

La chimie de coordination et le problème des cancers

par Gaston LÉVY et Jean-François LABARRE,
Université Paul-Sabatier, Toulouse.

PREAMBULE.

Deux ans après s'être lancée fortuitement dans la recherche anticancéreuse, l'équipe du Laboratoire Structure et Vie (Direction : Dr J.-F. LABARRE) de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse, a pu mettre au point, en collaboration avec les chercheurs du Département de Chimie Inorganique de l'Université de Groningen aux Pays-Bas (Direction : Dr J.-C. VAN DE GRAMPPEL), une série de substances anticancéreuses qui se sont révélées être parmi les plus efficaces qui soient sur un grand nombre de tumeurs animales. L'empressement que viennent de manifester plusieurs Laboratoires internationaux pour l'exploitation du brevet qui a été déposé, laisse bien augurer du passage de ces substances au stade clinique chez l'homme. Bien entendu, dans ce domaine plus que dans tout autre, il faut se montrer très prudent : l'étude pharmacologique complète est longue et, au bout du compte, il n'est pas certain que des substances actives et peu toxiques au niveau de l'animal le soient aussi pour l'homme. Néanmoins, il nous a paru intéressant pour les lecteurs du B.U.P. de montrer comment la Chimie de Coordination permet de faire une recherche raisonnée, non empirique, d'une approche chimique du problème que posent les cancers, même si les raisonnements utilisés apparaissent bien simplistes eu égard à l'extrême complexité des phénomènes impliqués dans cette chimie de la Vie et de la Mort.

Dans les développements qui vont suivre, seules seront envisagées des considérations chimiques à l'exclusion de développements médicaux pour lesquels nous n'avons aucune compétence. Notre conviction est que si la chimie peut, comme certains virus ou certains rayonnements, induire des cancers, il n'y a aucune raison de penser qu'elle ne puisse aussi les détruire comme peuvent le faire, au demeurant, des rayonnements appropriés vis-à-vis de certaines tumeurs localisées. Bien sûr, il faudrait pour cela qu'il existât une spécificité, ou, au pire, une sélectivité, de la substance antitumorale vis-à-vis des cellules malignes. Il

s'agit de tuer la maladie sans tuer le malade, c'est-à-dire, ses cellules saines ! Malheureusement, on ne sait pas encore de façon précise si une telle « sélectivité » existe toujours, ce qui explique le scepticisme relatif des milieux médicaux quant à l'efficacité de la chimie dans le traitement des cancers. Il n'est pas exclu cependant que la chimiothérapie retrouve dans les prochaines années les faveurs médicales qu'elle a présentement perdues au profit de l'immunothérapie.

Rappelons que des quatre armes utilisées contre les cancers, seules la chimiothérapie et l'immunothérapie peuvent apparaître comme des armes non mutilantes et relativement spécifiques au contraire de la chirurgie ou de la radiothérapie. Tenter de détruire les cancers par la chimie, c'est en quelque sorte traiter le mal par le mal et on verra que cela est loin d'être une boutade. On peut dire aussi que c'est déplacer un équilibre dans un sens tel que se trouve annihilée toute évolution vers un état de désordre absolu. Par conséquent, la contribution que peut apporter le chimiste dans la lutte anticancéreuse ne doit pas être négligée et devrait être encouragée plus qu'elle ne l'est. Cet article sera donc aussi un modeste plaidoyer pour mobiliser les chimistes à travailler dans ce domaine.

I. LES SUBSTANCES CANCEROGENES.

1. Intervention possible de la chimie dans les processus de cancérisation.

La Vie qui semble brusquement s'accélérer par un développement anarchique des cellules pour conduire à la Mort si on n'intervient pas très vite : c'est le cancer des Hommes et cela constitue encore un problème exclusivement médical. Un morceau de fer qui rouille du fait de son environnement et dont la corrosion non inhibée amène la détérioration lente mais inéluctable du matériau : c'est une sorte de maladie du métal qui demeure un problème purement chimique, banal dans sa manifestation, un peu plus complexe dans sa compréhension, laquelle a toutefois permis de lui trouver des solutions relativement satisfaisantes par le seul exercice de l'Art du chimiste.

Au-delà de cet exemple volontairement naïf mais moins simpliste qu'il n'y paraît, de deux « maladies de l'environnement » qui naissent d'un désordre ponctuel engendrant finalement un désordre absolu, on pressent qu'un lien étroit unit la chimie et les cancers. Ce pressentiment se justifie quand on considère ce qu'écrivait le cancérologue G. MATHÉ : « Les molécules sont des unités de vie plus essentielles que les organes, les tissus et les cellules » [1]. Or, si les organes, les tissus et les cellules sont l'affaire des médecins et des biologistes, les molécules constituent

le pain quotidien des chimistes. Ce pressentiment devient, hélas ! réalité quand on voit un Homme — Professeur de chimie au demeurant — utiliser le cancer comme arme meurtrière et tuer sa femme en lui donnant des confitures « dopées » aux nitrosamines. Sans aller jusqu'au meurtre, on peut aussi parler de « l'auto-suicide » des fumeurs qui tapissent leurs poumons de benzopyrène. Mais, à dire vrai, nous sommes tous des cancéreux potentiels : l'abus que font les Hommes de la consommation ou de l'utilisation du tabac bien sûr, mais aussi des médicaments, des hormones (les veaux !), des cosmétiques, des pesticides, des dissolvants et surtout des engrais et des conservateurs, grands pourvoyeurs de nitrosamines par nitrites et nitrates interposés, cet abus donc associé à une pollution sans cesse croissante, n'est pas étranger au fait que trois cancers sur quatre sont dus à notre environnement. Et, s'il fallait une preuve supplémentaire du rôle néfaste de la chimie dans cette maladie de la vie, on la trouverait dans plusieurs études épidémiologiques [2] significatives qui donnent un pourcentage de décès par cancer chez les chimistes, supérieur de 25 % à ce qu'il est pour l'ensemble de la population. Il est même possible maintenant de préciser que ce sont les chimistes organiciens qui sont les plus menacés et que les grands responsables de cet état de fait en sont les solvants manipulés sans précaution en particulier le benzène et la plupart des solvants chlorés [3].

2. Nature des substances cancérogènes.

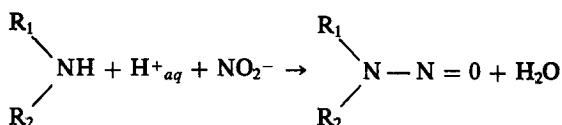
Si on constate, comme le fait G. MATHÉ, que « plus de 1000 agents chimiques que les Hommes mangent, boivent, respirent et dans lesquels ils baignent, pourraient être des cancérogènes potentiels », il paraît arbitraire de vouloir donner une classification rationnelle de ces substances cancérogènes. Bornons-nous ici à citer les principales.

a) COMPOSÉS AROMATIQUES POLYNUCLÉAIRES (fig. 1).

Ils entrent dans la composition des goudrons (cancer des ramoneurs) et parmi eux se trouve le benzo(a) pyrène, un des constituants de la fumée de tabac et principalement responsable des cancers du poulmon.

b) N-NITROSODIALKYLAMINES (nitrosamines).

Elles peuvent se former *in situ*, comme au Laboratoire, par action en milieu chlorhydrique (l'estomac s'y prête et est une cible toute désignée pour la cancérisation) d'une amine secondaire sur un nitrite :



R_1 ou $\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$, etc.

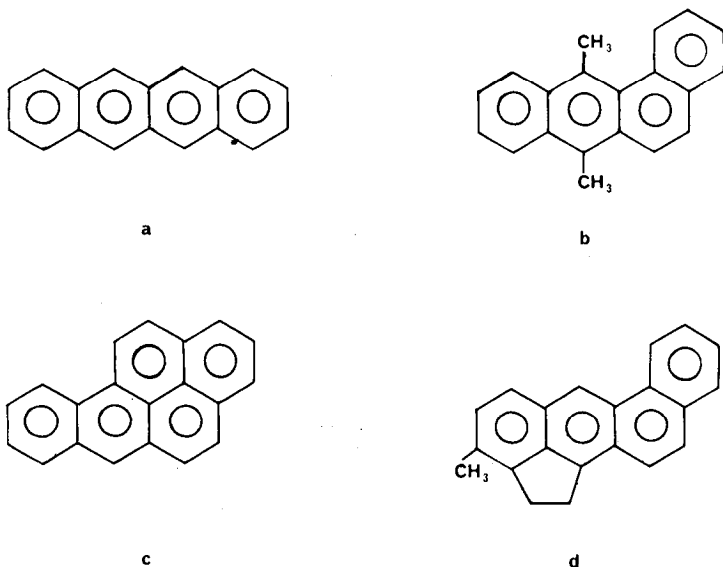


Fig. 1. — Quelques hydrocarbures aromatiques polycycliques cancérigènes : (a) Naphtacène ; (b) Diméthyl-7,12 benzo (a) anthracène ; (c) Benzo (a) pyrène ; (d) Méthyl-3 cholanthrène.

