-77.
677. Xiong HQ, Abbruzzese JL. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: current status and future directions. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 737-49, xi.
678. Xu S, Li N, Ning MM, *et al.* Bioactive compounds from *Peperomia pellucida*. *J Nat Prod* 2006; 69: 247-50.
679. Yalowich JC, Fry DW, Goldman ID. Teniposide (VM-26)- and etoposide (VP-16-213)-induced augmentation of methotrexate transport and polyglutamylation in Ehrlich ascites tumor cells in vitro. *Cancer Res* 1982; 42: 3648-53.
680. Yamagishi T, Haruna M, Yan XZ, *et al.* Antitumor agents, 110. Bryophyllin B, a novel potent cytotoxic bufadienolide from *Bryophyllum pinnatum*. *J Nat Prod* 1989; 52: 1071-9.
681. Yamamoto A, Ueda A, Bremond P, *et al.* Total synthesis of halichondrin C. *J Am Chem Soc* 2012; 134: 893-6.
682. Yang G, Chen D. Biflavanones, flavonoids, and coumarins from the roots of *Stellera chamaejasme* and their antiviral effect on hepatitis B virus. *Chem Biodivers* 2008; 5: 1419-24.
683. Yang LL, Lee CY, Yen KY. Induction of apoptosis by hydrolyzable tannins from *Eugenia jambos* L. on human leukemia cells. *Cancer Lett* 2000; 157: 65-75.
684. Yang LM, Lin SJ, Hsu FL, Yang TH. Antitumor agents. Part 3: synthesis and cytotoxicity of new trans-stilbene benzenesulfonamide derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2002; 12: 1013-5.
685. Yang NS, Shyur LF, Chen CH, *et al.* Medicinal herb extract and a single-compound drug confer similar complex pharmacogenomic activities in mcf-7 cells. *J Biomed Sci* 2004; 11: 418-22.
686. Yang X, Shi Q, Bastow KF, Lee KH. Antitumor agents. 274. A new synthetic strategy for E-ring SAR study of antofine and cryptopleurine analogues. *Org Lett* 2010; 12: 1416-9.
687. Yang X, Shi Q, Lai CY, *et al.* Antitumor agents 295. E-ring hydroxylated antofine and cryptopleurine analogues as antiproliferative agents: design, synthesis, and mechanistic studies. *J Med Chem* 2012; 55: 6751-61.
688. Yang X, Shi Q, Liu YN, *et al.* Antitumor agents 268. Design, synthesis, and mechanistic studies of new 9-substituted phenanthrene-based tylophorine analogues as potent cytotoxic agents. *J Med Chem* 2009; 52: 5262-8.
689. Yang X, Shi Q, Yang SC, *et al.* Antitumor agents 288: design, synthesis, SAR, and biological studies of novel heteroatom-incorporated antofine and cryptopleurine analogues as potent and selective antitumor agents. *J Med Chem* 2011; 54: 5097-107.
690. Yang ZY, Xia Y, Xia P, *et al.* Antitumor agents 187: synthesis and cytotoxicity of substituted 8,8-dimethyl-2H,8H-pyrano[6,5-h]quinoline-2-one and related compounds. *Bioorg Med Chem Lett* 1999; 9: 713-6.
691. Ye D, Shi Q, Leung CH, *et al.* Antitumor agents 294. Novel E-ring-modified camptothecin-4beta-anilino-4'-O-demethyl-epipodophyllotoxin conjugates as DNA topoisomerase I inhibitors and cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem* 2012; 20: 4489-94.

692. Yen CT, Nakagawa-Goto K, Hwang TL, *et al.* Antitumor agents. 271: total synthesis and evaluation of brazilein and analogs as anti-inflammatory and cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20: 1037-9.
693. Yesilada E, TS, Sezik E., Tabata M. Isolation of an anti-inflammatory principle from the fruit juice of ecballium elaterium. *J Nat Prod* 1988; 51: 504-8.
694. Yeung BK. Natural product drug discovery: the successful optimization of ISP-1 and halichondrin B. *Curr Opin Chem Biol* 2011; 15: 523-8.
695. Yi T, Chen HB, Zhao ZZ, *et al.* Comparison of the chemical profiles and anti-platelet aggregation effects of two "Dragon's Blood" drugs used in traditional Chinese medicine. *J Ethnopharmacol* 2011; 133: 796-802.
696. Yin X, Zhou J, Jie C, *et al.* Anticancer activity and mechanism of *Scutellaria barbata* extract on human lung cancer cell line A549. *Life Sci* 2004; 75: 2233-44.
697. Yu J, Liu H, Lei J, *et al.* Antitumor activity of chloroform fraction of *Scutellaria barbata* and its active constituents. *Phytother Res* 2007; 21: 817-22.
698. Yu W, Jin Z. Total synthesis of the anticancer natural product OSW-1. *J Am Chem Soc* 2002; 124: 6576-83.
699. Yu YL, Lu Y, Tang X, Cui FD. Formulation, preparation and evaluation of an intravenous emulsion containing *Brucea javanica* oil and Coix Seed oil for anti-tumor application. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 673-80.
700. Yui S, Mikami M, Kitahara M, Yamazaki M. The inhibitory effect of lycorine on tumor cell apoptosis induced by polymorphonuclear leukocyte-derived calprotectin. *Immunopharmacology* 1998; 40: 151-62.
701. Zee-Cheng RK, Cheng CC. Antineoplastic agents. Structure-activity relationship study of bis(substituted aminoalkylamino)anthraquinones. *J Med Chem* 1978; 21: 291-4.
702. Zhang HJ, Ma C, Nguyen VH, *et al.* Miliusanes, a class of cytotoxic agents from *Miliusa sinensis*. *J Med Chem* 2006; 49: 693-708.
703. Zhang S, Wei L, Bastow K, *et al.* Antitumor agents 252. Application of validated QSAR models to database mining: discovery of novel tylophorine derivatives as potential anticancer agents. *J Comput Aided Mol Des* 2007; 21: 97-112.
704. Zhang SX, Bastow KF, Tachibana Y, *et al.* Antitumor agents. 196. Substituted 2-thienyl-1,8-naphthyridin-4-ones: their synthesis, cytotoxicity, and inhibition of tubulin polymerization. *J Med Chem* 1999; 42: 4081-7.
705. Zhang SX, Feng J, Kuo SC, *et al.* Antitumor agents. 199. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship study of the colchicine binding site ligands using comparative molecular field analysis. *J Med Chem* 2000; 43: 167-76.
706. Zhang YL, Guo X, Cheng YC, Lee KH. Antitumor agents. 148. Synthesis and biological evaluation of novel 4 beta-amino derivatives of etoposide with better pharmacological profiles. *J Med Chem* 1994; 37: 446-52.
707. Zhang YL, Shen YC, Wang ZQ, *et al.* Antitumor agents, 130, Novel 4 beta-arylamino derivatives of 3',4'-didemethoxy-3',4'-dioxo-4-deoxypodophyllotoxin as potent inhibitors of human DNA topoisomerase II. *J Nat Prod* 1992; 55: 1100-11.
708. Zhang YL, Tropsha A, McPhail AT, Lee KH. Antitumor agents. 152. In vitro inhibitory activity of etoposide derivative NPF against human tumor cell lines and a study of its conformation by X-ray crystallography, molecular modeling, and NMR spectroscopy. *J Med Chem* 1994; 37: 1460-4.
709. Zhang Z, ElSohly HN, Jacob MR, *et al.* New indole alkaloids from the bark of *Nauclea orientalis*. *J Nat Prod* 2001; 64: 1001-5.
710. Zhao GX, Jung JH, Smith DL, *et al.* Cytotoxic clerodane diterpenes from *Polyalthia longifolia*. *Planta Med* 1991; 57: 380-3.
711. Zhou H, Hamazaki A, Fontana JD, *et al.* Cytotoxic limonoids from Brazilian *Melia azedarach*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2005; 53: 1362-5.

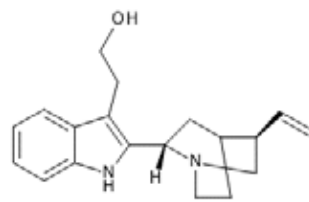
712. Zhou T, Shi Q, Bastow KF, Lee KH. Antitumor agents 286. Design, synthesis, and structure-activity relationships of 3'R,4'R-disubstituted-2',2'-dimethyldihydropyrano[2,3-f]chromone (DSP) analogues as potent chemosensitizers to overcome multidrug resistance. *J Med Chem* 2010; 53: 8700-8.
713. Zhou XM, Lee KJ, Cheng J, *et al.* Antitumor agents. 144. New gamma-lactone ring-modified arylamino etoposide analogs as inhibitors of human DNA topoisomerase II. *J Med Chem* 1994; 37: 287-92.
714. Zhou XM, Wang ZQ, Chang JY, *et al.* Antitumor agents. 120. New 4-substituted benzylamine and benzyl ether derivatives of 4'-O-demethylepipodophyllotoxin as potent inhibitors of human DNA topoisomerase II. *J Med Chem* 1991; 34: 3346-50.
715. Zhou XM, Wang ZQ, Chen HX, *et al.* Antitumor agents. 125. New 4 beta-benzoylamino derivatives of 4'-O-demethyl-4-desoxypodophyllotoxin and 4 beta-benzoyl derivatives of 4'-O-demethylpodophyllotoxin as potent inhibitors of human DNA topoisomerase II. *Pharm Res* 1993; 10: 214-9.
716. Zhu L, Zhang X, Lei N, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 7-alkenyl homocamptothecins as potent topoisomerase I inhibitors. *Chem Biodivers* 2012; 9: 1084-94.
717. Zhu XK, Guan J, Tachibana Y, *et al.* Antitumor agents. 194. Synthesis and biological evaluations of 4-beta-mono-, -di-, and -trisubstituted aniline-4'-O-demethylpodophyllotoxin and related compounds with improved pharmacological profiles. *J Med Chem* 1999; 42: 2441-6.

Annexe 1 : Index moléculaire

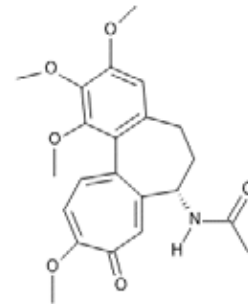




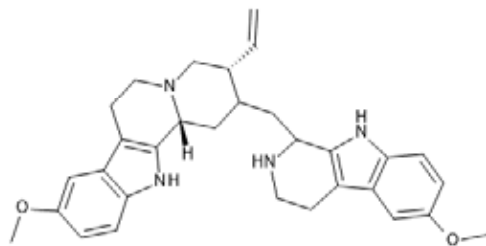
Cathovaline



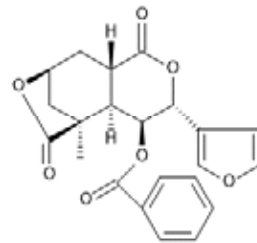
Cinchonamine



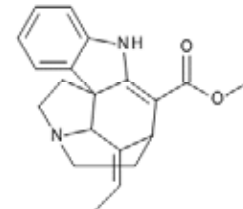
Colchicine



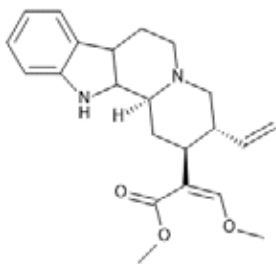
Cinchophylline



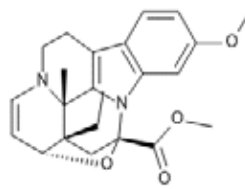
Collybolide



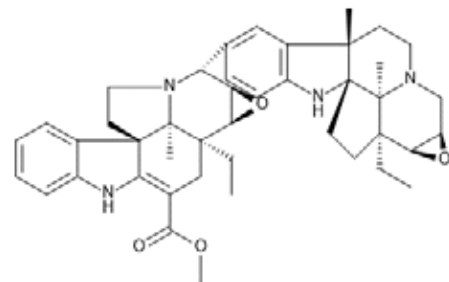
Condylocarpine



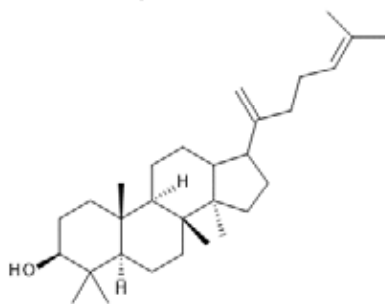
Corynanthine



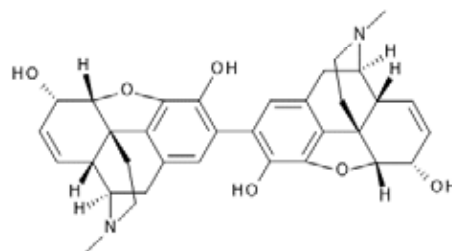
Craspidospermine



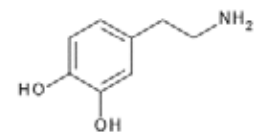
Criophylline



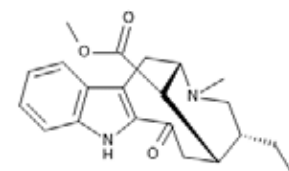
Dammaradiénol



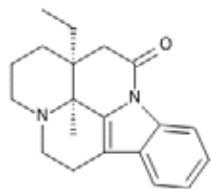
Dimorphine (2,2'-bimorphine)



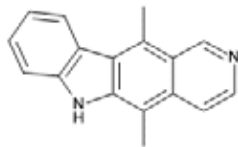
Dopamine



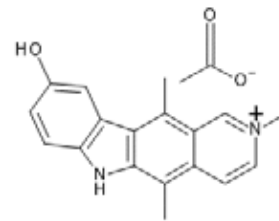
Drégamine



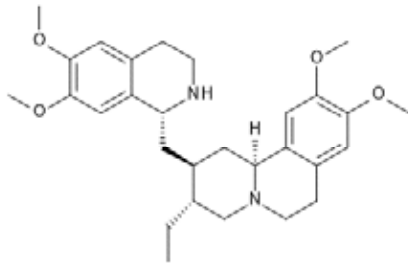
Eburnamonine (16-oxoeburnane)



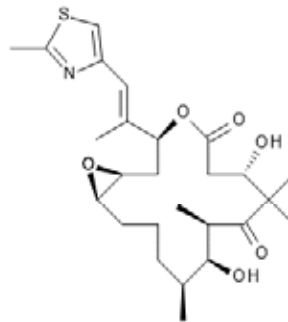
Ellipticine



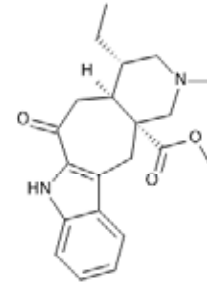
Elliptinium acetate
(Celiptium®)



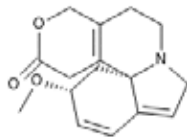
Emétine



Epothilone A



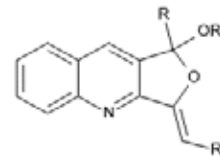
Ervatamine



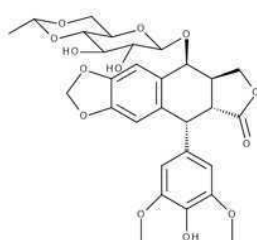
beta-erythroidine



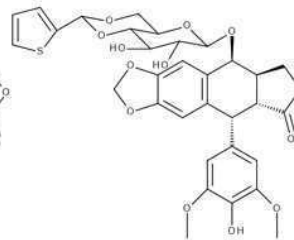
Ethanol



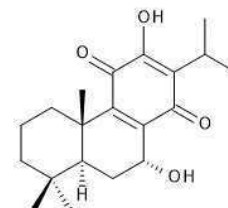
Furoquinolines



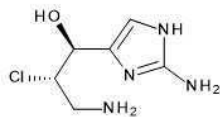
Etoposide
(VP-16)



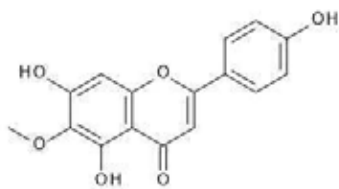
Teniposide
(VM-26)



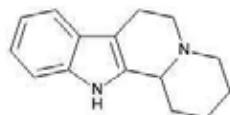
Horminone



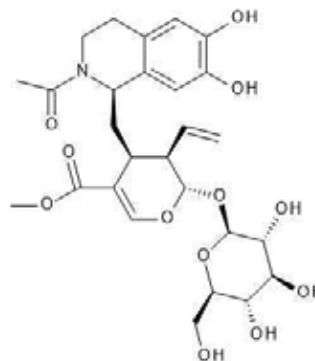
Girolline
(Girodazole)



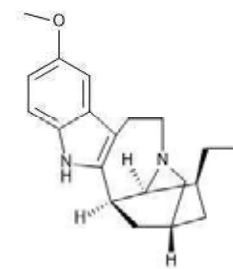
Hispiduline



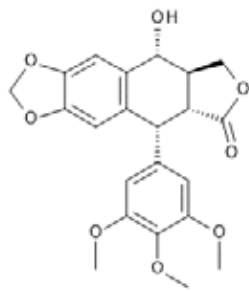
Indoloquinolizidine



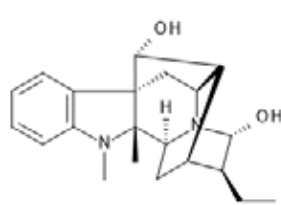
Ipécoside



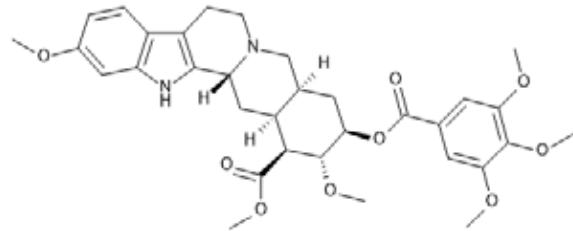
Ibogaïne



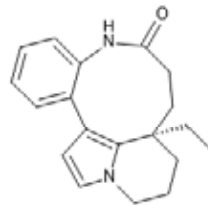
Podophylotoxine



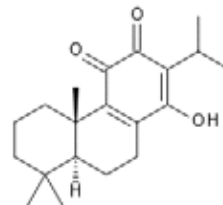
Raugalline = ajmaline



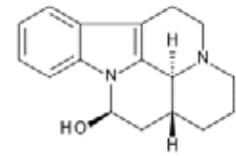
Résérpine



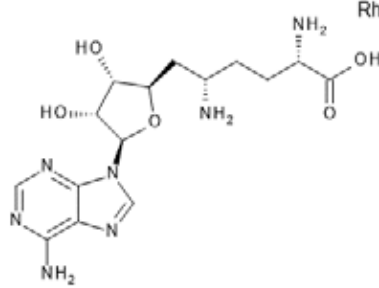
Rhazinilam



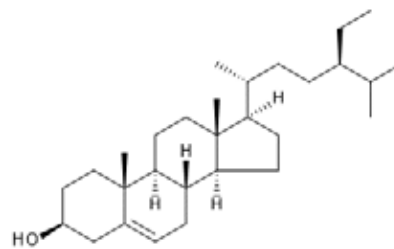
Royleanone



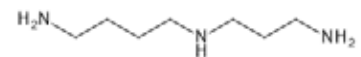
RU 24722 (Vindébumol)



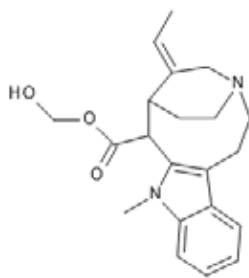
Sinefungine (antibiotique 32232 RP)



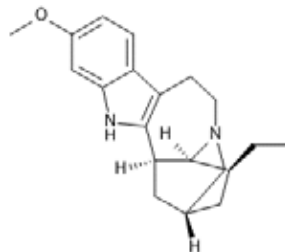
beta-sitostérol



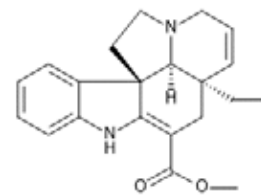
Spermidine



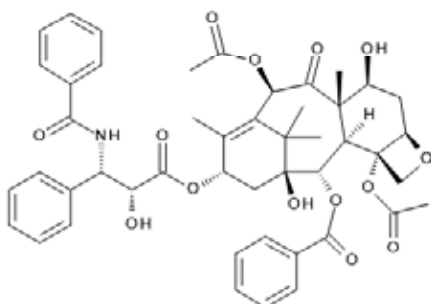
Stemmadénine



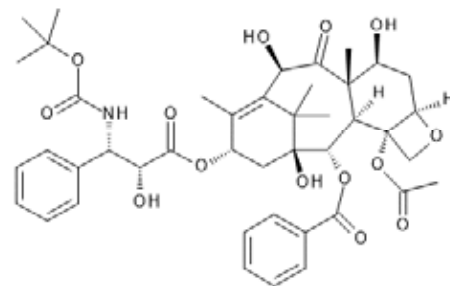
Tabernanthine



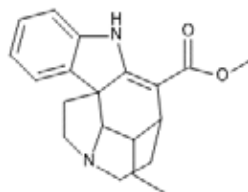
Tabersonine



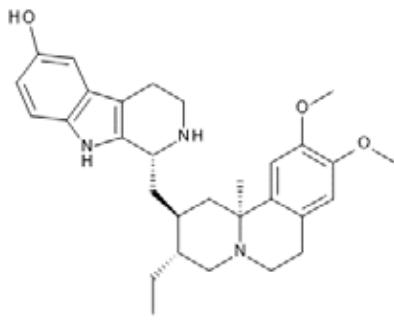
Taxol® (paclitaxel)



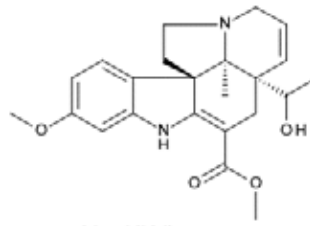
Taxotère® (docétaxel)



