

## La chimie et les cancers

par Gaston Lévy

(Laboratoire de chimie de coordination du C.N.R.S.,  
B.P. 4142, 31030 Toulouse Cedex et Service de chimie  
C.A.P.E.S. Agrégation, Université Paul-Sabatier, Toulouse).

### Introduction



Cet article n'est pas écrit par un médecin. Il a pour but de souligner, dans l'état actuel des connaissances, les liens qui peuvent exister entre la chimie et les cancers tant en ce qui concerne les substances cancérogènes que les drogues anticancéreuses.

On peut raisonnablement penser que des progrès énormes peuvent être faits dans le domaine de la chimiothérapie et plus précisément, comme on le verra, dans celui de la métallothérapie, à condition que les chimistes (surtout les chimistes

inorganiciens) soient convaincus du rôle important qu'ils peuvent jouer, qu'ils fassent l'effort d'acquérir les notions fondamentales de biochimie et de biologie que nécessite une telle recherche et qu'ils reçoivent des pouvoirs publics et des organismes privés l'aide matérielle indispensable qui, pour le moment, est réservée exclusivement aux milieux médicaux. Alors, peut-être, les cancers, maladies dont on sait qu'elles peuvent être d'origine chimique, seraient combattus efficacement par la chimie, traitant ainsi le mal par le mal.

Cette vision chimique du phénomène cancer n'est ni déraisonnable, ni inutile. Elle n'est pas déraisonnable quand on considère ce qu'écrit un spécialiste aussi éminent que le Professeur Georges Mathé dans son "Dossier cancer" de la collection Médecine Ouverte (1) :

1. "Les molécules sont des unités de vie plus essentielles que les organes, les tissus et les cellules". Or, les molécules, le chimiste devrait les bien connaître !
2. "Le principal caractère microscopique des cancers est le désordre tissulaire... A la différence du désordre relatif des Sociétés humaines, il s'agit du désordre absolu". Le désordre est aussi une notion familière au chimiste ; le désordre chimique a même reçu un nom : c'est l'entropie !

Mais, au-delà de ces considérations de vocabulaire, il y a surtout le triste privilège des chimistes qui ont une plus grande probabilité de succomber à un cancer que le commun des mortels. Une enquête officielle faite aux États-Unis par le NCI (National Cancer Institute) a établi que les cas de cancer chez les chimistes sont supérieurs de 25 % à ce qu'ils sont pour l'ensemble de la population des États-Unis (2). Une étude suédoise a même permis de préciser que les chimistes organiciens sont les plus menacés.

Enfin, la vision chimique du cancer n'est pas inutile car, si on peut déplorer le manque de connaissances biochimiques et biologiques des chimistes de formation traditionnelle, on doit aussi dénoncer l'absence de connaissances chimiques solides et modernes chez les médecins. Pour ne prendre qu'un seul exemple, on peut être surpris

de la définition du mot acide (un mot-clef dans la chimiothérapie des cancers) telle qu'elle apparaît dans le glossaire du livre précédemment évoqué :

"Acides : substances de saveur acide qui produisent des sels avec des bases ou des métaux".

## Les substances cancérigènes

### 1. Considérations préliminaires

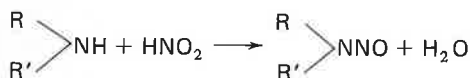
Une dernière citation du Professeur Mathé situera d'emblée le problème : "Plus de 1 000 agents chimiques que les hommes mangent, boivent, respirent et dans lesquels ils baignent, pourraient être des cancérigènes potentiels. Ils appartiennent à toutes les classes chimiques".

Avant d'entrer dans le détail de ces agents chimiques, faisons part des réflexions qu'inspirent au chimiste les lignes qui précèdent.

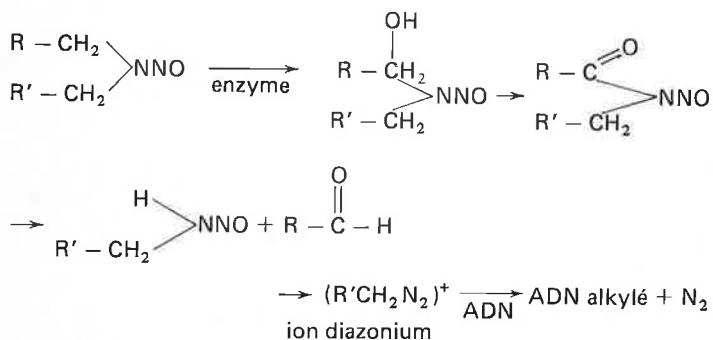
#### a) La carcinogénèse est une propriété potentielle,

Le Professeur Mathé parle de cancérigènes potentiels. Cela signifie qu'en plus des substances naturellement cancérigènes il en existe qui peuvent le devenir par métabolisation ou par mauvaises rencontres, celles-ci pouvant être constituées par des radiations, des enzymes, d'autres substances chimiques. A cet égard, l'exemple des N-nitrosalkylamines (nitrosamines) est typique.

