

La chimie et la vie

Aspect biochimique des dérivés organiques du fluor

par Roger Guedj

(Laboratoire de chimie structurale organique,
Université de Nice, Parc Valrose, 06034 Nice)

I. Introduction



Ce fut le mérite de Mendeleïev d'avoir défini les critères de classification périodique des différents éléments. La classification moderne qui s'appuie essentiellement sur les découvertes de Mendeleïev, dont la loi peut être ainsi énoncée :

Les propriétés des éléments chimiques ne sont pas dues au hasard, elles dépendent de la structure de l'atome et varient d'une manière systématique avec la masse atomique

fait apparaître le fluor comme un des quatre halogènes. Mais, il est remarquable de constater que les travaux

concernant cet élément sont de moindre importance que ceux consacrés aux autres halogènes.

La mauvaise réputation du fluor, liée à la « toxicité relative » des dérivés fluorés expliquent probablement qu'on les ait longtemps tenus à l'écart.

Pourtant, certains dérivés organiques du fluor étaient connus depuis très longtemps puisque la première synthèse décrite dans la littérature par Dumas et Péligot en 1835 concerne la préparation du fluorure de méthyle ; il est d'ailleurs surprenant de constater que la chimie organique du fluor a même devancé la découverte de l'élément fluor (Moissan, 1886).

Mais, pratiquement inexplorée il y a une trentaine d'années environ, la chimie du fluor, simple curiosité de laboratoire, s'est mise à jouer un rôle de tout premier plan. On peut distinguer trois grands axes selon lesquels se développe la chimie organique du fluor : le domaine industriel, le domaine physico-chimique, le domaine biochimique.

I.1. Le domaine industriel

Le domaine industriel, qui a été le plus exploité jusqu'à présent, est lié à des applications particulièrement intéressantes : nous citerons pour mémoire les produits vulgarisés tels que le Téflon et le Fréon. Le polytétrafluoroéthylène, connu sous des noms commerciaux divers tels que Téflon, Fluon, Algoflon doit son application au fait qu'il résiste bien à la température et à la plupart des agents chimiques les plus agressifs. Les « Fréons » (composés polychlorofluorés, aux températures d'ébullition relativement faibles) sont associés à de nombreuses applications parmi lesquelles nous relevons celles des fluides frigogènes et ce grâce à leurs propriétés physico-chimiques (fluides ininflammables et chimiquement neutres).

I.2. Le domaine physico-chimique

L'aspect physico-chimique et plus particulièrement la nature de l'atome F et certaines caractéristiques de la liaison carbone-fluor

peuvent expliquer, partiellement, les propriétés biochimiques des dérivés organiques fluorés. En effet :

a. Lorsqu'on compare les énergies nécessaires pour provoquer la rupture des liaisons carbone-hydrogène et carbone-halogène, on est frappé par la valeur élevée de l'énergie correspondant à la liaison C—F (C—F = 107 kcal/mole, C—Cl = 66,5 kcal/mole, C—Br = 54 kcal/mole, C—I = 45,5 kcal/mole, C—H = 87,3 kcal/mole) (1, 2).

b. Lorsqu'on compare les rayons covalents, et surtout de Van der Waals (1, 2) du fluor ($r_F^v = 1,35 \text{ \AA}$) à ceux du chlore ($r_{Cl}^v = 1,80 \text{ \AA}$), du brome ($r_{Br}^v = 1,95 \text{ \AA}$) et de l'iode ($r_I^v = 2,15 \text{ \AA}$), on peut relever une particularité structurale importante qui concerne la *petitesse de l'atome de fluor*. Bien mieux, quand on sait d'autre part que le rayon de Van der Waals de l'hydrogène est de 1,2 Å, on voit que de ce strict point de vue, le fluor est plus près de l'hydrogène que des autres halogènes.

Nous verrons ultérieurement l'impact de ces deux propriétés sur le comportement des dérivés du fluor en biochimie; mais notons dès à présent :

a. que le problème du métabolisme de la liaison C—F reste posé du fait de l'énergie élevée de cette dernière;

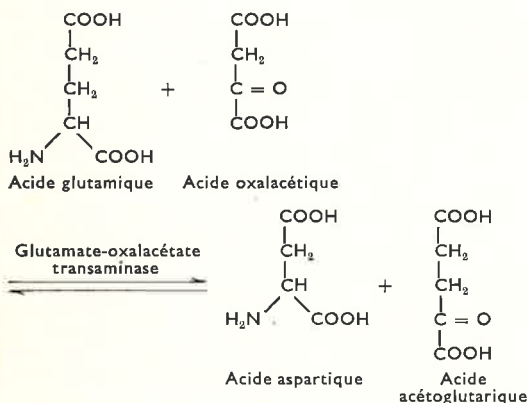
b. que la substitution d'un atome d'hydrogène, par un atome de fluor, se fait avec un minimum de déformation géométrique. De sorte que, si un composé parent (avec un hydrogène) joue un rôle dans un processus métabolique ou physiologique, le dérivé fluoré analogue

II. Les antimétabolites fluorés

Un antimétabolite est un *analogue structural* d'un métabolite essentiel comme : vitamine, hormone, aminoacide, base nucléique... dont il provoque la déficience au cours d'une réaction biologique. Il est important de noter les deux parties de cette définition :

a. *Tous les analogues structuraux ne sont pas des antimétabolites.* On peut prendre pour exemple le comportement de l'acide β fluoro-oxalacétique, analogue de l'acide oxalacétique, dans deux réactions de transamination.

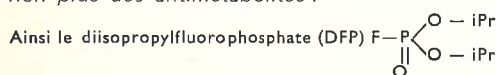
Il inhibe l'action de la glutamate-oxalacétate transaminase dans la réaction :



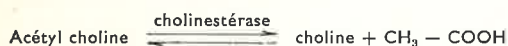
L'acide β fluoro aspartique ne se forme pas. Par contre, quand ce même acide β fluoro-oxalacétique est transaminé avec l'acide aspartique, l'acide β fluoroaspartique résultant peut subir une déhydrofluoruration et une déamination pour conduire à l'acide oxalacétique. L'analogie structurale n'est donc pas une condition suffisante de l'activité antimétabolite.