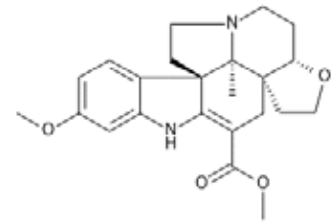
Tubotaiwine



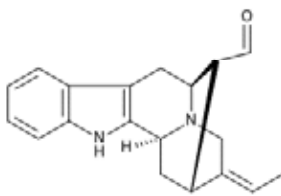
Tubulosine



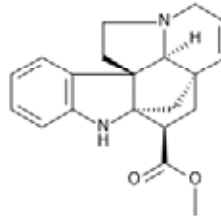
Vandrikidine



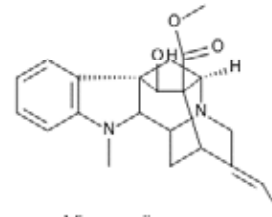
Vandrikine



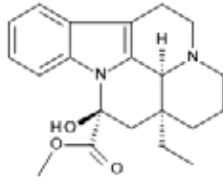
Vellosimine



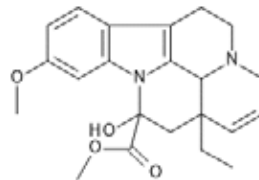
Venalstonine



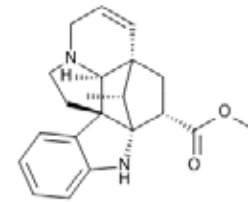
Vincamajine



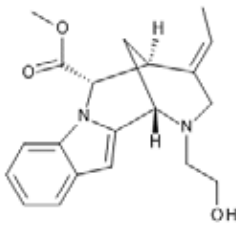
Vincamine



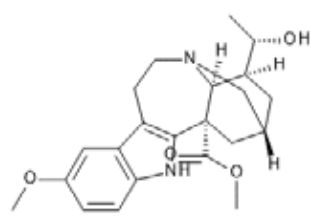
Vincine



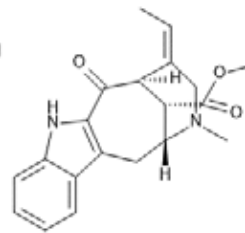
Vindoline



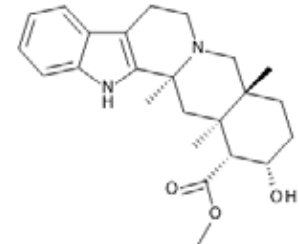
Vinoxine



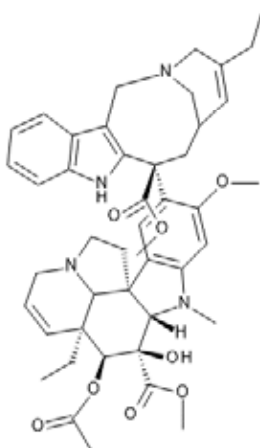
Voacangarine



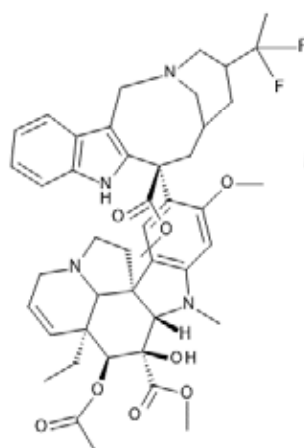
Vobasine



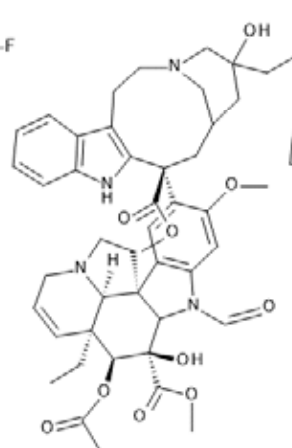
Yohimbine



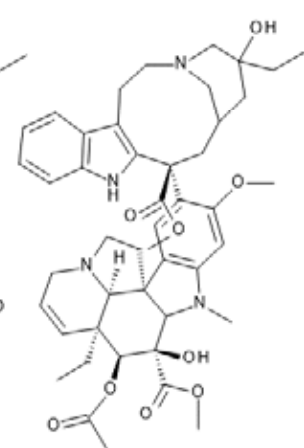
Vinorelbine
(Navelbine®)



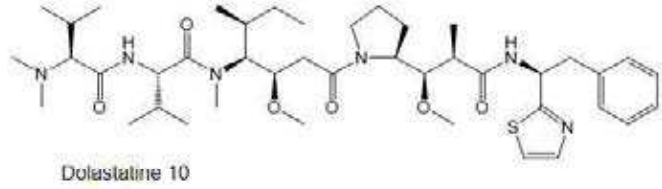
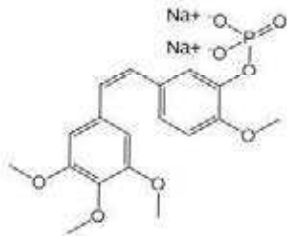
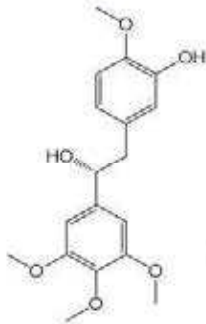
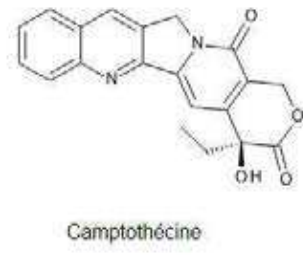
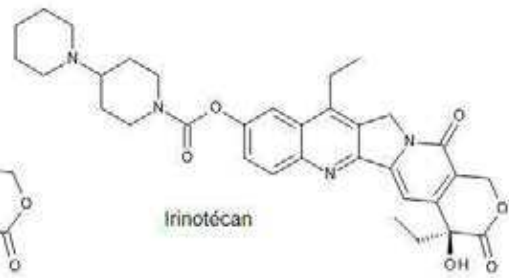
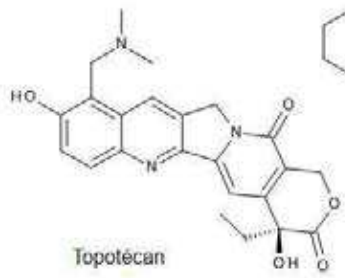
Vinflunine
(Javlor®)



Vincristine
(Oncovin®)

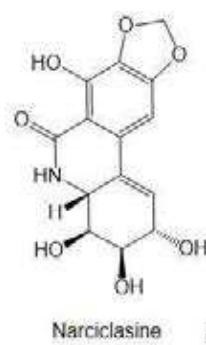
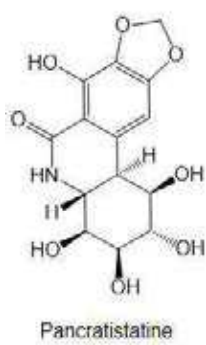
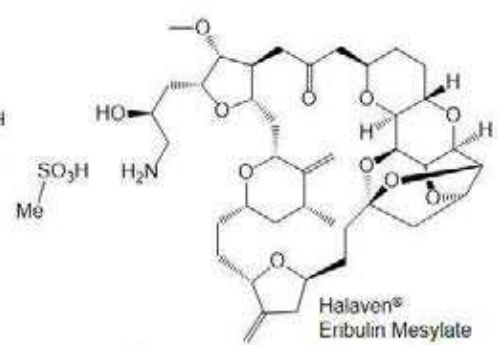
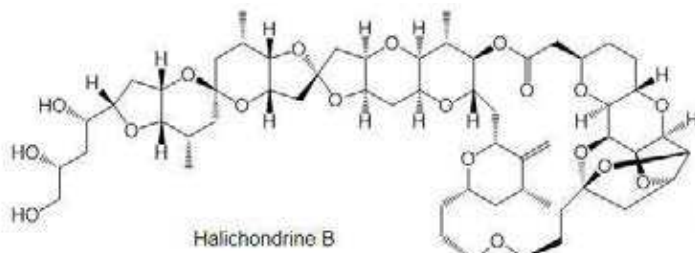
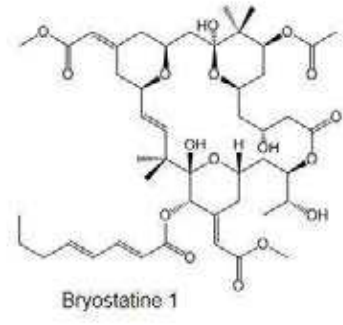
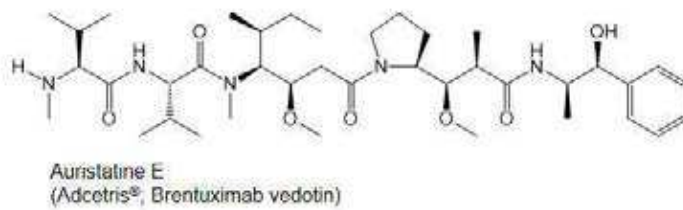


Vinblastine
(Velbe®)



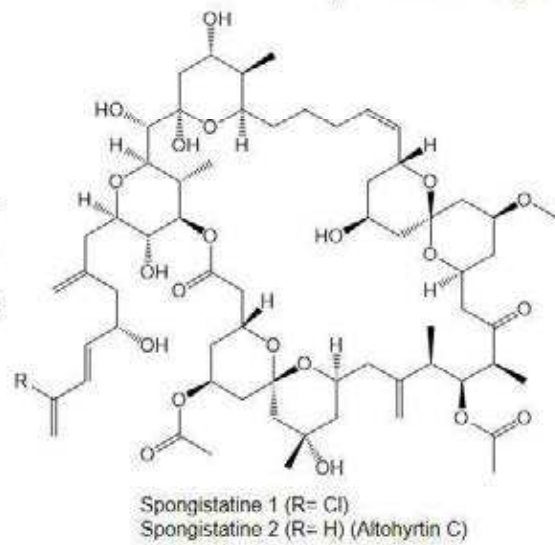
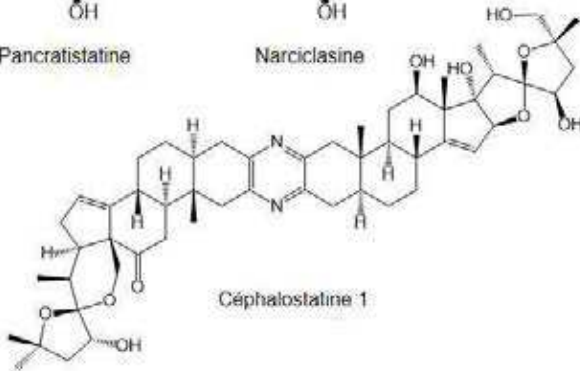
Combréastatine

Combréastatine A4-P (CA4-P)



Pancratistatine

Narciclasine



Annexe 2. Article Med/Sci Da Silva P., Meijer L.

Recherche de substances naturelles à activité thérapeutique

Pierre Potier (1934-2006)

Pierre P.J. Da Silva^{1,2}, Laurent Meijer^{1,3}



¹ CNRS, USR3151, phosphorylation de protéines et pathologies humaines, station biologique, 29680 Roscoff, France ;

² Université de Bordeaux - sciences, philosophie, humanités (SPH), EA 4574, 33400 Talence, France ;

³ ManRos Therapeutics, centre de Perharidy, 29680 Roscoff, France.

meijer@manros-therapeutics.com

dasilva@sb-roscoff.fr

Série « Les découvreurs de substances naturelles à activité thérapeutique »

Avant propos

La plupart de nos médicaments sont issus, dérivés ou inspirés de substances naturelles. Leur identification initiale, leur synthèse chimique, leur production industrielle, leur développement pharmaceutique et leurs applications thérapeutiques variées sont, pour chacun, une histoire exemplaire unique, le fruit de longs travaux parsemés d'échecs, de découvertes inattendues. Ils sont le fruit d'un mélange de chance, de sagacité et de ténacité qui permet parfois aux recherches les plus fondamentales de trouver des applications majeures. Dans cette série d'articles d'histoire des sciences qui commence par Pierre Potier, nous illustrerons le parcours scientifique de chercheurs de renom qui ont mis leur énergie, leur enthousiasme, leur imagination, leur génie et leur patience au service de la découverte de substances naturelles à activité thérapeutique.

Depuis les années 1940 jusqu'à aujourd'hui, les composés naturels ou issus de composés naturels représentent 55 % des produits mis sur le marché en oncologie. Selon Newman et Cragg [1], si l'on considère uniquement les petites molécules (sont exclus les vaccins et les composés biologiques), ce pourcentage atteint près de 80 % des médicaments pour la période

1981-2010, et 65 % depuis la commercialisation du premier anticancéreux dans les années 1940 [1]. La nature et sa diversité chimique gigantesque constitue donc un réservoir immense de molécules bioactives au potentiel thérapeutique vaste. Un « coffre aux trésors » de molécules à identifier, produire et appliquer aux pathologies qui nous touchent ! Le chemin qui conduit d'une substance naturelle produite par un organisme vivant (plante, invertébré, bactérie) jusqu'à l'arrivée sur le marché d'un médicament efficace n'est pas un long fleuve tranquille ! Ce long parcours, où le succès fait figure d'exception, s'étend sur de nombreuses années (plus de 12 années en moyenne) et requiert des dépenses considérables (près d'un milliard d'euros). La purification et la détermination de la structure chimique d'une substance naturelle, processus en soi déjà très complexes, n'en sont que la toute première étape. La molécule purifiée (ou resynthétisée car le problème d'approvisionnement est souvent un premier obstacle) subit de nombreux tests précliniques (souvent éliminatoires) : criblages moléculaires et/ou cellulaires, identification du mécanisme d'action moléculaire, optimisation chimique (relation structure/activité), études sur protéines purifiées (cristallisation, interaction, effet sur une activité enzymatique, etc.), modèles cellulaires et modèles animaux de la pathologie, études de toxicité, sélection d'une voie d'administration optimale, études pharmacocinétiques, métabolisme,



Figure 1. Pierre Potier. **A.** À l'époque de la synthèse du Taxotère®. De gauche à droite, Pierre Potier, Françoise Guéritte, Daniel Guénard (1987). **B.** Pierre Potier dans son bureau à l'ICSN.

optimisation de la production de la molécule dans des conditions industrielles très strictes. La molécule active peut ensuite subir des études cliniques chez l'homme : toxicité (phase I), efficacité (phase II), efficacité comparée avec les traitements usuels (phase III). Ce n'est qu'à l'issue de la traversée de ce « cimetière de médicaments » que la molécule peut obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM), ce qui ne la dispensera pas d'un suivi (phase IV) des patients traités, permettant d'identifier des effets secondaires imprévus et non détectés au cours des phases précédentes, aboutissant au retrait éventuel du marché !

L'histoire montre que beaucoup de molécules à visée thérapeutique développées par des sociétés pharmaceutiques ont, en fait, été découvertes dans des laboratoires académiques. Est ce la conséquence de la liberté de recherche qui règne (ou devrait régner) dans nos laboratoires académiques, et permet d'explorer des voies qui ne sont pas nécessairement rentables à court terme ? En tous cas, c'est toujours un continuum de la recherche fondamentale vers la recherche appliquée, souvent de la recherche publique vers la recherche privée, qui accompagne la mise au point d'un médicament à partir d'une substance naturelle. L'histoire des découvertes de Pierre Potier est à ce titre exemplaire.

La fabrication de médicaments directement à partir de substances naturelles extraites des organismes vivants pose rapidement le problème de l'approvisionnement en matière première. Tel a été le cas pour le Taxol de l'if et les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar. De nombreuses équipes dans le monde entier se sont heurtées à la difficulté de la synthèse de ces molécules naturelles complexes comportant souvent plusieurs carbones asymétriques, et donc la synthèse chimiquement possible de nombreux isomères, alors que l'organisme vivant ne synthétise en général qu'un seul composé. C'est en combinant extraction de substances naturelles et synthèse organique (hémisynthèse¹) que Pierre Potier et son équipe ont découvert de nouvelles

¹ On parle d'hémisynthèse lorsque la synthèse est réalisée à partir d'une molécule chimique naturelle-produite par un organisme vivant. Une fois extraite et purifiée, cette molécule devient à son tour un pré-curseur qui sera chimiquement modifié pour conduire au produit final (soit identique au produit naturel final, soit modifié et donc « non naturel »). Au contraire, on parle de synthèse totale d'une substance naturelle lorsque qu'aucun ingrédient d'origine naturelle n'est utilisé, mais uniquement des produits organiques synthétiques.

molécules de grand intérêt pour le traitement des cancers (Taxotère® et Navelbine®).

Le parcours de Pierre Potier

Pierre Potier (Figure 1) voit le jour le 22 août 1934 à Bois-Colombes. C'est en 1940 à Gouville, où il est réfugié avec sa famille pendant l'occupation, que naît sa passion pour les substances naturelles. Il assiste à l'arrivée de la cavalerie allemande, et quand plusieurs chevaux sont retrouvés morts, les allemands accusent les villageois. Ces derniers sont innocentés par un vétérinaire allemand qui,

après autopsie des chevaux, conclut à un empoisonnement après ingestion de fruits et d'aiguilles d'if. C'est ainsi que Pierre Potier apprend, quarante ans avant de l'étudier chimiquement, que l'if est très toxique pour les animaux, mais aussi pour l'homme.

Pierre Potier poursuit ses études dans le domaine des substances naturelles (Figure 2). En 1952, il obtient le certificat d'études supérieures de sciences portant sur la physique, la chimie et l'histoire naturelle (SPCN), en 1953 un diplôme de botanique générale et physiologie végétale à la Sorbonne, et en 1955 un diplôme en chimie générale et en chimie approfondie ; il achève son cursus de pharmacien en 1957. À cette époque, le double cursus est interdit, mais Pierre Potier prend le risque : « On ne pourrait pas me déchoir des diplômes que j'avais acquis même de manière illicite ! ».

Pierre Potier intègre le CNRS en 1957 comme stagiaire de recherches et entame une thèse de Doctorat ès Sciences sous la direction de Jean Le Men dans le laboratoire de Maurice-Marie Janot (laboratoire de pharmacie galénique de la faculté de pharmacie de Paris) sur le thème des alcaloïdes de *Lunaria biennis* [2]. En 1960, il part en Écosse (Glasgow) dans le laboratoire de Peter Bladon pour compléter ses recherches et soutenir sa thèse le 21 décembre de cette même année. Après son service militaire en 1961-1962, il entre à l'institut de chimie des substances naturelles (ICSN), ouvert en octobre 1960 à Gif-sur-Yvette, où il retrouve ses mentors, Jean Le Men et Maurice-Marie Janot². Il poursuit ses recherches sur les alcaloïdes, et en particulier les dérivés N-oxydes d'alcaloïdes. Pierre Potier, Adrien Cavé et Alain Ahond modifient alors la réaction d'oxydation des alcaloïdes, dite « réaction des frères Polonovski » [3]. L'anhydride acétique étant remplacé par l'anhydride trifluoroacétique, la réaction permet de déméthyliser des amines tertiaires dans la série des alcaloïdes. Cette innovation

² <http://historique.icsn.cnrs-gif.fr/>



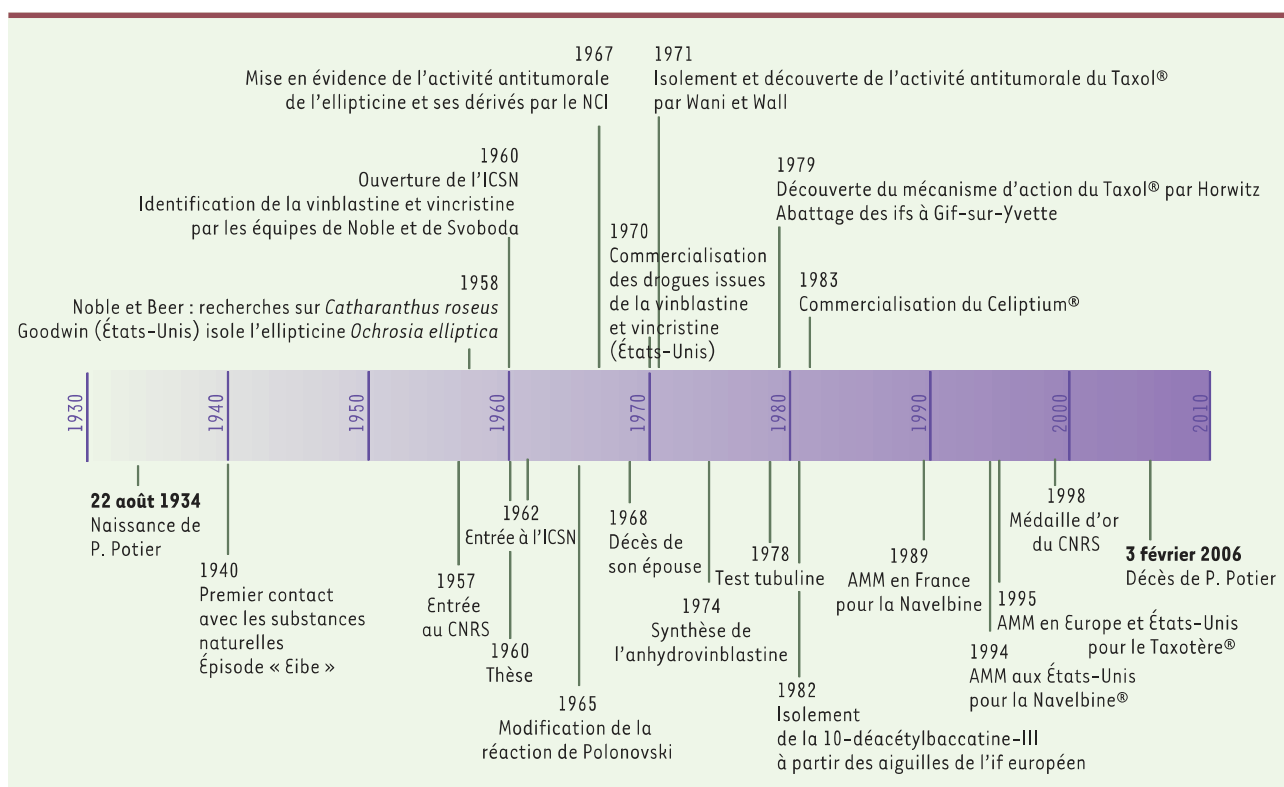


Figure 2. Chronologie des événements clés de la vie de Pierre Potier.

constitue un apport majeur dans l'hémisynthèse des molécules d'intérêt thérapeutique puisqu'elle copie la voie de synthèse naturelle de ces molécules, et notamment celle des vinca-alcaloïdes comme la vinblastine [4]. À la mort de son épouse en 1968, des suites d'un cancer, Pierre Potier décide de se consacrer en grande partie à la lutte contre ce fléau.