Depuis 1967, on pense que ces substances sont cancérigènes et, bien que cela puisse faire sourire, on pouvait lire dans des revues de diététique de l'époque des recommandations incitant les consommateurs à ne pas manger des épinards (qui contiennent 5 mg de nitrites par kg s'ils sont frais et 300 mg par kg s'ils sont surgelés) en même temps que du poisson riche en amines. Ces dernières peuvent en effet réagir sur l'acide nitreux obtenu in-situ dans l'estomac par action des ions  $\text{NO}_2^-$  sur un acide minéral (HCl) et conduire ainsi à des nitrosamines selon une méthode de préparation couramment pratiquée au laboratoire :



Ce qui est intéressant pour notre propos, c'est que les nitrosamines, dont on pensait qu'elles étaient naturellement cancérigènes, ne le seraient que potentiellement par l'intermédiaire d'un métabolite électrophile qui provoquerait une alkylation de l'ADN (acide désoxyribonucléique), suivant le schéma ci-dessous (3) :



Les nitrosamines sont donc cancérigènes, non en tant que telles, mais parce qu'elles sont des agents alkylants potentiels de l'ADN. Dans ce cas, comme dans bien d'autres, la carcinogénèse chimique paraît être une propriété potentielle comme le sont en chimie les phénomènes d'acido-basicité, d'oxydo-réduction et d'aromaticité ou, mieux de strobilisme (4). On pourrait donc s'attendre, a priori, à ce que les substances cancérigènes soient des acides, des bases, des oxydants, des réducteurs ou des composés aromatiques. Dans ce cas, ce serait presque une lapalissade que d'affirmer que les substances cancérigènes appartiennent à toutes les classes chimiques. Nous allons voir qu'en fait, tout dépend de ce que l'on entend par classes

Même dans un livre "tous publics", on attend une conception plus élargie du phénomène d'acidité. En particulier, un approfondissement de l'acidité au sens de Lewis paraît de plus en plus nécessaire si l'on veut espérer comprendre quelque chose à la chimie des cancers.

chimiques, mais qu'en tout état de cause, il convient de préciser la propriété potentielle qui caractérise la carcinogénèse chimique.

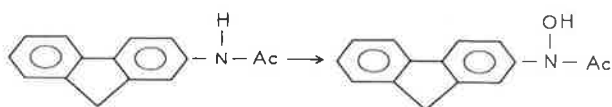
#### b) La carcinogénèse chimique est un phénomène acido-basique

On a vu précédemment que la carcinogénèse des nitrosamines fait intervenir un métabolite électrophile. De façon plus générale, les substances cancérigènes sont des électrophiles et le mécanisme de cancérisation implique la réaction de ces électrophiles avec les nucléophiles biologiques portés par les protéines et les acides nucléiques annihilant ainsi leurs fonctions métaboliques régulières.

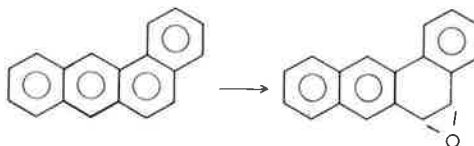
Dire que les mécanismes de cancérisation font intervenir des électrophiles et des nucléophiles, c'est ramener ces mécanismes à un problème acido-basique généralisé, c'est-à-dire au sens de Lewis. Un tel problème n'est pas simple à résoudre, essentiellement parce que dans le phénomène de l'acidité au sens de Lewis il n'y a pas la référence naturelle que nécessite toute propriété potentielle, ce qui exclut d'établir un ordre universel d'acidité (ou de basicité) (5). Ce n'est pas le cas, par exemple, des phénomènes oxydo-réducteurs en solution aqueuse pour lesquels on pose arbitrairement que le potentiel du couple  $\text{H}^+_{\text{aq}}/\text{H}_2$  est égal à zéro. Dans l'acidité au sens de Lewis, chaque acide (ou chaque base) est caractérisé par 2 paramètres au moins et une interaction acide-base nécessite donc 4 paramètres au minimum, ce qui complique singulièrement le problème (6). Malgré tout, on peut souligner les points suivants :

1. Étant donné que la carcinogénèse chimique est une propriété potentielle sans référence naturelle, il n'y aura pas une drogue chimique miracle dans la chimiothérapie des cancers, mais vraisemblablement au moins autant de drogues que de substances cancérigènes.
2. C'est en principe vers les nucléophiles, ou plus généralement vers les bases au sens de Lewis, ainsi que vers les complexes métalliques qui possèdent des groupements donneurs que doit s'orienter la recherche chimique sur les drogues anticancéreuses, bien qu'il ne soit pas impensable de vouloir fixer des électrophiles non cancérigènes sur l'ADN par des réactions de déplacement des électrophiles cancérigènes.

Pour ajouter encore à la complexité du problème, on peut remarquer que, si les substances cancérigènes sont généralement des électrophiles, des substances nucléophiles comme les hydrocarbures aromatiques ou les amines peuvent être des cancérigènes potentiels dans la mesure où elles peuvent subir des transformations chimiques in-vivo faisant apparaître des régions électrophiles aptes à réagir avec les sites nucléophiles biologiques. Ainsi, les amines sont généralement hydroxylées de façon enzymatique :



et les hydrocarbures aromatiques oxydés par une enzyme hydroxylase dans leur région K, celle qui tue (K = Kill = Tuer) (7) :



On a du reste établi (7) de nombreuses relations quantitatives entre le pouvoir cancérigène de tels époxydes et le pouvoir électrophile de la région K, dans la mesure où on peut définir de façon quantitative un pouvoir électrophile.

## 2. Classification des substances cancérigènes

Toute classification est arbitraire; on peut adopter la suivante (7) :

### a) Métaux et ions métalliques

De nombreux métaux purs sont supposés cancérigènes : Al, Cr, Co, Au, Fe, Hg, Ni, Ag, Sn et Zn, mais c'est sans doute sous la forme d'ions métalliques que se développe la carcinogénèse, car les solutions d'ions métalliques sont des acides. On a même traité l'acidité de ces solutions cancérigènes dans le cadre de la théorie HSAB de Pearson [théorie des acides durs et mous (8)] et montré (9) que si les métaux se dissolvaient dans les solvants durs comme le sang, on obtenait les états d'oxydation élevés (Fe(III)) tandis que dans les solvants mous comme les lipides, on obtenait les faibles états d'oxydation (Fe(II)). Mais cela ne semble pas apporter d'éclaircissements nouveaux, étant donné la vulnérabilité de la théorie HSAB (10).