Certains se sont émus, à juste titre, du danger que peut présenter la « consommation » d'ions nitrites (conservation de la charcuterie, eaux minérales, épinards surgelés, etc.) en même temps que celle d'amines biogènes (poissons). Bien entendu, il ne faut pas dramatiser. S'il est démontré qu'un fumeur multiplie par 100 environ son risque d'avoir un cancer des poumons, cela ne signifie pas que tous les fumeurs mourront d'un tel cancer ni les amateurs d'épinards et de poissons d'un cancer de l'estomac ! Comme pour toute drogue (dure ou douce) il est cependant important d'être prévenu des risques encourus, indépendamment du rôle des facteurs héréditaires qui pourrait être important. Soulignons que l'action des substances cancérigènes est généralement lente. Insistons surtout sur les dangers de l'effet synergique éventuel des substances cancérigènes (effet qu'on

retrouve aussi pour les substances antitumorales) : Si un produit A représente un risque cancer de $a\%$, un produit B un risque de $b\%$, l'absorption de A + B peut présenter un risque additif de $a + b$, antagoniste $|a - b|$ mais le plus souvent synergique soit sensiblement $a \times b$.

c) AMINES AROMATIQUES ET COLORANTS D'ANILINE (fig. 2).

Ils sont très souvent responsables des cancers de la vessie.

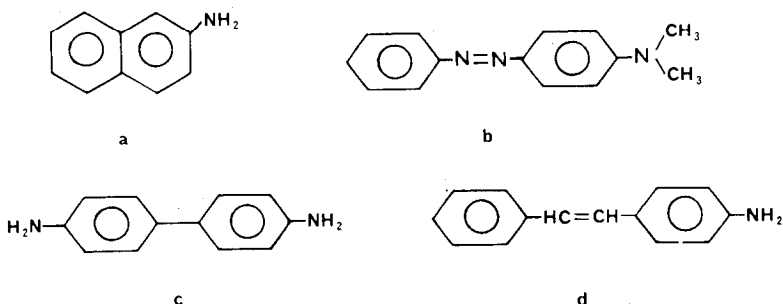


Fig. 2. — Quelques amines aromatiques et colorants cancérigènes : (a) 2-Naphtylamine ; (b) Diméthylamino-4 azobenzène (jaune de beurre) ; (c) Benzidine ; (d) Amino-4 stilbène.

d) ALKYLANTS (fig. 3).

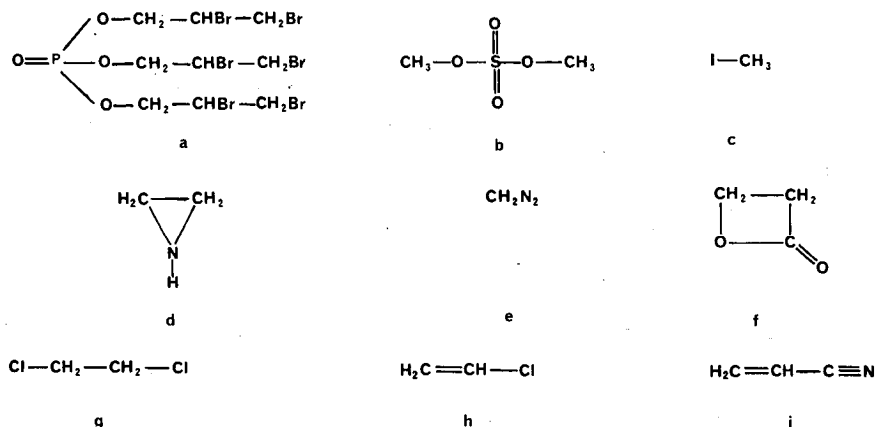


Fig. 3. — Quelques agents alkylants cancérigènes : (a) TRIS (pyjamas d'enfants) ; (b) Sulfate de méthyle ; (c) Iodure de méthyle ; (d) Aziridine ; (e) Diazométhane ; (f) β -propiolactone ; (g) Dichloro-1,2 éthane ; (h) Chlorure de vinyle ; (i) Acrylonitrile.

Il s'agit de composés azotés, oxygénés, soufrés et surtout halogénés, capables de conduire, avec ou sans métabolisation, à des carbocations.

On notera que certains de ces composés tels que ICH_3 sont assez couramment utilisés au Laboratoire et qu'on ne sera jamais assez prudent dans leur manipulation (prélèvements sous hotte avec propipette). D'autres, comme l'aziridine, sont désormais interdits à la vente. Signalons aussi que des solvants comme le tétrachlorométhane, CCl_4 , hépatotoxique important qui contient souvent des quantités variables de produits alkylants halogénés, est interdit d'utilisation dans quelques Universités américaines où il servait par exemple, dans la manipulation de détermination du coefficient de partage de l'iode qui se fait désormais entre l'eau et le *n*-hexane et non entre l'eau et le tétrachlorométhane [4].

On notera enfin le danger potentiel que peut présenter la dégradation de certains polymères comme le PVC surtout si cette dégradation libère des motifs monomères. A cet égard, certains pays comme la Suède ont supprimé les emballages plastiques pour le conditionnement des eaux minérales entre autres.

e) SUBSTANCES NATURELLES (fig. 4).

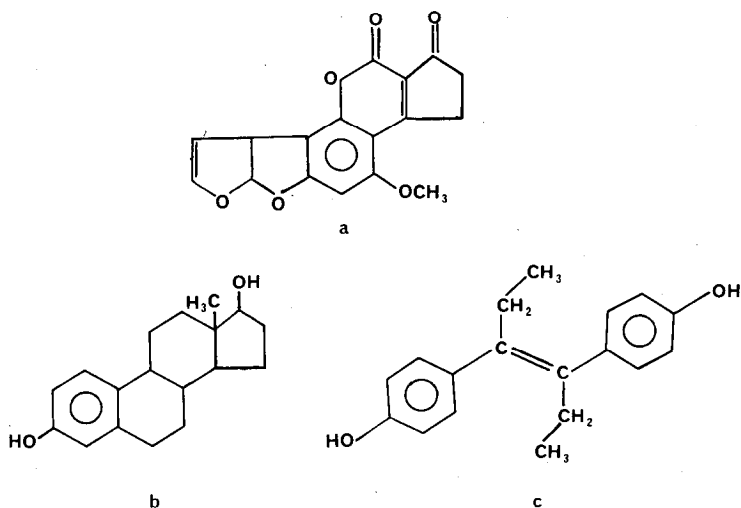


Fig. 4. — Exemples de substances naturelles et hormonales cancérigènes : (a) Aflatoxine B₁ ; (b) Estradiol ; (c) Trans-diéthylstilboestrol.

Il s'agit essentiellement de substances produites par les plantes et les moisissures comme l'AFLATOXINE B₁ issue de souches

d'ASPERGILUS FLAVUS qui peuvent se développer sur les arachides et qui sont responsables de cancers du foie surtout dans les pays africains.

f) HORMONES (fig. 4).

Il s'agit d'hormones stéroïdes (OESTRADIOL) ou de dérivés présentant des analogies structurales avec ces hormones comme le trans-DIÉTHYLSTILBOESTROL constituant d'une pilule désormais interdite à la vente en raison des risques qu'elle présente [5]. Signalons en outre qu'un déséquilibre hormonal peut provoquer la transformation maligne de certains types de cellules.

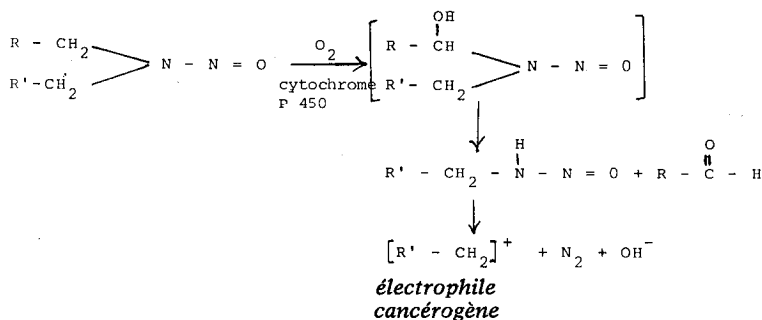
g) MÉTAUX ET DÉRIVÉS.

Certains métaux et leurs dérivés (ions complexes, métaux carbonyles, etc.) sont cancérigènes tout comme d'autres sont antitumoraux. Ainsi, si les études épidémiologiques ont montré que les dérivés organiques et inorganiques du cadmium, du chrome et du nickel étaient cancérigènes, quelques dérivés du platine, on le verra, sont utilisés dans le traitement de certaines tumeurs.

3. Mode d'action possible des principales substances cancérigènes.

a) NATURE ÉLECTROPHILE DE L'ENTITÉ CANCÉROGÈNE.

Depuis quelques années on a des informations assez précises sur la manière dont agissent certaines substances cancérigènes telles les nitrosamines, les hydrocarbures aromatiques et les agents alkylants. Toutes ces substances cancérigènes ont en commun la faculté d'être converties *in vivo* (au besoin à l'aide d'enzymes) en entités électrophiles [6]. Ainsi en est-il des N-nitrosodialkylamines [3] :



Donc, les nitrosamines ne sont pas cancérigènes en tant que telles mais par l'intermédiaire d'un métabolite électrophile qui est finalement un ion carbonium.