En effet, l'analogie d'un métabolite peut être métabolisé comme le produit naturel dans un cas, et aussi jouer le rôle d'antimétabolite dans un autre cas.

b. *Tous les agents qui bloquent une réaction biologique ne sont pas non plus des antimétabolites :*



inhibe l'action de la cholinestérase dans la réaction.



sans pour cela être un antimétabolite de l'acétylcholine ou de la choline $[(\text{Me})_3 - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH}]$ puisqu'il n'a pas d'analogie structurale avec l'un ou l'autre de ces composés.

peut entrer dans ce processus d'une manière identique (on dit que les processus biologiques peuvent être « trompés ») et induire des effets divers dans les étapes ultérieures.

1.3. Le domaine biochimique

Actuellement, l'aspect biochimique des dérivés organiques fluorés apparaît, semble-t-il, comme particulièrement intéressant, bien que les substances fluorées peuvent être soit extrêmement toxiques comme le méthane-fluorophosphonate ou sarin qui est un pesticide virulent; soit médicalement bénéfique comme les corticostéroïdes fluorés en 9α ou 6α.

A la lumière des nombreux exemples que l'on peut trouver dans la littérature, on peut retenir deux faits importants liés à la présence d'un ou plusieurs atomes de fluor dans une molécule organique :

a. Les composés fluorés peuvent être considérés soit comme des *métabolites*, soit comme des *antimétabolites*; les antimétabolites fluorés, utilisés comme marqueurs, contribuent à clarifier les voies de dégradation (ex. : la dégradation de fluorotyrosine, des acides monofluorés carboxyliques...).

b. L'emploi des dérivés organiques fluorés en chimie thérapeutique est de plus en plus fréquent, bien que les raisons de l'activité de ces dérivés soient encore mal connues.

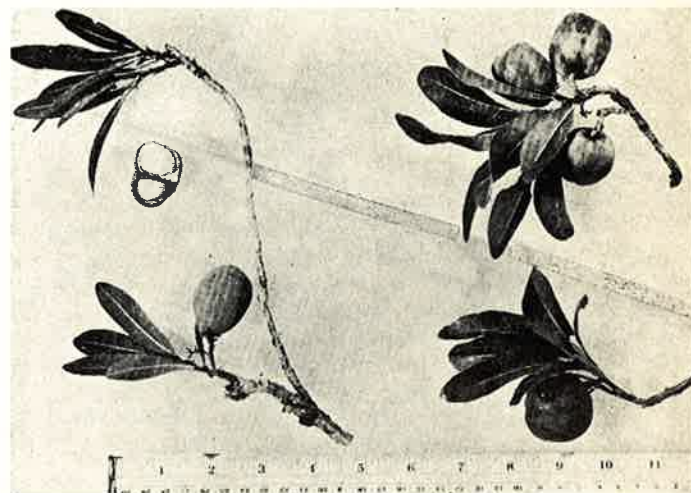
Nous allons examiner sommairement, compte tenu du cadre restreint de cet article, les différents points mentionnés précédemment.

Pour être un antimétabolite, un composé fluoré doit donc satisfaire à ces deux conditions, structurale et fonctionnelle.

Un antimétabolite fluoré sera donc un analogue structural d'un métabolite naturel, capable par la présence de fluor dans sa molécule, de bloquer une réaction du métabolisme du produit naturel. C'est donc un poison puisqu'une réaction vitale se trouve bloquée.

Les exemples les plus connus et les plus significatifs d'antimétabolites fluorés, ainsi que l'ont prouvé les travaux importants effectués jusqu'à ce jour sur ces composés, sont l'acide monofluoroacétique et le monofluoroacétate (FAC) dont les toxicités sont comparables à celles de l'acide cyanhydrique et de l'ion cyanure.

L'acide monofluoroacétique, synthétisé par le chimiste belge Swarts en 1896 a été, en 1930, considéré comme un pesticide possible, mais fut rapidement abandonné du fait de sa toxicité. Dans les années 1940, Marais (3) a pu montrer qu'une plante, le *Dichapetalum Cymosum* (Photo ci-dessous) était responsable, en Afrique du Sud, de nombreux morts, tant chez les animaux que chez les hommes, et dégager le principe « actif » de ce végétal qui réalise la synthèse *in vivo* de FAC.



Dichapetalum cymosum.

Peter et ses collaborateurs (4) ont explicité les raisons de cette toxicité dont il est nécessaire de rendre compte brièvement, puisque cet exemple particulier a permis aux biochimistes de tenter de relier la structure des composés à leurs propriétés biologiques et de mettre ainsi en relief un des aspects importants du comportement particulier de l'atome de fluor.

Une première fonction du métabolisme central est de fournir à la cellule

son énergie; à cet effet, il réalise l'oxydation complète en CO_2 d'une partie des intermédiaires issus des voies de dégradation dans le cycle de réactions connu sous le nom de cycle citrique, ou cycle tricarboxylique ou cycle de Krebs.

La première réaction catalysée par la citrate synthétase effectue la condensation d'une molécule d'acétyl CoA sur une molécule d'oxaloacétate. L'acide citrique produit va, ainsi que le montre le schéma 1, régénérer l'oxaloacétate consommé par une série de réaction d'isomérisation, de déshydrogénation et de décarboxylation et le rendre ainsi disponible pour se condenser avec une nouvelle molécule d'acétyl CoA. Le bilan d'un cycle est donc l'oxydation complète d'une molécule d'acétyl CoA (ce qui se traduit par la libération de deux molécules de CO_2) et la réduction concomitante d'un certain nombre de molécules de NAD (ou de FAD) en NADH_2 (ou en FADH_2) *.