**Remarque fondamentale :** Les ions métalliques sont en fait des ions complexes. Ainsi,  $Fe^{3+}$  en solution aqueuse doit être considéré comme le complexe octaédrique  $[Fe(H_2O)_6]^{3+}$ , formé d'un ion métallique acide et de six ligands donneurs, donc basiques. On comprend ainsi que, selon les concentrations, les variations de pH, les changements de solvants, etc., les ions métalliques puissent apparaître soit comme des carcinogènes, soit comme des drogues anti-cancéreuses. Tout l'art de la chimiothérapie va donc consister à trouver le bon métal, les bons ligands, le bon pH et le solvant adéquat, cela indépendamment des impératifs structuraux. Nous y reviendrons. Donnons seulement un exemple : les complexes (hydroxy-8 quinoléine)-Fe(III) et (hydroxy-8 quinoléine)<sub>2</sub>-Fe(III) seraient cancérigènes, tandis que le complexe (hydroxy-8 quinoléine)<sub>3</sub>-Fe(III) aurait une activité antitumorale.

### b) Composés aromatiques polycycliques

Il en existe de nombreux. Donnons quelques structures types :



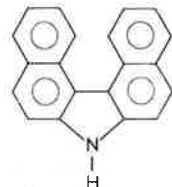
Naphtacène



Benz(a)anthracène



Benz(a)pyrène



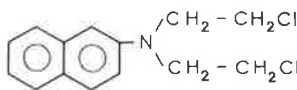
Dibenz(c,g)carbazole

### c) Substances alkylantes

Il s'agit de composés susceptibles d'alkyler les protéines et les acides nucléiques. Elles vont de structures simples comme le diazométhane  $CH_2N_2$ , l'iodométhane  $CH_3I$  ou le dioxanne



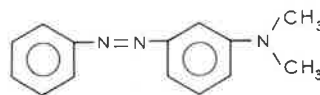
aux structures plus élaborées, comme la chlornaphazine



**Remarque :** Comme on l'a vu précédemment, les composés N-nitroso sont des cancérigènes potentiels susceptibles d'alkyler l'ADN. Les plus dangereux semblent être le N-nitrosodiméthylamine, la N-nitrosodiéthylamine, la N-nitrosopyrrolidine et la N-nitrosomorpholine (3).

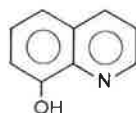
### d) Amines aromatiques et composés azo

Outre des substances très courantes comme la benzidine ou la  $\beta$ -naphthylamine, l'importance de ces composés tient surtout au fait que certains d'entre eux sont des colorants alimentaires. On ne sait pas avec certitude s'ils sont dangereux. On a cependant montré que certains avaient une activité cancérigène importante comme le diméthylamino-4-azobenzène :

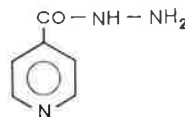


### e) Ligands divers

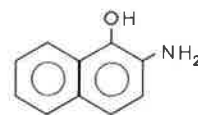
Il s'agit généralement de ligands donneurs qui sont des cancérigènes potentiels nécessitant soit une métabolisation, soit une complexation par un ion métallique. Citons le hydroxy-8 quinoléine déjà mentionnée,



l'isoniazide:



ou l'aminobenzène-2



Après avoir précisé la nature de la carcinogénèse chimique et passé en revue les principales substances cancérigènes, nous pouvons aborder le problème de la chimiothérapie des cancers.

tant au mieux les cellules saines. Cela nécessite des tests *in vitro* et surtout *in vivo*, tests aussi fiables que possible, effectués sur des animaux (généralement des souris) qui doivent répondre à certains critères (âge, sexe, conditions de vie) et auxquels on "inocule" un cancer (leucémie L 1210 ou sarcome 180). Par suite, des paramètres de travail sont nécessaires. On utilise généralement les suivants (12) :

- la dose létale :  $LD_n$ . Elle correspond au  $n$  % d'animaux tués à cette dose par la drogue. On utilise le plus souvent  $LD_{50}$  ;
- la dose effective ( $ED_n$ ) ou inhibitrice ( $ID_n$ ) est définie de façon similaire pour les cultures cellulaires. La plus utilisée est  $ID_{90}$  ;
- l'index thérapeutique TI est le rapport  $LD_{50}/ID_{90}$ . Il indique la sélectivité de la drogue ;
- pour les tumeurs solides, la valeur inhibitrice est mesurée par comparaison des masses de tumeurs traitées et non traitées : on l'exprime en % T/C, et seules les valeurs inférieures à 50 sont significatives ;

## Réflexions sur la chimiothérapie des cancers

### 1. Problèmes généraux liés à la chimiothérapie des cancers

Tous les spécialistes médicaux des cancers considèrent qu'il existe quatre armes essentielles pour lutter contre la maladie : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'immunothérapie. Ils pensent généralement que l'action combinée de deux ou plusieurs de ces armes, quand elle est possible, est bénéfique. Il en est ainsi, par exemple, du traitement chimiothérapique par les cyclophosphamides associé à un traitement immunothérapique (11).