En ce qui concerne les hydrocarbures polynucléaires aromatiques, le mécanisme qui conduit à l'agent électrophile n'est pas encore complètement élucidé. Après avoir fait intervenir une oxydation en époxyde au niveau d'une région K riche en densité électronique par rapport à une région L plus pauvre [7], on pense maintenant que l'oxydation en époxyde se fait principalement au voisinage d'une « région baie » [8] fort mal définie d'ailleurs (fig. 5). Ce qui semble certain c'est que ces hydrocarbures, comme les nitrosamines, ne sont pas cancérogènes par eux-mêmes mais que leur métabolisation au niveau du foie par l'intermédiaire du cytochrome P 450 conduit d'abord à un diol époxyde puis à un intermédiaire très électrophile et cancérogène (fig. 5).

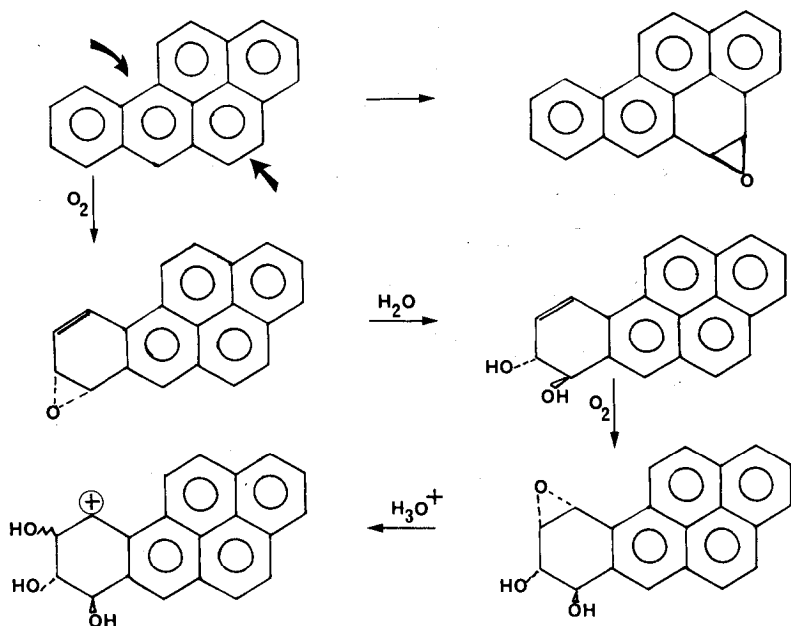
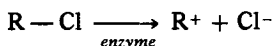
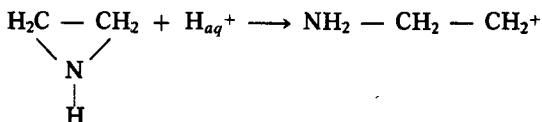


Fig. 5. — Région K, Région baie et pouvoir cancérogène des hydrocarbures aromatiques polynucléaires [3].

Les substances alkylantes sont, elles, plus facilement transformées en entités électrophiles, soit de manière enzymatique comme les solvants chlorés :



soit par voie chimique comme les aziridines :



b) CIBLE DE L'ENTITÉ CANCÉROGÈNE : LES GÈNES DE CANCÉRISATION OU LA PERTURBATION DE L'ADN (« théorie génétique »).

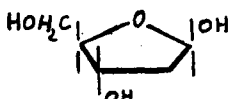
Parler de la cible des substances cancérogènes c'est aussi définir ce qu'est le cancer. C'est sans doute ce qu'il y a de plus difficile mais aussi de plus important car cette définition commande la prévention et la régression de cette maladie. La biologie nous apprend que tout ce qui se passe dans une cellule est la conséquence de l'expression de ses gènes. Le gène est « la plus petite portion du matériel héréditaire nécessaire et suffisante à la réalisation d'un caractère ou d'une fonction donnée » [9]. Or, les résultats récents [10] concernant la biologie du cancer montrent que les cellules cancéreuses présentent une altération de l'expression de nombreux gènes ; ces gènes perturbés qui ont subi une « mutation » sont des gènes de cancérisation. Le problème qui se pose est alors le suivant : comment des gènes normaux peuvent-ils devenir des gènes de cancérisation ? On connaît au moins 3 modes de transformation : certaines radiations (dont celles émises par le soleil qui peuvent induire des cancers de la peau), certains virus (Papovirus type SV 40, adénovirus) et certaines substances chimiques dont nous venons de parler. Comme ces dernières ont la faculté d'être converties *in vivo* en électrophiles et comme les gènes sont constitués chimiquement par des portions d'ADN (acide désoxyribonucléique) « autoreproductible », il est logique de penser que la cancérisation peut résulter de l'action des entités électrophiles cancérogènes sur les sites nucléophiles portés par les bases de l'ADN. C'est la raison pour laquelle on parle d'alkylation de l'ADN par les agents alkylants bien sûr mais aussi par les nitrosamines et les hydrocarbures aromatiques (arylation).

On est donc ainsi ramené, du point de vue chimique, à un problème acide-base généralisé. De ce seul point de vue, le cancer apparaît donc comme une conséquence possible d'une perturbation acido-basique directe ou indirecte de l'ADN. Cette perturbation engendre un désordre local qui va s'accroître avec le développement anarchique des cellules. Précisons toutefois qu'il serait faux de croire que l'ADN est la seule cible possible des substances cancérogènes. Celles-ci peuvent aussi agir au niveau de l'ARN (acide ribonucléique) par exemple, ou de ses enzymes dépendantes comme l'ARN polymérase, etc. C'est la raison pour

laquelle nous avons parlé de perturbation directe *ou* indirecte. Malgré tout, l'ADN demeure une cible probable dans de nombreuses circonstances et c'est la constitution chimique de cette cible que nous allons maintenant brièvement décrire afin de bien mettre en évidence les sites nucléophiles potentiels.

c) CONSTITUTION CHIMIQUE DE L'ADN.

Il s'agit d'une macromolécule de poids moléculaire élevé ($> 10^6$). L'établissement de sa structure est l'aboutissement d'une longue série d'études [11] dont la plus importante est sans doute l'hypothèse fondamentale de WATSON et CRICK [12] sur la structure en double hélice. Les confirmations qui suivirent permettent maintenant d'affirmer que l'ADN est constituée effectivement de 2 chaînes enroulées l'une autour de l'autre formant ainsi une double hélice de diamètre voisin de 2 nm. Les 2 chaînes sont maintenues ensemble par l'intermédiaire de liaisons hydrogène. Le polymère est constitué par un ensemble de nucléotides, chacun d'eux comportant un groupe phosphorique, un sucre : le désoxyribose :



et une base azotée. Il existe 4 bases azotées, 2 bases puriques (dérivant de la purine) : l'adénine (A) et la guanine (G) et 2 bases pyrimidiques (dérivant de pyrimidine) : la cytosine (C) et la thymine (T) en équilibre avec leurs formes tautomères (fig. 6).

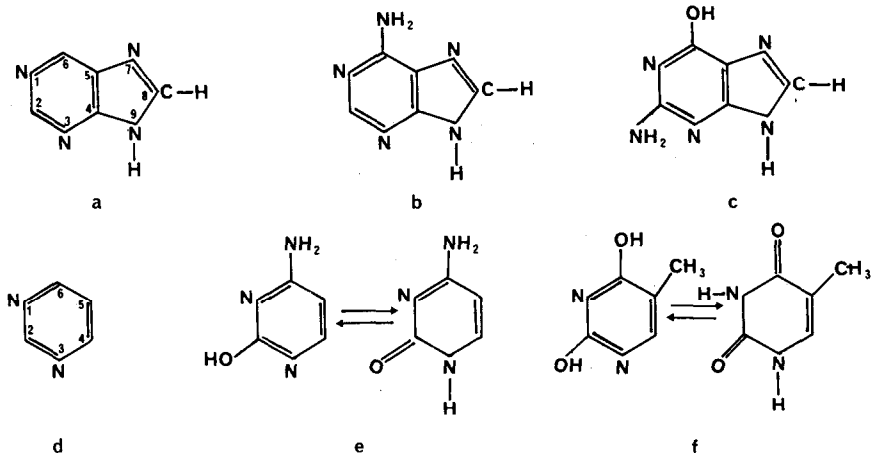


Fig. 6. — Bases puriques et pyrimidiques de l'ADN : (a) Purine ; (b) Adénine ; (c) Guanine ; (d) Pyrimidine ; (e) Cytosine ; (f) Thymine.