La synthèse de la vinblastine et la découverte de la Navelbine®

En 1958, la pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*, fait déjà partie de nombreuses pharmacopées exotiques, notamment en tant qu'antidiabétique (prescrit en Jamaïque). Pour vérifier cet effet thérapeutique, deux chercheurs canadiens, Robert L. Noble et Charles T. Beer, injectent des extraits de cette plante à des rats et constatent leur mort par effondrement du nombre de globules blancs (leucopénie) [5]. Ils infirment l'effet antidiabétique, mais découvrent un effet antileucémique [6]. Ils identifient ensuite la vinblastine comme la molécule responsable de cette action. Parallèlement, l'équipe de Gordon H. Svoboda, de la société Eli Lilly à Indianapolis (États-Unis), teste un grand nombre de plantes sur des souris leucémiques et isole aussi la vinblastine [4] et un autre alcaloïde, la vincristine [4] (Figure 3). La collaboration entre ces deux équipes aboutit, dans les années 1960, à deux médicaments destinés à la chimiothérapie anticancéreuse, Velbé® et Oncovin® [7]. Mais les chimistes se heurtent à la complexité de la synthèse de ces substances, et la société Eli Lilly

rencontre d'importants problèmes d'approvisionnement en matière première, ce qui rend le prix du médicament excessif. En effet, la vinblastine et la vincristine sont isolées en très faibles quantités de la pervenche de Madagascar (environ 0,3-1 g de vincristine et 6-10 g de vinblastine par tonne de pervenche), et la production de ces médicaments uniquement par l'extraction des substances naturelles aurait exigé d'immenses plantations.

Pierre Potier et son équipe, composée des chercheurs Nicole et Yves Langlois et de Françoise Guéritte, alors étudiante en thèse (Figure 1), profitent de la récente mise au point de la réaction Polonovski-Potier pour tenter la synthèse de l'anhydrovinblastine, qui aurait constitué l'avant-dernière étape de la synthèse de la vinblastine, permettant ainsi de s'affranchir de sa production naturelle par la plante. Ils réussissent en 1974 à synthétiser l'anhydrovinblastine à partir de précurseurs présents en plus grande quantité dans la plante (catharanthine et vindoline) [8]. En essayant de l'hydrater pour obtenir la vinblastine, un thésard d'Yves Langlois, Pierre Mangeney, remarque lors d'une analyse chromatographique une minuscule tache bleue qui ne correspond pas à la molécule recherchée. Il s'agit d'une nouvelle molécule, qui n'est pas produite naturellement par la plante. Celle-ci, la nor-anhydrovinblastine [9],

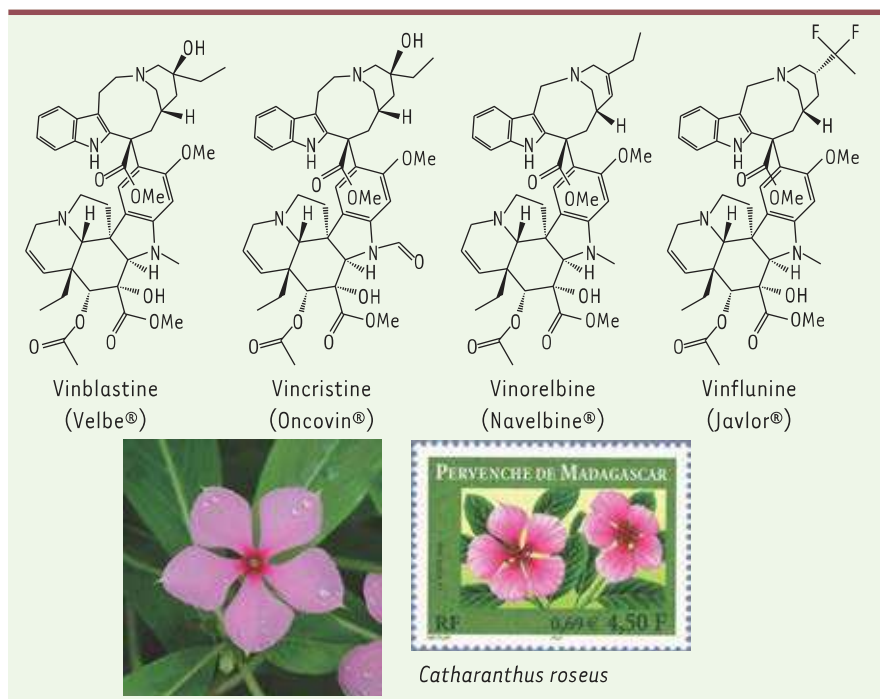


Figure 3. Structures des vinblastine (Velbe®), vincristine (Oncovin®), vinorelbine (Navelbine®) et vinflunine (Javlor®). La pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*, une plante originaire de Madagascar. De nombreux timbres, ici un timbre français édité en 2000, célèbrent l'importance thérapeutique de cette plante.

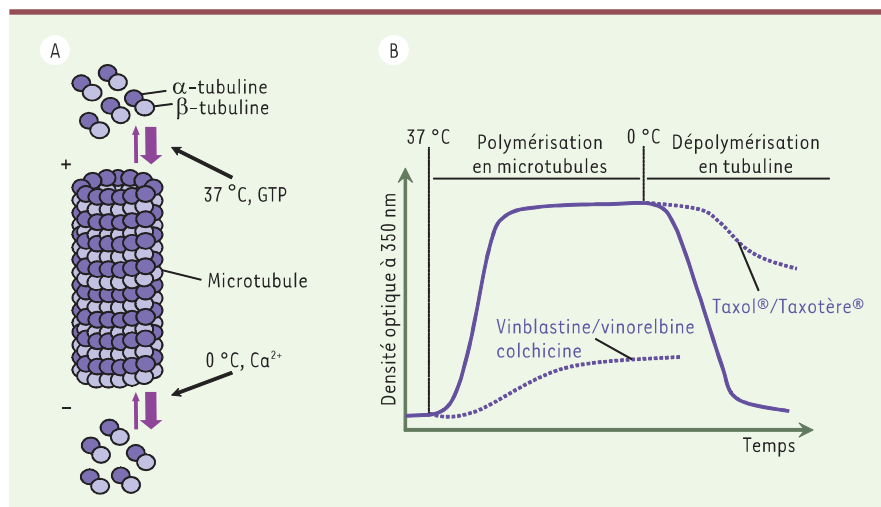


Figure 4. Polymérisation de la tubuline en microtubules. **A.** Assemblage des dimères d' α - et de β -tubulines à l'extrémité + des microtubules (polymérisation) et désassemblage à l'extrémité - (dépolymérisation). **B.** Le test tubuline *in vitro*. À 37 °C, les dimères de tubulines polymérisent en microtubules (polymérisation mesurée par une augmentation de la densité optique à 350 nm). Cet effet est inhibé par les inhibiteurs de type vinblastine/vinorelbine ou colchicine. À 0 °C, les microtubules se dépolymérisent. Cet effet est inhibé par les inhibiteurs de type Taxol®/Taxotère®.

se révèle positive dans un test dit « test de la tubuline », mis au point par Daniel Guénard, et qui détecte en spectrométrie tout composé chimique qui inhibe ou, au contraire, favorise la polymérisation des microtubules en se fixant sur la tubuline (Figures 1 et 4) [10]. En

effet, les molécules de tubuline forment des dimères qui polymérisent en microtubules *in vitro* dans certaines conditions (Figure 4).

Ce cycle de polymérisation/dépolymérisation de la tubuline est essentiel au remodelage cellulaire lors de la mitose. Dans une tumeur, les cellules se divisent de façon anarchique. En bloquant l'assemblage et le désassemblage des microtubules, la mitose est bloquée et la mort cellulaire est induite. Ce test *in vitro* permet donc d'identifier facilement et rapidement des composés antiprolifératifs.

La nor-anhydrovinblastine s'est donc avérée être un bon candidat pour le développement d'un médicament anticancéreux [9]. Françoise Guéritte (Figure 1), Zo R. Andriamialisoa et Pierre Mangeney parviennent à en produire 10 g, qui seront conditionnés à la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris. Sa toxicologie et ses effets antitumoraux seront évalués au laboratoire de pharmacologie et de toxicologie fondamentales du CNRS à Toulouse, dirigé par Claude Paoletti. La fenêtre thérapeutique étant favorable (la concentration toxique est suffisamment éloignée de la concentration efficace), l'hôpital Paul Brousse de Villejuif (Service du Pr Georges Mathé) se lance dans des études cliniques. Celles-ci confirment l'excellente efficacité du nouveau produit³.

Pour un développement industriel, Pierre Potier s'adresse à Rhône-Poulenc, leur partenaire pour le développement de molécules issues de la pervenche. Mais la firme, confrontée à des difficultés financières, ne souhaite pas s'investir. Pierre Potier cherche alors le soutien de Roussel Uclaf, de Servier, d'Éli Lilly. Et c'est finalement Pierre Fabre, via l'agence

nationale de valorisation de la recherche (ANVAR) qui, convaincu par la ténacité de Pierre Potier, accepte de

³ <http://historique.icsn.cnrs-gif.fr/>

développer la molécule anticancéreuse. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est obtenue en 1989 et la nor-anhydrovinblastine devient la Navelbine®, dont la diffusion sur le marché américain sera acceptée par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1994 [11]. La Navelbine® est utilisée dans plus de 80 pays et a apporté un bénéfice thérapeutique à plus d'un million de personnes dans le monde, notamment dans les cancers du poumon et du sein. En 2009, les laboratoires Pierre Fabre ont mis sur le marché un dérivé fluoré, la vinflunine (Javlor®) (Figure 3), utilisé en seconde ligne dans le traitement du cancer de la vessie.

La synthèse du Taxol® et la découverte du Taxotère®

En 1964, dans le cadre d'une campagne de recherches du *National Cancer Institute* (NCI), le botaniste Arthur Barclay participe à l'échantillonnage de la flore nord-américaine. Des extraits d'ifs du Pacifique (*Taxus brevifolia*) sont envoyés au laboratoire de Mansukh Wani et Monroe Wall qui détectent un effet antitumoral [12]. Ce n'est qu'en 1971 que Mansukh Wani isole la molécule responsable et la baptise Taxol® [12] (Figure 5). Son mode d'action reste inexpliqué, et compte tenu des difficultés d'approvisionnement et de solubilité, la molécule tombe dans l'oubli.

En 1979, Susan Horwitz découvre que le Taxol® appartient à la classe des poisons du fuseau mitotique (dont font partie les alcaloïdes de la pervenche) qui interviennent dans les processus d'assemblage et de désassemblage des microtubules conduisant au blocage de la cellule

dans l'une des phases du cycle et à sa mort. L'étude des mécanismes d'action moléculaire de ces composés a montré qu'ils interagissent avec la tubuline à des sites divers de la protéine : le taxol et ses dérivés favorisent l'assemblage des doublets de tubuline et conduisent à une stabilisation des microtubules, la vinblastine et ses dérivés, au contraire, favorisent leur dépolymérisation (Figure 4) [13]. La cocrystallisation de la tubuline avec ces différents inhibiteurs a montré que ces derniers se fixent sur des sites différents : le taxol/taxotère se fixe sur la β -tubuline, la colchicine se localise à l'interface α -tubuline/ β -tubuline, et les alcaloïdes Vinca empêchent l'assemblage des dimères α -tubuline/ β -tubuline en polymères (Figure 6) [14]. Le Taxol® redevient alors une molécule d'un grand intérêt thérapeutique. Cependant, l'approvisionnement reste toujours problématique et pose même un problème écologique crucial. En effet, l'abattage et l'extraction de huit tonnes d'écorces n'avaient permis l'extraction que de 1,3 kg de Taxol®. Cela amena de nombreux chimistes à rechercher une méthode de synthèse pour produire le Taxol® de façon plus efficace. Fin 1979, plusieurs ifs européens (*Taxus baccata*) centenaires doivent être abattus pour permettre la construction d'une route sur le campus de Gif-sur-Yvette. Pierre Potier et Daniel Guénard profitent de cette opportunité pour analyser chimiquement toutes les parties de l'if. Ils découvrent ainsi dans les aiguilles une substance intéressante, active dans le test à la tubuline, la 10-déacétyl-baccatine III (DAB) [15]. Pierre Potier, Françoise Guéritte et d'autres thésards de l'équipe tentent de greffer la chaîne latérale qui manque au DAB pour obtenir le Taxol®. Après des essais infructueux, ils parviennent tout de même à isoler 12 mg d'un composé intermédiaire : le N-débenzoyl-Ntert-butoxycarbonyl-10-déacétyl taxol, ou docétaxel (Figure 5), qui s'avère deux fois plus actif que le Taxol® dans le test tubuline [16].

Cette fois, Rhône-Poulenc, sous la direction de François Lavelle, directeur de la recherche en cancérologie, ne laisse pas passer l'occasion et, en 1985, investit massivement dans le développement du docétaxel. L'équipe de Pierre Potier récolte la tonne d'aiguilles nécessaire pour les études toxicologiques. Après des résultats prometteurs, les chimistes de Rhône-Poulenc réussissent à mettre au point un procédé industriel permettant de produire la molécule en grande quantité.

Les essais cliniques débutent en 1990 en France, au Royaume-Uni et aux États-Unis, et confirment la très bonne activité anticancéreuse du nouveau produit [17]. En 1995, le docétaxel est commercialisé sous le

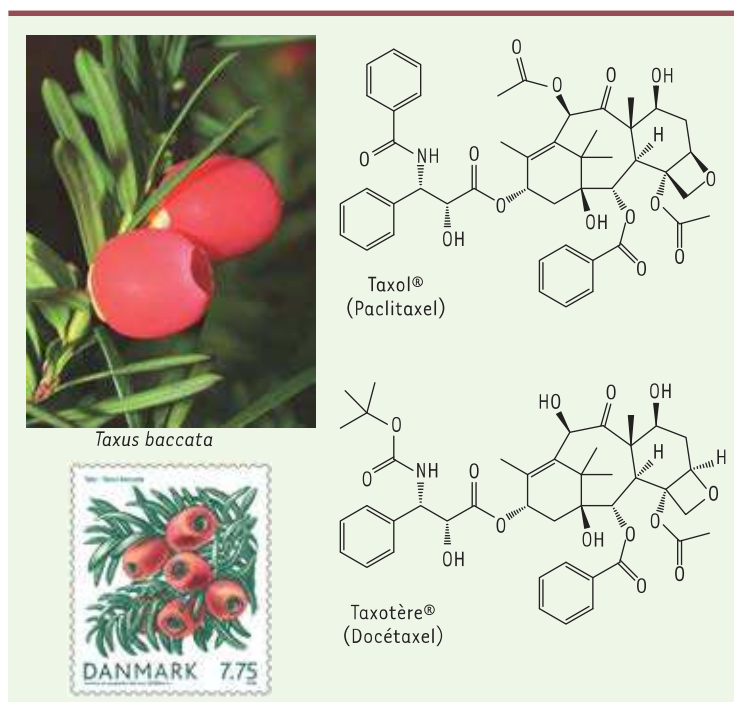


Figure 5. Structure du Taxol® (Paclitaxel) et du Taxotère® (Docétaxel). Les aiguilles et le fruit de l'if commun (*Taxus baccata*) sont illustrés (photographie Kevin C Nixon). Un timbre édité au Danemark souligne l'importance de cette plante dans le traitement du cancer.

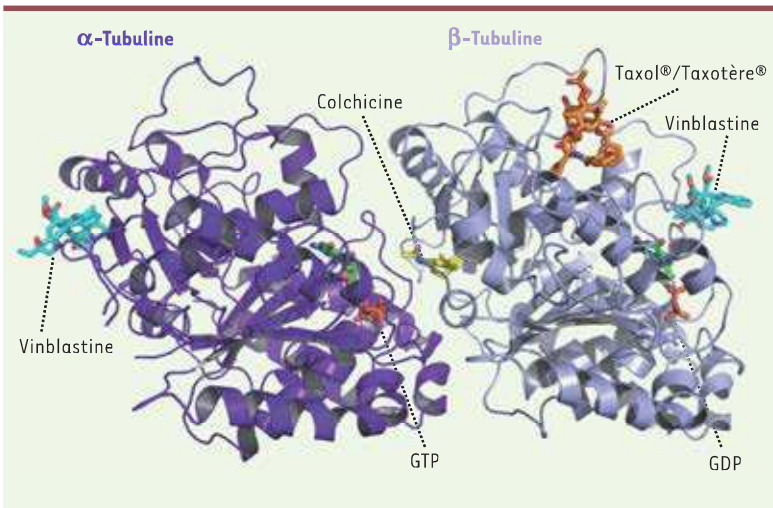


Figure 6. Cocrystallisation du dimère d'α-tubuline (mauve foncé) et de β-tubuline (mauve clair) associés à différentes molécules inhibitrices. Le nucléotide (GTP sur α-tubuline, GDP sur β-tubuline) est en vert avec la chaîne de phosphate en orange, la colchicine en jaune, le Taxol®/Taxotère® est en orange et la vinblastine en cyan (figure composite adaptée d'après la figure 7 de Gigant et al. [17]). La vinblastine empêche la polymérisation des dimères α-tubuline/β-tubuline en microtubules.

nom de Taxotère®. Ce médicament, distribué dans plus de 86 pays, fait partie des cinq traitements anticancéreux les plus vendus au monde. Le Taxotère®, qui génère un chiffre d'affaires de 1,61 milliards d'euros en 2005, s'est hissé au 3^e rang des médicaments de Sanofi-Aventis (Rhône-Poulenc a fusionné en 1999 avec Hoechst Marion Roussel et en 2004 avec Sanofi-Synthelabo) après le Lovenox® (héparine de bas poids moléculaire) et le Plavix® (antiagrégant plaquettaire, clopidogrel). Le CNRS a perçu 240 millions d'euros de royalties en dix ans pour la valorisation commerciale du travail de ses équipes. La somme récoltée en 2005 représentait 90 % des redevances totales perçues par le CNRS pour l'ensemble de ses brevets [18]. Le Taxol® fut également préparé par certains groupes américains à partir de la DAB selon le procédé breveté par Potier. Rhône Poulenc démontra qu'il y avait eu fraude en analysant les impuretés mineures présentes dans du taxol commercialisé qui prouvaient que le procédé de fabrication impliquait la DAB et non la récupération de l'écorce de l'if du Pacifique. La mise au point de la Navelbine® et celle du Taxotère® a suivi le même schéma : étape initiale de purification et d'identification d'une molécule d'intérêt extraite d'une plante, puis abandon des recherches en raison du problème d'approvisionnement et de la complexité de synthèse de ces molécules ; étape ultérieure d'extraction de produits naturels secondaires ou de précurseurs de la molécule initiale, puis hémisynthèse permettant de contourner le problème et d'aboutir à la production industrielle du médicament.

Deux autres pistes, l'ellipticine et la girolline

Pierre Potier a également participé à d'autres projets dont ceux de la synthèse de la girolline (girodazole) et du Celiptium®, des

antitumoraux qui n'ont pas connu le même succès que la Navelbine® et le Taxotère® du fait de leur toxicité trop importante (l'exploitation de la girolline n'a pas dépassé le stade des essais cliniques et l'utilisation du Celiptium® est très contrôlée).

Ellipticine

En 1968, Pierre Potier implante un laboratoire en Nouvelle-Calédonie, annexe de l'ICSN, pour récolter des plantes ou autres organismes susceptibles de renfermer de nouvelles substances naturelles intéressantes.

Un jeune pharmacien ayant soutenu sa thèse de Doctorat ès Sciences à Gif-sur-Yvette, Thierry Sévenet, s'y rend au titre du service d'assistance technique de l'armée. Il crée à Nouméa, avec l'aide du centre technique forestier tropical, le laboratoire des plantes médicinales du CNRS, soutenu par le Territoire de Nouvelle-Calédonie et le CNRS.

Ce laboratoire travaille pendant de nombreuses années en coopération avec l'office de la recherche scientifique et technique d'outre-mer (ORSTOM, maintenant IRD, Institut de recherche pour le développement). La prospection botanique et la recherche de substances naturelles isolées des plantes néocalédoniennes sont fructueuses. C'est ainsi que sont isolées d'un arbre, *Ochrosia elliptica*, des substances déjà connues du groupe de l'ellipticine et qui ont suscité pendant plusieurs années l'espoir d'une nouvelle série de médicaments antitumoraux [19]. L'ellipticine d'*Ochrosia elliptica*, récolté à Trinidad aux Antilles, avait en effet été isolée en 1958 par l'américain Sydney Goodwin [20]. Un an plus tard, la synthèse de l'ellipticine est réalisée par Robert B. Woodward qui confirme sa structure chimique [21] (Figure 7).

En 1967, des chercheurs australiens du laboratoire de recherches chimiques du CSIRO (*commonwealth scientific and industrial research organisation*), soutenus par le NCI, mettent en évidence l'activité antitumorale d'extraits d'*Ochrosia elliptica* récoltés en Papouasie-Nouvelle Guinée et en Australie. Les molécules d'intérêt identifiées sont l'ellipticine et la 9-méthoxy-ellipticine [22]. L'étude de l'activité antitumorale commence en 1968 chez Georges Mathé à Villejuif et celle des mécanismes d'action se poursuivra de 1976 à 1985 à Gif-sur-Yvette et à Toulouse, sous la direction de Claude Paoletti [23].