Si FAc est présent dans le système, les tailles comparables des atomes de fluor et d'hydrogène font que les processus biologiques sont, dans une première étape, « trompés »; les enzymes ne distinguent pas en quelque sorte FCH_2COO^- de HCH_2COO^- ; le fluoroacétyl analogue pourra donc se former; bien mieux, les réactions enzymatiques se poursuivront jusqu'à l'obtention du fluoroisocitrate. Mais à ce stade là, les chemins qui étaient jusqu'alors semblables vont diverger, puisqu'avec le fluoroisocitrate la poursuite du cycle de Krebs n'est plus possible et ce dernier se trouve ainsi bloqué. On peut donc noter que ce n'est pas le fluoroacétate, mais l'accumulation du fluoroisocitrate qui est responsable du dérèglement métabolique.

Cette assertion trouve sa vérification expérimentale dans l'observation du comportement des acides difluoro ou trifluoroacétique (CHF_2COOH , CF_3COOH), considérés comme non toxiques; ainsi, paradoxalement, on peut noter que l'accumulation d'atomes de fluor, loin d'augmenter la toxicité peut rendre le produit inoffensif. Cette anomalie apparente est parfaitement compréhensible, si l'on admet que la toxicité de FAc est liée, non seulement à la stabilité de la liaison C—F, mais aussi à la petite taille de l'atome de fluor. Avec les acides difluoro ou trifluoroacétique, une des conditions est satisfaite (stabilité des liaisons C—F), mais la seconde ne l'est pas, puisque les déformations géométriques sont trop importantes pour tromper les processus biologiques. Parallèlement, on peut noter l'importance du groupe CF_3 , dont on verra l'intérêt en chimie thérapeutique ultérieurement.

Sur cet exemple particulier, on peut donc mesurer l'importance de la présence d'un atome de fluor, importance que l'on peut ainsi résumer : Les rayons de Van der Waals du fluor et de l'hydrogène étant assez voisins (1,35 et 1,20 Å), la substitution d'un hydrogène par un fluor

ne change pas considérablement la géométrie de la molécule (le dérivé fluoré est normalement acheminé dans l'organisme), mais par contre modifie sensiblement la densité électronique, ce qui peut influencer ultérieurement les réactions enzymatiques.

Liés à la toxicité de FAc, deux problèmes particuliers peuvent être posés :

a. Est-il possible de concevoir que d'autres variétés de plantes autres que le *Dichapetalum Cymosum* soient capables de réaliser la synthèse in vivo de FAc?

La réponse à cette question est positive puisque des détails de la biosynthèse de FAc ont été décrits par exemple par Preuss et ses collaborateurs (5) qui ont pu montrer que *Acacia Georginae* (Australie) (photo ci-dessous) peut produire FAc à partir de NaF. De même, Chang et ses collaborateurs (6) ont décelé la présence de FAc dans des feuilles de haricots verts, traités par FH.



Acacia georginae.

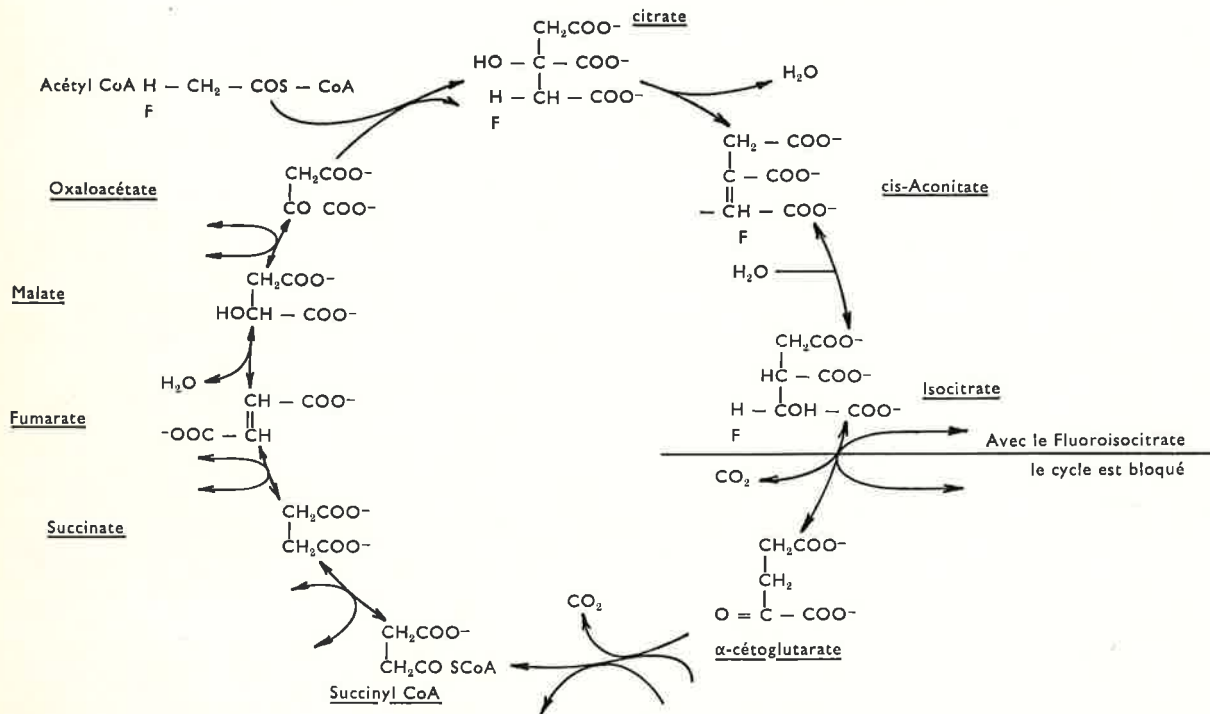


Schéma 1.