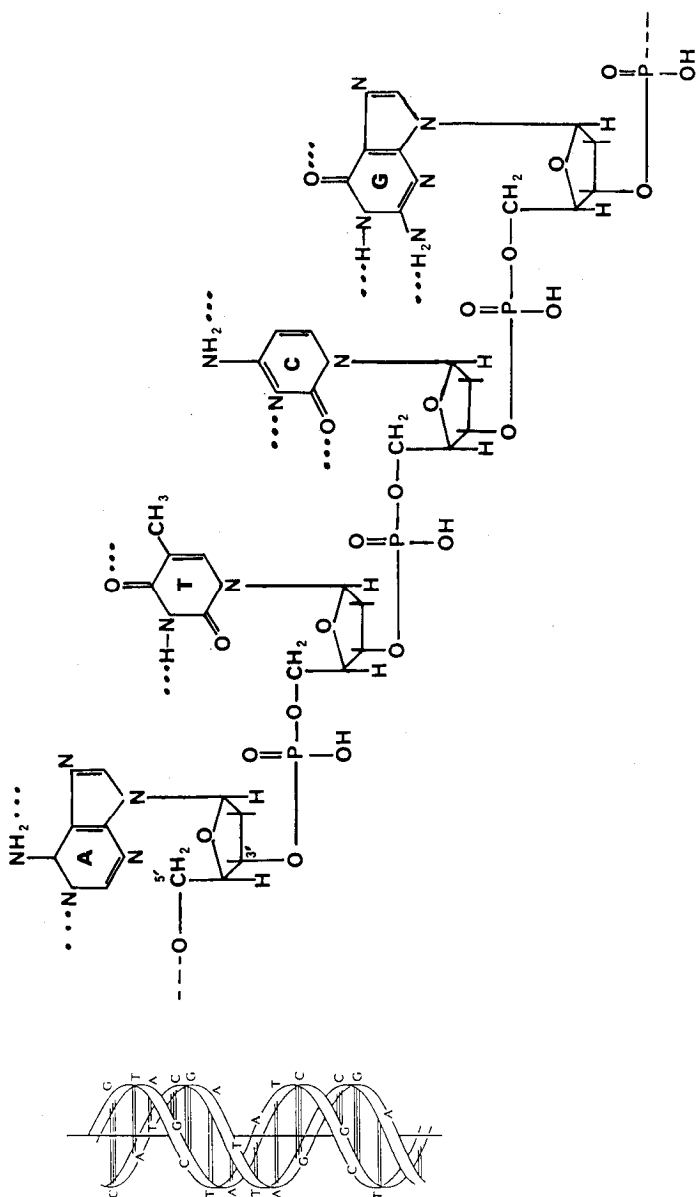


Fig. 7. — Structure en double hélice et portion d'ADN.

En pourcentage, $[A] = [T]$ et $[G] = [C]$. Chaque nucléotide est uni à son voisin par une liaison phosphodiester 3'—5' qui relie les sucres (fig. 7). La structure est bicaténaire : les bases azotées de chaque chaîne sont face à face et maintenues entre elles par des liaisons hydrogène. Ces bases sont complémentaires et s'associent toujours suivant les modes A... T et G... C (fig. 8). La séquence des différentes bases de l'ADN joue un rôle fondamental dans la transmission de l'hérédité.

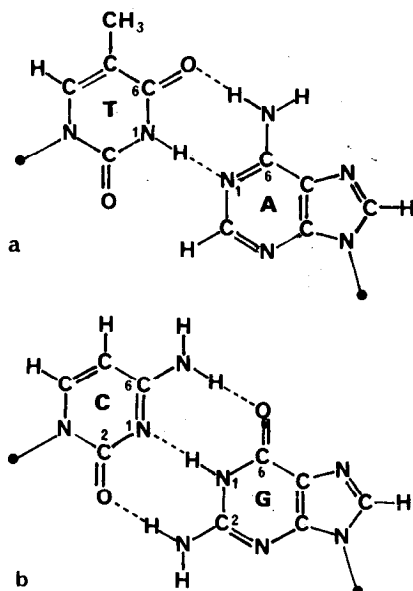


Fig. 8. — Appariement des bases de l'ADN : (a) Thymine... Adénine ; (b) Cytosine... Guanine.

En vue d'assurer sa reproduction, la cellule doit doubler sa quantité d'ADN pour la transmettre à sa fille. Elle y parvient grâce au processus de reproduction des molécules d'ADN qu'on appelle la *duplication*. Pour cela, les deux brins de la double hélice se séparent par suite de la rupture des liaisons hydrogène entre les bases. Grâce à une enzyme spécifique, l'ADN-polymérase, les bases azotées complémentaires de celles de la « molécule-mère » sont captées et convenablement ordonnées. C'est la *réplication* qui aboutit à l'obtention d'une nouvelle molécule d'ADN identique à l'originale et comportant un brin de la source « mère » et un brin entièrement synthétisé.

On voit donc la complexité du problème acide-base qui est posé, car si on parle de bases azotées pour A, T, G, C, on voit que chacune de ces bases contient plusieurs sites donneurs qui sont autant de sites nucléophiles potentiels pour l'attaque des entités cancérigènes électrophiles. On notera que la rupture des liaisons hydrogène au moment de la duplication libère des sites nucléophiles également accessibles par ces entités électrophiles. Des expériences *in vivo* ont permis du reste de mettre en évidence sur quel(s) site(s) s'accroche le cancérigène. Ainsi, on a pu montrer que, chez le rat, la diméthylnitrosamine conduit à une méthylation de l'ADN qui s'effectue sur l'atome N₇ de la guanine. Dans le livre que le Professeur PACHECO a consacré à la cancérogénèse chimique [13], l'auteur montre bien comment une telle alkylation sur l'atome N₇ de la guanine produit une modification acido-basique au niveau des nucléotides avec pour conséquence un appariement anormal des bases, G s'unissant à T au lieu de s'unir à C. Cette perturbation du codage séquentiel des bases est ainsi à l'origine de la mutation génétique, première étape vers la cancérisation. Heureusement, très souvent l'alkylation des bases puriques ou pyrimidiques n'entraîne que des modifications minimales de l'ADN, modifications qui ne perturbent pas sa réplication. Cet ADN modifié porte un « message codé » erroné qui est quand même reconnu par l'ARN messenger. Heureusement aussi notre organisme est doté de systèmes enzymatiques de réparation capables de rétablir l'intégralité de l'information génétique à transmettre, ceci après excision et synthèse réparatrice de la portion d'ADN perturbée. Il n'est pas étonnant dans ces conditions que des recherches biologiques récentes [10] aient montré qu'il fallait des mutations génétiques multiples pour induire un cancer. Remarquons enfin, et ceci est important, que l'*alkylation de l'ADN par les substances cancérigènes se fait en un seul « point d'ancrage »* qui est généralement un site nucléophile de l'une des 4 bases azotées.

II. LES SUBSTANCES ANTITUMORALES.

1. Position du problème.

On vient de voir que l'induction des cancers par voie chimique pouvait être due à des perturbations acido-basiques directes ou indirectes de l'ADN par des entités électrophiles diverses. Dès lors, le choix de la cible des substances antitumorales apparaît comme devant être ce même ADN. Soulignons tout de suite qu'il s'agit là aussi d'une hypothèse de travail, vérifiée dans de nombreux cas comme nous le verrons. Bien entendu, il serait abusif de croire que, comme pour l'action des substances cancérigènes, toutes les drogues antitumorales ont pour cible l'ADN. Pourtant, les spécialistes du cancer se réfèrent de plus en plus à

cette cible. Par exemple, le Professeur J.-B. LE PECQ n'hésite pas à écrire dans un article récent [14] consacré à de nouvelles substances antitumorales : « pour détruire par chimiothérapie les cellules tumorales, notamment celles qui sont disséminées dans tout l'organisme, on recherche des substances ayant une grande affinité pour l'ADN ». Ceci dit, comment peut-on utiliser la chimie dans la lutte contre les cancers ?

La solution qui consiste à essayer d'éliminer l'entité électrophile cancérogène au moyen, par exemple, de nucléophiles appropriés capables d'empêcher celle-ci de se fixer sur un site biologique ou bien de l'en déloger, cette solution-là n'est pas rationnellement envisageable actuellement. Elle se heurte en effet à de nombreuses difficultés : des difficultés chimiques d'abord qui tiennent à la quasi impossibilité de prévoir les affinités réciproques des électrophiles et des nucléophiles [15] ; des difficultés biologiques surtout car il est maintenant prouvé que l'état tumoral peut se maintenir même après la disparition des facteurs qui l'ont déclenché [10].

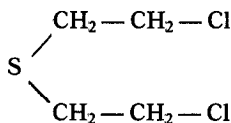
Dans l'immédiat, la seule solution raisonnable est de tuer les cellules cancéreuses ou, ce qui revient au même, d'empêcher qu'elles ne se divisent, en essayant de préserver, autant que faire se peut, les cellules saines. Un moyen efficace pour y parvenir est donc d'empêcher la cellule cancéreuse de se multiplier et, pour cela, il suffit de pouvoir bloquer la duplication de l'ADN. Or, nous avons vu qu'il existe des substances (mono) alkylantes capables de se fixer en un point d'ancrage sur l'ADN, « perturbant » celui-ci au point de provoquer ainsi des mutations génétiques et, au bout du compte, des cancers. Si, par analogie, on peut trouver des substances (poly) alkylantes capables de se fixer non plus en un, mais en deux ou plusieurs points d'ancrage de la double hélice de l'ADN (sur un brin ou sur deux brins), on peut du même coup empêcher celui-ci de se dupliquer. De ce point de vue, les agents polyalkylants agissent d'une manière similaire aux rayons X qui peuvent aussi provoquer des altérations « non réparables » des deux brins de l'ADN. Pour cette raison, les agents polyalkylants sont parfois appelés radiomimétiques. Etant donné la variété du nombre de sites nucléophiles disponibles pour une polyalkylation, il est difficile (même en se limitant à l'ADN) de prévoir quels seront les points d'ancrage privilégiés des agents polyalkylants. On peut toutefois constater que très souvent le site N₇ de la guanine intervient. Il est symptomatique aussi de remarquer que des études récentes [16] font apparaître une influence de la température sur l'action des drogues alkylantes, comme si celle-ci aidait à la rupture des liaisons hydrogène entre les bases (A, T) et (G, C), libérant ainsi des sites nucléophiles qui deviennent alors disponibles pour les composés alkylants.

