

Les taxoïdes: de nouvelles armes contre le cancer

KYRIAKOS NICOLAOU • RODNEY GUY • PIERRE POTIER

Après avoir découvert le principe anticancéreux de l'if, les chimistes mettent au point des composés analogues qui permettent de combattre la maladie.

Il y a sept ans, la presse annonçait une avancée dans le traitement des cancers de l'ovaire grâce à un composé nommé taxol, extrait de l'if américain, *Taxus brevifolia*. Toutefois, cette découverte faisait surgir un grave problème écologique : la substance était extraite de l'écorce du tronc de l'arbre et obligeait donc à l'abattre. Or, les ifs poussent lentement (un arbre atteint la maturité en une centaine d'années et il mesure alors environ huit mètres) et ils ne produisent chacun qu'une faible quantité d'écorce : un arbre centenaire ne fournit qu'un gramme de taxol, soit la moitié de la quantité nécessaire pour le traitement d'une seule personne pendant un an. De surcroît, les ifs dont l'écorce contient du taxol ne se trouvent que dans les forêts anciennes, fragiles et protégées du Nord-Ouest américain. L'abattage massif des ifs suscita une controverse aux États-Unis : les écologistes réclamaient la protection des arbres restants, tandis que les personnes atteintes de cancer et leurs familles réclamaient le médicament.

La chimie a mis fin à cette âpre opposition : en 1994, l'Agence américaine du médicament (FDA) a autorisé l'utilisation du taxol hémisynthétique, fabriqué en laboratoire et disponible en quantité illimitée, pour le traitement de divers cancers (*voir plus loin*). Au début de 1996, une équipe médicale de l'Université Emory a publié les résultats de ses études sur les propriétés thérapeutiques de cet agent : sans se lamenter sur la pénurie,

les médecins ont insisté sur son efficacité inattendue. En effet, les femmes souffrant de cancer avancé des ovaires et traitées par du taxol associé à un autre médicament anticancéreux (par exemple, du cis-platine) vivaient en moyenne 14 mois de plus que les patientes autrement traitées. Aujourd'hui, le taxol est considéré comme l'un des traitements les plus prometteurs contre les cancers de l'ovaire, mais, aussi, du sein et d'autres types de cancer : des études ont montré son efficacité contre le cancer du poumon et contre les mélanomes. Comment cet agent, naguère rare, s'est-il ainsi imposé ?

L'histoire du taxol est un bel exemple de travail scientifique et technique : les chimistes avaient identifié ce composé il y a près de 30 ans ; puis, progressivement, les biologistes ont déterminé comment il agissait, et les médecins en ont exploré les propriétés bénéfiques. Aujourd'hui, de nombreux chimistes cherchent à mettre au point toute une famille de composés analogues au taxol – les taxoïdes – qui seraient plus faciles à fabriquer et plus actifs que le taxol.

Redécouvrir le taxol

Si l'on ne s'est intéressé au taxol que vers 1960, les propriétés médicinales de l'if sont connues depuis des siècles. Dans l'un des sept livres de *La guerre des Gaules*, Jules César rapportait la mort du chef Catuvolcus, qui se suicida en buvant une infusion d'écorce d'if. Les

tribus indiennes du Nord-Ouest des États-Unis, tels les Quinault, les Multnomah et les Nez Percés, utilisaient l'écorce de l'if du Pacifique comme désinfectant, comme substance abortive et comme traitement du cancer de la peau. Cependant, au cours de ces 100



1. ON UTILISE LE TAXOL contre le cancer, en l'injectant dans les veines, lors de plusieurs séances qui durent chacune jusqu'à six heures. Les chimistes espèrent que des dérivés du taxol, les taxoïdes, pourront être administrés par de simples injections ou même par voie orale.

dernières années, l'arbre fut négligé. Dans le Nord-Ouest des États-Unis, par exemple, les sociétés d'exploitation du bois brûlaient les ifs qui les gênaient quand ils abattaient les pins et les sapins dont ils faisaient le commerce.

