

À propos du Taxotère®

Le Taxotère® est l'un des succès les plus remarquables de la recherche publique française. À l'origine de cette innovation, dans les années 1970, une équipe américaine a démontré les propriétés anticancéreuses d'un diterpène extrait de l'écorce d'un arbre, l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*). Les découvreurs de cette molécule l'ont nommée *taxol*, du latin *taxus*, « if », et du suffixe *-ol*, le *taxol* étant un *triol*. Cependant, l'application à grande échelle de la découverte se heurtait au manque de disponibilité de cet if, qu'il fallait abattre pour en retirer l'écorce.

La bonne idée des chercheurs français



Pierre Potier.
© Laurence Médard/CNRS Photothèque.

C'est une équipe du CNRS dirigée par le pharmacien et chimiste Pierre Potier (1934-2006) qui a obtenu le *taxol* par hémisynthèse en partant non pas de l'écorce, mais des aiguilles (donc renouvelables), et cette fois de l'if européen (*Taxus baccata*). Le *taxol* est commercialisé depuis les années 1990 par le laboratoire américain BMS, sous la marque *Taxol*®, mais la recherche du CNRS a débouché sur un second médicament

anticancéreux nommé *Taxotère* en 1988 et mis sur le marché en 1995 par Rhône-Poulenc Rorer. Comme le *Taxol*®, le *Taxotère*® agit en bloquant le mécanisme de la division cellulaire ; il est aujourd'hui commercialisé par Sanofi.

Le nom *Taxotère*® est formé comme *Taxol*® sur le latin *taxus*, « if », mais d'où vient ce suffixe *-tère* ? Avant de répondre à cette question, intéressons-nous à l'if, qui est un arbre surprenant.

L'if, un arbre empoisonné

La toxicité de l'if pour les humains, ainsi que pour les chevaux, est connue depuis l'Antiquité. Au 1^{er} siècle, Pline l'Ancien écrivait que « son poison est en Arcadie si actif qu'il tue ceux qui dorment ou mangent sous l'arbre », et Dioscoride en disait autant des ifs présents en Narbonnaise. En effet, sauf l'arille charnu, cette sorte de baie rouge (d'où *baccata*, du latin *bac(c)a*, « baie ») entourant la graine de l'if femelle, toutes les parties des ifs, mâles et femelles, sont toxiques.

À ce propos, Pline évoque un lien possible en latin entre *toxicus*, « toxique », et *taxus*, « if », dont il écrit : « Certains disent aussi que c'est l'origine du mot *taxicum* (aujourd'hui *toxicum*), ancien nom du poison dans lequel on trempe les flèches. » Cette relation entre *toxicus* et *taxus* n'est pas validée par les linguistes, mais ce qui est vrai, c'est que le mot *toxique* est bien lié à la pratique des flèches empoisonnées. Le point de départ est le grec *toxon* désignant l'arc, de chasse ou de guerre. Puis *toxon* désignait aussi la flèche, et l'adjectif *toxikos*, « relatif aux flèches », pouvait s'appliquer à un carquois par exemple, mais surtout au poison dont on enduisait les flèches. Ainsi, Aristote emploie l'expression *toxikon pharmakon*, c'est-à-dire « poison pour flèches » (en grec, *pharmakon* désignait tantôt un poison, tantôt un remède). Et voilà comment l'adjectif *toxikos* a finalement concerné le poison en général, d'où, par le latin *toxicus*, le français *toxique*. On comprend que Pline ait été séduit par la ressemblance avec le latin *taxus*, « if », mais pour les linguistes (Benveniste en particulier), le grec *toxon*, « arc », a une origine iranienne (peut-être scythe) et ne peut pas se rattacher au nom latin de l'if, *taxus*, lui-même sans étymologie connue. Le nom de l'if en grec ancien, *smilax* ou (*s*)*milos*, est d'ailleurs tout différent, alors qu'en grec moderne, l'if se dit *taxos*, mais c'est un emprunt récent au latin.

L'if, un bois d'arc

L'if est décidément un arbre très particulier. C'est un conifère... qui ne produit pas de cônes, et les conifères sont en général des résineux, mais pas l'if, qui ne produit pas non plus de résine. De ce fait, son bois élastique et sec est idéal pour la fabrication des arcs. Ainsi, le nom de la tribu gauloise des Éburovices vient d'un nom gaulois de l'if, *eburo*, et signifie « victorieux grâce à l'(arc en) if ». Sa capitale était Évreux (*Ebroas* vers 1034). Pourtant, pendant la guerre de Cent Ans, ce sont les archers anglais qui étaient équipés de grands arcs en if grâce auxquels ils ont infligé aux armées françaises de lourdes défaites, comme Crécy ou Azincourt.

Mais il est temps de revenir à la chimie.

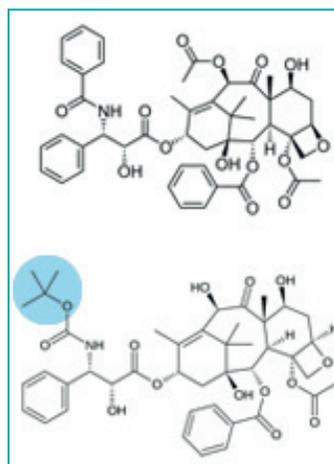
La chimie de l'if

Les aiguilles de l'if contiennent des alcaloïdes, nommées *taxines*, responsables de leur toxicité, ainsi que des *baccatines* (nom dérivé de *baccata*), qui sont les précurseurs de l'hémisynthèse des *taxanes*, le *Taxol*® et le *Taxotère*®.

Le *Taxotère*® diffère du *Taxol*® par son groupement *oxy-tert-butyle* au lieu d'un *phényle*. Or cette différence, obtenue par hasard au cours des recherches, rend le *Taxotère*® plus actif dans certains cas que le *Taxol*®, et le suffixe de *Taxotère*® a donc été choisi pour rappeler l'importance de ce groupement *tert-butyle*.



Taxus baccata, depuis Linné en 1753.



Le *paclitaxel* (*Taxol*®), en haut, et le *docétaxel* (*Taxotère*®) en bas.

Épilogue

Les ifs sont redoutés pour leur toxicité depuis l'Antiquité, mais ils ont finalement donné aux humains le *Taxol*®, dont les chercheurs français se sont inspirés, avec comme souvent un peu de sérendipité, pour obtenir le *Taxotère*®.

Nous remercions très vivement Françoise Guéritte, qui a collaboré avec Pierre Potier, pour ses précieuses informations à propos de cet article, concernant en particulier l'origine du nom du *Taxotère*®.

Pierre AVENAS,
ex directeur de la R & D dans l'industrie chimique.
pier.avenas@orange.fr