Ceci dit, de très nombreuses substances chimiques sont testées chaque année, souvent de façon empirique et avec l'aide éventuelle de l'ordinateur. Bien entendu, tous ces produits n'agissent pas par dialkylation. Comme pour les cancérigènes, on connaît des antitumoraux qui sont des substances naturelles, telles les dérivés des alcaloïdes (VINBLASTINE, VINCRIStINE et VINDOLINE) de la petite pervenche (*vinca rosea* et *catharantus roseus*), ceux des ellipticines (*ochrosia borbonica*), ceux aussi des colchicines ; on en connaît aussi qui sont des hormones (PREDNISONE) ou des antibiotiques (ADRIAMYCINE). Nous nous limiterons ici aux substances dialkylantes pour lesquelles une recherche raisonnée est possible notamment en chimie inorganique. Ce n'est pas que la chimie organique soit inintéressante mais la progression sur la base de considérations chimiques y est plus délicate. Les exemples qui suivent sont typiques de l'action dialkylante.

2. La chimie de coordination dans la lutte anticancéreuse.

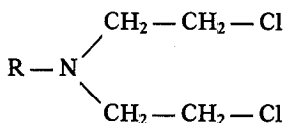
a) LES DÉRIVÉS DES « MOUTARDES » A L'AZOTE.

Il s'agit de dialkylants types dérivés du gaz moutarde (ypérite) utilisé pendant la première guerre mondiale :



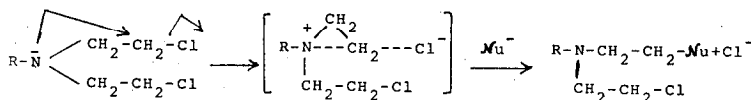
Ypérite

(bis dichloroéthylsulfure)



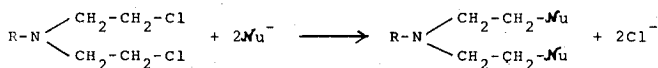
« moutarde » à l'azote

La monoalkylation fait intervenir le doublet de l'azote et conduit à une substitution nucléophile par un mécanisme assisté :



Nu^- : site basique de l'ADN

La substitution nucléophile passe donc par l'intermédiaire d'un ion immonium. Ce mécanisme se reproduit pour aboutir finalement à la dialkylation :



Remarquons qu'une simple alkylation peut conduire à la cancérisation alors que la dialkylation est un processus antitumoral. Remarquons aussi que les « moutardes » à l'azote aromatiques pour lesquelles l'azote est moins basique (conjugaison) sont moins réactives. La fig. 9 rassemble les formules de quelques

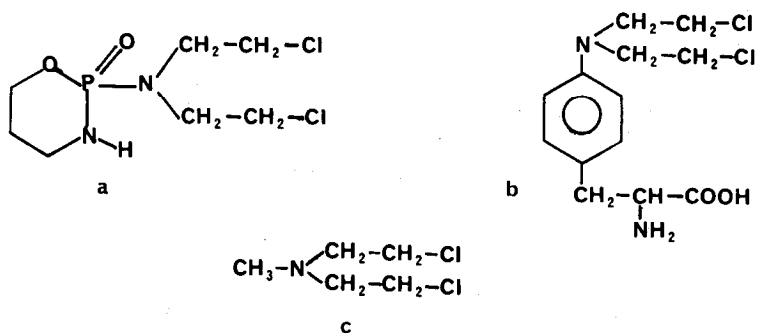


Fig. 9. — Quelques « moutardes à l'azote » anticancéreuses : (a) Endoxan ; (b) Melphalan ; (c) Caryolysine.

médicaments issus des moutardes azotées et utilisées en thérapeutique anticancéreuse : ENDOXAN (cyclophosphamide), MELPHALAN ou ALKERAN, CARYOLISINE (N-méthyl dichloro-2,2' diéthylamine).

Comme les substances cancérogènes, ces produits ne sont pas toujours actifs par eux-mêmes mais après métabolisation. Ainsi en est-il de l'endoxan dont le mécanisme de métabolisation est donné dans la fig. 10.

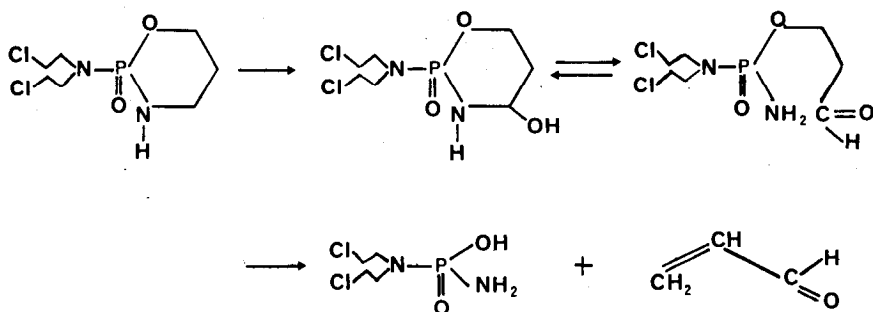
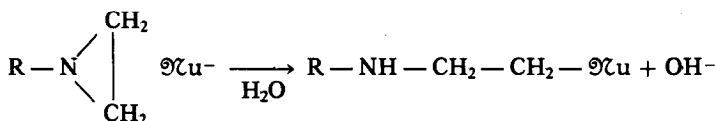


Fig. 10. — Schéma de métabolisation de l'endoxan [3].

Remarque.

Un second type de substances qui peuvent alkyler l'ADN par un mécanisme apparenté à celui qui vient d'être décrit est constitué par les aziridines ou éthylène-imines :



En tant que telles les éthylène-imines sont des substances monoalkylantes très cancérigènes. Par contre, la fixation de

deux ou plusieurs groupements aziranes $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ sur une

molécule donnée permet à cette molécule d'avoir une fonction di ou polyalkylante et par conséquent de posséder des propriétés antitumorales importantes comme nous le verrons plus loin.

b) LES COMPLEXES MÉTALLIQUES : L'EXEMPLE DES « PLATINES » DE ROSENBERG.

De tous temps, la recherche de substances anticancéreuses appartenant à la chimie inorganique s'est développée en même temps que celle des drogues organiques. Cette recherche s'effectuait de manière empirique et il fallut attendre 1963 pour que FURST postule clairement qu'un lien doit exister entre les cancers et la chimie de coordination [17].

C'est cependant la découverte fortuite que fit ROSENBERG en 1965 [18] qui allait marquer réellement le développement de la chimie de coordination dans la lutte anticancéreuse. C'est en étudiant l'influence des champs électriques sur la vitesse de croissance de bactéries dans un milieu nutritif riche en sels d'ammonium que ROSENBERG put constater l'arrêt de la croissance cellulaire. Pour réaliser cette expérience, il utilisa des électrodes « inertes » en platine. Les lecteurs assidus du B.U.P. savent bien qu'une électrode inerte est quand même faiblement attaquée [19]. C'est ce qui s'est produit lors de l'expérience effectuée par ROSENBERG où quelques ppm de platine passés en solution ont finalement conduit à l'obtention du *cis*-diamminechloroplatine (II) ou DDP (en anglais : PDD) : $\text{cis}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ (fig. 11).

Ce composé s'est révélé être par la suite une espèce antitumorale active sur certains cancers. Cette découverte est fonda-

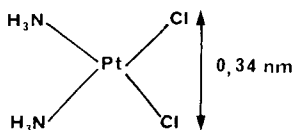


Fig. 11. — Le PDD de Rosenberg.

mentale sur le plan de la compréhension de l'action chimique des drogues anticancéreuses. Les nombreuses études effectuées, tant biochimiques que chimiques, ont conduit leurs auteurs à conclure à une dialkylation de l'ADN au niveau des atomes N₇ et O₆ de la guanine [20]. Il semble établi en effet que, tout au moins *in vitro*, le PDD échange rapidement ses deux ligands chlorés lesquels seraient remplacés par les deux sites nucléophiles de la guanine. La question de savoir si, *in vivo*, la dialkylation se fait sur un même brin (pontage intrabrin) ou sur deux brins (pontage interbrins) de l'ADN est encore controversée. Les deux ligands NH₃ fixés au platine sont des ligands porteurs qui doivent amener la drogue au niveau de la cible. On voit donc que les deux parties fondamentales d'une telle drogue sont d'une par le métal et les ligands porteurs qui jouent le rôle de véhicule de la drogue et, d'autre part, les ligands labiles aptes à subir une substitution nucléophile de la part des sites biologiques basiques *ad hoc*.

Remarque.