La molécule d'ellipticine s'intercale entre les bases des acides nucléiques et, après oxydation, se fixe de



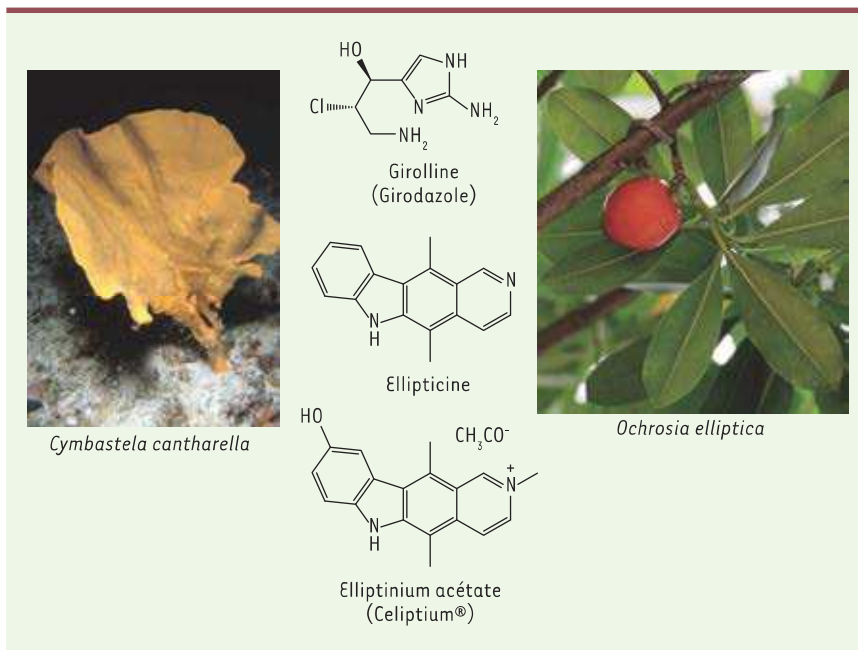


Figure 7. Structure de la girolline (Girodazole), de l'ellipticine et de l'elliptinium acétate (Celiptium®). La girolline provient de l'éponge *Cymbastela cantharella* (photographie institut de recherche pour le développement [IRD]) et l'ellipticine est extraite d'*Ochrosia elliptica* (© photographie Yilin Yao).

façon covalente sur les sucres des nucléotides. L'ellipticine et ses dérivés se fixent aussi sur le complexe enzymatique de la topoisomérase II⁴ en le stabilisant, ce qui empêche la réparation de l'ADN une fois clivé par l'enzyme. Ces deux modes d'action conduisent à la mort cellulaire.

En 1978 la synthèse du Celiptium®, un dérivé optimisé de l'ellipticine, est réalisée à Gif-sur-Yvette [24] (Figure 7) et, en 1983, il est commercialisé par l'Institut Pasteur Production-Sanofi. Il agit de façon préférentielle dans les cancers du sein hormonodépendants. En effet, la molécule entre en compétition avec l'œstradiol sur son récepteur nucléaire, inhibe l'activation de la thymidine kinase et ainsi la synthèse de l'ADN. Même si ce médicament n'est plus utilisé, il a constitué un outil pharmacologique intéressant.

D'autres dérivés ont été synthétisés, en collaboration avec l'équipe d'Émile Bisagni (Institut Curie, Orsay) et soumis à l'analyse biologique. Plus récemment, des travaux associant différentes équipes françaises, dont celle de Claude Cochet (commissariat à l'énergie atomique [CEA] à Grenoble), ont permis l'identification de ces molécules comme inhibiteurs de CK2 (*casein kinase 2*), une protéine kinase impliquée dans de multiples voies de signalisation et dérégulée dans de nombreux types de cancers [25, 26].

⁴ Les topoisomérases d'ADN catalysent l'interpénétration entre brins d'ADN en générant des coupures transitoires sur l'ADN. Les enzymes de type II introduisent une coupure transitoire double-brin. De cette façon les surenroulements et les nœuds présents dans la molécule d'ADN peuvent être résolus et la réplication peut se poursuivre.

Girolline

Dans les années 1980, une vaste opération « substances naturelles d'origine marine » (SNOM) est montée qui associe l'ICSN, le laboratoire de Nouméa, l'ORSTOM et Rhône-Poulenc. Il s'agit de récolter, dans le lagon calédonien, des plantes et des animaux marins susceptibles de renfermer des substances possédant des activités biologiques à potentialité thérapeutique. De très nombreuses récoltes sont effectuées et, en 1985, Christiane Poupat, Alain Ahond et leurs collaborateurs à Gif-sur-Yvette découvrent qu'une éponge récoltée dans le lagon néocalédonien, *Cymbastela cantharella* (synonyme *Pseudaxinyssa cantharella*), possède des propriétés cytotoxiques très puissantes [27].

L'une des substances extraites de cette éponge, la girolline (ou girodazole) (Figure 7), présente des propriétés cytotoxiques *in vitro* sur des cellules leucémiques et une activité

antitumorale *in vivo* chez la souris porteuse de plusieurs tumeurs greffées, y compris des leucémies et des tumeurs solides. Le girodazole possède une structure chimique unique, différente de celle des agents anticancéreux connus et des nouveaux composés faisant l'objet d'essais cliniques (Figure 7). En 1991, des études biochimiques indiquent que le girodazole inhibe la synthèse des protéines. En 1992, la girolline est évaluée pour ses capacités à inhiber l'initiation, l'élongation et la terminaison de la synthèse protéique. Elle agit au niveau de cette dernière puisqu'elle inhibe la libération des peptides naissants des polyribosomes dans des lysats de réticulocytes de lapin [28], ce qui n'a pas été confirmé ultérieurement [29]. En revanche, elle induit un arrêt des cellules en phase G2 du cycle cellulaire de manière dépendante de la dose et du temps. Le mécanisme d'action de la girolline n'est toujours pas clairement défini, mais pourrait être lié à un mécanisme contrôlant la transition G2/M [29]. Les études toxicologiques effectuées chez des souris et des chiens ne révèlent aucun effet toxique majeur qui s'opposerait à son administration chez les patients [30]. Mais en 1995, l'étude clinique de phase I se solde par un échec : l'absence d'effet antitumoral et l'existence d'effets secondaires indésirables (nausées, vomissements à toutes les doses, et hypotension et asthénie

sévère aux doses les plus élevées) incitent à ne pas en poursuivre l'évaluation chez les patients cancéreux [31].

Pierre Potier, un esprit « préparé »

Pierre Potier n'a pas travaillé que sur le cancer ; il a également contribué aux recherches sur la dépression, la malaria et, à la fin de sa carrière et de sa vie, il s'est focalisé sur le traitement du diabète, maladie dont il était atteint.

Selon Pierre Potier, « il n'y a pas de recette miracle » pour les découvertes, « les ingrédients sont connus : une dose de confiance mutuelle, un grand verre de volonté, de bons outils de travail, le tout assaisonné par une pointe de chance... » [32].

Pierre Potier a réalisé toute sa carrière au CNRS à l'ICSN dont il a été le directeur ou le codirecteur de 1974 à 2000. Il a été aussi, de 1978 à 1984, directeur du PIRMED (programme interdisciplinaire de recherche sur le médicament), puis, de 1984 à 1989, directeur du laboratoire mixte CNRS/Roussel-Uclaf et, de 1994 à 1996, directeur général de la recherche et de la technologie au ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MENESR). Il était membre de l'Académie des sciences depuis 1988 et a reçu de nombreux prix et distinctions dont celles de commandeur de l'ordre national du Mérite et chevalier de la Légion d'honneur. En 1998, il a obtenu la plus haute distinction scientifique française, la médaille d'or du CNRS [33-37].

Forcé de prendre sa retraite en 2000, car les députés venaient de voter une loi ramenant l'âge de la retraite de 68 à 65 ans pour les chercheurs du CNRS - loi que de façon tonitruante Potier déclarait « loi scélérate » -, il reste toujours très actif, continuant notamment ses travaux sur le diabète de type II. Pierre Potier décède le 3 février 2006.

Comme disait Louis Pasteur « le hasard ne favorise que des esprits préparés », une phrase que citait souvent Pierre Potier. Nombre de découvertes dans le domaine de la chimie thérapeutique, qui permettent la mise au point de nouveaux médicaments, sont le fait de ce hasard et voient le jour grâce à des « esprits préparés » tels que Pierre Potier et ses collaborateurs proches [38]. L'histoire des sciences nous permet de retracer et de mettre en valeur tous ces événements ainsi que cet état d'esprit qui ont conduit à la création des médicaments d'aujourd'hui et produiront ceux de demain. Surtout, elle nous incite à ne pas oublier tous les chercheurs qui ont contribué à sauver tant de vies humaines par leurs découvertes parfois fortuites, mais aussi par leur ténacité toujours passionnée. ♦

Search for natural substances with therapeutic activity: Pierre Potier (1934-2006)

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

Ce travail fait partie du travail de thèse de Pierre P.J. Da Silva (codirection : Laurent Meijer et Pascal Duris) et est financé par l'Association JPAC (Jardin de plantes anticancéreuses). Nous remercions Benoit Gigant, Kevin C. Nixon, Yilin Yao, l'IRD

pour les figures et photographies. Nous remercions également Françoise Guéritte, Hervé Galons et Vincent Guen pour la relecture de cet article.

RÉFÉRENCES

1. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 2012 ; 75 : 311-35.
2. Potier P. *Étude chimique de la lunarine, alcaloïde de Lunaria biennis Moench, crucifères*. Thèse pour obtenir le grade de Docteur ès sciences, soutenue le 21 décembre 1960, Paris, CDU et SEDES.
3. Cave A, Kan-Fan C, Potier P, Le Men J. Modification de la réaction de Polonovski : action de l'anhydride trifluoroacétique sur un aminoxyde. *Tetrahedron* 1967 ; 23 : 4681-9.
4. Svoboda GH, Johnson IS, Gorman M, Neuss N. Current status of research on the alkaloids of *Vinca rosea* Linn. (*Catharanthus roseus* G. Don). *J Pharm Sci* 1962 ; 51 : 707-20.
5. Noble RL, Beer CT, Cutts JH. Role of chance observations in chemotherapy: *Vinca rosea*. *Ann NY Acad Sci* 1958 ; 76 : 882-94.
6. Cutts JH, Beer CT, Noble RL. Biological properties of vincalkebostine, an alkaloid in *Vinca rosea* Linn, with reference to its antitumor action. *Cancer Res* 1960 ; 20 : 1023-31.
7. Noble RL. The discovery of the vinca alkaloids: chemotherapeutic agents against cancer. *Biochem Cell Biol* 1990 ; 68 : 1344-51.
8. Langlois N, Guéritte F, Langlois Y, Potier P. Application of a modification of the Polonovski reaction to the synthesis of vinblastine-type alkaloids. *J Am Chem Soc* 1976 ; 98 : 7017-24.
9. Mangeney P, Andriamialisoa RZ, Langlois N, et al. New class of anti-tumor compounds: 5'-nor and 5',6'-seco derivatives of vinblastine-type alkaloids. *J Org Chem* 1979 ; 44 : 3765-8.
10. Zavala F, Guénard D, Potier P. Interaction of vinblastine analogues with tubulin. *Experientia* 1978 ; 34 : 1479-9.
11. Piccirillo MC, Daniele G, Di Maio M, et al. Vinorelbine for non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2010 ; 9 : 493-510.
12. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, et al. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971 ; 93 : 2325-7.
13. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol. *Nature* 1979 ; 277 : 665-7.
14. Gigant B, Cormier A, Dorléans A, et al. Microtubule-destabilizing agents: structural and mechanistic insights from the interaction of colchicine and vinblastine with tubulin. *Top Curr Chem* 2009 ; 286 : 259-78.
15. Guéritte-Voegelein F, Senilh V, David B, et al. Chemical studies of 10-deacetyl baccatin-III Hemisynthesis of taxol derivatives. *Tetrahedron* 1986 ; 42 : 4451-60.
16. Mangatal L, Adeline M-T, Guénard D, et al. Application of the vicinal oxyamination reaction with asymmetric induction to the hemisynthesis of taxol and analogues. *Tetrahedron* 1989 ; 45 : 4177-90.
17. Guénard D, Guéritte-Voegelein F, Lavelle F. Taxoids: a new class of antimetabolic compounds. *Curr Pharm Des* 1995 ; 1 : 95-112.
18. Guénard D, Guéritte F, Potier P. Anticancer natural products: Navelbine® and Taxotère®. *Actual Chim* 2003 ; 4-5 : 89-92.
19. Kansal VK, Potier P. The biogenetic, synthetic and biochemical aspects of ellipticine, an antitumor alkaloid. *Tetrahedron* 1986 ; 42 : 2389-408.
20. Goodwin S, Smith AF, Horning EC. Alkaloids of *Ochrosia elliptica* Labill. *J Am Chem Soc* 1959 ; 81 : 1903-8.
21. Woodward RB, Iacobucci GA, Hochstein FA. The synthesis of ellipticine. *J Am Chem Soc* 1959 ; 81 : 4434-5.
22. Dalton LK, Demerac S, Elmes BC, et al. Synthesis of the tumour-inhibitory alkaloids, ellipticine, 9-methoxyellipticine, and related pyrido[4,3-b] carbazoles. *Aust J Chem* 1967 ; 20 : 2715-27.
23. Hayat M, Mathé G, Janot MM, et al. Experimental screening of 3 forms and 19 derivatives or analogs of ellipticine: oncostatic effect on L1210 leukaemia and immunosuppressive effect of 4 of them. *Biomedicine* 1974 ; 21 : 101-6.
24. Paoletti C, Le Pecq JB, Dat Xuong N, et al. New anticancer derivatives in the ellipticine series. In: Siegenthaler W, Luthy R, eds. *Current chemotherapy*. Washington : ASM, 1978 : 1195-7.
25. Prudent R, Mouchel V, Nguyen CH et al. Antitumor activity of pyridocarbazole and benzopyridindole derivatives that inhibit protein kinase CK2. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 9865-74.



RÉFÉRENCES

26. Prudent R, Hasenkopf B, Cochet C. Les polyoxométallates : des inhibiteurs inorganiques de la protéine kinase CK2. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 1012-4.
27. Ahond A, Zurita MB, Colin MF, et al. Girolline, a new antitumoral compound extracted from the sponge, *Pseudaxinyssa cantharella* (Axinellidae). *CR Acad Sci Ser II* 1988 ; 307 : 145-8.
28. Colson G, Rabault B, Lavelle F, Zerial A. Mode of action of the antitumor compound girodazole (RP 49532A, NSC 627434). *Biochem Pharmacol* 1992 ; 43 : 1717-23.
29. Diop D, Chauvin C, Salhi S, et al. Girolline interferes with cell-cycle progression, but not with translation. *CR Biologies* 2007 ; 330 : 855-60.
30. Lavelle F, Zerial A, Fizames C, et al. Antitumor activity and mechanism of action of the marine compound girodazole. *Invest New Drugs* 1991 ; 9 : 233-44.
31. Catimel G, Coquard R, Guastalla JP, et al. Phase I study of RP 49532A, a new protein-synthesis inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995 ; 35 : 246-8.
32. Potier P, Chast F. *Le magasin du Bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux*. Paris : JC Lattès, 2001 : 286 p.
33. Bernier JC, Potier P. Un chimiste trouveur. *L'Actualité Chimique* 2006 ; 299 : 3-6.
34. Le Roux M. Hommage à Pierre Potier (1934-2006). Dépasser les limites du présent. *Rayonnement du CNRS* 2006 ; 41 : 5-27.
35. Calvo F, Le Roux M. De l'intuition à l'audace, l'œuvre de Pierre Potier. *La Revue pour l'Histoire du CNRS* 2006 ; 14.
36. Mouchet S. Pierre Potier. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 492.
37. Archives du CNRS : Dossier G 990001 DOC. CNRS, 53, Pierre Potier, Médaille d'or du CNRS, 1998.
38. Bohuon C, Monneret C. *Fabuleux hasards : histoire de la découverte de médicaments*. Paris : EDP Sciences, 2009 : 140 p.

Annexe 3. Article Med/Sci Da Silva P., Bendjeddou L., Meijer L.

Recherche de substances naturelles à activité thérapeutique

George R. Pettit

Pierre P.J. Da Silva¹, Lyamin Z. Bendjeddou^{1,2,3}, Laurent Meijer^{1,2}



¹ Association « Jardin de plantes anticancéreuses », place de l'Évêché, 29250 Saint-Pol-de-Léon, France ;

² ManRos Therapeutics, centre de Perharidy, 29680 Roscoff, France ;

³ Laboratoire de chimie et biochimie pharmacologiques et toxicologiques (LCBPT), unité de pharmacologie génétique et chimique, Inserm U1022, université Paris Descartes, 45, rue des Saints Pères, 75006 Paris, France. jardinplantesanticancer@gmail.com meijer@manros-therapeutics.com

Série « Pionniers de la découverte de substances naturelles à activité thérapeutique »

Avant-propos

Dans cette série de courtes revues « Les découvreurs de substances naturelles à activité thérapeutique », nous racontons « la vie et l'œuvre » de chercheurs célèbres et emblématiques qui ont découvert des molécules thérapeutiques importantes à partir de produits naturels. Consacré à George R. Pettit, le second article de cette série traite de la vie du célèbre chercheur, de son exploration, à travers le monde, des produits naturels, en particulier d'origine marine, à la recherche de molécules anticancéreuses prometteuses, de sa découverte et de l'élucidation structurale de candidats-médicaments puissants, de leur synthèse et de celle d'analogues, ainsi que du lancement de certaines de ces molécules sur le marché pharmaceutique. Une carrière scientifique extraordinaire qui a mené George R. Pettit de l'exploration de la Nature à la chimie analytique et synthétique de haut niveau et des essais cliniques aux succès thérapeutiques.

Le *National cancer institute* (NCI), créé en 1937 aux États-Unis, inaugure en 1955 le CCNSC (*Cancer chemotherapy national service center*) afin de coordonner les travaux de recherche d'équipes académiques et de l'industrie pharmaceutique sur les produits naturels destinés à la lutte contre le cancer. Ces collaborations donnent naissance à des programmes de grande ampleur, tout d'abord sur les

produits de fermentation et quelques plantes (de 1957 à 1960, 1 500 extraits de plantes sont analysés à la recherche d'une activité antitumorale). Les découvertes de la podophyllotoxine (*Podophyllum peltatum*) et des vinca-alcaloïdes (*Catharanthus roseus*) stimulent les recherches sur les plantes, et plus de 114 000 extraits de 35 000 plantes sont passés au crible entre 1960 et 1982 [1].

Cet engouement pour les plantes et microorganismes terrestres n'empêche pas G.R. Pettit de lancer, en 1965, le premier programme sur la recherche de composés antitumoraux issus d'organismes marins, avec le soutien du NCI, en particulier de J.L. Hartwell (1906-1991) et de H.B. Wood Jr (1919-2002) [2].

La flore mondiale comprend environ 390 800 espèces, dont les angiospermes constituent la végétation terrestre la plus notable et pourraient compter 352 000 espèces [3]. Plus de 2 000 000 d'espèces marines restent encore à explorer. Jusqu'à présent, moins de 10 % des plantes supérieures [4] et moins de 0,5 % des organismes marins ont été étudiés en termes de recherche de substances potentiellement thérapeutiques [5]. Ainsi, la majorité des molécules bioactives issues du monde animal et végétal restent encore à découvrir.

Une carrière dédiée à la recherche de molécules thérapeutiques

George Robert Pettit (Figures 1, 2) est né le 8 juin 1929 à Long Branch (New Jersey, États-Unis) et a grandi sur



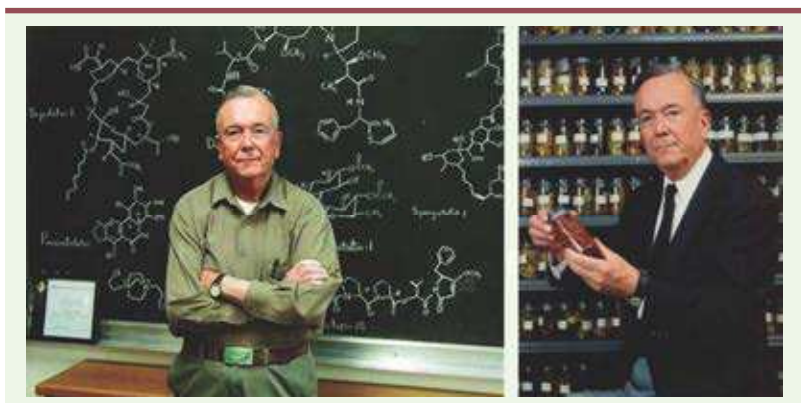


Figure 1. George Robert Pettit (1929-). À gauche, devant les formules de ses composés majeurs. À droite, devant sa collection d'organismes marins récoltés de par le monde (© photographies : Peter J. Kiss/ Tim Trumble, ASU cancer research institute).

la côte du New Jersey, à moins d'un kilomètre de l'océan Atlantique. Il passe une grande partie de son enfance à explorer et à étudier les invertébrés qu'il trouve sur ces plages. Il commence à travailler en 1942, à l'âge de 13 ans, en tant qu'apprenti chez un pharmacien. Deux ans plus tard, le principal de son lycée, découvrant sa passion pour la chimie (âgé de 10 ans, George R. Pettit s'était déjà créé un laboratoire chez lui !), lui propose de travailler dans un laboratoire du Monmouth Medical Center. Il assiste le pathologiste lors d'examen *post mortem* et constate pour la première fois les ravages du cancer. Cette expérience le bouleverse profondément et l'amène à penser à toutes les créatures qu'il observe sur la côte : bien qu'apparemment vulnérables, elles sont parvenues à survivre pendant des millions d'années sans être décimées par les prédateurs ou les maladies. G.R. Pettit imagine alors que les défenses chimiques utilisées par ces organismes marins doivent être puissantes et pourraient aussi être utilisées pour combattre le cancer.