Nous ne traiterons ici que de la chimiothérapie du seul point de vue chimique, sans envisager l'aspect médical pour lequel nous sommes complètement incompetent. Nous pensons cependant qu'il est bon d'attirer l'attention sur les points suivants :

#### a) Toxicité des drogues

Il s'agit bien évidemment de tuer la maladie sans tuer le malade, c'est-à-dire opérer une destruction des cellules malignes en respec-

● pour les leucémies, la durée moyenne de survie est comparée à celle des témoins. La mesure de l'activité antitumorale est donnée par l'ILS (Increase in Life Span), qui représente :

$$\frac{t_1 - t_2}{t_2} \times 100 \text{ et est significatif s'il est supérieur à } 25$$

$t_1$  : temps de survie des souris cancéreuses traitées } pour un lot don-  
 $t_2$  : temps de survie des souris cancéreuses témoins } né de  $n$  souris

L'injection de la drogue se fait de manière intrapéritonéale après dissolution ou suspension de ladite drogue dans un solvant convenable. A cet égard, signalons l'existence du solvant miracle que constitue le Klucel, qui est une polycellulose.

**b) Efficacité des drogues**

Comme on vient de voir, elle est liée à l'ILS ou au rapport T/C. Faisons simplement deux remarques :

- Il est difficile de prévoir une corrélation entre l'efficacité d'une drogue sur les animaux d'une part et sur l'homme d'autre part.
- Il semblerait que l'efficacité soit renforcée par l'utilisation simultanée ou alternée (polychimiothérapie) de plusieurs drogues, comme c'est du reste le cas pour d'autres maladies (tuberculose).

**c) Mécanisme d'action des drogues**

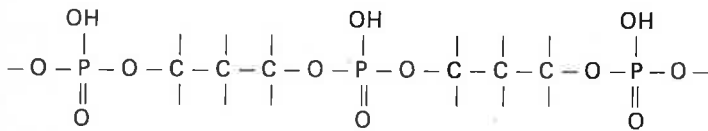
C'est évidemment la clef en matière de chimiothérapie des cancers, mais on ne la possède pas encore pour toutes les drogues, en dépit des travaux considérables qui ont été, et sont encore, consacrés à ce sujet.

Rappelons les conclusions auxquelles nous sommes parvenu précédemment.

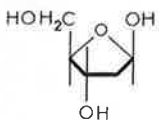
1. La carcinogenèse chimique impliquant une réaction d'acidobasicité au sens de Lewis, il ne peut pas exister de drogue miracle contre les cancers (nous ne parlerons pas des vaccins éventuellement possibles). Mais on peut certainement trouver un nombre de drogues aussi important que le nombre de substances cancérigènes. La difficulté est de trouver la drogue efficace pour un cancer donné.

2. La carcinogenèse chimique impliquant l'attaque d'un électrophile, on peut penser que les drogues anticancéreuses seront des bases ou des substances portant des sites donneurs (pour les inorganiciens) ou nucléophiles (pour les organiciens). Mais, comme on l'a déjà vu, il ne faut pas exclure pour autant les substances à caractère électrophile. Tout dépend ici de la réponse à cette question fondamentale : sur quoi agit la drogue ? On pense généralement qu'il y a attaque sur l'ADN mais, comme l'écrit R.J.P. Williams (13), ce serait une grosse faute de croire que toutes les actions des drogues doivent se faire au niveau de l'ADN. De toute manière, on voit l'importance que peuvent prendre les complexes de certains métaux qui possèdent à la fois un centre électrophile métallique et des ligands nucléophiles. Mais, même s'il y a attaque au niveau de l'ADN, le problème reste très délicat en raison de la structure complexe de cet ADN dont on sait qu'il fournit l'information génétique permettant la division de la cellule en deux cellules identiques. Rappelons qu'il s'agit d'une molécule de poids moléculaire considérable ( $> 10^6$ ).

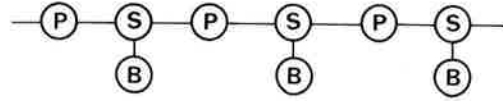
L'ADN est formé de deux chaînes enroulées l'une autour de l'autre, formant ainsi une double hélice de diamètre sensiblement égal à 20 Å. Les deux chaînes sont maintenues solidement ensemble par l'intermédiaire de liaisons hydrogène. Chaque chaîne est en fait une macromolécule constituée par un enchaînement alterné de molécules d'un phosphate (14) :



et de molécules d'un sucre, le désoxy-2-D-ribofurannose :



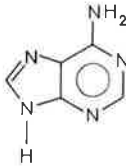
Chaque molécule de sucre est liée à une base azotée :



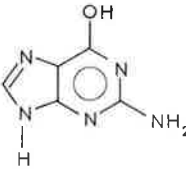
(P) Phosphate (S) Sucre (B) Base azotée

Il existe 4 bases azotées :

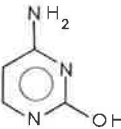
- l'adénine (A)



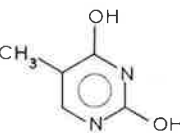
- la guanine (G)



- la cytosine (C)



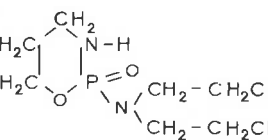
- la thymine (T)



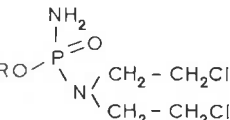
A = T et G = C en pourcentage.