Le PDD de ROSENBERG est actif sur certaines formes de cancers. Mais, hélas ! cette activité antitumorale s'accompagne d'effets secondaires très graves pour le patient. En particulier, l'administration de la drogue conduit à une néphrotoxicité importante et demande une surveillance très étroite du malade. Bien entendu, les chimistes ont essayé de diminuer la toxicité de ce composé tout en conservant, parfois en améliorant, son activité antitumorale. Pour cela, ils ont fait varier les entités qui entourent le platine, c'est-à-dire les ligands porteurs et les ligands labiles. Ainsi, sont nés les « platines » de la 2^e génération dont quelques exemples sont donnés dans la fig. 12.

Malgré tout, le platine est toujours présent dans ces drogues et il demeure mal toléré par l'organisme car c'est un élément exogène ou xénobiotique. L'idéal serait donc de rencontrer une situation structurale et électronique analogue à celle des complexes de ROSENBERG mais sans métal ! C'est cette situation que notre Equipe a eu la chance de rencontrer avec ces curieuses « bêtes chimiques » que sont les CYCLOPHOSPHAZÈNES !

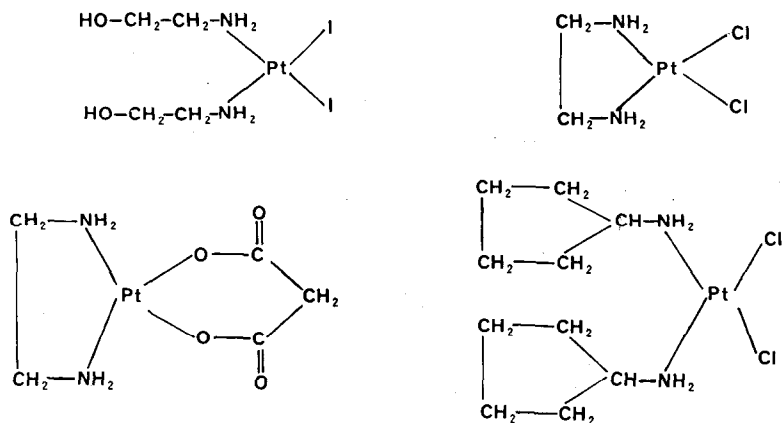
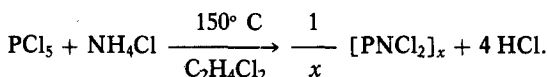


Fig. 12. — Quelques « Platines » de la deuxième génération.

c) LES CYCLOPHOSPHAZÈNES : DES « AIRBUS » AU SERVICE DE LA LUTTE ANTICANCÉREUSE.

1. Structure électronique.

Quand on fait agir PCl_5 sur NH_4Cl vers 150°C dans le dichloroéthane, on obtient une série de composés phosphonitriques $[\text{PNCI}_2]_x$ avec $x = 2, 3, 4 \dots$ [21] :



Ces composés sont constitués par des cycles à enchaînements P—N (fig. 13).

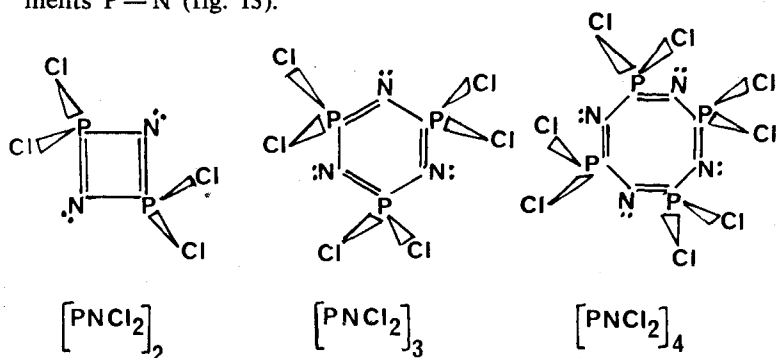


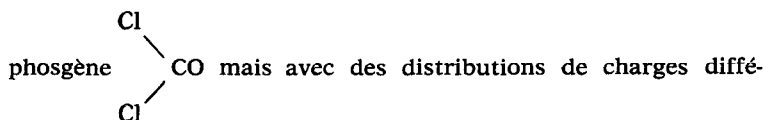
Fig. 13. — Quelques cyclophosphazènes.

Les cycles sont plans pour $[\text{PNCl}_2]_2$ et $[\text{PNCl}_2]_3$; c'est à ce dernier que nous allons nous intéresser. Signalons tout de suite que les doubles liaisons indiquées sur la figure précédente ne préjugent en rien de la structure électronique réelle de ces composés comme nous allons le voir.

L'hexachlorocyclotriphosphazène $[\text{PNCl}_2]_3$ est donc constitué par un enchaînement de 3 motifs :



isoélectroniques (en se limitant aux électrons de valence) du



(P « acide » et N « basique »), ce qui rend délicate la préparation de ce composé. Mais, c'est la structure électronique de ces molécules qui pose surtout un problème délicat [22]. Certes, les « trimères » $\text{P}_3\text{N}_3\text{X}_6$ sont plans avec des liaisons P—N toutes égales à 0,158 nm au lieu de 0,178 nm dans les liaisons P—N habituelles, les atomes de chlore étant situés de part et d'autre du plan du cycle. Cette géométrie fait évidemment penser à une structure benzénique, proposée du reste par CRAIG en 1958 [23]. Une telle structure comporte un squelette σ constitué par 6 liaisons P—N covalentes et un système π délocalisé sur l'ensemble du cycle résultant du recouvrement des orbitales $2p_z$ de l'azote et 3 d_{xz} du phosphore (fig. 14). On voit tout de suite la difficulté majeure que pose une telle structure délocalisée : la séquence des signes des orbitales atomiques 3 d_{xz} de P et 2 p_z de N présente une discontinuité telle que les orbitales de N_1 et P_3 ne peuvent pas se recouvrir !

C'est à cause de cette difficulté présentée par le modèle délocalisé de CRAIG que DEWAR a proposé en 1960 [23] un modèle localisé. Dans ce dernier, ce sont les combinaisons des orbitales atomiques 3 d_{xz} et 3 d_{yz} du phosphore, soit :

$$d_{\pi} = 1/\sqrt{2}(d_{xz} + d_{yz}) \quad \text{et} \quad d'_{\pi} = 1/\sqrt{2}(d_{xz} - d_{yz})$$

qui recouvrent les orbitales atomiques $2p_z$ des atomes d'azote pour former 3 îles PNP (analogie avec une structure allylique) dites « îles de DEWAR » (fig. 15).

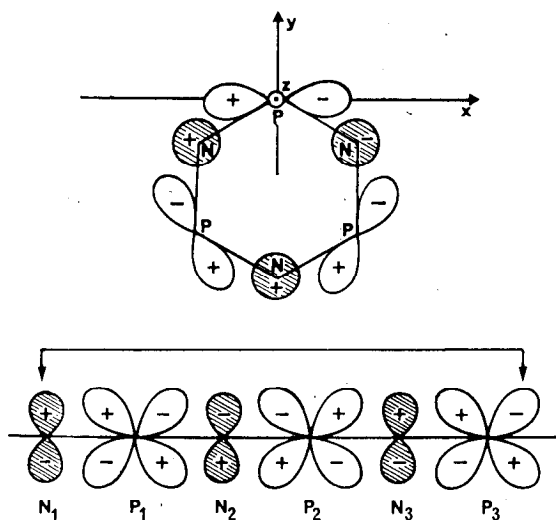


Fig. 14. — Recouvrement des orbitales $2p_z$ de l'azote et $3d_{xz}$ du phosphore dans un cyclophosphazène (modèle de Craig).

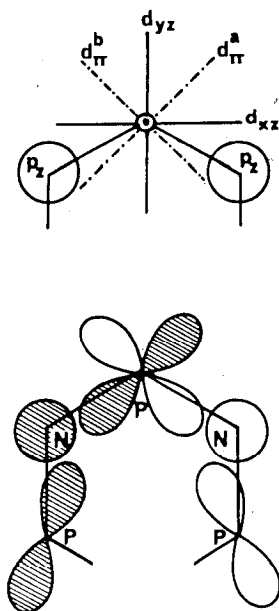


Fig. 15. — Le modèle localisé de Dewar [23].

Dans ce modèle, il n'y a plus délocalisation sur l'ensemble du cycle mais seulement au sein d'îles PNP à 3 centres et à 2 électrons et ce sont alors des interactions liantes entre les atomes de phosphore qui confèrent aux cycles phosphazéniques leur très grande stabilité. C'est leur première caractéristique. La seconde, c'est que chaque atome de phosphore porte une charge positive (fig. 16) et apparaît donc comme un centre électrophile.

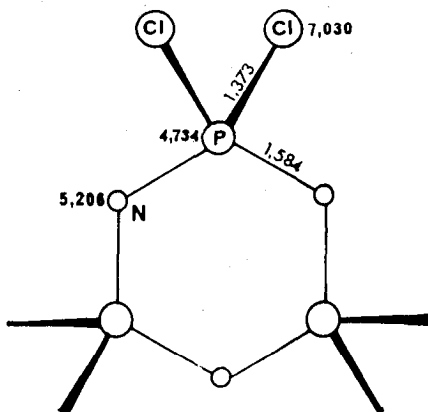
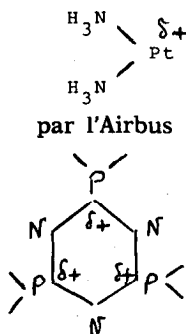


Fig. 16. — Distribution électronique dans le cyclophosphazène $N_3P_3Cl_6$ [22].

