

cours de Biomolécules d'intérêts pharmaceutiques et cosmétiques

Une Biomolécule naturelle de diterpène issue de *Taxus baccata* :

le Paclitaxel

Le Paclitaxel, commercialisé sous le nom de Taxol, est une molécule que l'on trouve dans des extraits de certaines espèces d'ifs à qui elle confère leur forte toxicité une espèce végétale : *Taxus baccata*, If commun. Elle est produite également par des champignons endophytes,. est un poison du fuseau mitotique de la cellule (Il inhibe la dépolymérisation des microtubules bloquant le mécanisme de la mitose C'est une molécule à à effet thérapeutique et pharmacologique. Elle est utilisée en chimiothérapie anticancéreuse.).

1. L'if commun ou if (*Taxus baccata*)



L'if commun est une espèce de conifères de la famille des Taxacées. On peut aussi l'appeler l'if à baies. Potentiellement capable d'être millénaire, c'est un arbre qui s'adapte à l'ombre et résiste à la pollution. Il peut atteindre jusqu'à 15 mètres de hauteur pour les plus grands, mais mettra beaucoup de temps à atteindre cette taille, car sa croissance est réputée très lente. On le retrouve souvent en forme de buissons et comme plante de haie (se prête bien à la taille et avec peu de maladies). L'if commun prend son origine en Europe et en Afrique du Nord. On peut le trouver en sous-bois, en plaine et en basse et moyenne montagne selon les régions (dans des sols riches en calcaire de préférence).

C'est une espèce dioïque avec des cônes globuleux jaunes pour les pieds mâles et des ovules

nus (comme des petits bourgeons) verts pour les pieds femelles. Nous voyons apparaître vers septembre-octobre des petites « billes rouges » appelées « arilles » (pieds femelles) qui sont convoitées par les oiseaux notamment. Toutes ces parties (sauf la chair rouge des arilles) sont toxiques.

L'if est l'arbre idéal pour créer des haies architecturales et des topiaires. De plus, ce conifère, au bois très dur et au feuillage persistant, possède une très grande classe, une très forte présence naturelle, et il peut vivre 2000 ans !

- **Famille :** Taxacées
- **Type :** vivace
- **Origine :** Afrique du Nord, Proche-Orient
- **Couleur :** fleurs blanches
- **Bouture :** oui
- **Plantation :** printemps ou automne
- **Floraison :** juin à octobre
- **Hauteur :** 50 cm pour les variétés couvre-sol, jusqu'à 15 m

Sol et exposition idéale pour planter un if au jardin

L'if aime le soleil ou l'ombre, un sol riche en humus de préférence, frais à humide, et une terre légèrement acide à calcaire.

Date de semis, plantation, et bouturage de l'if commun

La multiplication peut se faire par bouturage ou semis, mais une plante achetée en container est préférable : elle se plante en avril ou octobre.

Conseil d'entretien et de culture des ifs

Tailler pour faire des topiaires ou des haies architecturales : les conifères se taillent les mois en A, donc avril et août. Pour l'if haut, pas d'entretien spécifique.

Maladies, nuisibles et parasites de l'if commun

2. La biomolécule naturelle : le Paclitaxel

2.1. Historique

L'activité anti-tumorale de l'if est connue **depuis 1856**, année pendant laquelle on a testé des toxicités à partir de l'écorce de *Taxus brevifolia* sur l'animal domestique. C'est au début des **années 1960** que deux organismes américains, le *National Cancer Institute* et le *US Department of Agriculture*, lancent un programme de recherche pour favoriser l'usage de composés naturels dans le cadre du traitement des cancers. Deux ans plus tard, les docteurs Monroe Wall et Mansukh Wani isolent un diterpène qu'ils nomment paclitaxel. La structure de la molécule est alors déterminée par diffraction aux rayons X de la chaîne latérale et du noyau tétracyclique. La molécule n'est cependant pas utilisée immédiatement, du fait d'un manque de disponibilité (l'écorce d'if ne produisant pas assez de paclitaxel pour pouvoir l'utiliser).

En 1962, des extraits d'écorce d'if de l'Ouest (ou if du Pacifique, *Taxus brevifolia*) sont envoyés au centre de recherche *Research Triangle Institute's Natural Product Laboratory* en Caroline-du-Nord qui isole également ce diterpène : le Paclitaxel.