On voit donc la complexité du problème acide-base qui est posé, car si on parle de bases azotées pour A, G, T et C, il faut remarquer que chacune de ces bases contient plusieurs sites donneurs qui sont autant de sites potentiels pour une attaque électrophile de l'entité cancérigène, dans la mesure évidemment où il peut y avoir libération de ces sites basiques. La drogue antitumorale doit donc permettre de libérer ces sites basiques ou de fixer sur eux, par une réaction de déplacement, des entités électrophiles non cancérigènes. On comprend donc la difficulté "chimique" de ce problème. A cette difficulté s'en ajoutent d'autres :

- la métabolisation qui fait qu'une drogue peut n'être active que sous une forme métabolisée. Ce serait le cas pour l'endoxan (cyclophosphamide) :



métabolisé en phosphoramidate du type :



- la méconnaissance des mécanismes *in vivo* qui sont d'une étude plus délicate que les mécanismes *in vitro*;
- les problèmes structuraux qui, dans le cas d'une attaque au niveau de l'ADN, imposent à la molécule basique de pouvoir "pénétrer" entre les deux hélices de l'ADN.

Ayant ainsi soulevé les difficultés inhérentes à la chimiothérapie des cancers, nous sommes mieux armés pour aborder l'examen des principales drogues anticancéreuses. Pour ce faire, nous suivons l'ordre "historique" du lent cheminement de la recherche chimique antitumorale, c'est-à-dire que nous parlerons d'abord des drogues organiques puis des drogues inorganiques.

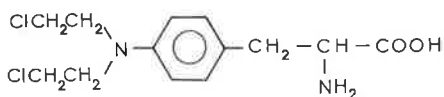
## 2. L'apport de la chimie organique

L'utilisation des drogues chimiques pour traiter les cancers a commencé sérieusement vers 1940. En 1974, on comptait une cinquantaine de drogues reconnues par le NCI et utilisées, une dizaine étant au stade clinique et une trentaine au stade préclinique (12). Pour en arriver là, on avait dû tester, de façon souvent empirique, quelque 200 000 produits, en grande majorité appartenant au domaine de la chimie organique.

Ici encore, on peut classer de manière arbitraire les principales drogues de la façon suivante (7).

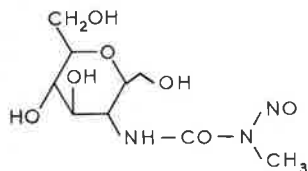
### a) Les agents alkylants

Il s'agit essentiellement des "moutardes azotées" de sinistre mémoire. Un exemple typique est la moutarde phénylalanine (melphalan, L-PAM ou sarcolysine) :

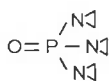


Melphalan

Il s'agit aussi de quelques drogues particulières, comme le cytoxan ou endoxan ou CTX (cyclophosphamide), la streptozotocine et le triéthylèneiminephosphoramidate (TEPA) :

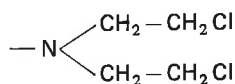


Streptozotocine

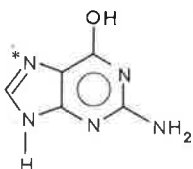


TEPA

On remarque dans plusieurs drogues l'existence du motif



qui semble là pour répondre à une double nécessité : possibilité d'intercalation entre les deux hélices de l'ADN et attaque nucléophile du chlore, principalement sur l'atome N (7) de la guanine (15) :

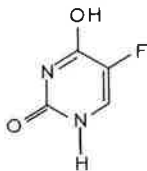


### b) Les antimétabolites\*

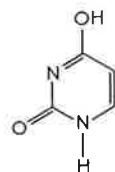
A chaque métabolite cancérogène correspondrait un antimétabolite.

\*On lira avec intérêt l'article de M. Privat de Garilhe (*L'actualité chimique*, octobre 1977, p. 20) consacré à l'adénine arabinoside.

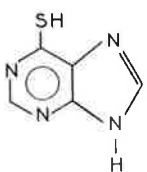
Ainsi, le fluoro-5 uracile (5-FU)



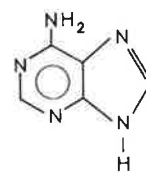
serait l'antimétabolite de l'uracile



la 6-mercaptopurine (6-MP) serait l'antimétabolite de l'adénine

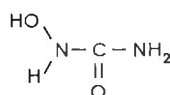


6-Mercaptopurine

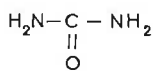


Adénine

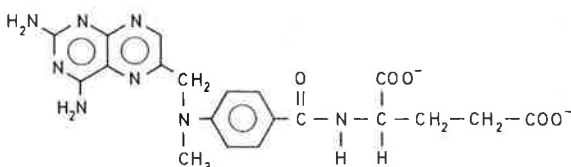
et l'hydroxyurée



l'antimétabolite de l'urée



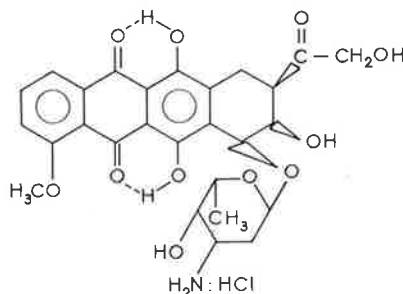
Une série majeure d'antimétabolites est constituée par les dérivés antifoliques dont le chef de file est le méthotrexate (MTX) :



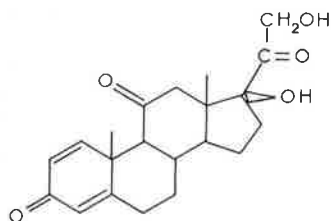
Méthotrexate

### c) Les antibiotiques

Ce sont parfois des drogues efficaces, tout comme certaines hormones. Nous donnons ci-dessous un exemple de chaque type.