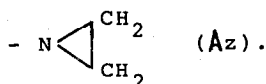
Du même coup, on perçoit mieux l'intérêt que présentent de telles molécules qui sont dans une « situation acido-basique » analogue aux complexes de ROSENBERG mais sans platine, lequel se trouve remplacé par le phosphore, meilleur élément pour l'organisme qui en contient déjà ne serait-ce que dans l'ADN ! Tout se passe donc comme si on avait remplacé le camion



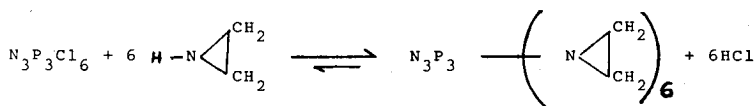
plus stable, moins toxique et capable d'apporter 2×3 sites potentiels d'alkylation contre 2 au PDD de ROSENBERG. De là à penser que les cyclophosphazènes pouvaient présenter des propriétés antitumorales, il n'y avait plus qu'à essayer...

2. Les propriétés antitumorales des cyclophosphazènes.

C'est en 1959 que des chercheurs soviétiques [24] ont, les premiers, signalé les propriétés antitumorales de certains cyclophosphazènes vis-à-vis de deux sarcomes (S 45 de la souris et M 1 du rat). Il s'agissait là de considérations empiriques qui ne reçurent aucun développement ultérieur. En remarquant les similitudes de structures entre le PDD de ROSENBERG et le cyclophosphazène $N_3P_3Cl_6$, en particulier l'existence de distances Cl...Cl sensiblement égales, respectivement 0,34 nm et 0,33 nm, nous avons pensé que ce dernier composé pourrait aussi dialkyler l'ADN après substitution nucléophile des deux atomes de chlore. L'hexachlorocyclophosphazène fut donc testé, après détermination de sa toxicité, sur des souris leucémiques. Le résultat fut quelque peu décevant, $N_3P_3Cl_6$ présentant une activité antitumorale à la limite du significatif. Une étude plus attentive des structures électroniques comparées du PDD de ROSENBERG et du composé $N_3P_3Cl_6$ fournit une explication. En effet, si dans le complexe cis- $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ le platine porte une charge positive effective voisine de +2, dans $N_3P_3Cl_6$ la charge positive portée par le phosphore est beaucoup plus faible : +0,3 environ. Dans ces conditions, l'aptitude à la substitution nucléophile est plus grande pour le complexe du platine que pour le cyclophosphazène. Mais, ce qui est un inconvénient pour des ligands chlorés devient un avantage pour des ligands plus « basiques » comme des groupements aziranes :



En effet, l'éthylène-imine (aziridine) réagissant sur $N_3P_3Cl_6$ conduit à l'hexaziridinocyclophosphazène :



l'équilibre étant déplacé vers la droite en présence de NH_{3aq} .

Nous avons baptisé ce composé MYKO 63 car l'esthétique de sa formule développée (fig. 17) fait penser à celle des moulins à vent de l'île grecque de MYKONOS (les chiffres 6 et 3 se rapportant aux nombres d'atomes des cycles hexagonal et triangulaire respectivement).

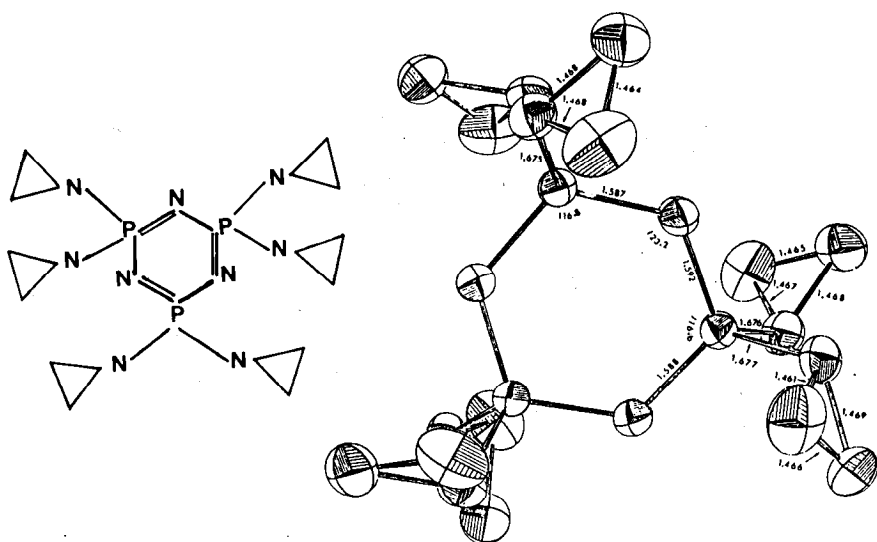
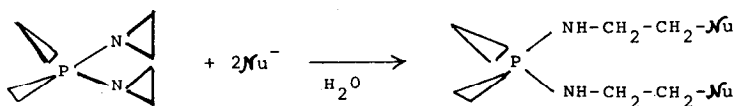


Fig. 17. — Formule développée du MYKO 63 et ORTEP montrant la structure cristalline réelle [25].

Chaque P est lié à 2 groupements aziranes, soit au total 6 groupements pour une même molécule. Ce qui est fondamental, c'est que dans le MYKO 63 tous les N (pyramidaux) des groupements aziranes possèdent un doublet très libre et que, par conséquent, les cycles peuvent s'ouvrir *in vivo* pour conduire à une triple dialkylation de l'ADN suivant le mécanisme qui a été vu dans la première partie de cet article :



Effectivement, le MYKO 63 s'est révélé actif, sans toxicité secondaire, sur un grand nombre de tumeurs animales [26]. Quand nous parlions, dans le préambule, de traiter le mal par le mal, on voit que cela était loin d'être une boutade : l'aziridine seule, alkylant type, est une substance cancérigène ; par contre, plusieurs groupements aziranes fixés sur un bon « véhicule » forment avec celui-ci une substance antitumorale capable de polyalkyler l'ADN. Insistons sur le fait que la qualité du véhicule (cycle phosphazénique) est aussi importante que l'aptitude à l'alkylation des groupements aziranes. D'autres substances

comportant plusieurs de ces groupements existent (fig. 18). Elles ne semblent pas posséder les vertus du MYKO 63 très certainement à cause de la moindre qualité du véhicule porteur.

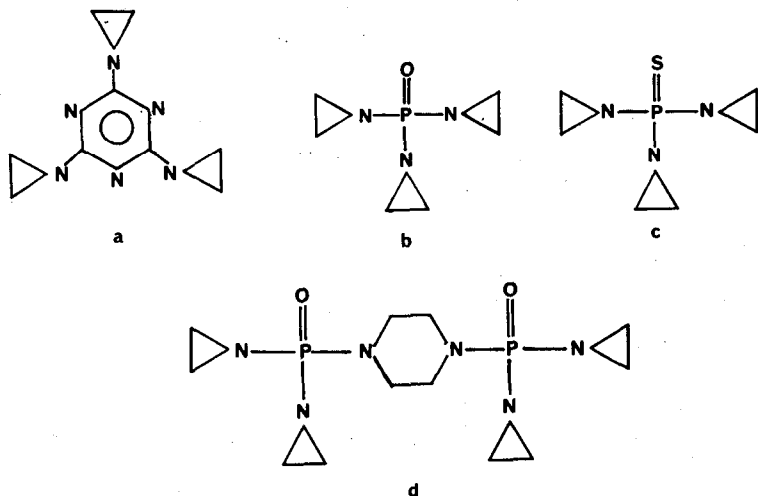
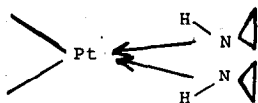


Fig. 18. — Quelques substances antitumorales à groupements aziranes : (a) Triéthylène-iminomélatamine (TEM); (b) Tepa; (c) Thio-tepa; (d) Dipine.

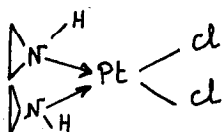
Soulignons aussi que le phosphore du cycle phosphazénique, ayant une charge légèrement positive, peut fixer un groupement azirane sans toucher au doublet de l'azote.

Dans le cas du PDD de ROSENBERG, ce même groupement azirane se fixe directement sur le platine par le doublet de l'azote pour donner :



On voit ainsi que Az $\left(- \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right)$

peut jouer le rôle de ligand porteur et remplacer NH_3 dans le PDD, mais certainement pas celui de ligand labile apte à conduire à un carbocation alkylant. Le composé correspondant :



a été préparé et trouvé actif sur certaines tumeurs.

Pour terminer ce paragraphe, mentionnons que des études spectroscopiques en cours (Raman) semblent indiquer que, *in vitro*, le MYKO se fixe sur les positions N_7 et $\underline{N}H_2$ de l'adénine.

3. Perspectives.

Les chimistes étant des perfectionnistes, ils ne peuvent se contenter de résultats acquis, si intéressants soient-ils. Dans le cas des cyclophosphazènes, comme dans celui des complexes du platine, le perfectionnement consiste à trouver, sur la base de raisonnements chimiques simples et, de ce fait, certainement inexacts, des substances antitumorales encore plus actives et encore moins toxiques.

