

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», préférèrent 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).

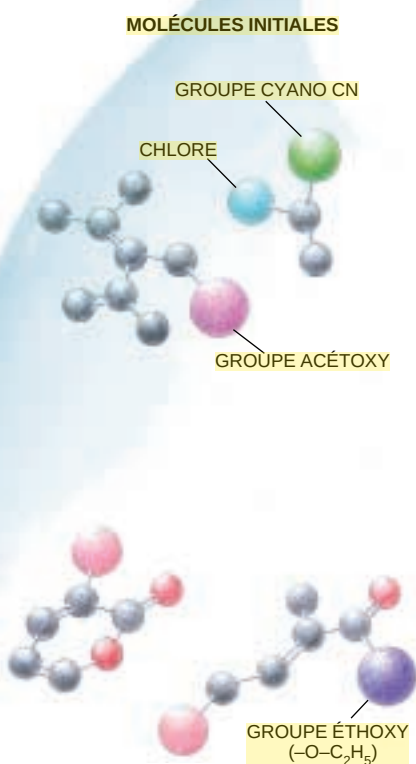
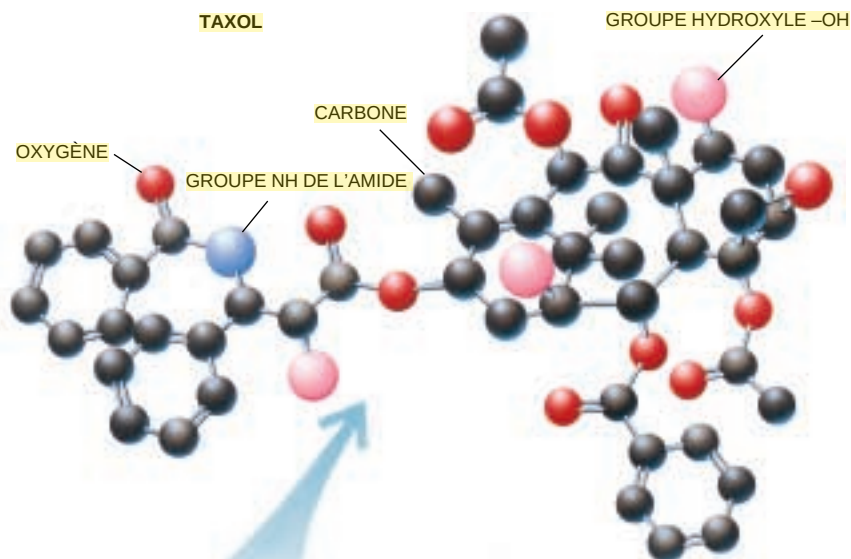
Après le travail de M. Wani et M. Wall, le taxol retomba presque dans l'oubli, car l'Institut américain du cancer n'en avait pas vu toutes les potentialités. Au cours des premiers essais biologiques, d'autres composés s'étaient révélés tout aussi efficaces contre la prolifération cancéreuse ; de plus, 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-