En 1977, de nouvelles études sont menées sur cette molécule au *Albert Einstein College of Medicine* de l'université Yeshiva.

En 1980, malgré les propriétés anticancéreuses prometteuses, une controverse de la ligue écologique au sujet de l'utilisation du Paclitaxel apparaît : une grande consommation d'écorce d'if (200 ans pour sa maturité et 7 tonnes d'écorces pour 1 kg de Taxol, 1 patient = 3 arbres) menace cette espèce.

Des recherches sont alors faites en France au CNRS, sur l'if européen par l'équipe du Docteur Potier, une molécule proche du paclitaxel est isolée, le 10 DAB, non plus sur l'écorce d'if du Grand Ouest mais sur l'if européen (*Taxus baccata*). Comme sa structure ressemble à celle du Taxol, le 10-désacétylbaccatine III pouvait servir de matière première dans l'hémisynthèse du taxol.

les chercheurs du CNRS de Gif, Pierre Potier et son équipe ont mis au point un mode de production synthétique de la molécule de taxol à partir d'aiguilles et de rameaux de l'if européen *Taxus baccata* (mettant un terme aux problèmes d'approvisionnement concernant l'if). Le taxol qui est récupérable par extraction de l'écorce de l'if, a une activité anticancéreuse. C'est un antimétabolite très efficace administré sous perfusions qui stoppe la division des cellules cancéreuses et les élimine (d'où son utilisation en chimiothérapie). Ainsi, on peut dire que près de la moitié des traitements élaborés contre le cancer sont composés de principes actifs liés à l'if. Aujourd'hui, malgré sa toxicité, l'if est devenu une plante médicinale très importante, du fait de la part grandissante du nombre de personnes concernées par le cancer.

En 1992, l'autorisation est donnée par la *Food and Drug Administration* (FDA) au laboratoire Bristol-Myers-Squibb pour l'utilisation du paclitaxel dans le traitement du cancer de l'ovaire, puis en 1994 dans le traitement du cancer du sein. Ces autorisations sont étendues **en 1997** pour le traitement du sarcome de Kaposi et **en 1999** pour celui du cancer du poumon.

2.2. Présentation du principe actif



Extraction de l'Ecorce de l'If

2.3. Le paclitaxel appartient à la classe des Taxanes

A partir du *Taxus baccata*, de la classe des taxanes, **2 autres principes actifs sont également isolés.**

Le Docétaxel, commercialisé sous le nom de **Taxotère**, est une analogue du Paclitaxel, de structure voisine mais avec une activité doublée.

Le Cabazitaxel, commercialisé sous le nom de Jevtana.

Les taxanes comprennent plus de 300 composés, dont le paclitaxel et le docétaxel et Le cabazitaxel. D'une manière générale, les taxanes sont faiblement solubles, il est donc nécessaire de les dissoudre dans un solvant.

Le principal mécanisme d'action de la classe des taxanes est l'inhibition de la fonction des microtubules. Les microtubules sont essentiels pour la division cellulaire, bloquent la division normale des cellules et jouent donc le rôle de poison du fuseau. Ils sont également supposés être radiosensibilisants

Paclitaxel

Le paclitaxel est aussi connu sous le nom commercial de Taxol. C'est une molécule médicamenteuse utilisée dans le traitement des cancers sous forme de perfusions. Elle est également employée dans certains stents qui sont des petits ressorts que l'on dispose à l'intérieur d'une artère afin d'éviter un nouveau rétrécissement (resténose) après une angioplastie. Le paclitaxel qui imbibe les mailles du ressort permet d'éviter la prolifération cellulaire, l'un des mécanismes de la resténose.

Docétaxel

Le docétaxel est aussi connu sous le nom commercial de Taxotère. Le paclitaxel est produit par l'if de l'ouest et est synthétisé à partir de précurseurs, mais sa production à partir d'extraits naturels est très limitée¹¹. En utilisant les aiguilles et les rameaux de l'if européen (ou if commun ou *Taxus Baccata*), Daniel Guénard et Françoise Guéritte en collaboration avec les chercheurs de Rhône-Poulenc ont réussi à isoler un précurseur actif du paclitaxel et grâce à celui-ci, ils conçurent par hémisynthèse chimique une nouvelle molécule, le docétaxel, qui est deux fois plus active que le paclitaxel^{6,12}.