En 1962, le botaniste américain Arthur Barclay déclencha un processus long et tortueux qui devait redorer le blason de l'if. À l'époque, l'Institut américain contre le cancer avait demandé à ses chercheurs d'explorer les milieux naturels, afin d'identifier des substances aux propriétés pharmaceutiques nouvelles. A. Barclay récolta toutes les parties de l'if du Pacifique de la forêt de Gifford Pinchot, dans l'État de Washington, et les envoya en Caroline du Nord, où les chimistes Mansukh Wani et Monroe Wall découvrirent qu'un extrait préparé à partir des écorces du tronc tuait des cellules leucémiques conservées en culture. En 1967, M. Wani et M. Wall isolèrent de ce mélange le principe actif qu'ils nommèrent taxol.

Aujourd'hui l'appellation «taxol» reste largement utilisée, mais les Laboratoires *Bristol-Myers Squibb*, qui ont déposé la marque «Taxol», préfèrent que la communauté scientifique utilise plutôt le terme «paclitaxel» (bien qu'un médicament français, maintenant disparu, utilisé contre la constipation, ait déjà porté le nom de taxol).

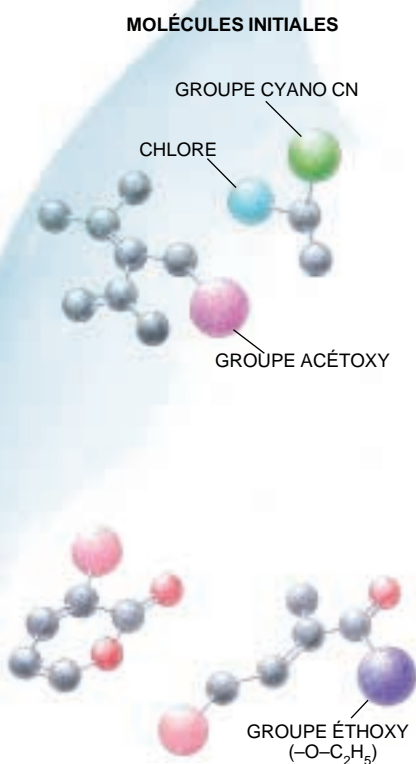
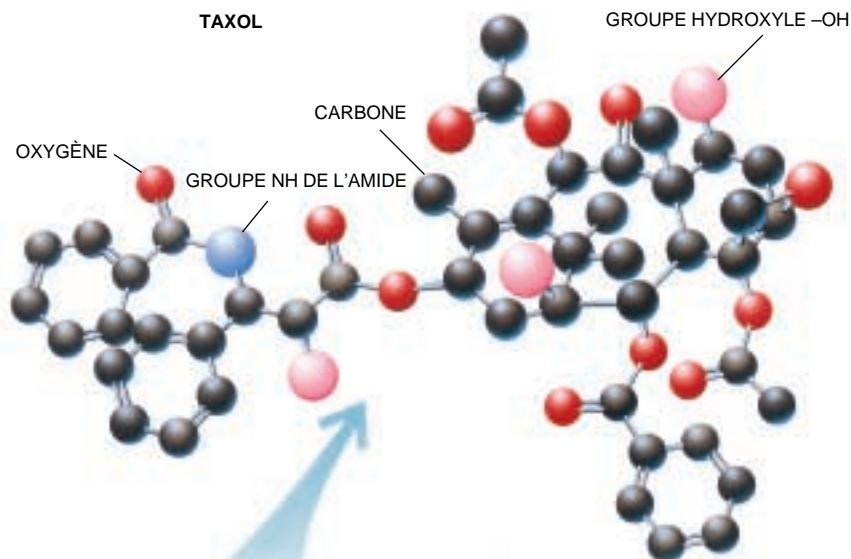
Après le travail de M. Wani et M. Wall, le taxol retomba presque dans l'oubli, car l'Institut américain du cancer n'en avait pas vu toutes les potentialités. Au cours des premiers essais biologiques, d'autres composés s'étaient révélés tout aussi efficaces contre la prolifération cancéreuse ; de plus, le taxol était difficile à obtenir et fort peu soluble. Toutefois M. Wall restait convaincu de son intérêt et continua d'en vanter les propriétés. En 1977, l'Agence accepta d'approfondir les recherches en la matière, mais ces travaux supplémentaires ne montrèrent pas de supériorité particulière du composé.