En 1952 il obtient son *Bachelor of science* en chimie à la Washington state university, à Pullman, puis poursuit son cursus à la Wayne state university, à Detroit. Il y obtient son *Master of science* en chimie des hétérocycles en 1954 et son doctorat en chimie des stéroïdes en 1956, ces deux diplômes sous la direction du célèbre Pr Carl Djerassi (1923-)¹. En 1956, G.R. Pettit rejoint la compagnie Norwich Eaton Pharmaceuticals (aujourd'hui Procter & Gamble) en tant que chercheur chimiste senior. Il est professeur assistant à la Maine university à Orono de 1957 à 1961, puis est nommé professeur associé et, en 1965, il obtient le grade de Professeur de chimie. Après un bref professorat à l'université Stanford en Californie, il accepte un poste de professeur au département de chimie de l'Arizona state university, à la fin de l'année 1965. Durant les années 1960-70, de nombreuses espèces d'arthropodes [6], d'organismes marins [7], mais aussi de plantes, sont récoltées afin d'en extraire et isoler des composés actifs à visée thérapeutique. Le groupe de recherche de G.R. Pettit est officiellement reconnu en 1973 en tant qu'Arizona state university (ASU)-cancer research laboratory,

puis comme l'ASU-cancer research institute (ASU-CRI). De 1975 au début des années 1990, de nombreuses substances naturelles sont isolées et identifiées à partir d'organismes marins et terrestres. Plusieurs composés sont testés dans des essais cliniques dans les années 1990-2000, et continuent aujourd'hui leur chemin vers le marché pharmaceutique [8].

A partir de 1986, G.R. Pettit occupe le poste de *Dalton professor of cancer research and medicinal chemistry* et, en 1990, il est nommé *Regents professor of chemistry*, puis, en 2000, codirecteur de l'*Arizona prostate cancer task force*. En 2012, il obtient le *Regents distinguished achievement award*. Un nouveau bâtiment de recherche ASU-CRI, incorporant

des laboratoires de chimie, de biologie du cancer et de microbiologie est construit entre 1995 et 2001, grâce aux revenus des brevets et à de nombreux dons. En 2002, contre toute attente et tout bon sens, la nouvelle administration de l'université décide de mettre fin à l'ASU-CRI. En juillet 2005, les bâtiments et les collections sont réquisitionnés. Les programmes de recherche sont actuellement menés par cinq membres du groupe ASU-CRI original dans les locaux du département de chimie et de biochimie de l'Université [8].

Les recherches de G.R. Pettit – plus de 764 publications et 67 brevets – portent sur tous les aspects de la chimie des produits naturels : extraction, purification, détermination des structures, biosynthèse, synthèse chimique totale, évaluations biologiques et cliniques.

Les composés issus d'organismes marins

Les bryostatines

En juin 1968, Jack Rudloe (1943-), biologiste marin de la *Gulf specimen company*, récolte, à la demande de l'équipe de J.L. Hartwell, des organismes marins présents en abondance. Il collecte ainsi *Bugula neritina*, un bryozoaire de la famille des *Bugulidae* présent en grande quantité dans le golfe du Mexique (Figure 3). Compte tenu de la découverte de la forte activité antitumorale *in vivo* de ces extraits [7], d'autres récoltes sont effectuées dans le golfe de Californie et sur les côtes de Californie par G.R. Pettit dans les années 1970, afin d'obtenir suffisamment de bryozoaires pour purifier les composés actifs. En 1981, à partir de 500 kg de *B. neritina*, G.R. Pettit parvient à isoler 120 mg de bryostatine 1, une lactone macrocyclique dont la structure sera déterminée par cristallographie et publiée en 1982 [9]. En 1991, G.R. Pettit envoie au NCI 120 fûts

¹ Voir l'article de Joëlle Stolz sur Carl Djerassi, *Le Monde science et techno* du 28 octobre 2013.

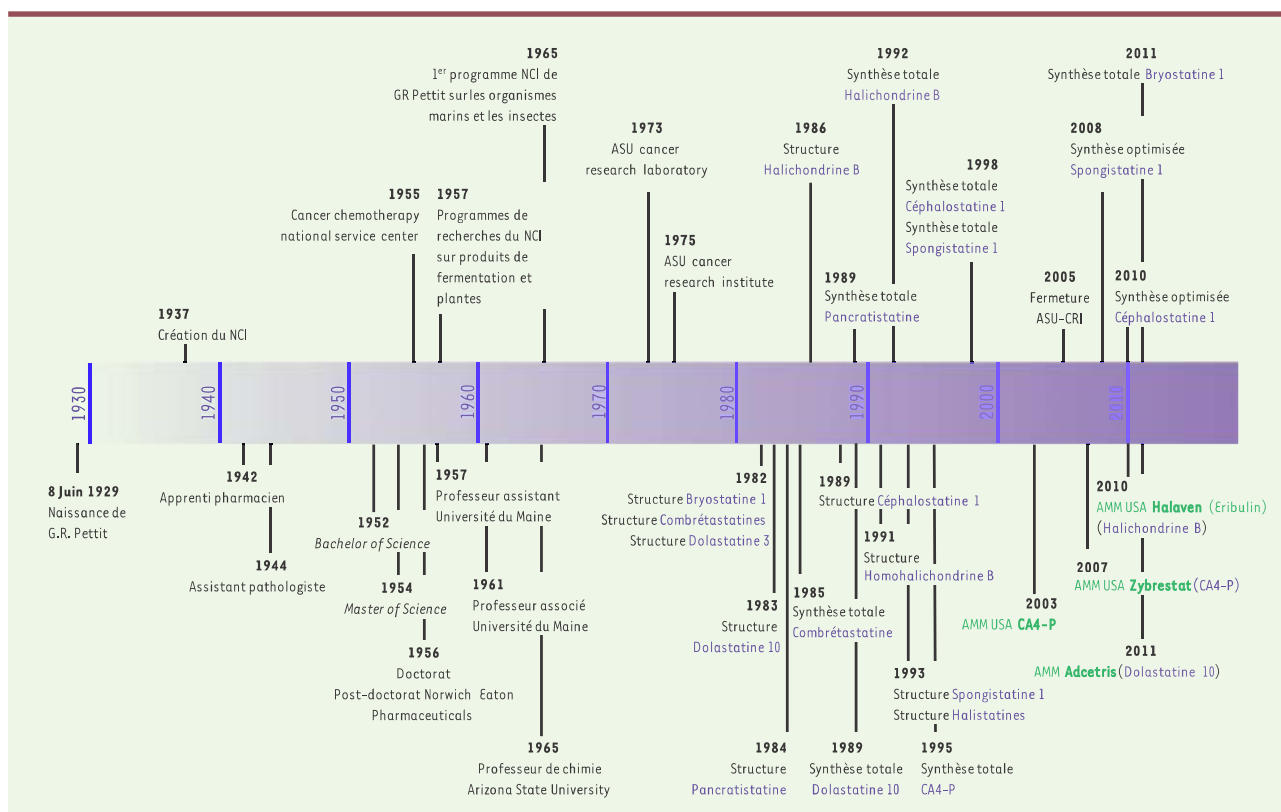


Figure 2. Chronologie des événements clés de la vie de George R. Pettit. En violet, les molécules identifiées et développées ; en vert, les médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM).

de 200 litres contenant 14 tonnes de *B. neritina* récoltées le long des côtes californiennes ; dix-huit grammes de bryostatine 1 en seront isolés, une quantité suffisante pour engager des essais cliniques [10]. Par la suite, une vingtaine de nouvelles bryostatines seront découvertes chez *B. neritina* récolté dans divers sites. [11]

La première synthèse totale de la bryostatine 1, en 58 étapes, est présentée en 2011 par G.E. Keck [12]. Depuis les années 1990, plusieurs synthèses totales de ces molécules ont été réalisées. La découverte récente de *Candidatus Endobugula sertula*, une γ -protéobactérie symbiote de *B. neritina*, comme source potentielle des bryostatines, pourrait permettre la production à grande échelle des bryostatines par fermentation [13].

La bryostatine 1 montre une excellente activité antitumorale vis-à-vis d'une grande variété de tumeurs murines. Elle agit comme modulateur de l'activité des protéines kinases C (PKC), impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires. La bryostatine 1 se lie à la même région de la PKC (domaine C1) que les esters de phorbol dont elle est un antagoniste. En effet, alors que ces derniers sont des agents promoteurs de tumeurs, la bryostatine 1 en bloque la croissance [10].

Le développement clinique de la bryostatine 1 débute en 1991. Plus de 90 essais cliniques ont été réalisés ou sont encore en cours aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Canada. Ils démontrent le potentiel considérable de la bryostatine 1 dans le traitement des cancers ovariens et

des rechutes de lymphomes non hodgkiniens. En 2009, une étude de phase II indique que la bryostatine 1 augmente l'efficacité de la vincristine dans les lymphomes à larges cellules. La bryostatine 1, en association avec le paclitaxel², accroît la réponse thérapeutique chez des patients atteints d'adénocarcinome gastrique ou gastro-œsophagique avancé non traité. Cependant, des études approfondies seront nécessaires pour réduire le seul effet secondaire répertorié, les myalgies, avant d'exploiter complètement le potentiel thérapeutique de la bryostatine 1 [11].

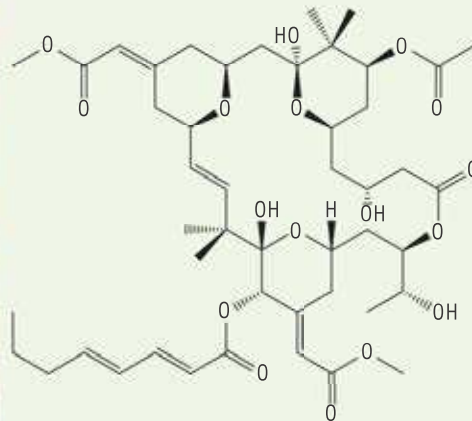
La bryostatine 1 a également des effets antidépresseurs et activateurs de la cognition probablement via son action sur les PKC, impliquées dans la synthèse des protéines nécessaires à la mémoire de long terme. La bryostatine 1 est actuellement en phase II d'essais cliniques pour le traitement de la maladie d'Alzheimer³ et les premiers résultats indiquent qu'elle bloque la progression du déclin cognitif et réduit la dépression associée à cette pathologie neurodégénérative [14].

² Autre nom taxol. Il agit sur les microtubules qu'il stabilise.

³ http://www.brni.org/scientific_research/clinical_trials.aspx



Bugula neritina



Bryostatine 1

Figure 3. Structure de la Bryostatine 1, extraite du Bryozoaire Bugula neritina (Bugulidae) (à gauche) (© photographie : Kevin Lee).

Des analogues de la bryostatine 1, les « bryologues », sont actuellement testés dans les infections par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) à l'institut UCLA AIDS (*university of California Los Angeles-acquired immunodeficient syndrome*). Ces nouveaux composés permettraient de faire sortir le provirus de son état de dormance, le rendant sensible au traitement antirétroviral (HAART, *highly active antiretroviral therapy*), ce qui permettrait de l'éliminer définitivement chez les patients [15].

Les dolastatines

En 1972, un extrait du mollusque *Dolabella auricularia* (Aplysiidae) collecté au large de l'île Maurice, montre une activité antitumorale prometteuse. Il faudra dix ans de récoltes et près de 1 600 kg d'échantillons pour que G.R. Pettit puisse isoler les premières dolastatines (Figure 4) [16]. Le protocole permettant d'isoler quelques milligrammes de dolastatine 10, le composé le plus prometteur de la série, nécessite 23 purifications par chromatographies successives, générant près de 20 000 fractions. Un an sera nécessaire à G.R. Pettit pour déterminer sa structure par RMN (*résonance magnétique nucléaire*) à champ élevé et spectrométrie de masse haute résolution.

Une récolte d'environ 700 tonnes de *D. auricularia* aurait été nécessaire pour obtenir suffisamment de dolastatine 10 pour des essais cliniques, ce qui était impossible pour des raisons économiques et écologiques. Le composé devait donc être synthétisé. La synthèse totale nécessita 28 étapes et ce n'est qu'au bout du 15^e essai que le produit naturel fut obtenu parmi les 512 isomères possibles dus aux neuf centres chiraux de la molécule⁴. Il fallut attendre 1989 pour synthétiser une quantité

suffisante de dolastatine 10 pour engager les études pré-cliniques et cliniques [17].

La dolastatine 10 est un inhibiteur non compétitif de l'assemblage des microtubules, qui agit au niveau du site de liaison des vinca-alcaloïdes. Elle favorise et stabilise la liaison de la colchicine avec la tubuline [18].

Quatre essais cliniques de phase I et onze essais de phase II ont été réalisés avec la dolastatine 10, et plusieurs

dérivés sont en cours de développement. L'un d'entre eux, le soblidotin (auristatine PE ; TZT-1027), est actuellement en essai clinique de phase II au Japon, aux États-Unis et en Europe. Un dérivé monométhyl de l'auristatine E associé à un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD30⁵ (appelé SGN-35 ou brentuximab vedotin) (Figure 4) a été testé dans des essais cliniques de phase III (maintenant terminés) dans les lymphomes réfractaires et les lymphomes à larges cellules. Ce dérivé est commercialisé sous le nom d'Adcetris[®] au niveau mondial depuis la fin de l'année 2011. Le même dérivé, associé à un autre anticorps humain, dirigé contre l'épitope AGS-5, permet le transport de l'auristatine E jusqu'aux sites tumoraux dans les cancers gastriques, pancréatiques et prostatiques. Cette molécule cible les tumeurs exprimant AGS-5. Un autre dérivé, l'auristatine PHE (MMAF), associé à l'anticorps monoclonal anti-CD7, est en phase I dans le traitement du carcinome rénal métastatique et du lymphome non hodgkinien réfractaire. Un analogue de la dolastatine 15, le cemadotin (LU-103793), est en phase II en Europe et aux États-Unis, tandis qu'un autre, le tasidotin (synthadotin, ILX-651), est entré en phase II en 2005 [19].

Les halichondrines

En 1979, G.R. Pettit récolte une éponge, *Axinella sp.*, de la famille des *Axinellidae*, à l'ouest des îles Caro-

⁴ La synthèse chimique de composés possédant des carbones asymétriques (ou centres chiraux) est rendue difficile par l'obtention possible de nombreux isomères, molécules possédant une configuration spatiale différente, alors que l'organisme vivant ne synthétise en général qu'un seul composé.

⁵ CD30 est un marqueur initialement caractérisé comme exprimé à la surface des cellules de lymphome hodgkinien. La molécule a une homologie de séquence avec les membres de la superfamille des récepteurs du TNF (*tumor necrosis factor*).

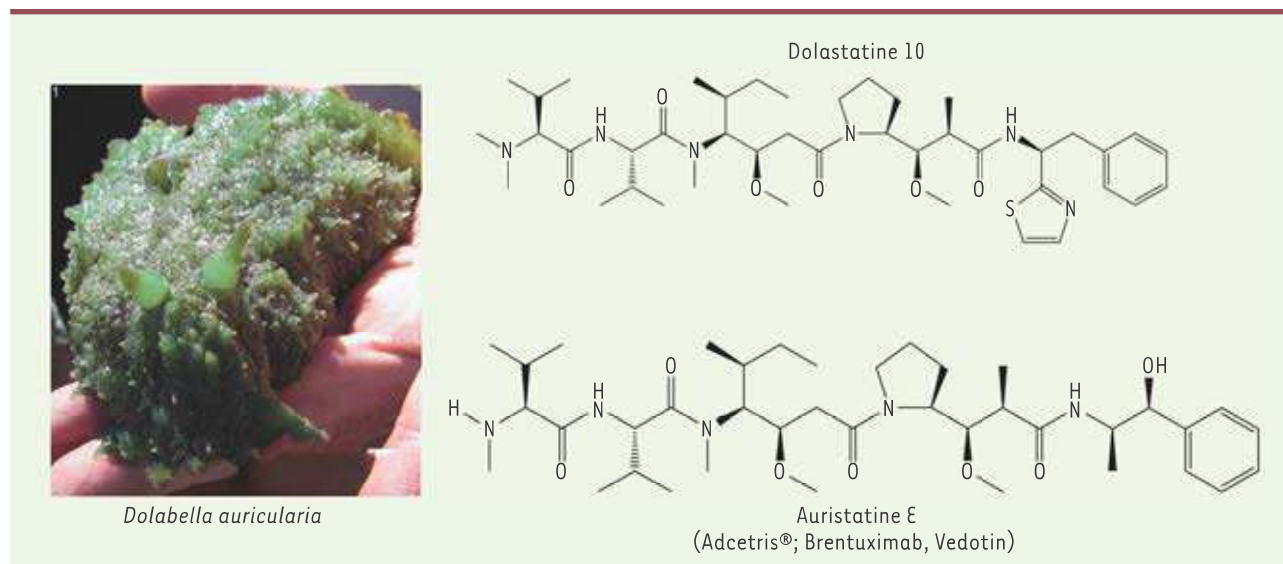


Figure 4. Structures de la Dolastatine 10, extraite du mollusque gastéropode opisthobranch *Dolabella auricularia* (Aplysiidae) (à gauche), et de son dérivé utilisé en clinique, Auristatine E (Adcetris®, Brentuximab, Vedotin) (© photographie : David Witherall ; <http://www.flickr.com/photos/normanby/5141103637/in/photostream>).

line et y détecte une puissante activité antitumorale. Une nouvelle récolte de 220 kg d'éponges est effectuée en 1985, mais ce n'est qu'en 1991 que sont réalisées la purification et l'identification des deux composés actifs (Homohalichondrine B et Halichondrine B), présents à très faibles concentrations [20]. En 1986, D. Uemura et Y. Hirata avaient déjà isolé, à partir de 600 kg de *Halichondria okadai* (Halichondridae), plusieurs composés cytotoxiques similaires qu'ils avaient nommés halichondrines. Ils identifièrent d'abord la norhalichondrine A, puis sept nouvelles halichondrines, dont l'halichondrine B (Figure 5), composé le plus actif de la série [21]. En 1987, G.R. Pettit récolte 250 kg de *Phakellia carteri* et isole de nouvelles halichondrines qu'il nomme halistatines [22].

En 1987, J.W. Blunt, M.H.G. Munro et leurs collègues identifient des halichondrines dans deux espèces d'éponges de Nouvelle-Zélande, *Raspalia agminata* et *Lissodendoryx sp.* De nouvelles extractions de la première récolte sont effectuées afin d'identifier les composés responsables de leur activité biologique : on y détecte l'halichondrine B, l'homohalichondrine B et un nouveau composé, l'isohomohalichondrine B. Une récolte de 200 kg de *Lissodendoryx sp.* permettra la purification de 43 mg d'halichondrine B, 45 mg d'homohalichondrine B et 57 mg d'isohomohalichondrine B [23].

Une première synthèse totale d'halichondrine B et de norhalichondrine B sera réalisée en 1992 par Y. Kishi [24]. Cependant, aucune des approches tentées ne permettra d'obtenir des halichondrines en quantités suffisantes pour les essais cliniques [25]. Une tentative d'aquaculture de l'éponge productrice d'halichondrines sera vite abandonnée en raison d'un rendement trop faible et d'un coût trop important.

L'halichondrine B agit sur la tubuline par un mécanisme d'action différent de celui des vinca-alcaloïdes. Elle inhibe de manière non compétitive la liaison entre la tubuline et les vinca-alcaloïdes

par une action allostérique. Elle bloque la cellule en phase G2/M du cycle cellulaire, et interrompt la formation du fuseau mitotique par la déstabilisation des microtubules [26]. Malgré son activité *in vitro* et *in vivo* (xénogreffes chez l'animal) sur des cancers chimiorésistants humains, le développement de l'halichondrine B a été arrêté en raison des difficultés d'approvisionnement.

Entre-temps, la société pharmaceutique Eisai Inc. développe de nombreux dérivés synthétiques actifs aux structures simplifiées, et leur disponibilité ouvre la voie à un développement clinique. Le dérivé optimisé E7389 (éribuline) est actif dans de nombreux modèles de tumeurs humaines greffées chez l'animal, et présente une meilleure affinité envers la tubuline que l'halichondrine B. Comme l'halichondrine B, l'éribuline inhibe la polymérisation des microtubules, conduisant à l'apoptose de la cellule après un blocage prolongé de la mitose [26]. Les résultats encourageants des études précliniques et des études de phase I (2005-2007) ont permis à l'éribuline d'être testée en clinique, dans des essais de phases II (2008) et III (2010) en Europe, au Japon et aux États-Unis. Les derniers essais de phase III ont démontré que ce composé était un excellent agent thérapeutique pour le cancer du sein. Le 15 novembre 2010, le mésylate d'éribuline (nommé Halaven®) a été approuvé par la *food and drug administration* (FDA) pour le traitement du cancer du sein métastatique chez les patients ayant déjà reçu deux traitements de chimiothérapie. Il a reçu l'AMM européenne le 17 mars 2011 dans la même indication [27].