Adriamycine

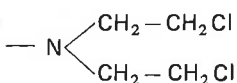


Prednisone

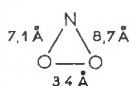
#### d) Les extraits de plantes

Il s'agit là de l'orientation actuelle en matière de chimiothérapie organique. Les travaux sur les alcaloïdes indoliques *vinca rosea* ou de *catharantus roseus* (vinblastine, vincristine, etc...) ont semblé prometteurs surtout dans le traitement de la maladie de Hodgkin. Signalons également que Roussel-Uclaf a mis au point une drogue appartenant à la famille des colchicines (16).

Pour importants qu'ils soient, les résultats obtenus par l'exploitation de la chimie organique peuvent paraître dérisoires en regard de l'immense quantité de substances traitées. Ceci paraît essentiellement dû au manque de corrélations évidentes entre les différentes drogues si l'on excepte l'observation dans la structure des composés de fragments moléculaires actifs comme :



et le triangle



Fort heureusement, la chimie inorganique doit permettre d'élargir l'éventail des drogues actuellement utilisées, ceci depuis l'importante découverte de Rosenberg.

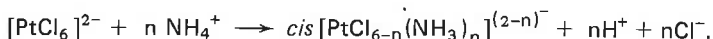
### 3. La découverte de Rosenberg : la métallothérapie

Parallèlement à la recherche de drogues organiques se sont développées des recherches, peu nombreuses il est vrai, sur des substances inorganiques.

C'est Furst (17) qui, le premier, postula qu'il existait une relation entre la chélation, les substances cancérigènes et les drogues anticancéreuses, mais c'est la découverte de Rosenberg (18) qui marqua l'essor de la métallothérapie. Il s'agit incontestablement de la plus grande découverte en matière de chimiothérapie. La preuve en est qu'elle est due au hasard ! On sait que ce genre de découverte est toujours dû à l'exploitation géniale, par un savant, d'une erreur.

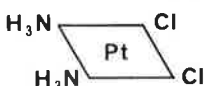
En 1965, Rosenberg décida d'étudier l'influence des champs électriques sur la vitesse de croissance des bactéries, c'est-à-dire en fait la vitesse de division cellulaire. Pour cela, il fit passer un courant entre deux électrodes de platine dites "inertes" plongeant dans un milieu nutritif (milieu C) composé de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{MgCl}_2$  et  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , et contenant des bactéries *Escherichia Coli*. Sur des photomicrographies prises avec la technique du contraste de phase, Rosenberg constata que les bactéries présentaient une élongation anormale mais que la croissance cellulaire était arrêtée. Rosenberg tenta de justifier expérimentalement cet effet bactériostatique par action de la température, du pH, d'un rayonnement UV et d'une variation de concentration des ions du milieu nutritif. Toutes ces tentatives échouèrent. Une longue série de contrôles montrèrent en outre que le courant lui-même n'était pas responsable de l'élongation des bactéries mais qu'il permettait à environ 10 ppm du platine des électrodes de se dissoudre électrolytiquement dans le milieu C (12). Rosenberg était victime de la "relativité" du vocabulaire chimique qui veut qu'une électrode "inerte" soit quelque peu réactive, tout comme une transition "interdite" en spectroscopie peut cependant être observée.

Rosenberg put ensuite identifier l'espèce formée durant l'électrolyse comme étant  $[\text{PtCl}_6]^{2-}$  présente sous forme de sel d'ammonium. En fait, Van Camp (19) montra que les solutions vieilles de deux à trois jours étaient plus efficaces pour la formation des élongations et que ceci était dû à la réaction :

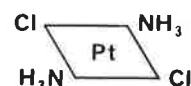


Plus tard, il montrera que l'espèce la plus efficace était *cis*  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$  formée au cours de l'électrolyse par réduction de *cis*  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ . La faculté que possèdent ces composés d'inhiber la division cellulaire suggéra qu'ils avaient des propriétés antitumorales, ce qui fut prouvé par des tests effectués sur le sarcome 180. Les composés de coordination inorganiques allaient constituer ainsi une nouvelle classe d'agents antitumoraux.

On remarquera que c'est la configuration *cis* du complexe  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$  qui est active et non la configuration *trans*.



*Cis*-dichlorodiammine Pt(II)

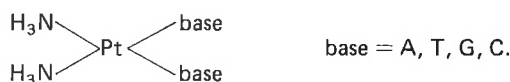


*Trans*-dichlorodiammine Pt(II)

Ainsi semblent réunies les deux conditions fondamentales d'activité des drogues : condition stérique d'intercalation entre les deux hélices de l'ADN grâce à une molécule plane dont les distances des ligands  $\text{Cl}^-$  et  $\text{NH}_3$  doivent avoir leur importance et condition de basicité avec la présence de deux types de ligands donneurs  $\text{Cl}^-$  et  $\text{NH}_3$  liés à un acide Pt(II), les trois entités ayant chacune un rôle primordial, étant entendu que si on remplace Pt(II) par Pd(II) ou  $\text{Cl}^-$  par  $\text{I}^-$ , l'activité antitumorale disparaît alors qu'elle persiste si, conservant Pt(II) et  $\text{NH}_3$ , on remplace  $\text{Cl}^-$  par  $\text{Br}^-$  ou si, conservant Pt(II) et  $\text{Cl}^-$ , on remplace  $\text{NH}_3$  par l'éthylènediamine  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$  (en).

On retrouve ici le problème acide-base dans toute sa généralité et, par conséquent, dans toute sa complexité. On possède malgré tout quelques renseignements qui permettent d'orienter les recherches actuelles et futures pour la découverte de nouveaux complexes actifs.