Des microtubules rigides

Cette deuxième série d'essais était à peine achevée que deux biologistes du Collège de médecine Albert Einstein, à New York, découvrirent une nouvelle facette du taxol : en 1978, Susan Horwitz et Peter Schiff démontrèrent que l'action anticancéreuse du taxol différait complètement de celle des autres médicaments connus à l'époque. Progressivement, pendant dix ans, S. Horwitz et ses collègues explorèrent les effets du taxol, découvrant notamment que la molécule se liait à des structures cellulaires nommées microtubules, qui font partie du cytosquelette, ou squelette interne des cellules.

Normalement, les microtubules sont des assemblages souples, qui jouent un rôle crucial au cours de la division cellulaire ; ce sont les principaux constituants du fuseau mitotique, qui contribue à la séparation des chromosomes, au cours de la mitose. Quand le taxol se lie aux microtubules, ces der-





2. ON SYNTHÉTISE LE TAXOL à partir de molécules simples. À l'Institut de recherche Scripps, K. Nicolaou et ses collègues ont d'abord associé quatre petites molécules, puis ajouté des fragments supplémentaires en une série de 39 étapes. En substituant divers groupes d'atomes, aux étapes successives de la synthèse, les chimistes fabriquent des centaines de dérivés du taxol, ou taxoïdes (ici les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés, par souci de clarté ; ils complètent à quatre le nombre de liaisons de chaque atome de carbone).

gré ces inconvénients, la communauté scientifique fut très intéressée par le mécanisme d'action original du taxol, qui pouvait renforcer d'autres traitements, lors de l'apparition de résistances. En outre, comme le taxol tuait les cellules cancéreuses d'une manière nouvelle, il offrait un espoir aux patients dont le cancer n'était plus jugulé par les traitements habituels.

Dès 1984, les médecins de quelques hôpitaux américains avaient entrepris la première phase d'évaluation clinique chez l'homme pour s'assurer de l'absence de risques liés à l'utilisation du taxol. Au cours de l'une de ces études, Eric Rowinsky et ses collègues du Centre oncologique Johns Hopkins, à Baltimore, obtinrent des résultats sans précédent : le taxol avait réduit la taille des tumeurs chez plus de 30 pour cent des personnes dont la maladie résistait aux chimiothérapies classiques ; l'un des patients était même guéri. D'autres études ayant confirmé ces résultats, le taxol devint un candidat thérapeutique très prometteur.

Ce n'était pourtant pas une panacée, et nombre de personnes traitées faisaient de graves allergies au traite-

ment, sans que l'on comprenne bien la cause de ces réactions. Les médecins durent ajuster les doses ainsi que la méthode d'administration, afin de minimiser ces effets. Cependant, comme avec toute chimiothérapie, les effets secondaires du taxol continuèrent de troubler les malades et les médecins.

Lorsque les potentialités du taxol furent démontrées, l'Institut américain du cancer fut confronté à deux difficultés. D'une part, même si le taxol semblait incroyablement efficace, il était loin d'être parfait, ce qui est le problème de la plupart des nouveaux médicaments. D'autre part, le taxol était si rare que les médecins ne purent mener qu'un nombre limité d'essais cliniques entre 1984 et 1989. En 1989, l'Institut américain du cancer et les Laboratoires *Bristol-Myers Squibb* signèrent un contrat qui prévoyait la production du taxol, en échange des résultats des essais cliniques de l'Institut. Les Laboratoires *Bristol-Myers Squibb* commencèrent donc à récolter massivement l'if du Pacifique, mais ils calculèrent que le filon ne durerait pas plus de cinq ans. Aussi des agronomes, des horticulteurs, des sylviculteurs, des botanistes, des biologistes et des chimistes mirent tout en œuvre pour trouver de nouvelles sources de taxol.