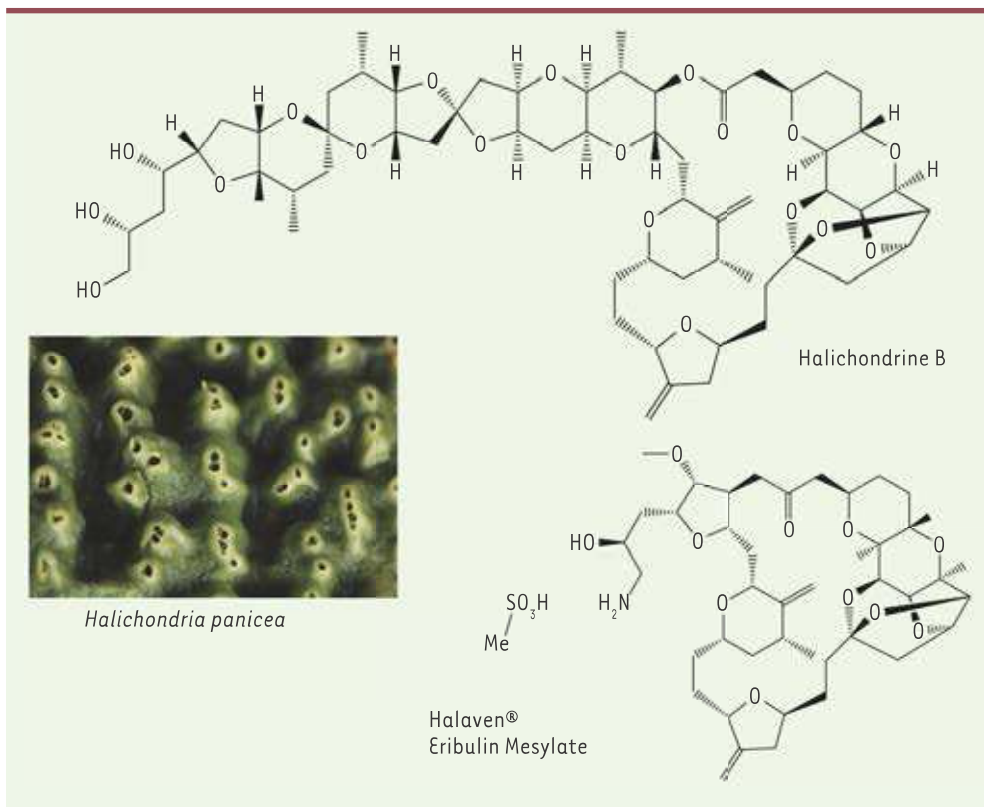


Figure 5. Structure de l'Halichondrine B. Cette molécule est extraite de l'éponge *Halichondria okadai* (à gauche, photographie d'*Halichondria panicea*) (*Halichondridae*), et de son dérivé utilisé en clinique, Halaven® (Eribulin mésylate) (© photographie : David Fenwick ; <http://www.aphotomarine.com/>).

Les spongistatines

Une récolte de 400 kg de *Spongia sp.*, une éponge de la famille des *Spongiidae*, faite aux Maldives en 1988, permet à G.R. Pettit de purifier 13,8 mg d'un nouveau composé, la spongistatine 1, très actif sur les lignées de cellules tumorales [33] (Figure 6). D'autres composés très

Les céphalostatines

En 1972, G.R. Pettit récolte *Cephalodiscus gilchristi*, un hémicordé marin de la famille des *Cephalodiscidae*, sur la côte sud-est de l'Afrique. Stimulé par la forte activité antitumorale des extraits de cet organisme, G.R. Pettit parvient, en 1988, à purifier et à identifier la première molécule active, la céphalostatine 1 (Figure 6), dont la structure sera déterminée après cristallisation [28]. La céphalostatine 1 est le premier membre d'une famille de 19 céphalostatines. Les ritterazines, structurellement proches des céphalostatines, sont découvertes par N. Fusetani de 1994 à 1997, chez l'ascidie *Ritterella tokioka* [29].

En 1998, P.L. Fuchs réussit la première synthèse totale de la céphalostatine 1 en 65 étapes, et celle des céphalostatines 7 et 12 et de la ritterazine K [30]. Les très faibles quantités produites et les rendements très faibles (2 mg de céphalostatine 1 avec un rendement de 0.00001 %) ne permettent pas d'envisager des tests biologiques à un coût raisonnable. La synthèse totale, réalisée par M.D. Shair en 2010, offre une nouvelle approche pour une production à plus grande échelle [31].

La céphalostatine 1 est efficace dans plusieurs modèles de xéno-greffes de mélanomes, sarcomes, leucémies et carcinomes mammaires humains. A.M. Vollmar et son groupe découvrent en 2008 que la céphalostatine 1 induit l'apoptose par une voie de signalisation indépendante du cytochrome c, impliquant l'activation de la caspase 9 sans formation d'un apoptosome (complexe formé par le cytochrome c, la procaspase 9 et le facteur cytosolique Apaf-1) [32].

similaires seront découverts simultanément, mais de manière indépendante, les altohyrtines issues de *Hyrtilios altum*, par I. Kitagawa [34], et les cinachyrolides issues de *Cinachyra sp.*, par N. Fusetani [35]. G.R. Pettit détermine la structure de huit autres spongistatines entre 1993 et 1994 [36].

La configuration absolue de la spongistatine 1, initialement déduite par G.R. Pettit, est confirmée en 1998 par Y. Kishi après synthèse totale [37, 38]. En 2005, M. Ball réduit le nombre d'étapes de la synthèse totale de la spongistatine 1 de 65 à 46 [39], et, en 2008, le protocole de synthèse totale établi par A.B. Smith III permet d'atteindre le gramme [40].

Les spongistatines agissent *via* une inhibition de l'assemblage des microtubules. Elles se lient sur un site unique du dimère de tubuline (distinct du site de liaison des vinca-alcaloïdes), conduisant à l'inhibition de la polymérisation de la tubuline [41].

La spongistatine 1 est le composé le plus actif de la famille sur le panel des 60 lignées cellulaires cancéreuses humaines du NCI et sur les cellules chimiorésistantes. À de faibles concentrations, elle a montré des effets antitumoraux *in vitro* sur des cellules de mélanome humain et *in vivo* sur des xéno-greffes de tumeurs ovariennes, sans toxicité apparente [42]. Le très faible rendement d'extraction et la synthèse très complexe ne permettent pas d'envisager actuellement

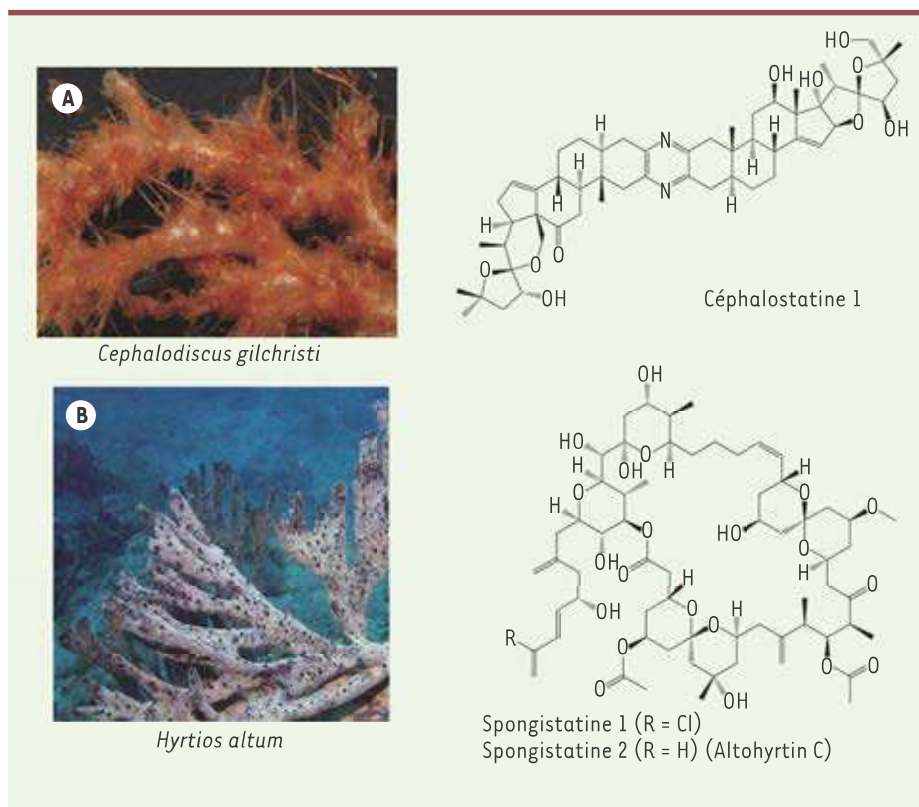


Figure 6. Structure de la Céphalostatine 1 (A) et des Spongistatines 1 et 2 (B). A. La céphalostatine est extraite du ver Hémicordé *Cephalodiscus gilchristi* (Cephalodiscidae). (Photographie : Chris Cameron, groupe de biologie intégrative, sciences biologiques, Université de Montréal). B. La Spongistatine 1 a été extraite de *Spongia* sp. (Spongiidae) et la spongistatine 2 (Altohyrtine C) de *Hyrtios altum* (Thorectidae) (© photographie : David Burdick ; <http://guamreeflife.com>).

logues, dont trois sont en phase d'essais cliniques, et onze en développement préclinique [47, 48]. En 1998, quatre essais cliniques ont débuté pour le CA4-P, et des essais en phases I, Ib, I/II, et II ont continué jusqu'en 2007. Les données précliniques pour le CA4-P indiquent qu'il induit une réduction significative du flux

de développements cliniques. L'optimisation récente de la synthèse totale de la spongistatine 1 devrait lui permettre de continuer son parcours [40].

Les composés issus de plantes

Les combretastatines

À la suite de récoltes en Afrique du Sud en janvier 1979, pour le programme de recherche du NCI-USDA, G.R. Pettit se penche sur les composés présents dans l'écorce de *Combretum caffrum*, un arbuste de la famille des *Combretaceae*. Il y découvre les combretastatines dont la structure moléculaire est déterminée en 1982 [43].

La première synthèse d'un mélange racémique de combretastatines est réalisée par C.S. Annapurna en 1983 [44]. La synthèse totale de la molécule naturelle est réalisée par G.R. Pettit en 1985 [45].

Les combretastatines sont caractérisées par une activité biologique remarquable d'inhibition de la polymérisation de la tubuline. La molécule la plus puissante est la combretastatine A4 (CA4), mais sa solubilité limitée en milieu aqueux conduit à la synthèse d'un dérivé plus soluble, la combretastatine A4 phosphate (CA4-P) (Figure 2) [46]. Cette molécule possède une action spécifique sur les vaisseaux sanguins irriguant les tumeurs. Elle provoque une diminution importante du débit sanguin au niveau de la tumeur dont elle induit la nécrose [47, 48].

Le CA4-P a fait l'objet d'essais cliniques de phase II et est actuellement évaluée dans le traitement du cancer de la thyroïde. Les combretastatines servent de modèles pour la synthèse de nombreux ana-

sanguins dans les tumeurs et une nécrose tumorale, mais suggèrent l'intérêt de sa combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux ou avec la radiothérapie. En juillet 2003, la FDA accorde le statut de médicament orphelin au CA4-P pour le traitement du cancer anaplasique avancé de la thyroïde et le cancer médullaire de la thyroïde. En mai 2006, le CA4-P est aussi approuvé pour le traitement du cancer de l'ovaire en combinaison avec le carboplatine et le paclitaxel. Fin 2007, le CA4-P (sous le nom de Zybrestat) a bénéficié d'une procédure d'approbation accélérée par la FDA dans les cancers de la thyroïde résistants aux traitements classiques. Le Zybrestat est le premier agent d'interruption vasculaire (*vascular disrupting agent*) d'origine naturelle à être approuvé [47, 48].

Au cours du premier essai clinique de phase II de la CA4-P chez 23 patients atteints de dégénérescence maculaire myopique (DMM) en 2007, une stabilisation de la vision a été observée. La DMM et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sont des maladies oculaires progressives, liées à une croissance anormale des vaisseaux sanguins de la choroïde qui infiltrent la rétine, conduisant à terme à la cécité. D'autres essais sont envisagés dans d'autres maladies oculaires faisant intervenir aussi une néovascularisation, comme la rétinopathie diabétique et le rétinoblastome [49].

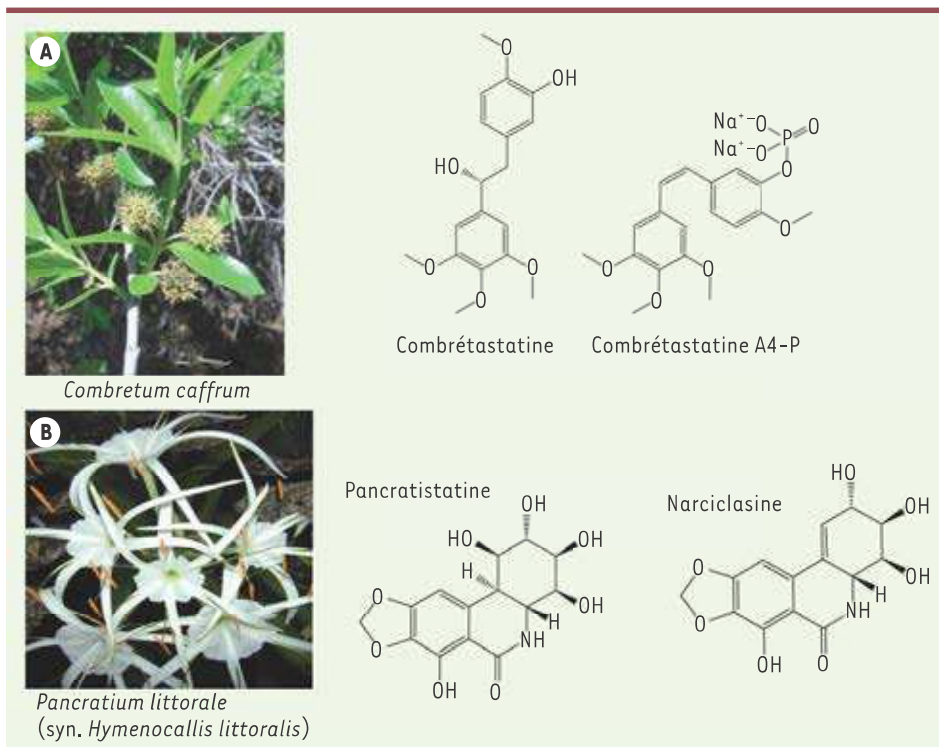


Figure 7. Structure de la Combrétastatine (A) et de la Pancratistatine (B). A. La Combrétastatine est extraite de *Combretum caffrum* (Combretaceae) (à gauche), et de son dérivé utilisé en clinique, Combrétastatine A4-Phosphate (Zybrestat®). (Photographie : <http://www.bellenews.com/wp-content/uploads/2011/09/Combretum-caffrum.jpg>). La Pancratistatine est extraite de *Hymenocallis littoralis* (syn. *Pancratium littorale*) (Amaryllidaceae) (© photographie : Bill Dijk ; http://www.bulbsociety.org/GALLERY_OF_THE_WORLDS_BULBS/GRAPHICS/Hymenocallis/Hymenocallis_littoralis/littoralis2.jpg).

La pancratistatine

Hymenocallis littoralis (*Pancratium littorale*), une plante à fleur de la famille des Amaryllidaceae, est sélectionnée en raison de la bioactivité par le programme de recherche de substances naturelles du NCI. Des extraits de bulbes d'*H. littoralis*, récoltés en 1980 à Hawaii, permettent à G.R. Pettit d'identifier, en 1984, un nouvel isocarbostryl actif, la pancratistatine [50], remarquablement proche de la narciclasine [51] (Figure 7).

La première synthèse totale de pancratistatine est réalisée en 1989 par S.J. Danishefsky et J.Y. Lee [52]. D'autres suivront, diminuent le nombre d'étapes, améliorent le rendement et ouvrant de bonnes perspectives pour le développement clinique.

Dans les cellules cancéreuses, la pancratistatine semble agir directement sur la mitochondrie : on y observe ainsi une augmentation de la quantité de ROS (*reactive oxygen species*), contrairement aux cellules normales, qui semble liée à un dysfonctionnement mitochondrial, mais dont le mécanisme est encore mal défini [53].

Les premières évaluations de l'activité de cette molécule dans des lignées tumorales (cellules leucémiques lymphocytiques P-388 murines et sarcomes ovariens M-5076) révèlent une forte inhibition de la prolifération tumorale *in vivo*. En 2006, une culture extensive d'*H. littoralis* et la récolte de 160 000 bulbes par des volontaires d'une prison proche de Phoenix permettront à G.R. Pettit d'obtenir des quantités suffisantes de pancratistatine pour effectuer des tests cliniques. Entre 2007 et 2010, de nombreuses études biologiques ciblées révèlent la diversité d'action de ce composé, dont celle sur la vascularisation tumorale (inhibition complète après seulement 2 h de traitement) [54].

Conclusion

Les travaux considérables réalisés par G.R. Pettit et son équipe ont permis de renforcer l'arsenal thérapeutique anticancéreux avec des molécules d'origine marine et terrestre. Comme Pierre Potier [55], George R. Pettit s'est heurté aux difficultés de développement des substances naturelles liées aux problèmes d'approvisionnement. La ténacité de ces chercheurs, la cohésion de leurs équipes et les moyens mis à leur disposition ont permis de surmonter ces écueils majeurs. Tout au long de sa carrière G.R. Pettit a récolté des milliers d'espèces marines ou terrestres, accumulé plus de 14 000 extraits et séparé près de 300 000 fractions. G.R. Pettit a su allier recherche de financements et valorisation des résultats pour permettre la poursuite de nombreux projets prometteurs, dans un cadre académique parfois peu propice au développement de candidats médicaments. Tenace et passionné, G.R. Pettit poursuit toujours ses travaux à plus de 84 ans ! ♦

SUMMARY

G.R. Pettit, a life dedicated to the search for promising anticancer leads from marine organisms and terrestrial plants

This series of brief reviews covers the "life and work" of famous and iconic researchers who discovered major therapeutics from natural products: their life history, the circumstances of their discoveries, the molecules

and their molecular, cellular and physiological mechanisms of action, and their biomedical applications. Dedicated to George R. Pettit, the second article reviews the life of the famous researcher, his worldwide exploration of natural products, especially of marine origin, in search of promising anticancer leads, his discovery and structural elucidation of very potent drug candidates, their synthesis and the launch of some of them on the pharmaceutical market. An extraordinary scientific career which lead George R. Pettit from exploration of Nature to state-of-the-art analytical and synthetic chemistry and from clinical trials to therapeutic successes. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

Ce travail fait partie des thèses de Pierre Da Silva (codirection : Laurent Meijer et Blaise Touzard) et de Lyamin Bendjeddou (codirection : Hervé Galons et Laurent Meijer). Ce travail est financé en partie par l'Association JPAC (Jardin de plantes anticancéreuses), le Cancéropôle Grand-Ouest, la Ligue nationale contre le cancer (Comité Grand-Ouest), le EEC FP7 grant BlueGenics et l'Institut national contre le cancer (INCa) GLIOMER et CCCDK8 (LM). Lyamin Bendjeddou est bénéficiaire d'une bourse CIFRE. Nous remercions David Burdick, Chris Cameron, Bill Dijk, David Fenwick, Peter J. Kiss, Kevin Lee, Tim Trumble et David Witherall pour les photographies. Nous remercions également Marie-Lise Bourguet et Hervé Galons pour la relecture de cet article.