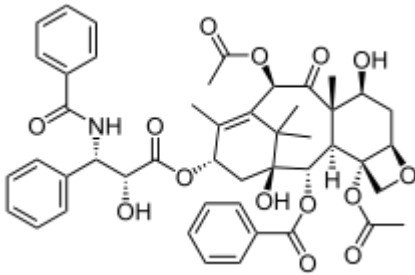
Cabazitaxel

Le cabazitaxel est un nouveau taxane qui vient d'obtenir de la FDA son autorisation de commercialisation sous le nom de Jevtana* avec l'indication traitement du cancer de la prostate métastatique. Le cabazitaxel développé par Sanofi-Aventis est chimiquement très proche du docétaxel (2 atomes d'hydrogène remplacés par 2 groupes méthyl, voir formules). Le docétaxel est déjà commercialisé par Sanofi-Aventis son le nom de Taxotère*.

Le cabazitaxel se fixe à la tubuline et inhibe sa dépolymérisation et la multiplication cellulaire. Il échappe en grande partie à l'action de la glycoprotéine P, PgP, pompe qui chasse les médicaments hors de la cellule et réduit leur efficacité.

2.4. Caractéristiques chimique du Paclitaxel

- **Structure chimique:**



- **Formule brute:**



- **Formule développée:**

acide β - (benzoylamino) - α -hydroxy-, 6, 12b-bis (acétyloxy) -12- (benzoyloxy) -2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b-dodécahydro-4, 11-dihydroxy-4a, 8, 13, 13-tétraméthyl-5-oxo-7, 11-méthano-1^H-cyclodéca (3, 4) benz (1, 2-b) oxet-9-yl ester, (2a^R- (2a- α , 4- β , 4a- β , 6- β , 9- α (α -^R*, β -^S*), 11- α , 12- α , 12a- α , 12b- α) -benzènepropanoïque

2. 5. Le Taxol (substance hémisynthétique)

Il est utilisé dans :

- le Cancer de l'ovaire avancé
- le cancer métastatique de l'ovaire
- le carcinome du sein
- le cancer du sein métastatique
- le cancer bronchique non à petites cellules
- le sarcome de Kaposi lié au SIDA

2. 5. 1. Mécanismes d'action du médicament

Classe pharmaco-thérapeutique : agent antinéoplasique (taxanes), code ATC: L01C D01.

Le paclitaxel est un agent antimicrotubules, il stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose. De plus, le paclitaxel induit la formation anormale de groupements ou de faisceaux de microtubules

pendant toute la durée du cycle cellulaire et la constitution de multiples asters de microtubules pendant la mitose.

2. 5. 2. Présentation de ce médicament

- **Masse molaire** : 853,906 g/mol

Demi-vie d'élimination. : de 6 à 20 heures

Solubilité : 50 g·L⁻¹ DMSO. Sol dans l'éthanol

Classe thérapeutique : Chimiothérapie

Code ATC : L01CD01

- Conditionnement

Flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc butylhalogéné) de 50 ml contenant respectivement 300 mg de paclitaxel.

Le flacon est conditionné individuellement dans un étui.

- Aspect et forme

La solution de TAXOL est claire, incolore à légèrement jaune, visqueuse.

TAXOL : Ses autres formes

TAXOL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, étui de 1 flacon de 25 ml

TAXOL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, étui de 1 flacon de 5 ml

TAXOL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, étui de 1 flacon de 16,70 ml

- Composition du médicament

Principe actif	Solution à diluer pour perfusion IV
Paclitaxel	6 mg *
* par dose unitaire	
Principes actifs: Paclitaxel	
Excipients à effets notoires ? : Huile de ricin polyoxyéthylénée purifiée par chromatographie, Ethanol anhydre	

- Mode d'administration et posologie du médicament Taxol

TAXOL peut uniquement être administré sous le contrôle d'un spécialiste en oncologie, en hématologie ou un médecin compétant en cancérologie et ce dans des unités spécialisées dans l'administration des agents cytotoxiques

TAXOL doit être administré par voie intraveineuse à l'aide d'une tubulure munie d'une membrane filtrante à micropores de diamètre $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (voir rubrique Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination).