Un Everest moléculaire vaincu

Les chimistes furent particulièrement intéressés par le taxol, parce que des molécules si grosses et si complexes (la molécule de taxol est composée de 112 atomes) leur donnent, comme les sommets des montagnes, des envies d'expéditions aventureuses. Comment résister à la tentation de synthétiser une telle molécule ? On savait qu'il faudrait plusieurs années de travail pour synthétiser le taxol, mais on savait aussi que ces études révéleraient d'autres propriétés du composé : quelles parties de la structure sont particulièrement stables ou fragiles ? Comment la molécule interagit-elle avec d'autres agents chimiques ? Ces informations permettraient d'aborder d'autres questions, plus larges, sur les mécanismes d'action moléculaire du taxol dans l'organisme. Enfin, on espérait concevoir de nouveaux médicaments ayant les avantages du taxol, mais pas ses effets secondaires.

niers deviennent extrêmement stables et statiques, de sorte que la division cellulaire est bloquée : les cellules sont tuées au moment où elles commencent à se diviser. Comme les cellules cancéreuses se divisent plus fréquemment que les cellules saines, le taxol attaque surtout les cellules tumorales, dont les divisions sont anarchiques. Toutefois d'autres cellules à division rapide, telles les cellules sanguines ou les cellules intestinales, sont également affectées, de sorte que le taxol a des effets secondaires, affaiblissant le système immunitaire ou tuant certaines cellules nerveuses, et provoquant des nausées et une calvitie. Mal-

Entre 1983 et 1993, plus de 30 équipes cherchèrent ainsi à synthétiser le taxol ou des composés apparentés, mais plus simples. La tâche se révéla ardue, voire désespérée. Initialement, plusieurs équipes explorèrent une technique d'hémisynthèse, où l'on effectue seulement la moitié du travail : plutôt que d'accrocher un grand nombre de petits fragments pour obtenir le produit final, on commence avec une substance voisine de celle que l'on vise ; puis, en modifiant légèrement cette molécule, on synthétise le produit intéressant en quelques étapes seulement.

Au début des années 1980, l'un d'entre nous (P. Potier et ses collègues), avec Andrew Greene et ses collègues de Grenoble, réussit les premières hémisynthèses de taxol. Les chimistes français observèrent alors que le taxol est constitué de deux parties : le cœur de la molécule, nommé «taxane», et une chaîne latérale, qui y est attachée. En examinant l'if européen (*Taxus baccata*) à la recherche de molécules de type taxol, P. Potier et ses collègues de l'Institut de chimie des substances naturelles du CNRS, à Gif-sur-Yvette, découvrirent que le cœur de la molécule de taxol pouvait être isolé à partir des aiguilles de cet arbre. Puis ils mirent au point une méthode simple pour y attacher la chaîne latérale. Les aiguilles d'if constituant une source renouvelable de produit, le problème de la pénurie de taxol était résolu.

Aux États-Unis, les Laboratoires *Bristol-Myers Squibb* renoncèrent ainsi à abattre les ifs du Pacifique, en reprenant un procédé de production du taxol fondé sur une hémisynthèse présentée comme différente de la version française.

La synthèse totale

Alors que P. Potier, A. Greene et d'autres étudiaient l'hémisynthèse du taxol, deux d'entre nous (K. Nicolaou et R. Guy) s'efforçaient de mettre au point la synthèse totale de la molécule. En la construisant à l'aide d'éléments de base simples, nous espérions être capables de modifier la structure à n'importe quelle position, afin de créer des dérivés du taxol, les taxoïdes, dont certains seraient peut-être moins chers et plus efficaces que le taxol lui-même. Au début de l'année 1994, deux groupes publièrent, presque simultanément, la synthèse totale du taxol.