RÉFÉRENCES

- Cragg GM, Boyd MR, Cardellina II JH, et al. Role of plants in the National Cancer Institute drug discovery and development program. In : Kinghorn AD, Balandrin MF, eds. *Human medicinal agents from plants*, chapter 7. ACS Symposium Series 534, 1993.
- Storad CJ. Cures from the deep. *Arizona State* 1990 ; 22-6.
- Chapman AD. *Numbers of living species in Australia and the world*, 2nd ed. Canberra, Australia : Report for the Australian Biological Resources Study, 2009 : 84 p.
- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 2012 ; 75 : 311-35.
- Abraham I, El Sayed K, Chen ZS, Guo H. Current status on marine products with reversal effect on cancer multidrug resistance. *Mar Drugs* 2012 ; 10 : 2312-21.
- Pettit GR, Hartwell JL, Wood HB. Arthropod antineoplastic agents. *Cancer Res* 1968 ; 28 : 2168-9.
- Pettit GR, Day JF, Hartwell JL, Wood HB. Antineoplastic components of marine animals. *Nature* 1970 ; 227 : 962-3.
- Pettit GR. Arizona State University Cancer Research Institute. In : *The American Society of Pharmacognosy, 50 years of progress in natural products research 1959-2009*. Madison WI : Omnipress, 2009 : 107-8.
- Pettit GR, Herald CL, Doubek DL, et al. Isolation and structure of bryostatin 1. *J Am Chem Soc* 1982 ; 104 : 6846-8.
- Halford B. The Bryostatins' tale. *Chem Eng News* 2011 ; 89 : 10-7.
- Trindade-Silva AE, Lim-Fong GE, Sharp KH, Haygood MG. Bryostatins: biological context and biotechnological prospects. *Curr Opin Biotech* 2010 ; 21 : 834-42.
- Keck GE, Poudel YB, Cummins TJ, et al. Total synthesis of bryostatin 1. *J Am Chem Soc* 2011 ; 133 : 744-7.
- Haygood MG, Davidson SK. Small-subunit rRNA genes and *in situ* hybridization with oligonucleotides specific for the bacterial symbionts in the larvae of the bryozoan *Bugula neritica* and proposal of *Candidatus Endobugula sertula*. *Appl Environ Microbiol* 1997 ; 63 : 4612-6.
- Hongpaisan J, Sun MK, Alkon DL. PKC α activation prevents synaptic loss, A β elevation, and cognitive deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Neurosci* 2011 ; 31 : 630-43.
- Beans EJ, Fournogerakis D, Gauntlett C, et al. Highly potent, synthetically accessible prostratin analogs induce latent HIV expression *in vitro* and *ex vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 11698-703.
- Pettit GR, Kamano Y, Herald CL, et al. The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin 10. *J Am Chem Soc* 1987 ; 109 : 6883-5.
- Pettit GR, Singh SB, Hogan F, et al. Antineoplastic agents. Part 189. The absolute configuration and synthesis of natural (-)-dolastatin 10. *J Am Chem Soc* 1989 ; 111 : 5463-5.
- Pettit GR. Progress in the discovery of biosynthetic anticancer drugs. *J Nat Prod* 1996 ; 59 : 812-21.
- Pettit GR. The Dolastatins. In : *The American Society of Pharmacognosy, 50 years of progress in natural products research 1959-2009*. Madison WI : Omnipress, 2009 : 224-6.
- Pettit GR, Herald CL, Boyd MR, et al. Isolation and structure of the cell growth inhibitory constituents from the western Pacific marine sponge *Axinella* sp. *J Med Chem* 1991 ; 34 : 3339-40.
- Hirata Y, Uemura D. Halichondrins: antitumor polyether macrolides from a marine sponge. *Pure Appl Chem* 1986 ; 58 : 701-10.
- Pettit GR, Tan R, Gao F, et al. Isolation and structure of halistatin 1 from the eastern Indian Ocean marine sponge *Phakellia carteri*. *J Org Chem* 1993 ; 58 : 2538-43.
- Litaudon M, Hart JB, Blunt JW. Isohomohalichondrin B, a new antitumor polyether macrolide from the New Zealand deep-water sponge *Lissodendoryx* sp. *Tetrahedron Lett* 1994 ; 35 : 9435-8.
- Aicher TD, Buszek KR, Fang FG, et al. Total synthesis of halichondrin B and norhalichondrin B. *J Am Chem Soc* 1992 ; 114 : 3162-4.
- Munro HGM, Blunt JW, Dumdei EJ, et al. The discovery and development of marine compounds with pharmaceutical potential. *J Biotechnol* 1999 ; 70 : 15-25.
- Bai R, Nguyen TL, Burnett JC, et al. Interactions of halichondrin B and eribulin with tubulin. *J Chem Inf Model* 2011 ; 51 : 1393-404.
- Twelves C, Cortes J, Vahdat LT, et al. Phase III trials of eribulin mesylate (E7389) in extensively pretreated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010 ; 10 : 160-3.
- Pettit GR, Inoue M, Kamano Y, et al. Isolation and structure of the powerful cell growth inhibitor cephalostatin 1. *J Am Chem Soc* 1988 ; 110 : 2006-7.
- Fukuzawa S, Matsunaga S, Fusetani N. Isolation of 13 new ritterazines from the tunicate *Ritterella tokioka* and chemical transformation of ritterazine B. *J Org Chem* 1997 ; 62 : 4484.
- LaCour TG, Guo C, Bhandaru S, et al. Interphylal product splicing: the first total syntheses of cephalostatin 1, the north hemisphere of ritterazine G, and the highly active hybrid analogue, Ritterostatin Gn1n. *J Am Chem Soc* 1998 ; 120 : 692-707.
- Fortner KC, Kato D, Tanaka Y, Shair MD. Enantioselective synthesis of (+)-cephalostatin 1. *J Am Chem Soc* 2010 ; 132 : 275-80.
- Rudy A, Lopez-Anton N, Dirsch VM, Vollmar AM. The cephalostatin way of apoptosis. *J Nat Prod* 2008 ; 71 : 482-6.
- Pettit GR, Cichacz ZA, Gao F, et al. Isolation and structure of spongistatin 1. *J Org Chem* 1993 ; 58 : 1302-4.
- Kobayashi M, Aoki S, Sakai H, et al. Althoyrtin A, a potent anti-tumor macrolide from the Okinawan marine sponge *Hyrtios altum*. *Tetrahedron Lett* 1993 ; 34 : 2795-8.
- Fusetani N, Shinoda K, Matsunaga S. Bioactive marine metabolites. 48. Cinachryolide A: a potent cytotoxic macrolide possessing two spiro ketals from marine sponge *Cinachrya* sp. *J Am Chem Soc* 1993 ; 115 : 3977-81.
- Bai R, Taylor GF, Cichacz ZA, et al. The spongistatins, potent cytotoxic inhibitors of tubulin polymerization, bind in a distinct region of the vinca domain. *Biochemistry* 1995 ; 34 : 9714-21.
- Guo J, Duffy KJ, Stevens KL, et al. Total synthesis of althoyrtin A (spongistatin 1): part 1. *Angewandte Chemie International Edition* 1998 ; 37 : 187-90.
- Hayward MM, Roth RM, Duffy KJ, et al. Total synthesis of althoyrtin A (spongistatin 1): part 2. *Angewandte Chemie International Edition* 1998 ; 37 : 190-6.
- Ball M, Gaunt MJ, Hook DF, et al. Total synthesis of spongistatin 1: a synthetic strategy exploiting its latent pseudo-symmetry. *Angew Chem Int Ed* 2005 ; 44 : 5433-8.
- Smith AB III, Tomioka T, Risatti CA, et al. Gram-scale synthesis of (+)-spongistatin 1: development of an improved, scalable synthesis of the F-ring subunit, fragment union, and final elaboration. *Org Lett* 2008 ; 10 : 4359-62.
- Qi Y, Ma S. The medicinal potential of promising marine macrolides with anticancer activity. *Chem Med Chem* 2011 ; 6 : 399-409.
- Xu Q, Huang KC, Tendyke K, et al. *In vitro* and *in vivo* anticancer activity of (+)-spongistatin 1. *Anticancer Res* 2011 ; 31 : 2773-9.
- Pettit GR, Cragg GM, Herald DL, et al. Isolation and structure of combretastatin. *Can J Chem* 1982 ; 60 : 1374.



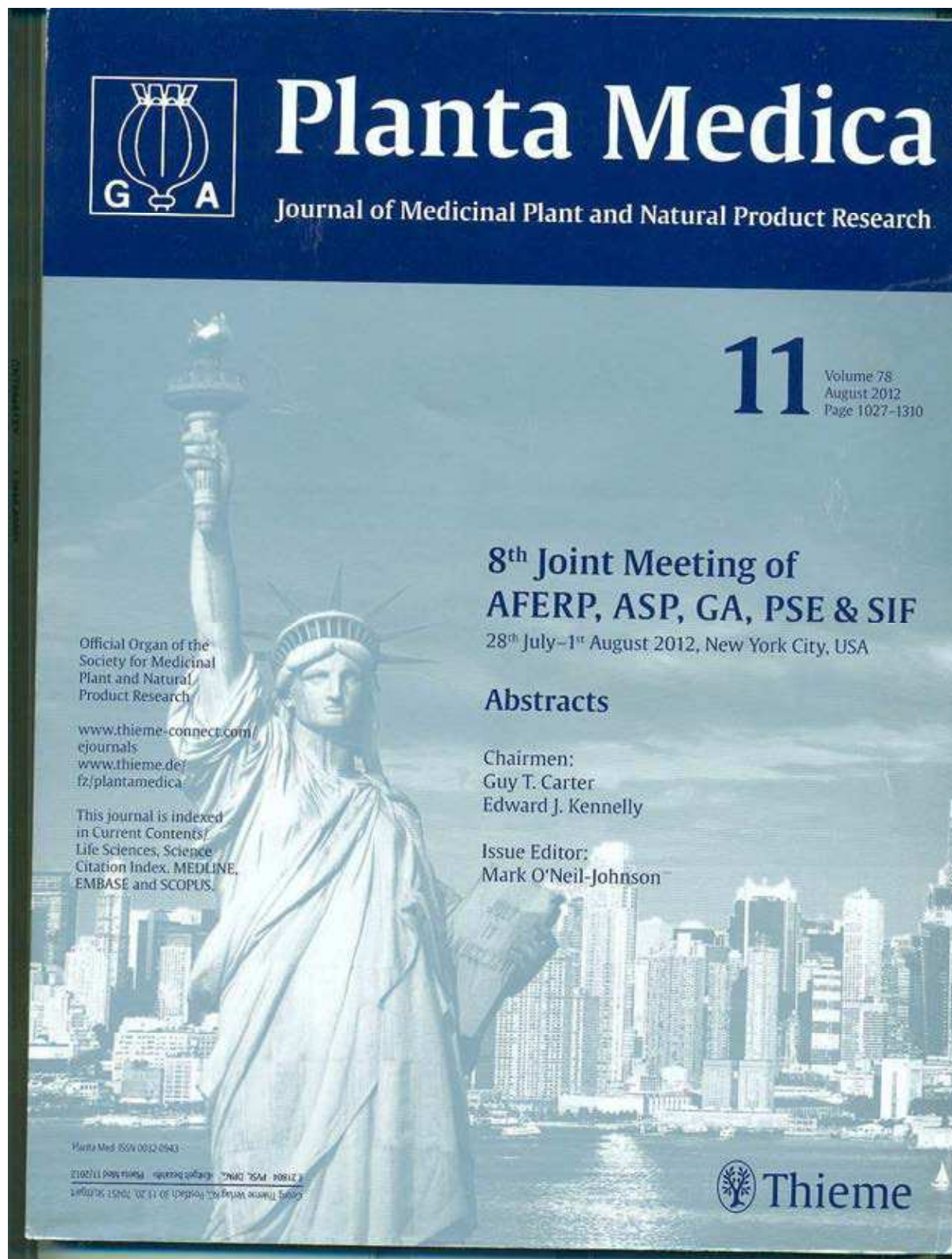
RÉFÉRENCES

44. Annapurna GS, Deshpande VH. Synthesis of (±) combretastatin. *Synth Commun* 1983 ; 13 : 1075-82.
45. Pettit GR, Singh SB, Cragg GM. Antineoplastic agents. 113. Synthesis of natural (-)-combretastatin. *J Org Chem* 1985 ; 50 : 3404-6.
46. Pettit GR, Temple CJR, Nnarayanan VL, et al. Antineoplastic agent 322. Synthesis of combretastatin A-4 prodrugs. *Anticancer Drug Des* 1995 ; 10 : 299-309.
47. Pettit GR, Pinney KG. The Combretastatins. In : *The American Society of Pharmacognosy, 50 years of progress in natural products research 1959-2009*. Madison WI : Omnipress, 2009 : 217-9.
48. Siemann DW, Chaplin DJ, Walicke PA. A review and update of the current status of the vasculature-disabling agent combretastatin-A4 phosphate (CA4P). *Expert Opin Investig Drugs* 2009 ; 18 : 189-97.
49. Ibrahim MA, Do DV, Sepah YJ, et al. Vascular disrupting agent for neovascular age related macular degeneration: a pilot study of the safety and efficacy of intravenous combretastatin A-4 phosphate. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013 ; 14 : 7.
50. Pettit GR, Gaddamidi V, Cragg GM, et al. Isolation and structure of pancratistatin. *J Chem Soc Chem Commun* 1984 ; 1693-4.
51. Ceriotti G. Narciclasine: an antimitotic substance from *Narcissus* bulbs. *Nature* 1967 ; 213 : 595-6.
52. Danishefsky SJ, Lee JY. Total synthesis of (+)-Pancratistatin. *J Am Chem Soc* 1989 ; 111 : 4829-37.
53. McLachlan A, Kekre N, McNulty J, Pandey S. Pancratistatin: a natural anti-cancer compound that targets mitochondria specifically in cancer cells to induce apoptosis. *Apoptosis* 2005 ; 10 : 619-30.
54. Griffin C, Hamm C, McNulty J, Pandey S. Pancratistatin induces apoptosis in clinical leukemia samples with minimal effect on non-cancerous peripheral blood mononuclear cells. *Cancer Cell Int* 2010 ; 10 : 6.
55. Da Silva PPJ, Meijer L. Recherche de substances naturelles à activité thérapeutique. Pierre Potier (1934-2006). *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 534-42.

TIRÉS À PART

L. Meijer

Annexe 4. Article Planta Med. Da Silva P. and Meijer L.



members of this group, such as spiroquinazoline, alaratriptinone, and serantriptinone, are known to display various kinds of effects, including activity as substance P and GABA receptor antagonists. The two new metabolites were identified as lapatin analogues on the basis of similarities between their NMR and HRESIMS data and those reported for lapatins A and B. The structures of these compounds were assigned through the use of 2D NMR techniques.

PI97

Antiproliferative extracts from algae and cyanobacteria found in acidic mine drainage sites
Smoker R, Crick D
Department of Physical Sciences, Concord University,
Athens, WV 24712, USA

As part of an ongoing investigation of the bioactivity of natural products found within the highly-biodiverse southern Appalachian region of the United States, samples of algae and cyanobacteria were collected from an acid mine drainage site. Organisms were grown in pH adjusted BG-11 medium, and extracted with DCM/MeOH, and fractionated using Diaion HP-20 with an IPA gradient. Extracts of the samples were evaluated for antiproliferative activity against a mammalian cancer cell line. Thirty percent of all fractions examined to date have moderate antiproliferative activity ($IC_{50} < 200 \mu\text{g/mL}$) against JEG-3 cells. Of those, ten percent exhibit IC_{50} values ranging from 50 - 100 $\mu\text{g/mL}$, and approximately five percent have significant activity ($IC_{50} < 25 \mu\text{g/mL}$). Additional fractionation of active fractions using HPLC is ongoing as are activity assays against prokaryotic microorganisms.

PI98

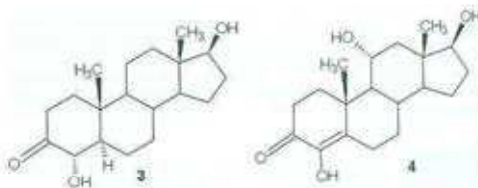
Secondary metabolites from *Colwellia psycherythraea* 34 H, a cold-obligate Arctic bacterium
Liu J, Bolanos MJ
Division of Medicinal Chemistry, Department of
Pharmaceutical Sciences, University of Connecticut, Storrs,
CT 06269 USA

Very little research has been done on natural products from extreme environments, including from the Arctic and sub-Arctic. However, these environments could provide new resources for natural products with potential for encountering novel structures and/or interesting biological activity. To explore the ability of cold-obligate bacteria to produce diverse secondary metabolites, we have been investigating *Colwellia psycherythraea* 34 H, a psychrophilic bacterium from the Arctic. The full genome sequence of this organism revealed the biosynthetic potential for production of secondary metabolites. Extracts of *C. psycherythraea* 34 H have shown potent growth inhibition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Activity-guided isolation and identification of new biologically active compounds will be discussed.

PI99

Bioconversion of formestane by *Beauveria bassiana* ATCC 7159
Narvaez J, Martin GDA
Department of Chemistry, Biochemistry and Physics, The
University of Tampa, 401 West Kennedy Boulevard, Tampa,
FL 33606, USA

The bioconversion of 4-hydroxyandrost-4-ene-3,17-dione (formestane) 1 with *Beauveria bassiana* yielded the reduced 4,17 β -dihydroxyandrost-4-en-3-one 2, 4 α ,17 β -dihydroxyandrost-3-one 3, and 4,11 α ,17 β -trihydroxyandrost-4-en-3-one 4. All the metabolites showed significant cytotoxicity activities against the MCF-7 breast cancer cell lines. The bioactivities and structural elucidation of these metabolites by chemical and spectroscopic means are reported herein.



PI100

The discovery of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) leaves extracts exhibiting anti-quorum sensing properties
Chang YM¹, Yin WF¹, Chan KG²
¹Division of Genetics and Molecular Biology, Institute of
Biological Sciences, Faculty of Science, University of Malaya,
50603 Kuala Lumpur, Malaysia

Quorum sensing (QS) refers to the bacterial cell-to-cell communication mechanism that coordinates different behaviours as the population has reached a high cell density. Previous research has shown that higher plants can produce compounds that can attenuate the bacterial pathogenicity by mimicking the chemical structures of the bacterial QS signalling molecules. As an example, our group has previously showed that malabaricone C extracted from the Malaysian *Myrsine cinnamomea* attenuate the QS-mediated virulence determinants in the pathogenic bacteria. This study aimed to determine the anti-QS activities of the mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) leaves extracts. By using the bioassay guided isolation, the sample was found to inhibit the violacein production in *Chromobacterium violaceum* CV026 as well as inhibit the selected virulence determinants of *Pseudomonas aeruginosa* PA01. Our data validate the use of higher plants as rich source of anti-QS compounds that can attenuate the bacteria virulence which may be valuable source for novel drug discovery. To the best of our knowledge, this is the first documentation reporting the anti-QS properties of the *G. mangostana* L., which bears edible fruits, are the favourite fruits by the locals.

PI101

Antibacterial effects of essential oils from *Anthriscus sylvestris* against antibiotic-susceptible and -resistant bacteria
Lim H, Roh JH, Shin S
College of Pharmacy, Dongsang Women's University,
Siangnoondong 419, Dobongsu, 132 - 714 Seoul, Korea

The increased incidence of various clinical symptoms by antibiotic-resistant food-borne bacteria have been more and more important issues, especially associated with the extensive use of antibiotics to cattle, fishes and etc. against antibiotic-resistant food-borne pathogenic bacteria, the essential oil was extracted by steam distillation from the roots of *A. sylvestris* and its activity was evaluated to develop a new effective and safe, natural antibiotics. Its composition was analyzed by GC-MS and the activities against antibiotic-susceptible and -resistant strains of some food-borne bacteria. The synergism of this oil combined with antibiotic was determined by checkerboard titration test. Myristicin and caryophyllene were found as main components of this oil by GC-MS analysis. The essential oil fraction of *A. sylvestris* against most of the tested strains of antibiotic-susceptible and -resistant bacteria resulting MICs ranged from 0.5 - 4.00 mg/ml. However, both of the main components of this oil showed relatively mild or no activity. The *A. sylvestris* oil fraction combined with antibiotics showed synergistic or additive effects depending on the tested species of bacteria.

PI102

Anticancer plant garden
da Silva P^{1,2}, Meijer I³
¹Association JPAC, Saint-Pol-de-Léon, France; ²Laboratoire
SPH, Bordeaux University, Talence, France; ³ManRos
Therapeutics, Perthuis, Roscoff, France

Cancer is a major health concern in the world. Consequently there is considerable interest from the population in the progress of research on new therapeutic drugs. It is one of scientists' tasks to make current research understandable to everybody and to share their knowledge with the public. To this aim we have created the "Anticancer Plant Garden", a pedagogic garden located in Saint-Pol-de-Léon, Brittany.

France. Its goals are to illustrate the importance of plants as a source of potent anticancer drugs, to enhance the public awareness on the interest in protecting and studying Nature as a unique, yet fragile, source of novel medications, and to tell the emulating stories of researchers who discovered natural products based therapeutic drugs. The garden will present plants from which molecules are currently used in cancer chemotherapy, plants with antitumor properties still under investigation, plants used as adjuvants, plants which are reported to provide some prevention towards the development of cancers and plants producing carcinogenic compounds. The project is accompanied by a website, a booklet which will present plants, active principles and brief history of their discovery, and a more detailed book on potential anticancer plants. The garden will also accommodate conferences and photography exhibits on plants, cancer issues, prevention and protection of natural resources. The project communication will be carried out by a PhD student preparing a thesis on the discovery of the anticancer drugs Taxol[®] and Navelbine[®]. The garden is supported by the "Association IPAC". Information is validated by several scientific experts.

P1103

Luteolin prevents UV-induced skin damage and MMP-1 activation by interfering with the p38-MAPK pathway and IL-20 release
Wölfe U¹, Heinemann A², Esser PR², Haerhaus B¹, Martin SP¹, Schemp C¹
¹Competence Center skintegrel, ²Molecular Dermatology, ³Allergy Research Group, Department of Dermatology, University Medical Center Freiburg.

Ultraviolet radiation induces DNA damage, oxidative stress and extracellular matrix degradation which can result in skin inflammation, photoaging and photocarcinogenesis. The flavonoid luteolin is a potent antioxidant that is present in higher amounts in the dyers weld, *Reseda luteola*. We investigated UV-protective and antioxidant properties of a luteolin-rich dry extract from *Reseda luteola* (RL) in human keratinocytes in vitro, ex vivo and in vivo. Furthermore, we investigated direct and indirect effects of RL on dermal fibroblasts as major targets of photoaging. Spectrophotometric measurements revealed extinction maxima of RL in the UVB and UVA range. UV transmission below 370 nm was < 10%. In human skin, RL effectively reduced the formation of UVB-induced cyclobutane pyrimidine dimers. The antioxidative activity of RL was assessed in the H₂O₂/DCFDA-assay performed with UVB-irradiated keratinocytes. RL was much more effective (EC₅₀ 3 µg/ml) than N-acetylcysteine (EC₅₀ 847 µg/ml). RL also inhibited UVB-induced skin erythema as well as cyclooxygenase-2 upregulation and PGE₂ expression in human skin. Next, we assessed the role of conditioned supernatants from keratinocytes irradiated with solar simulated radiation (SSR) on non-irradiated dermal fibroblasts. In keratinocytes, RL inhibited SSR-induced production of the proinflammatory cytokine IL-20, that is associated with skin aging via interference with the p38 MAPK pathway. Similarly, keratinocyte supernatant-induced IL-6 and MMP-1 expression in fibroblasts was reduced by pre-treatment of keratinocytes with RL. These data suggest that RL may protect human skin from UV-induced damage by a combination of UV-absorbing, DNA protective, antioxidant, anti-inflammatory and extracellular matrix protecting properties.

P1104

Isolation, characterization and biological screening of artemisinin from *A. annua* grown in Nigeria
Jegede IA¹, Okpako I², Orisadipe A¹, Okhale S¹, Okogun J¹, Ibrahim H¹, Iyas N³, Gamaniel K⁴
¹National Institute for Pharmaceutical Research and Development (NIPRD) PMB 21, Garki, Abuja, Nigeria;
²Department of Life Sciences, University of Bradford, UK;
³Department of Pharmacognosy and Drug Development, Ahmadu Bello University, Zaria, Nigeria

Artemisia annua is currently being cultivated in Nigeria in commercial quantity. Using a modified method¹, Artemisinin was isolated from plants growing in Abuja, Nigeria and characterized along with antimalarial screening. This is towards developing a monograph and providing scientific evidence to Pharmaceutical industry in the country for the local production of ACTs to combat malaria. The result of these studies will be presented along with the Pharmacognostic investigations of *Artemisia annua* plant material. Antiplasmodial activity (in vitro) of the isolated Artemisinin against chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* (strain K1) using parasite lactate dehydrogenase (pLDH) assay²

yielded a comparable antimalarial activity to the reference drug. Efforts are currently on to determine the artemisinin contents in the different *A. annua* biomasses obtained from different pilot farms in Nigeria. These results along with others being compiled are aimed at encouraging local production of ACTs in the country as Nigeria strives to meet the Millennium Development Goals (MDGs). L.D.J. Klayman et al. (1984), J. of Natural Products, 47:715. 2. Makler, M.T. et al. (1993). American Jour. of Tropical Medicine & Hygiene 48(6): 739 - 741.