- Précautions d'emploi

*réaction d'hypersensibilité

*surveillance NFS

- *surveillance plaquettaire
- * insuffisance hépatique légère à modérée
- *cholestase sévère
- *troubles de la conduction
- *surveillance cardiaque
- *neuropathie périphérique toxique

- Effets indésirables possible du médicament Taxol:

- *escarre au site d'injection
- *exfoliation de la peau au site d'injection
- *décoloration de la peau au site d'injection
- *infection
- *infection des voies urinaires
- *infection respiratoire haute
- *choc septique

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables, associés à l'administration du TAXOL administré seul en perfusion de trois heures dans des traitements de cancers métastatiques (812 patients traités lors des essais cliniques) et tels que rapportés lors de la phase de surveillance après commercialisation de Taxol.

La fréquence des effets indésirables présentés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe d'effets indésirables, ces effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

Sites d'infection	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations :	Très fréquent Peu fréquent Rare	Infection (principalement infections des voies urinaires et respiratoires hautes) avec des cas rapportés d'issue fatale. Choc septique. Pneumonie*, péritonite*, septicémie*.
Affections hématologiques et du système lymphatique :	Très fréquent Rare Très rare	Myélosuppression, neutropénie, anémie, thrombocytopenie, leucopénie, saignements. Neutropénie fébrile*. Leucémie myéloïde aiguë*, syndrome myélodysplasique*.
Affections du système immunitaire :	Très fréquent Peu fréquent Rare Très rare	Réactions d'hypersensibilité mineures (principalement des bouffées vasomotrices et éruption cutanée). Réactions d'hypersensibilité importantes nécessitant un traitement (par exemple, hypotension, angio-œdème, détresse respiratoire, urticaire généralisé, frissons, douleur dorsale, douleur thoracique, tachycardie, douleur abdominale, douleur des extrémités, diaphorèse et hypertension). Réactions anaphylactiques*. Choc anaphylactique*.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Très rare Inconnu	Anorexie. Syndrome de lyse tumorale*.
Affections psychiatriques :	Très rare	Etat confusionnel*.
Affections du système nerveux :	Très fréquent Rare Très rare	Neurotoxicité (principalement : neuropathies périphériques). Neuropathies motrices (provoquant une faiblesse distale mineure)*. Neuropathies végétatives (provoquant hypotension orthostatique et iléus paralytique)*, crises tonico-cloniques, convulsions*, encéphalopathie*, étourdissements*, ataxie*, céphalées*.
Affections oculaires :	Très rare Inconnu	Troubles du nerf optique et/ou troubles visuels (scotome scintillant)*, en particulier chez les patients ayant reçu des doses supérieures à celles recommandées. (Œdème maculaire*, photopsie*, corps flottant du vitré*.
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	Très rare	Ototoxicité*, perte d'audition*, acouphène *, vertiges*.
Affections cardiaques :	Fréquent Peu fréquent Rare Très rare	Bradycardie. Myocardiopathie, tachycardie ventriculaire asymptomatique, bloc auriculo-ventriculaire et syncope, infarctus du myocarde. tachycardie avec bigéminie. Insuffisance cardiaque. Fibrillation auriculaire*, tachycardie supraventriculaire*.
Affections vasculaires :	Très fréquent Peu fréquent Très rare Inconnu	Hypotension. Hypertension, thrombose, thrombophlébite. Choc*. Phlébite.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	Rare Très rare	Insuffisance respiratoire*, dyspnée*, épanchement pleural*, pneumonie interstitielle*, fibrose pulmonaire*, embolie pulmonaire*. Toux*.
Affections gastro-intestinales :	Très fréquent Rare Très rare	Nausée, vomissements, diarrhée, inflammation des muqueuses. Occlusion intestinale*, perforation intestinale*, colite ischémique*, pancréatite*. Thrombose mésentérique*, colite pseudo-membraneuse, colite neutropénique*, ascite*, oesophagite*, constipation*
Affections hépatobiliaires :	très rare*	Nécrose hépatique*, encéphalopathie hépatique* (pour les 2 effets des cas d'issue fatale ont été rapportés).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Très fréquent Fréquent rare Rare Très rare Inconnu	Alopécie. Modifications transitoires et légères des ongles et de la peau. Prurit*, éruption cutanée *, érythème*. Syndrome de Stevens-Johnson*, syndrome de Lyell*, dermatite exfoliative, érythème multiforme*, urticaire*, onycholyse (les patients sous traitement doivent protéger leurs mains et leurs pieds du soleil)*. Sclérodermie*.
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	Très fréquent Inconnu	Arthralgie, myalgie. Lupus érythémateux systémique*.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	Fréquent Rare	Réactions au site d'injection (incluant oedème localisé, douleur, érythème, induration; parfois une extravasation peut conduire à une cellulite, une fibrose cutanée et une nécrose cutanée). Fièvre*, asthénie*, déshydratation*, oedème*, malaise*.
Investigations	Fréquent Rare	Elévation sévère des ASAT (SGOT). Augmentation de la créatininémie*.