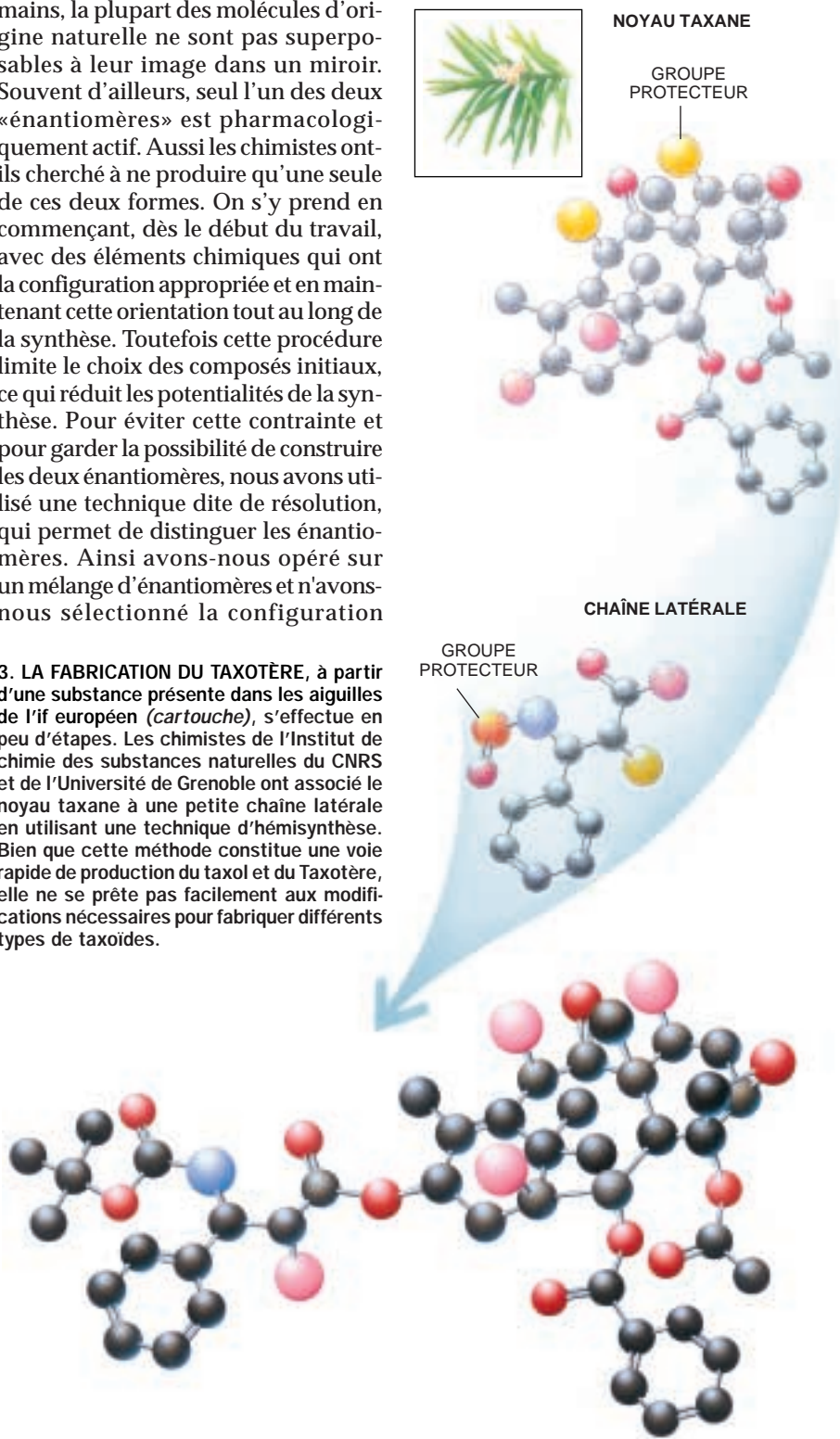
K. Nicolaou, R. Guy et leurs collègues publièrent d'abord leurs résultats dans la revue *Nature* ; puis Robert Holton et ses collègues de l'Université de Floride annoncèrent leur succès dans le *Journal of the American Chemical Society* (Journal de la Société américaine de chimie).