Blocage du cycle de Krebs par l'introduction d'un atome de fluor.

* FAD : flavine adénine dinucléotide oxydé;
 NAD : nicotinamide adénine dinucléotide oxydé;
 FADH₂ : flavine adénine dinucléotide réduit;
 NADH₂ : nicotinamide adénine dinucléotide réduit;

L'extrême toxicité de FAc soulève donc un problème important d'implantation d'usines traitant de produits fluorés.

b. Comment est-il possible d'imaginer que cette plante soit capable de synthétiser un agent hautement toxique sans être elle-même condamnée ?

La réponse à cette question est difficile puisqu'elle implique une

III. Utilisation de la liaison C — F comme marqueur du métabolisme

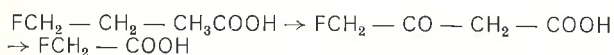
Une autre manière d'exprimer la proposition précédente est donc de dire que les systèmes biologiques sont incapables de métaboliser une liaison C — F du fait de son énergie importante. Cette généralisation nous paraît abusive puisque l'on connaît pour le moins quinze molécules différentes contenant la liaison C — F et parmi lesquelles se trouvent des dérivés aliphatiques, aromatiques et polycycliques qui peuvent être défluorés par des systèmes biologiques; citons, pour mémoire, le métoxyflurane (anesthésique fluoré), la fluoroacétalidine, la proline fluorée... transformés en partie par des enzymes divers (9, 10, 17).

Néanmoins, dans la mesure où la probabilité de défluoration est relativement faible, nous admettrons ce qui est couramment postulé, que les systèmes biologiques sont incapables de briser la liaison C — F. On peut utiliser cette propriété pour déceler et préciser des voies de dégradation possibles et concevoir ainsi l'utilisation de la liaison C — F comme marqueur métabolique.

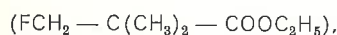
Deux exemples peuvent justifier ce type d'application :

III.1. Dégradation des acides gras fluorés

Les acides gras fluorés en ω de la forme $F(CH_2)_nCOOH$ isolés dans différentes variétés de plantes en Afrique du Sud, dans l'Ouest Africain, en Australie, au Brésil... présentent des différences notables de toxicité. Pattison, Saunders et Knopp (18, 19, 20, 21) ont pu montrer que si n est un nombre pair, le composé est inoffensif; par contre si n est impair, on est en présence de composés très toxiques et les animaux traités présentent des signes d'empoisonnement identique à ceux produits par l'acide monofluoroacétique. On peut donc admettre que les acides gras fluorés sont transformés au cours de processus biologiques, en acide monofluoroacétique, ce qui implique une oxydation en β du groupement carboxylique :



La non-toxicité du diméthyl- β - β -fluoro- α -butyrate



pour lequel l'oxydation en β du groupement carboxylique est impossible, est une confirmation de ce type de processus.

III.2. Dégradation de *m*-fluorotyrosine

Weissmann et ses collaborateurs ont constaté que les convulsions produites par la fluorotyrosine sont semblables à celles occasionnées par FAc; les tissus des souris traitées par la fluorotyrosine montrent une accumulation de citrate fluoré. Ainsi, des deux chemins réaction-

IV. Intérêt thérapeutique des dérivés organiques fluorés

Deux conceptions qui peuvent ainsi être résumées s'affrontent actuellement :

a. Le fluor *exalterait* les propriétés pharmacologiques de la molécule support, sans induire pour autant de nouvelles activités, ni introduire de toxicité particulière; il y aurait donc modification quantitative, mais non qualitative de l'activité thérapeutique. L'intérêt d'une telle approche apparaît évident et associerait, en tout état de cause, l'utilisation des dérivés organiques fluorés à une diminution des activités secondaires et à l'emploi de doses relativement réduites. Cette hypothèse de travail est liée à l'énergie très élevée de la liaison C — F, à l'importance du moment dipolaire de cette dernière, ainsi qu'à la petite taille de l'atome de fluor. Cette dernière particularité laisse à penser que la substitution d'un atome d'hydrogène par l'atome de fluor ne perturbe exagérément pas l'environnement des sites actifs des récepteurs biologiques. Les modifications apportées aux propriétés des molécules organiques peuvent alors être attribuées aux effets de l'atome de fluor sur les centres actifs de la molécule en question.

connaissance parfaite des différentes étapes du métabolisme végétal. Preuss et ses collaborateurs (7-8) ont pu pourtant récemment démontrer que l'*Acacia Georginae*, par exemple, pouvait « défluorer » FAc. A la lumière de ce double problème, nous pouvons donc nous rendre compte aisément de l'intérêt que peuvent susciter les travaux associés au fluoroacétate, lesquels soulèvent des questions d'ordre théorique et pratique de tout premier plan.

nels A et B (Schéma 2), la voie A est probablement prédominante puisqu'elle conduit à FAc.