P1105

Theaflavin (TF), chief flavanoid of black tea protect adjuvant induced rheumatoid arthritis in experimental animal models
Datta P, Gomes A
Laboratory of Toxicology & Experimental Pharmacodynamics, Department of Physiology, Calcutta University, Kolkata, India

Objectives: Evaluating the anti-arthritis activity of Theaflavin. **Materials and Methods:** Rheumatoid Arthritis (RA) was induced by Freund's complete adjuvant. **Subjects:** Male albino Wistar rats (120 ± 10 g), groups: I- Sham control, II- Arthritis control, III- Standard drug, IV- TF treated (0.01 mg 100gm⁻¹ ip for 14 days), V- TF treated (0.05 mg 100gm⁻¹ ip for 14 days). **Anti-arthritis activity of TF** was examined through physical, urinary, serum, synovial fluid parameters, histological structure, X ray of joints & bone minerals content. Institutional Animal Ethical Committee approved all animal experiments. Results were expressed in terms of mean ± SEM (n=6) and Level of Significance determined through One Way ANOVA (P < 0.05). **Results:** Ankle & paw diameter changed significantly in arthritic group compared to Group I and this change was significantly restored in group IV & V. Urinary markers hydroxyproline, glucosamine, pyridoline and deoxypridoline levels were significantly restored in Group IV & V. Serum enzymes (ACP/ALP), cytokines (osteocalcin, IL-6, TNF α , IL-10, IL-12), synovial fluid cytokines, anti-oxidant markers, bone ash minerals (Ca²⁺, P and Na) were restored significantly in Group IV & V. Histological and X-Ray studies showed significant effects. **Conclusion:** Findings showed that TF possess distinct anti-arthritis activity.

P1106

The essential oils of some medicinal plants on the immune system of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)
Ghasemi Pirbalouti A¹, Pirali E², Pishkar C³, Mohammadali Jalali S⁴, Reyes M⁵, Jafarian Dehkonli M⁶, Hamed B⁷
¹Shahrekor Branch, Islamic Azad University, Research Center of Medicinal Plants and Ethno-veterinary, Shahrekord, Iran; ²Management of Aquaculture, Agricultural Organization, Chaharmahal va Bakhtiari Province, Iran; ³Department of Animal Husbandry, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran; ⁴Department of Fish Health, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

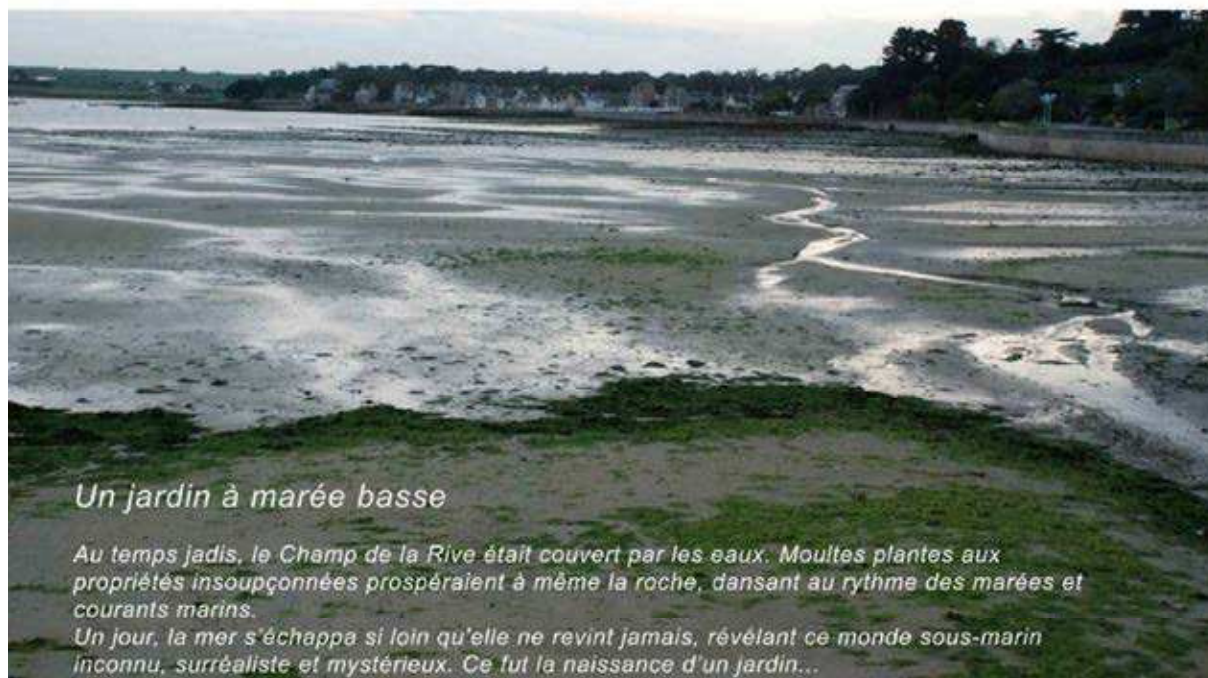
A large number of plants and their isolated constituents have been shown to potentiate immunity [1-2]. In present study, the essential oils of five species from were used to determinate the effects on immune system in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). The experimental in a completely randomized design with 7 treatments and 3 replicates and each replicate fish were divided into 12 pieces. The experimental treatments were: essential oils of *Satureja bucharica* Bunge, *Thymus daemensis* Celak, *Satureja khuzestanica* Jamzad, *Dracocephalum multicaule* Benth, *Mentha longifolia* L, normal diet + olive oil, normal diet (control). The results showed significant different (p < 0.05) between almost characteristics of immune system rainbow trout. The results of showed that the highest levels of immune factors (the percentage of phagocytosis, number and rate of crime phagocyte Igm) relating to essential oils of *M. longifolia*, *S. khuzestanica* and *D. multicaule*. In final, the use of essential oils and herbs, especially the *M. longifolia* and *S. bucharica* improve the status indicator. **Key word:** *Mentha longifolia*, *Satureja bucharica*, immune system, *Oncorhynchus mykiss* [1] Savnus, H.V. 1950. A handbook of Ayurvedic materia medica with principles of pharmacology and therapeutics, Belgaum: Dr. Jaghat & Sons. [2] Zargari, A. 1989 - 1992. Medicinal Plants. Vol. 1 - 6. University Publication, Tehran, Iran.

Annexe 5. Dossier projet JPAC



commanditaire : association JPAC

médiateur : Eternal Network, dans le cadre de l'action Nouveaux commanditaires de la Fondation de France



JARDIN DE PLANTES ANTICANCÉREUSES CAO | PERROT STUDIO

Des scientifiques s'associent à des paysagistes pour imaginer ensemble un jardin à même de faire connaître un aspect des recherches contre le cancer et sensibiliser à la protection des écosystèmes.

LIEU
le Champ de la Rive, Saint-Pol-de-Léon (Finistère)

COMMANDITAIRE
association JPAC

MÉDIATEURS
Éric Foucault, Eternal Network dans le cadre de l'action Nouveaux commanditaires de la Fondation de France
associé à Thierry Séguin, président du conseil de développement du Pays de Morlaix.

PARTENAIRES
Fondation de France, communauté européenne - Leader, région Bretagne / pays de Morlaix, commune de Saint-Pol-de-Léon, Eternal Network



Cactuel Champ de la Rive



LES COMMANDITAIRES ASSOCIATION JPAC

Un jardin pour exposer le rôle essentiel des plantes dans le développement des médicaments anticancéreux.

LES MEMBRES DU JPAC

Laurent MEIJER
Président et Conseiller scientifique, Président de la société ManRos Therapeutics, et directeur de recherche de classe exceptionnelle au CNRS. Expert en biologie des substances naturelles anticancéreuses et pharmacologie.

Pierre DA SILVA
Coordinateur de l'association. Doctorant, expert en histoire des sciences.

Véronique CATROS
Conseillère scientifique. Professeur à la faculté de médecine et CHU de Rennes. Elle dirige le laboratoire « Biothérapies Innovantes ». Experte en biologie cellulaire, traitement des cancers.

Joël BOUSTIE
Conseiller scientifique. Professeur au laboratoire de pharmacognosie et de mycologie de la faculté de pharmacie à l'université de Rennes 1. Expert en chimie des substances naturelles et conseiller en botanique.

Vincent GUEN
Secrétaire. Doctorant en biologie à la Station Biologique de Roscoff.

Lyamin BENDJEDOU
Trésorier. Doctorant en chimie à ManRos Therapeutics.

L'ASSOCIATION JPAC

L'Association - Jardin de Plantes Anticancéreuses - a été créée en 2009 grâce à la réunion d'acteurs de la recherche en Bretagne, à l'initiative du Dr Laurent MEIJER, alors directeur de recherche de classe exceptionnelle à la station biologique de Roscoff, CNRS.

Leur projet est de sensibiliser le public à la recherche sur les molécules anticancéreuses provenant de produits naturels, en particulier des plantes. D'où la volonté de créer un Jardin, qui paraît être un moyen ludique et pédagogique de présenter différents aspects de la recherche actuelle contre le cancer.



Laurent Meijer, Pierre Da Silva, Véronique Catros, Joël Boustie, Vincent Guen, Lyamin Bendjedou

LES PLANTES

Les plantes sont de véritables usines à molécules aux propriétés thérapeutiques. À nous de recréer et optimiser leur fabrication.

La plupart de nos médicaments sont issus, dérivés ou inspirés de substances naturelles. Aussi, de nombreuses plantes présentent un intérêt thérapeutique pour la fabrication de nouveaux médicaments ou pour l'amélioration de l'alimentation afin de réduire les risques de développement de pathologies comme le Cancer.

Le Jardin doit présenter en toute clarté ces différentes espèces en fonction de leur intérêt :

- Les espèces dont une ou plusieurs molécules sont extraites et optimisées pour la fabrication de médicaments employés en chimiothérapie : pervenche de Madagascar, If européen, camptotheca (arbre chinois), podophylle (petite vivace d'Amérique du Nord)...

- Les espèces en cours d'études scientifiques qui pourraient amener à la mise au point de nouveaux traitements anticancéreux : acronychia (arbre d'Asie et du Pacifique), ochrosia (arbre des îles de l'océan Indien, cephalotaxus (conifère)...

- Les espèces utilisées de manière abusive et conduisant à une augmentation des risques de développement de cancers : tabac, arec (dont la noix est consommée en Asie)...

- Les espèces consommables qui pourraient diminuer les risques de développement des cancers : Curcuma longo, brocoli ainsi que la plupart des variétés de Brassica oleracea (choux), thé vert (Camellia sinensis)...



LES ARTISTES

CAO | PERROT STUDIO

Des paysagistes qui allient souci du territoire, plaisir de la promenade et enjeux environnementaux.

Andy Cao (USA) et Xavier Perrot (France) sont plasticiens du paysage et paysagistes. Ils ont créé le studio Cao | Perrot en 2006, et collaborent sur des projets en France et à l'international depuis 2001.

C'est à partir de la diversité de leurs origines culturelles que Cao et Perrot réalisent des environnements hybrides à la lisière entre art et paysage, espaces intuitifs emmenant le visiteur vers des contrées imaginaires stimulant les sens et les émotions.

Les thèmes de la migration et de l'assimilation culturelle sont transposés à l'échelle de l'espace, se matérialisant par des approches botaniques à la fois locales et exotiques, où ils détournent différents matériaux inattendus dans le paysage : fil de pêche, verre recyclé, nacre, cristal. En capturant les lumières changeantes, ils créent des atmosphères éthérées mêlant poésie et sérénité, un savant équilibre entre rêve, contemplation et réalité.



www.caoperrotstudio.com



Bai Yun, 2011.
Festival International
des Jardins de
Cormétot, Sonoma,
Californie



Jardin des Hespérides,
2006. Festival
International des
Jardins de Méris,
Québec

LE MÉDIATEUR ETERNAL NETWORK

Grâce à un protocole de production artistique innovant, appuyer les initiatives de citoyens qui, ensemble, s'emparent des problèmes d'intérêt général.

ETERNAL NETWORK

Créée en 1999 à Tours, l'association Eternal Network instruit et accompagne des projets d'art contemporain depuis leur définition jusqu'à leur réalisation et transmission.

Eternal Network affronte l'espace du réel avec ses différents aspects : l'environnement urbain, le patrimoine, les établissements publics, ou encore, le milieu rural. Eternal Network porte ainsi la création artistique au cœur de problématiques actuelles, que ce soit le développement urbain, les innovations écologiques et économiques, la transmission et l'apprentissage des savoirs ou l'appréhension d'une mémoire et par extension d'une identité.

Eternal Network est médiateur agréé par la Fondation de France pour l'action Nouveaux commanditaires sur l'Ouest et le Sud de la France. Dans ce cadre une vingtaine de projets ont été réalisés avec des artistes tels que Xavier Veilhan, Nicolas Floc'h, Tadashi Kawamata, Jean-Luc Vilmouth, Sarkis, Claude Lévêque, Bruno Peinado... Actuellement, sept commandes sont en cours, en Bretagne, avec Natali Crasset, Pascale Houbin, Tanja Mouraud...

Direction : Anastassia Makridou-Brettonneau
Médiation-coordination : Éric Foucault
Communication-édition : Marion Sarrazin
Suivi financier : Rémi Lebugue

Pour la médiation du projet du JPAC, Eternal Network s'associe à Thierry Séguin, président du conseil de développement du Pays de Morlaix.

L'ACTION NOUVEAUX COMMANDITAIRES DE LA FONDATION DE FRANCE



Ce dispositif permet à des citoyens confrontés à des enjeux de société ou de développement d'un territoire, d'associer des artistes contemporains à leurs préoccupations par le biais d'une commande.

Son originalité repose sur une conjonction nouvelle entre trois acteurs privilégiés : l'artiste, le citoyen commanditaire et le médiateur culturel, accompagnés des partenaires publics et privés réunis autour du projet. www.nouveauxcommanditaires.eu
www.fdf.org



La Patate chaude, Nicolas Floc'h, Rennes, 2012. Un abri pour des apprentis jardiniers en réinsertion professionnelle.

LA COMMANDE

Nous voulons que notre jardin soit à la fois beau, pédagogique, stimulant et qu'il invite au respect de la biodiversité.

LE JARDIN DE PLANTES ANTICANCÉREUSES

En 2010, l'association JPAC a émis le souhait de créer un jardin qui soit le reflet du travail des chercheurs autour des molécules anticancéreuses. Pour cela, ils se sont rapprochés du Pays de Morlaix et de l'association Eternal Network, médiateur du dispositif Nouveaux commanditaires. Ensemble, ils ont dressé un cahier des charges pour faire de ce jardin une attraction unique et pilote en Europe.

Le Champ de la Rive de Saint-Pol-de-Léon est destiné à ouvrir les connaissances scientifiques aux citoyens, notamment par la prise en compte des principes de développement durable et de biodiversité. La lecture du jardin doit se faire de manière simple :

- Organiser l'espace en fonction du terrain et son relief, des accès et circulations existants et des contraintes de plantations des différentes espèces (toxicité, besoin d'ombrage, plantes aquatiques...) et des lots thématiques.
- Créer un parcours intégrant une identité visuelle amenant une signalétique singulière, pédagogique, ludique et créative.
- Tenir compte de l'aspect environnemental de l'esprit du JPAC. Récupération d'eau de pluie, utilisation de matériaux locaux ou à faible teneur pétrolière, éclairage à faible consommation d'énergie.

L'aspect végétal dépasse la dimension purement décorative et l'évolution du jardin doit être prise en considération.



LE PROJET ARTISTIQUE

Le jardin doit mettre en lumière le travail souterrain des scientifiques et renouveler notre connaissance et notre représentation du monde.

UN JARDIN À MARÉE BASSE

Les paysagistes Cao | Perrot imaginent le jardin à la fois comme une promenade de bord de mer à marée basse et un laboratoire scientifique.

Quand la mer se retire, elle laisse entrevoir tout un monde mystérieux qui se révèle petit à petit. Cette vision progressive est à l'image de la recherche. Le jardin évoluera au rythme des avancées scientifiques contre le cancer.

La déclivité du terrain dessine la balade. Entré par le haut du Champ de la Rive, le visiteur passe une billetterie pourvue d'un préau et accède à un chemin balisé de panneaux d'expositions temporaires qui introduisent la visite.

Il descend progressivement, côtoyant le potager, la serre chaude des espèces subtropicales, et les différentes plantes qui font l'objet des recherches actuelles.

En bas, le nuage d'électron, précieux bijou en lévitation réalisé en perles de cristal, est le point d'orgue de la visite.

La singularité de ce jardin tient à l'usage d'un matériau à la fois insolite et local. Les parcelles jardinées sont recouvertes de coquilles de moules. L'aspect noir nacré et la sensibilité de ce terrain frémissant sous les pas, conditionnent la déambulation.

Le projet des paysagistes s'appuie sur une observation attentive du site et une mise en valeur du paysage de la côte maritime. En effet, l'essentiel de la proposition se situe au niveau du sol, laissant la vue dégagée sur les grands pins et la baie, les perles de cristal étant les seuls éléments en hauteur, comme des gouttes de rosée en suspension.



UN JARDIN QUI S'APPUIE DOUCEMENT SUR L'EXISTANT

Les paysagistes réagissent en fonction de la topographie du lieu. La ligne rouge en pointillés, sur le dessin ci-dessous, marque le relief actuel. Le sol du nouveau jardin reprend la déclivité et s'arase à certains endroits de circulation, notamment pour les personnes à mobilité réduite. La plupart des essences existantes et les murs d'enceinte sont conservés. Les circulations s'appuient sur les chemins déjà tracés.



UN JARDIN ENTRE FORCES TELLURIQUES ET BONTÉS NATURELLES

La poésie du Jardin s'articule autour de la rencontre entre des matériaux naturels et manufacturés qui tantôt relèvent d'une puissance sombre et dramatique - l'acier et les moules -, tantôt convoquent la légèreté - les plantes et le cristal.

Le traitement plastique et paysager exprime des paradoxes de protection et destruction, fragilité et agressivité, douceur et brutalité.

L'acier corten dont l'aspect «rouille» est obtenu par l'arrêt de l'oxydation, apporte une robustesse et une maîtrise dans un espace bucolique.

Les cylindres en acier corten qui entourent les plantes font écho aux boîtes de pétri dans lesquelles les scientifiques mettent des cellules en culture. Ils permettent à chaque plante de pousser dans un substrat adapté.

L'acier corten vient également dessiner les ondes du terrain, avec des lames qui retiennent le sol et forment les cheminements.



UNE VISITE PÉDAGOGIQUE, LUDIQUE ET ÉVOLUTIVE

Le défi de ce projet tient dans la lisibilité du jardin. Le dispositif d'informations se décline en trois parties :

- À l'accueil, un plan ludique explicatif est remis aux visiteurs. Sous le préau attenant, le sujet est introduit par des panneaux présentant de manière générale l'intérêt et la lecture du jardin.

- Quelques mètres plus loin, une série de panneaux permet d'organiser des expositions temporaires sur des problématiques liées à l'agriculture, à la gestion de l'eau, aux recherches scientifiques, à la gastronomie, à la santé alimentaire...

- Enfin, un dispositif mnémotechnique dissocie les plantes (celles dont on fait des médicaments, celles dont la consommation diminue les risques de cancer, celles qui font l'objet de recherches, celles qui sont nocives). Des perles de couleurs différentes, juchées en haut de tiges métalliques, marquent cette distinction. Au pied des tiges, des cartels manipulables offrent trois lectures de la plante (informations générale, scientifique, ludique).



LE NUAGE D'ÉLECTRONS, POÉSIE AÉRIENNE

À l'issue du parcours, le regard du visiteur s'élève. Une constellation de billes de cristal crée un ciel vaporeux.

Inspirée par la représentation moléculaire d'un principe actif anticancéreux issu d'une plante (l'if), mais aussi par la rosée perlant sur le pissenlit, l'installation évoque autant l'écume de la mer que la vocation scientifique du jardin.

Les billes translucides sont reliées par des pailles en inox ; l'ensemble, en suspension et mouvant au gré du vent, accroche la lumière et crée des scintillements visibles de l'extérieur du jardin.



Cloud Terrace (détail), 2011, Dumbarton Oaks, Washington DC, USA



UN PROJET POLITIQUE

Entre développement du territoire, sensibilisation à la biodiversité et outil pour la recherche scientifique, un jardin éminemment citoyen.

LA LUTTE CONTRE LE CANCER

Le projet de Jardin de Plantes Anticancéreuses est bien entendu un outil pédagogique, mais il est aussi un précieux support pour la recherche contre le cancer. Il permettra en effet de mettre en place des séminaires et ateliers avec des étudiants et des chercheurs. Les laboratoires du CNRS et de Manros Therapeutics étant à proximité (Roscoff), les plantes élevées au JPAC serviront de support à leurs analyses. Le travail de sensibilisation au maintien de la biodiversité sera ainsi facilité.

UN PROJET UTILE AU TERRITOIRE

Alors que les collectivités mettent en place des alternatives économiques via le tourisme et la culture, le JPAC répond au besoin d'attractivité et permettra de créer de l'activité. Il fédère déjà de nombreux bénévoles pour son entretien. Citons notamment le partenariat avec le lycée de Suscinio dont les élèves de BTS Gestion et Protection de la Nature travaillent sur les documents informatifs et les animations autour de l'eau.

UN PARCOURS D'ŒUVRES D'ART

Le JPAC fait partie d'un ensemble de projets qu'Eternal Network et le Pays de Morlaix sont en train d'imaginer sur le territoire, avec pour problématique, la place du corps vulnérable dans l'espace public (les otages de 1943 à Morlaix, un parcours de santé près du centre de réadaptation spécialisée de Roscoff, le corps malade avec le chorégraphe Bernardo Montet...). Loin des considérations fictionnelles que l'on rencontre habituellement dans les manifestations culturelles l'exigence de l'action Nouveaux commanditaires de la Fondation de France est d'ancrer les projets artistiques dans le réel. Sans oublier l'utopie nécessaire à tout engagement, il s'agit de répondre à des situations concrètes par des expériences artistiques au plus près des préoccupations actuelles.

DU LOCAL AU GLOBAL

Le JPAC sera un support de communication sur la recherche à l'échelle nationale et internationale, tout en contribuant au développement économique du Pays de Morlaix. Enfin, le jardin fera résonner le paysage maritime saintpolitain et ses éléments naturels, ainsi que la culture et l'imaginaire bretons.