Pour synthétiser le taxol, on doit considérer sa «chiralité» : comme nos mains, la plupart des molécules d'origine naturelle ne sont pas superposables à leur image dans un miroir. Souvent d'ailleurs, seul l'un des deux «énantiomères» est pharmacologiquement actif. Aussi les chimistes ont-ils cherché à ne produire qu'une seule de ces deux formes. On s'y prend en commençant, dès le début du travail, avec des éléments chimiques qui ont la configuration appropriée et en maintenant cette orientation tout au long de la synthèse. Toutefois cette procédure limite le choix des composés initiaux, ce qui réduit les potentialités de la synthèse. Pour éviter cette contrainte et pour garder la possibilité de construire les deux énantiomères, nous avons utilisé une technique dite de résolution, qui permet de distinguer les énantiomères. Ainsi avons-nous opéré sur un mélange d'énantiomères et n'avons-nous sélectionné la configuration

appropriée que vers la fin de la synthèse.

Fallait-il viser une synthèse convergente ou une synthèse linéaire ? Dans la synthèse convergente, on commence par fabriquer plusieurs petits fragments, que l'on associe pour former le produit désiré. Dans la synthèse linéaire, au contraire, on part d'un

3. LA FABRICATION DU TAXOTÈRE, à partir d'une substance présente dans les aiguilles de l'if européen (*cartouche*), s'effectue en peu d'étapes. Les chimistes de l'Institut de chimie des substances naturelles du CNRS et de l'Université de Grenoble ont associé le noyau taxane à une petite chaîne latérale en utilisant une technique d'hémisynthèse. Bien que cette méthode constitue une voie rapide de production du taxol et du Taxotère, elle ne se prête pas facilement aux modifications nécessaires pour fabriquer différents types de taxoïdes.



petit composé que l'on modifie progressivement. L'équipe de K. Nicolaou a choisi une synthèse convergente, parce que l'on peut modifier facilement la structure finale en introduisant différents éléments de construction à n'importe quelle étape de la synthèse ; on pouvait modifier systématiquement soit le noyau taxane, soit la chaîne latérale de la molécule.

Les chimistes se livrent couramment à de telles modifications structurales des molécules bioactives, car ils attendent que ces variations leur révèlent les relations entre les propriétés de ces molécules et leur organisation moléculaire. Par exemple, si le remplacement d'un groupe hydroxyle (-OH) par un atome d'hydrogène rend un composé moins efficace, on en conclut que le groupe hydroxyle intervient directement dans les interactions entre le composé et sa cible biologique ; nanti de cette information, on peut alors fabriquer de nouvelles molécules en modifiant ou en supprimant des segments qui ne modifient pas l'efficacité ou qui provoquent des effets secondaires nocifs.

C'est ainsi que l'un d'entre nous (P. Potier) et ses collaborateurs (Daniel Guénard et Françoise Guéritte-Vogelin) produisirent le premier taxoïde notable, qu'ils nommèrent Taxotère. La structure de cette molécule diffère de celle du taxol en deux sites ; il en résulte que le Taxotère est deux fois plus actif que le Taxol. Aujourd'hui des médecins japonais et européens administrent régulièrement du Taxotère contre les cancers du sein et des ovaires ; vers la fin de l'année 1995, l'Agence américaine du médicament a approuvé le Taxotère pour les femmes américaines dont le cancer du sein a engendré des métastases ou résiste aux autres traitements. Le Taxotère et le taxol semblent avoir des particularités d'action. L'utilisation extensive des deux médicaments dans le cadre d'essais cliniques devrait permettre aux médecins de définir les avantages respectifs de ces produits.