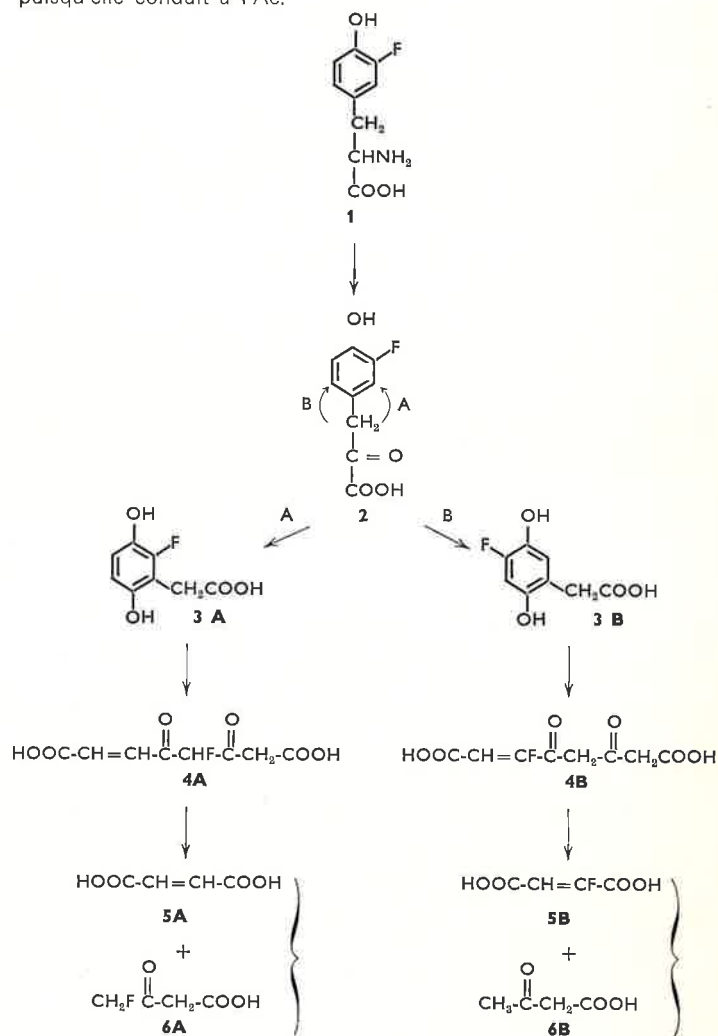


Schéma 2.

Voies de dégradation probables de la *m*-fluorotyrosine.

b. L'introduction d'un atome de fluor ou un groupement CF₃ dans une molécule organique n'entraînerait pas d'effet biologique spécifique ou unique. En pratique, cet effet peut être *différent* du composé parent ou *similaire* (l'activité peut être plus faible, plus grande ou égale du composé parent).

Bien que ces deux conceptions, concernant l'emploi des dérivés organiques fluorés soient contradictoires, un fait existe néanmoins qui demeure indéniable: *l'utilisation de ces dérivés en chimie thérapeutique est de plus en plus fréquente.*

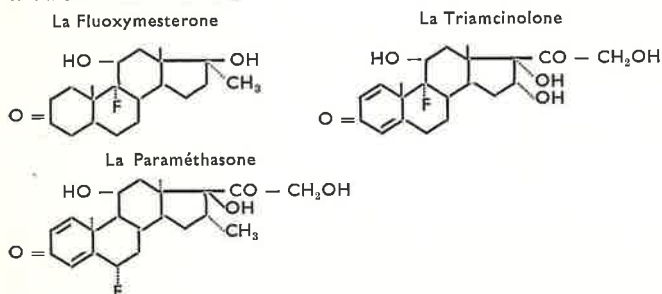
Par ailleurs, la plupart des composés fluorés employés en thérapeutique sont tels que tout se passe comme si le fluor exaltait effectivement les propriétés pharmacologiques de la molécule support.

De plus, compte tenu du *prolongement* de l'activité, on pourrait, à la limite, concevoir que le fluor diminue les risques thérapeutiques, puisque les doses administrées sont réduites et les activités secondaires

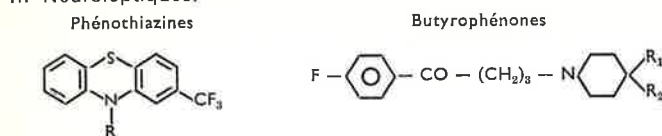
atténuées. Le fluor potentialise en quelque sorte l'activité de la molécule dans laquelle il est engagé. Insistons sur le fait qu'il ne s'agit pas d'une extrapolation, mais d'une constatation à partir de molécules réellement utilisées.

Étant donné le très grand nombre de dérivés organiques fluorés synthétisés du point de vue biologique, voire introduits en thérapeutique, nous ne pouvons, dans le cadre de cet article, qu'envisager les classes pharmacodynamiques les plus importantes. Auparavant, il nous paraît essentiel d'indiquer compte tenu des différentes publications parues ces dernières années que l'introduction du fluor dans une molécule organique, dans un but thérapeutique, se fait en général selon trois processus : introduction du fluor sur un cycle aromatique ou hétéro-aromatique ; introduction d'un groupement trifluorométhylé (CF₃) ; introduction d'un atome de fluor sur une chaîne aliphatique d'une molécule potentiellement active.

I. Anti-inflammatoires.

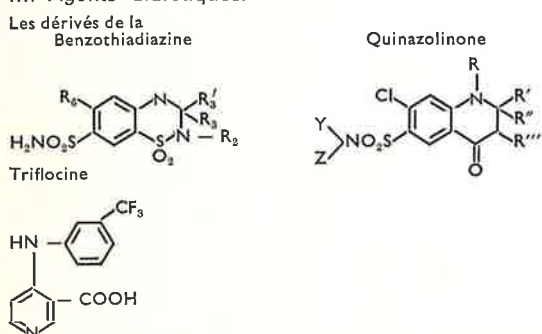


II. Neuroleptiques.



	R ₁	R ₂
— Triflupromazine :		
R = — (CH ₂) ₃ — N(CH ₃) ₂	Halopéridol Tripéridol	— C ₆ H ₄ — Cl (p) — C ₆ H ₄ — CF ₃ (m)
— Triflupérazine :		
— N(CH ₃) ₂	Benpéridol Frénactil	
— Fluphénazine :		
— N(CH ₂) ₂ — CH ₂ — CH ₂ OH	Pipampérone Dippéron	—

III. Agents diurétiques.



IV. Divers.

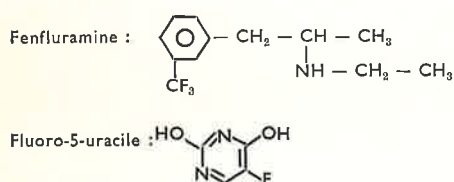


Schéma 3.