A priori, l'activité d'un cyclophosphazène peut être exaltée de 3 façons différentes :

- par augmentation de la basicité ou mieux, de la nucléophilie de l'atome d'azote fixé au phosphore, laquelle commande l'aptitude électrophile du carbocation qui résultera de l'ouverture du cycle ;
- par déstabilisation modérée du cycle phosphazénique (il ne faut pas que l'Airbus explose !) permettant, en introduisant une dissymétrie dans le cycle (au moyen d'un hétéroatome comme le soufre), d'engendrer ainsi un moment dipolaire et de permettre alors à la drogue de mieux passer les diverses barrières biologiques qui la séparent de sa cible ;
- par condensation d'un cyclophosphazène sur lui-même (par l'intermédiaire d'une substance adéquate) ou d'un cyclophosphazène avec d'autres substances ayant des propriétés antitumorales. On peut ainsi espérer, au moins en théorie, doubler l'activité du cyclophosphazène condensé sur lui-même dans le premier cas, ou obtenir un effet synergique de la drogue mixte obtenue dans le deuxième cas avec, en prime, une toxicité secondaire amoindrie.

Ces trois points ont été abordés par notre équipe. En ce qui concerne le premier point, l'augmentation de la basicité du cycle lié au phosphore phosphazénique ne peut se concevoir que par une substitution judicieuse des H portés par les C

méthyléniques du groupement azirane. L'augmentation de la taille du cycle phosphazénique (tétramère $N_4P_4X_8$ au lieu de trimère $N_3P_3X_6$) comme celle de la taille du cycle azoté qui lui est lié par l'atome de phosphore (pyrrolidine au lieu d'aziridine) ont un effet inverse et les composés correspondants tels le MYKO 85 sont, comme on s'y attend, moins actifs [26]. C'est donc en utilisant les aziridines substituées que nous avons tenté d'obtenir des drogues supérieures au MYKO. En fait, le composé $N_3P_3(MeAz)_6$ ou MYKOMET 63 présente une activité antitumorale sensiblement équivalente à celle de $N_3P_3Az_6$ [27].

L'introduction d'un atome de soufre dans le cycle phosphazénique s'est avérée par contre plus positive et le composé obtenu $(NPAz_2)_2NSOAz$ ou $SOAz$ (fig. 19), bien qu'ayant un groupement azirane en moins, présente une activité antitumorale supérieure à celle du MYKO [28]. Il est probable que l'action de cette drogue sur l'ADN, si action il y a, est très différente de celle du MYKO 63,

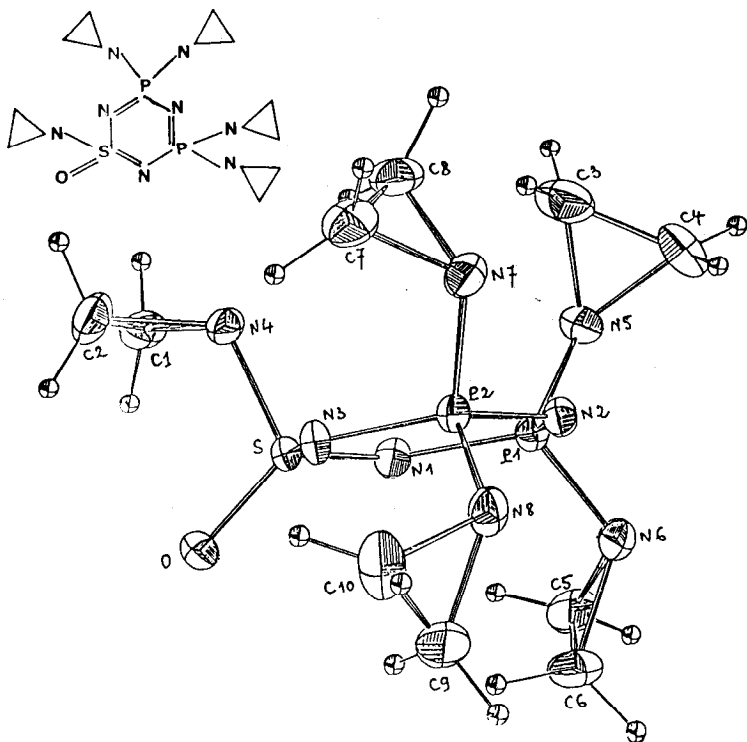


Fig. 19. — Formule développée du $SOAz$ et ORTEP montrant la structure cristalline réelle [30].

sans doute à cause d'une métabolisation plus aisée à réaliser et due à la déstabilisation qu'introduit dans le cycle l'atome de soufre.

Quant au troisième point : condensation d'un cyclophosphazène sur lui-même ou avec d'autres substances, il est en cours de développement au Laboratoire et donne de grandes espérances.

CONCLUSION.

Ainsi, au-delà des problèmes humains que posent les cancers avec leurs cortèges de souffrances et de morts, il y a aussi un fantastique problème de chimie de coordination extrêmement complexe. Pour tenter de le résoudre, il faut bien sûr de la matière grise, c'est-à-dire de la réflexion, de l'imagination, mais il faut aussi des bras, c'est-à-dire beaucoup de bonnes volontés pour mener à bien les délicates synthèses que nécessite la fabrication de médicaments nouveaux ; il faut aussi avoir la Foi, celle qui peut-être sauvera, car, malgré tout, au bout du compte, il y a l'Espoir.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. MATHÉ. — *Dossier cancer*. Stock, 1977.
- [2] F.-P. LI, J.-F. FRAUMENI, N. MANTELET et R.-W. MILLER. — *J. Nat. Cancer Inst.*, 43, 1969, 1159.
- [3] A. PICOT. — *Aspect biochimique de la toxicité de diverses substances chimiques*. Editions du C.N.R.S. (Institut de Chimie des substances naturelles), 1979.
- [4] M.-N. ACKERMANN. — *J. Chem. Educ.*, 55, 1978, 795.
- [5] M. GOMEL. — *L'actualité chimique*, février 1978, 46.
- [6] L.-N. FERGUSON. — *J. Chem. Educ.*, 52, 1975, 688.
- [7] A. PULLMAN et B. PULLMAN. — *Cancérisation par les substances chimiques et structure moléculaire*. Masson, 1955.
- [8] D.-J. JERINA. — *In vitro metabolic Activation in Mutagenesis*, North Holland, 1976.
- [9] T. LENDER, R. DELAVault et A. LE MOIGNE. — *Dictionnaire de Biologie*. Presses Universitaires de France. 1979.
- [10] R.-J. GAUTHERET. — *Les phénomènes tumoraux*. Masson, 1975.
- [11] M. PRIVAT DE GARILHE. — *Les acides nucléiques*. Collection Que sais-je ? N° 1061. Presses Universitaires de France. 1977.
- [12] J.-D. WATSON et F.-H.-C. CRICK. — *Nature*, 171, 1953, 737.
- [13] H. PACHECO. — *La pharmacologie moléculaire*. Collection S.U.P., Presses Universitaires de France. 1973.
- [14] J.-B. LE PECQ. — *Pour la Science*, 11, 1978, 12.
- [15] G. LÉVY. — *Thèse de Doctorat ès Sciences physiques*. Toulouse. 1976.
- [16] R.-L. MAGIN, B.-I. SIKIC et R.-L. CYSYK. — *Cancer Res.*, 39, 1979, 3792.
- [17] A. FURST. — *The chemistry of Chelation in Cancer*. Springfield. 1963.
- [18] B. ROSENBERG, L. VAN CAMP et T. KRIGAS. — *Nature*, 205, 1965, 698.
- [19] A. CAMUS. — *B.U.P.*, 567, 1974, 1162.
- [20] S.-J. LIPPARD. — *Accounts of Chem. Res.*, 11, 1978, 211.
- [21] K.-F. PURCELL et J.-C. KOTZ. — *Inorganic Chemistry*. Saunders. 1977.

- [22] J.-P. FAUCHER. — *Thèse de Doctorat ès Sciences physiques*. Toulouse. 1975.
 - [23] J.-E. BISSEY. — *J. Chem. Educ.*, 44, 1967, 95 et références incluses.
 - [24] V.-A. CERNOV, V.-B. LYTKINA, S.-I. SERGIEVSKAYA, A.-A. KROPACHEVA, V.-A. PERSHINA et L.-E. SVENTSITKAYA. — *Farmakol. Toksikol.*, 22, 1959, 365.
 - [25] J. GALY, R. ENJALBERT et J.-F. LABARRE. — *Acta Cryst.*, B 36, 1980, 392.
 - [26] J.-F. LABARRE, J.-P. FAUCHER, G. LÉVY, F. SOURNIES, S. CROS et G. FRANÇOIS. — *Europ. J. Cancer*, 15, 1979, 637.
 - [27] J.-F. LABARRE, R. LAHANA, F. SOURNIES, S. CROS et G. FRANÇOIS. — *J. Chim. Phys. Fr.*, 77 (1), 1980, 85.
 - [28] J.-F. LABARRE, F. SOURNIES, J.-C. VAN DE GRAMPPEL et A.-A. VAN DER HUIZEN. — *Brevet ANVAR* n° 79-17336, 4 juillet 1979.
-