Ainsi, il semble désormais acquis que les complexes échangent rapidement un type de ligands. Dans le cas du *cis*  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ , il s'agirait des deux ligands  $\text{Cl}^-$  qui seraient remplacés (substitution nucléophile) par deux ligands azotés provenant des bases de l'ADN pour donner



Remarquons que ceci est en accord avec l'effet symbiotique de Jorgensen (20) qui stipule qu'une structure de complexe avec 4 ligands très durs comme les ligands azotés est plus stable qu'une structure avec 2 ligands très durs ( $\text{NH}_3$ ) et deux ligands moins durs ( $\text{Cl}^-$ ). Ainsi, il s'avère que le choix du métal est tout aussi important que celui des 2 types de ligands qui lui sont adjoints.

#### a) Choix de métal central (13)

1. Il doit pouvoir fixer des ligands. A priori, on a donc plus de possibilités avec les métaux possédant des orbitales d (métaux de transition et de post-transition) qu'avec des métaux à orbitales s ou p (métaux alcalins par exemple).

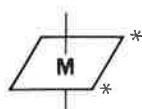
2. L'échange d'un type de ligands doit être rapide. Il faut donc des complexes dans lesquels les liaisons soient plus covalentes que ioniques, c'est-à-dire qui permettent d'envisager des substitutions nucléophiles. Ceci est réalisé en particulier avec les métaux de transition qui ont une configuration électronique bas-spin :

En définitive, les seuls métaux et leurs états d'oxydation correspondants qui satisfont aux conditions précédentes sont les suivants :

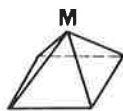
Configuration électronique	d <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	d <sup>3</sup>	d <sup>5</sup>	d <sup>6</sup>	d <sup>7</sup>	d <sup>8</sup>	d <sup>9</sup>	d <sup>10</sup>
1 <sup>re</sup> ligne			Cr(III)	Fe(III)	Fe(II) Co(III)	Co(II)	Ni(II)	Cu(II)	
2 <sup>e</sup> ligne	Nb(IV)	Mo(IV)	Mo(III)	Ru(III) Rh(IV)	Ru(II) Rh(III) Pd(IV)		Pd(II) Rh(I)		Cd(II)
3 <sup>e</sup> ligne	Ta(IV)	W(IV)	W(III) Re(VI)	Os(III) Ir(IV)	Os(II) Ir(III) Pt(IV)	Ir(II)	Pt(II) Au(II) Ir(I)		

**Remarques :**

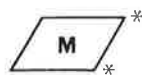
- Il est curieux de constater que tous ces métaux avec les degrés d'oxydation précités sont des acides mous de la théorie de Pearson.
- Les faibles degrés d'oxydation mis en jeu, notamment pour le platine, font qu'il est peu probable que la carcinogenèse chimique fasse intervenir des mécanismes oxydo-réducteurs. Cela justifie un peu plus l'hypothèse d'un mécanisme acide-base.
- Les seules géométries envisageables pour de tels complexes sont les suivantes :



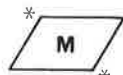
cis-octaèdre



pyramide pentagonale à base carrée



cis-plan carré

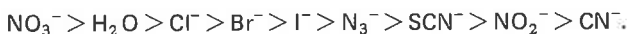


trans-plan carré

b) Choix des ligands (13)

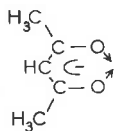
1. Ligands de déplacement.

Ce sont les deux Cl<sup>-</sup> du complexe *cis* [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Il s'agit de ligands très labiles (condition cinétique). Des études déjà effectuées, il résulte que pour la plupart des métaux précédemment évoqués, l'ordre de labilité est le suivant :

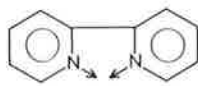


2. Ligands "transporteurs"

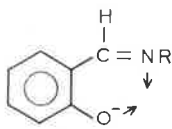
Ce sont les deux NH<sub>3</sub> qui restent fixés au métal dans le complexe *cis* [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Rappelons qu'ils doivent traverser les membranes biologiques entourant les cellules. Comme corollaire de la condition précédente, il faut que les ligands soient fortement attachés au métal. C'est pourquoi le choix de ligands bidentates capables d'occuper deux positions *cis* dans un complexe plan carré ou octaédrique est particulièrement souhaitable. En effet, avec des ligands monodentates, on risque la transformation du complexe *cis* en complexe *trans* généralement plus stable thermodynamiquement. Pour les raisons qui précèdent, il semble donc que les anions des amino-acides soient les meilleurs ligands possibles. Mais d'autres ligands bidentates peuvent être envisagés.



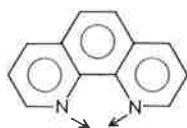
acac<sup>-</sup>



bipy

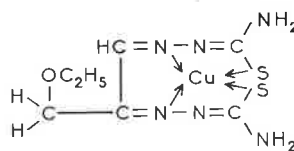


sal<sup>-</sup>



phen

Que l'on considère les ligands de déplacement ou les ligands transporteurs, il ne peut s'agir en fait que de composés azotés, oxygénés, soufrés, chlorés, bromés et, à un degré moindre, de composés carbonés, phosphorés, sélénisés ou iodés (9). Parmi les derniers résultats obtenus, signalons les complexes cuivre-thiosemicarbazides et cuivre-thiosemicarbazones du type



qui ont une activité antitumorale certaine (21)

Les complexes métalliques semblent donc agir de manière sélective avec les protéines en fonction du métal central et des types de ligands qui lui sont liés, mais aussi en respectant certaines contraintes stériques. C'est l'étude de la compréhension de cette action qu'il faut arriver à élucider, en utilisant toutes les techniques possibles et en faisant varier séparément ou simultanément la nature du métal et des ligands qui lui sont liés. A cet égard, la spectroscopie photoélectronique (22) pourrait rendre de grands services si elle permettait d'établir qu'il existe une relation entre le pouvoir antitumoral des drogues et leur premier potentiel d'ionisation.