L'actualité chimique - Mars 1976

Outre le fluoro-5-uracyle, antimétabolite actif sur les tumeurs solides, mais peu efficace contre les leucémies, on peut citer trois classes importantes dans lesquelles le fluor joue un rôle essentiel : les corticoïdes, les neuroleptiques, les diurétiques. (Schéma 3).

IV.1. Les corticoïdes

La découverte des propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes a eu un très large retentissement en thérapeutique. Cependant, les propriétés anti-inflammatoires des corticostéroïdes naturels, comme la cortisone et l'hydrocortisone s'accompagnent de propriétés hydrominérales ; il y a, en effet, rétention du sodium et par voie de conséquence rétention d'eau, ce qui conduit à la formation d'œdème. Parallèlement, il y a fuite du potassium, ce qui peut entraîner des troubles cardiaques (23).

Les fluoro-corticoïdes les plus connus comme la triamcinolone, la paramétasone ou la dexamétasone... sont des anti-inflammatoires qui, en général, ne conduisent pas à la formation d'œdème. Ces composés mettent l'accent sur les positions intéressantes comme 6α et 9α que doit occuper le fluor dans ce type de molécule ; en effet, certaines positions sont sans action, d'autres sont défavorables à l'activité. Cet aspect soulève à nouveau la question fondamentale des relations qui existent entre la structure des composés et leur activité. Malheureusement, à ce niveau les résultats sont encore trop fragmentaires en pharmacodynamique pour pouvoir être exploités (cf. conclusion).

Quoi qu'il en soit dans ces cas précis, on peut dire que le fluor a un effet potentialisateur très net des différentes activités. Il n'en est pas de même si l'on introduit deux atomes de fluor (en 6α et en 9α), et il est surprenant de constater qu'une double substitution fluorée n'améliore pas l'activité thérapeutique de ces composés (24).

Il nous faut mentionner en outre dans la série des stéroïdes, les androgènes qui offrent une double potentialité pharmacologique, puisqu'ils sont liés à des propriétés hormonales masculinisantes et des propriétés anabolisantes protidiques. L'introduction du fluor en 9α a pour effet d'exalter ces deux propriétés. On obtient donc une molécule non spécifique et à très haute activité (la fluoxymestérone ou halotestin).

IV.2. Les neuroleptiques

Les neuroleptiques ont pour but de réduire dans une certaine mesure les troubles psychotiques aigus ou chroniques. Deux classes importantes de neuroleptiques attirent l'attention par leur richesse d'action et par le nombre important de leurs dérivés : il s'agit des phénothiazines et des butyrophénones.

Phénothiazines : Citons la triflupromazine, la triflupérazine, la fluphénazine qui possèdent un CF₃ greffé en 2 sur le noyau phénothiazine. Il est intéressant de noter que la fluphénazine par exemple est de 3 à 10 fois plus active que la chlorpromazine prise comme référence et ceci pour une toxicité égale (25).

Il est aussi significatif de constater que le groupement trifluorométhylé est toujours en position 2 sur le noyau et que l'effet tranquillisant diminue très rapidement lorsque la substitution se situe en 3 ou en 4. Il est tout aussi intéressant de noter que toutes les molécules utilisées en thérapeutique comme neuroleptiques dans la série des phénothiazines ont une chaîne alkylaminée à 3 atomes de carbone. Lorsque la chaîne ne possède plus que deux atomes de carbone, les propriétés neuroleptiques deviennent très discrètes. Nous touchons, du doigt, là aussi, ce problème fondamental structure-activité.

Butyrophénones : Ce sont également des neuroleptiques majeurs utilisés dans les états d'excitation psychotique : délires, manies, hallucinations. Nous pouvons, de même, noter que tous ces composés possèdent un atome de fluor greffé en para sur le noyau benzénique.

IV.3. Diurétiques fluorés

Ce sont essentiellement des dérivés de la benzothiadiazine de la quinazolinone et l'on retrouve encore le groupement trifluorométhylé. L'action diurétique des dérivés fluorés est plus élevée que celle des dérivés chlorés correspondants. Notons que ces molécules dérivées de la benzothiadiazine sont employées essentiellement dans les cas d'œdèmes et d'hypertension, et pour éviter tout incident, on les associe à du chlorure de potassium (pour compenser la fuite du potassium).

En conclusion, il nous paraît important de mettre l'accent sur un certain nombre de points, fondés essentiellement sur des données empiriques. a. Les dérivés organiques fluorés, bien que délicats à synthétiser, ont, semble-t-il, comme nous avons pu le constater à l'examen des molécules citées, un intérêt thérapeutique non négligeable. L'influence de l'atome de fluor ou du groupement trifluorométhylé

est encore très discutée, mais il est indéniable que dans de très nombreux cas ils exaltent les propriétés pharmacologiques de la molécule support, sans pour autant induire de nouvelles activités, ni apporter de toxicité particulière. En tout état de cause, la présence d'un ou plusieurs atomes de fluor n'est pas liée nécessairement, comme il est communément admis selon des préjugés bien ancrés, à une toxicité très élevée des composés envisagés.

Bien mieux, on peut considérer le fluor comme un potentialisateur des différentes activités et dans une certaine mesure, il peut diminuer les risques thérapeutiques puisque les doses administrées sont moins importantes.

b. Certains dérivés fluorés sont considérés, à juste titre, comme des antimétabolites et leur emploi, dans cette direction, a été l'une des premières voies de recherche. Dans ces conditions, ils peuvent être utilisés comme marqueur du métabolisme ou comme dérivé thérapeutique de première importance comme le fluoro-5-uracyle, actif sur les tumeurs solides ou la fluoro-3-tyrosine employée (en Allemagne) pour lutter contre l'hyperthyroïdie.

c. Les raisons structurales justifiant ces deux types d'action, à savoir les relations entre l'activité biologique et la structure ou encore les interactions entre les récepteurs biologiques que sont les enzymes par exemple et la structure des composés pharmacologiques, demeurent à nos yeux le problème fondamental, en tant qu'il implique une connaissance du récepteur, de la conformation des dérivés pharmacologiques et de l'influence du milieu environnant sur ces deux « éléments ».