- Contre-indications : quand ne pas utiliser ce médicament

- * hypersensibilité paclitaxel
- * hypersensibilité huile de ricin polyoxyéthylénée
- * neutropénie < 1500/mm³
- * neutropénie < 1000/mm³ dans le sarcome de Kaposi lié au SIDA
- * plaquettes < 100000/mm³
- * plaquettes < 75000/mm³ dans le sarcome de Kaposi lié au SIDA
- * infection grave non contrôlée dans l'indication du sarcome de Kaposi lié au sida

L'hypersensibilité au paclitaxel ou à l'un des excipients, en particulier à l'huile de ricin polyoxyéthylénée (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

TAXOL ne doit pas être utilisé chez les patients dont le nombre initial de neutrophiles est <1.500/mm³ (< 1.000 / mm³ pour les patients atteints du sarcome de Kaposi).

TAXOL est contre indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique Grossesse et allaitement).

Dans le sarcome de Kaposi, TAXOL est aussi contre-indiqué chez les patients ayant une infection concomitante, grave ou non-contrôlée

3. Références

1. Encyclopédie Universalis.fr
2. Takimoto CH, Calvo E, *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*, vol. 11^e édition, Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, 2008 , Principles of Oncologic Pharmacotherapy
3. Philippe Rougier, Emmanuel Mitry, Sophie Dominguez, *Les cances digestifs*, page 164, disponible sur (fr)Google Books
4. Success Story: Taxol sur le site du *National Cancer Institute*
5. Mansukh Wall, Monroe Wani, *153rd National Meeting of the American Chemical Society: Miami Beach*, 1967
6. La paradoxale saga du Taxol sur la recherche.fr
7. New York Time, *New Version of Taxol is Approved by F.D.A.* 13 décembre 1994
8. Biographie de Pierre Potier : Les substances naturelles, source prodigieuse de médicaments], Article de P. Potier dans "La jaune et la rouge", La revue de la communauté polytechnicienne, 551, 2000.

9. Revue traitant de la structure et de la biosynthèse des taxanes : Baloglu, E.; Kingston, D. G. I. J. Nat. Prod. 1999, 62, 1448
10. Microtubule Active Agents: Beyond the Taxane Frontier par Patrick G. Morris et Monica N. Fornier, sur Clinical Cancer Research
11. CNRS/sagascience Passage du Taxol au Taxotère
12. Marc Maillet, in *Biologie cellulaire*, Médecine Pharmacie PCEM MASSON
13. Bruce Albert, Alexander Johnson, in *Biologie moléculaire de la cellule - 4^e édition*, collection Médecine-Science, édition Flammarion
14. Fiche du Taxotère sur sante-az.aufeminin.com
15. Reprise de l'étude sur le (en) National Cancer Institute
16. Fiche sur le Taxotère sur le site de l'Institut national du cancer (France)
17. Taxanes Common Side Effect sur livestrong.com
18. The taxanes: toxicity and quality of life considerations in advanced ovarian cancer , British Journal of Cancer, 4 décembre 2003
19. Oncoprof.net
20. Michael F. Marmor, « Hydroxychloroquine During Cancer Therapy: », *Retinal Cases & Brief Reports*, vol. 13, n° 2, 21/2019, p. 95–97 (ISSN 1935-1089, DOI 10.1097/ICB.0000000000000743, , 24 mars 2020)