Deux d'entre nous (K. Nicolaou et R. Guy) et leurs collègues de l'Institut Scripps ont produit deux classes importantes de dérivés du taxol qui pourraient un jour avoir des applications pharmaceutiques importantes. Tout d'abord, ils ont simplifié la struc-



4. L'IF DU PACIFIQUE a été la source initiale de l'agent anticancéreux nommé taxol.

ture du taxol et produit un taxoïde un peu plus facile à fabriquer que le taxol. Au cours des tests préliminaires, il est apparu que ce taxoïde a néanmoins conservé la capacité de tuer certains types de cellules cancéreuses. Ensuite ces chimistes ont mis au point une classe de taxoïdes qui diffèrent légèrement du taxol par la région qui semble se lier aux microtubules. Ils cherchent aujourd'hui à augmenter l'efficacité du taxol en jouant sur ce site de liaison, afin d'améliorer sa capacité à se lier aux microtubules, et à empêcher la division cellulaire.

Les améliorations récentes

Tous les trois, nous avons également tenté de pallier l'un des inconvénients majeurs du taxol : son insolubilité dans l'eau, qui gêne l'administration du médicament. Aujourd'hui, les médecins effectuent des perfusions par voie intraveineuse, pendant plusieurs heures ; le milieu liquide utilisé, le Cremophor El, a entraîné des complications chez certains patients, de sorte qu'un composé soluble dans l'eau serait préférable. De nouveaux taxoïdes solubles ont été trouvés à l'Institut Scripps et à l'Institut de chimie des substances naturelles ; si leur activité anticancéreuse est suffisante, on pourra les employer en remplacement du taxol ou du Taxotère.

D'autres taxoïdes solubles dans l'eau permettent d'examiner en détail le mécanisme de liaison du taxol aux microtubules. Très insoluble, le taxol a l'avantage de cristalliser, ce qui facilite les études de structure. Toutefois, la forme solide d'une molécule ne repro-

duit pas toujours fidèlement ses propriétés dans l'environnement aqueux de la cellule. En observant la manière dont les taxoïdes dissous s'attachent aux microtubules, nous pouvons tenter d'identifier les segments de ces molécules qui ont la plus forte probabilité d'interagir dans la cellule. Afin de manipuler la structure du taxol pour améliorer son efficacité, nous devons découvrir où et comment la liaison se produit. Nous pourrions alors augmenter sa capacité à s'arrimer aux microtubules et, donc, à tuer les cellules.

L'histoire du taxol n'est pas terminée, car la recherche pharmaceutique a peu d'«Eurêka!».

C'est un travail qui dure des années, pendant lesquelles on explore les mécanismes de fonctionnement d'un principe actif, afin d'améliorer son efficacité. Dans le cas du taxol, les chercheurs ont déjà découvert comment produire de grandes quantités d'une molécule initialement rare et trouvé de nouvelles applications pour son utilisation dans le traitement du cancer. Il reste maintenant à modifier la structure du taxol pour obtenir un médicament moins cher et plus efficace.

Kyriakos NICOLAOU et Rodney GUY travaillent à l'Institut Scripps. Pierre POTIER est directeur de l'Institut de chimie des substances naturelles.

Hal HARTZELL, *The Yew Tree : A Thousand Whispers*, Hulogosi Communications, Eugene, Ore., 1991.

D. GUÉNARD, F. Guéritte-Vogelin et P. POTIER, *Taxol and Taxotere : Discovery, Chemistry, and Structure-Activity Relationships*, in *Accounts of Chemical Research*, vol. 26, n° 4, pp. 160-167, avril 1993.

R.C. DONEHOWER et E.K. ROWINSKY, *An Overview of Experience with Taxol (Paclitaxel) in the U.S.A.*, in *Cancer Treatment Reviews*, vol. 19, Supplément C, pp. 63-78, octobre 1993.

K.C. NICOLAOU, W.-M. DAI et R.K. GUY, *Chemistry and Biology of Taxol*, in *Angewandte Chemie, International Edition in English*, vol. 33, n° 1, pp. 45-66, 17 janvier 1994.

K.C. NICOLAOU, Z. YANG, J.J. LIU, H. UENO, P.G. NANTERMET, R.K. GUY, C.F. CLAIBORNE, J. RENAUD, E.A. COULADOUROS, K. PAULVANNAN et E.J. SORENSEN, *Total Synthesis of Taxol*, in *Nature*, vol. 367, pp. 630-634, 17 février 1994.