Les problèmes liés à la pharmacologie étant plus complexes que ceux associés à la biologie, dans la mesure où les interactions impliquées sont celles qui concernent la cellule et les substances extérieures. Il faut bien admettre, sans tomber dans un pessimisme outrancier que les résultats qui abondent pourtant dans la littérature et concernant une approche de ce problème à facettes multiples, sont à l'état trop embryonnaire pour être exploités convenablement.

En nous référant à Pullman, on peut dire que ce problème est à quatre faces et le dessin ci-dessous (figure 1) donne une représentation imagée qui illustre l'état d'avancement de l'expérimentation et de la théorie.

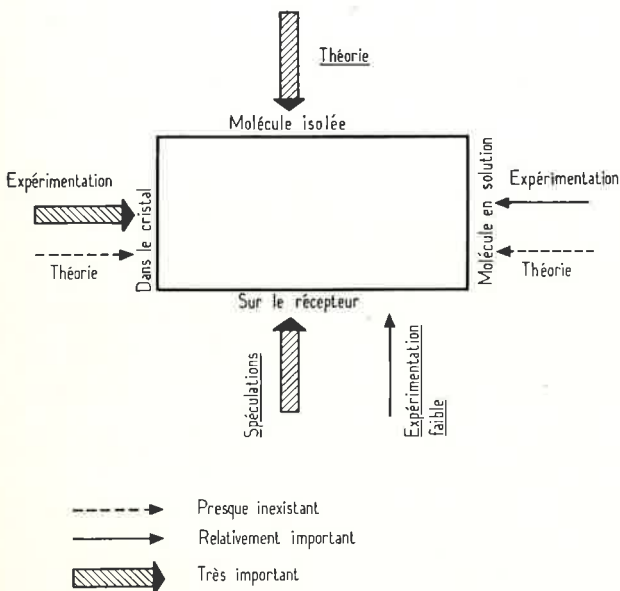


Figure 1. Progression dans l'état d'avancement des travaux.

Avertissement

Le champ d'application en biochimie et en pharmacologie du fluor est infiniment plus vaste que celui esquissé dans cet article. Volontairement, et pour ne pas alourdir ce dernier, nous avons passé sous silence des problèmes de première importance, tels que par exemple : la synthèse des amino-acides et des protéines fluorées *, ainsi que

* On retrouve là-aussi le principe essentiel énoncé précédemment ; la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor entraîne de très légères modifications de dimension de la molécule parent, de sorte que les amino-acides fluorés et non fluorés correspondants sont presque isostériques ; par contre, l'introduction de l'atome de fluor modifie considérablement la valeur des pK.

Ainsi au niveau des interactions avec le récepteur, ce ne sont pas les modèles qui font défaut ; on peut en citer trois qui nous paraissent les plus significatifs :

a. le cas particulier de l'inhibition est schématisé ci-dessous (figure 2) ; on voit que la combinaison de l'inhibiteur (fluoré, par exemple) avec le site qui lui est propre, entraîne un changement de conformation de la protéine et une déformation du site actif, interdisant l'interaction entre le site actif et le substrat.

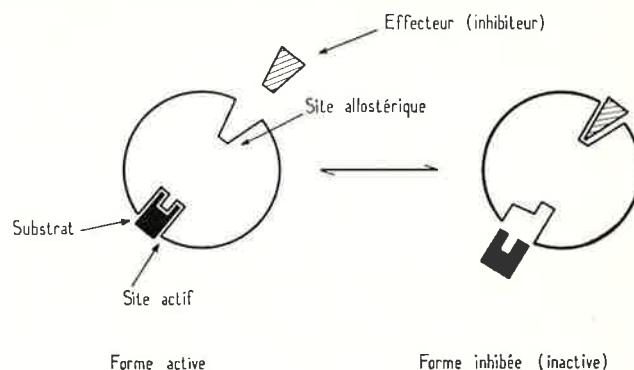
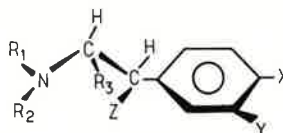


Figure 2.

b. Selon de très nombreux auteurs, les propriétés pharmacologiques diverses proviennent probablement de l'existence dans la molécule d'un centre lipophile (phényle, hétérocycle...), d'un centre hydrophile (atome d'azote, par exemple), d'un centre dipolaire (C-Z) et d'un squelette hydrocarboné au nombre d'atomes de carbone bien déterminés ; dans notre cas particulier, si Z = F, l'augmentation considérable du moment dipolaire affectera les propriétés de la molécule.



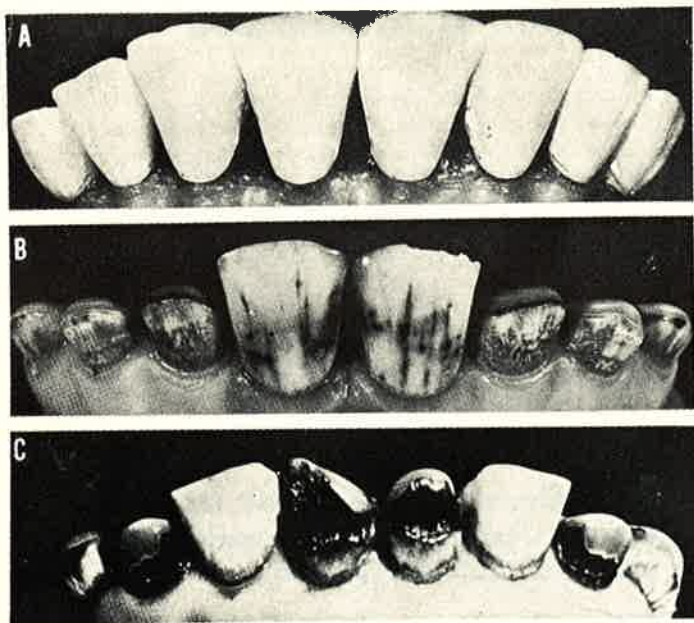
c. Plus récemment, Pullman et ses coll. ont essayé de résoudre en partie ces problèmes en utilisant la mécanique quantique et plus particulièrement la méthode PCILO, mise au point dans leur laboratoire.