**En conclusion**, on voit qu'il existe manifestement une relation étroite entre les cancers et la chimie. Ramener la carcinogenèse chimique à un phénomène acido-basique peut paraître une démarche arbitraire qui, en outre n'apporte pas de solution définitive au problème des cancers. Elle permet toutefois de comprendre certains résultats obtenus par la chimiothérapie et, par conséquent, de restreindre l'immense domaine de recherche des drogues anti-cancéreuses. En outre, on peut penser, comme le Professeur Jean Bernard : "... que d'ici trente à quarante ans (la chimiothérapie) remplacera complètement la chirurgie et les radiations, et que l'on cessera de soigner localement une maladie générale"... "Cette chimiothérapie devrait être grandement améliorée par la chrono pharmacologie, c'est-à-dire l'administration des médicaments à des dates et des heures précises qui correspondent à des moments du cycle cellulaire qui restent à découvrir" (23). D'une manière plus générale, il n'est pas interdit de penser qu'un usage plus rationnel des médicaments déjà connus puisse en améliorer grandement les performances (24).

Une chose est certaine : plus il y aura de chimistes qui consacreront une partie de leur temps à ce type de recherche, et plus on pourra espérer tuer le cancer.

Il faut bien reconnaître cependant que dans le domaine de la chimiothérapie cancéreuse on vient seulement de quitter "l'âge de pierre" et que la seule chimie, malgré son rôle indéniable, ne peut encore résoudre le problème cancer. Il est juste de dire qu'à côté d'elle d'autres moyens apportent des solutions, qui bien que partielles, n'en sont pas moins précieuses. Citons en particulier : le dépistage précoce, la chirurgie fine, la radiothérapie localisée, l'immunothérapie, la connaissance de l'homéostasie des tissus et des facteurs qui la contrôlent, et surtout les règles élémentaires d'hygiène et de discipline de vie. Parmi celles-ci la plus importante pour le chimiste devrait être la lutte contre les pollutions de tous ordres, qu'elles soient agricoles (désherbants, insecticides, pesticides, traitements

divers), industrielles (effluents gazeux ou liquides) ou "commerciales" (industrie alimentaire avec ses colorants, agents de sapidité et autres conservateurs mais aussi industrie pharmaceutique avec l'abus des cosmétiques et des médicaments).

Que cet article, qui n'a d'autre ambition que d'être une réflexion actualisée sur la recherche chimique en matière de cancers, puisse susciter une prise de conscience des chimistes serait déjà un résultat positif, donc encourageant !

## Bibliographie

- (1) G. Mathé, Dossier Cancer, 1977, Stock.
- (2) P. Rademacher et H.-G. Gilde, *J. chem. Ed.*, 1976, **53**, 757.
- (3) J.S. Wishnok, *J. chem. Ed.*, 1977, **54**, 440.
- (4) J.-F. Labarre et F. Crasnier, *Topics in current Chemistry*, 1971, **24**, 33.
- (5) R.G. Pearson, *J. chem. Ed.*, 1968, **45**, 581.
- (6) G. Levy, Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques, Toulouse, 1976.
- (7) L.N. Ferguson, *J. chem. Ed.*, 1975, **52**, 688 et *Chem. Soc. Rev.*, 1975, **4**, 289.
- (8) R.G. Pearson, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 3533.
- (9) D.R. Williams, *Chem. Rev.*, 1972, **72**, 203.
- (10) R.S. Drago, *Structure and Bonding*, 1973, **15**, 73.
- (11) M. Colvin, R.B. Brundet, M.-N.N. Kan, I. Jardine et C. Fenselau, *Cancer Res.*, 1976, **36**, 1121.
- (12) M.J. Cleare, *Coord. chem. Rev.*, 1974, **12**, 349.
- (13) A.J. Thomson et R.J.P. Williams, *Structure and Bonding*, 1972, **11**, 1.
- (14) J.D. Roberts et M.C. Caserio, *Chimie organique moderne*, 1968, Ediscience.
- (15) E.F. Gale, E. Cundliffe, P.E. Reynolds, M.H. Richmond et M.J. Waring, *The Molecular Basis of Antibiotic Action*, Wiley, 1972.
- (16) *Informations Chimie*, 1976, **168**, 100.
- (17) A. Furst, *The Chemistry of Chelation in Cancer*, C.C. Thomas (Ed.) Springfield, III, 1963.
- (18) B. Rosenberg, L. Van Camp et T. Krigas, *Nature*, 1965, **205**, 698.
- (19) B. Rosenberg, L. Van Camp, E.B. Grimley et A.J. Thomson, *J. biol. Chem.*, 1967, **242**, 1347.
- (20) C.K. Jørgensen, *Inorg. Chem.*, 1964, **3**, 1201.
- (21) C.K.S. Pillai, U.S. Nandi et W. Levinson, *Bioinorg. Chem.*, 1977, **7**, 151.
- (22) J.H.D. Eland, *Photoelectron Spectroscopy*, Butterworths, 1974.
- (23) in *Sciences et Avenir*, 1977, n° 369, 41.
- (24) G. Gregoriadis, *Nature*, 1977, **265**, 407.