En s'intéressant à des molécules actives et très connues, comme par exemple le GABA ou des dérivés de la famille de l'adrénaline, ils ont pu proposer un modèle dans lequel étaient décrits la molécule et sa conformation ainsi que l'environnement de cette dernière par des molécules d'eau liées.

Bien que la connaissance parfaite de ces données soit une contribution à ce type de problème structure-activité, il nous paraît plus honnête d'affirmer que la pharmacologie opère à l'heure actuelle et malheureusement pour de très nombreuses années, essentiellement par analogies. En effet, si la structure de la molécule isolée ou enveloppée d'un certain nombre de molécules d'eau peut être décrite par un modèle satisfaisant, il n'en est pas de même de la description des interactions biologiques. Opérer par analogie, cela revient à admettre une multitude d'essais et une probabilité de succès relativement faible. Cela implique aussi dans le problème qui nous intéresse une comparaison systématique entre les molécules fluorées et les composés parents. Cette comparaison laisse apparaître des propriétés très particulières citées précédemment et liées à la présence d'un ou de plusieurs atomes de fluor. Ces dernières sont dues essentiellement à une ou plusieurs caractéristiques de l'atome de fluor et de la liaison C — F, c'est-à-dire : petitesse de l'atome de fluor, stabilité de la liaison C — F, électronégativité très importante du fluor, solubilité particulière des dérivés fluorés.

l'utilisation des dérivés perfluorés comme transporteurs d'oxygène ; les amino-acides fluorés peuvent directement influencer les processus de synthèse des protéines et causer indirectement des anomalies dans la différenciation des cellules et dans leur développement.

A une époque où la pharmacologie est, à juste titre, — et sur bien des plans, si discutée — nous ne prétendons pas affirmer que le fluor est doué de toutes les vertus. Nous estimons simplement qu'il a son rôle à jouer, à condition toutefois que les tests pharmacologiques soient faits très sérieusement, indépendamment de toute considération commerciale.



Incisives de bovins. A : Normales. B : Après ingestion continue d'un excès de fluorure. C : Après ingestion intermittente d'un excès de fluorure.

Bibliographie

- (1) W. C. Holland, R. L. Klein and A. H. Briggs, *Introduction to Molecular Pharmacology*, The Macmillan Co., New York, N.Y., 1964, p. 21.
 (2) J. H. Simons, *Fluorine Chemistry*, vol. 1, J. H. Simons Ed., Academic Press, New York, N.Y., 1950, p. 402.

- (3) J. S. C. Marais, *J. Vet. Sci. Anim. Ind.*, 1944, 20, 67.
 (4) R. A. Peters, *Proc. Roy. Soc.*, 1952, Série B, 139, 143.
 (5) P. Preuss, R. Birkhahn et E. D. Bergmann, *Isr. J. Bot.*, 1970, 19, 609.
 (6) J. Y-O. Cheng, M.-H. Yu, G. W. Miller et G. W. Welkie, *Environ. Sci. Technol.*, 1968, 2, 367.
 (7) P. Preuss, A. G. Lemmens et L. H. Weinstein, *Contrib. Boyce Thompson Inst.*, 1968, 24, 25.
 (8) P. Preuss et L. H. Weinstein, *Contrib. Thompson Inst.*, 1969, 24, 151.
 (9) P. Goldman, *J. Biol. Chem.*, 1965, 240, 3434.
 (10) P. Goldman et G. W. A. Milne, *J. Biol. Chem.*, 1966, 241, 5557.
 (11) R. F. Miller et P. H. Phillips, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, 89, 411.
 (12) E. M. Gal, P. A. Drewes et N. F. Taylor, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1961, 93, 1.
 (13) R. A. Van Dyke et M. B. Chenoweth, *Anesthesiology*, 1965, 26, 348.
 (14) R. A. Van Dyke, M. B. Chenoweth et A. V. Poznak, *Biochem. Pharmacol.*, 1964, 13, 1239.
 (15) J. W. Daly, G. Guroff, S. Udenfriend et B. Witkop, *Biochem. Pharmacol.*, 1968, 17, 31.
 (16) S. Kauffman, W. F. Bridgers, F. Eisenberg et S. Friedman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1962, 9, 497.
 (17) R. F. Diegelmann, O. Ondrejickova et E. Katz, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1969, 131, 276.
 (18) F. L. M. Pattison, *Toxic Aliphatic Fluorine Compounds*, Elsevier Pub. Co, Amsterdam, 1959, p. 182-186.
 (19) F. Knoop, *Beitr. Chem. Physiol. Pathol.*, 1904, 6, 150.
 (20) B. C. Saunders, *J. Chem. Soc.*, 1949, p. 1279.
 (21) B. C. Saunders, *Some Aspects of the Chemistry and Toxic Action of Organic Compounds containing Phosphorus and Fluorine*. London : Cambridge University Press, 1957.
 (22) A. Weissman et B. K. Koe, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1967, 155, 135.
 (23) R. C. Moreau, *Actualités pharmaceutiques*, 1965, 39, 119.
 (24) L. Velluz, *Médicaments organiques de synthèse* publié sous la direction de L. Velluz, Volume III, Masson, 1970.
 (25) J. J. Piala, J. P. High, G. L. Hassert, J. C. Burke et B. N. Craver, *J. Pharmacol. Exptl. Thé.*, 1959, 127, 155.