L'histoire des gaz moutarde, de la substance toxique à la substance thérapeutique : exemple du cyclophosphamide

Ludovic Marotel

▶ **To cite this version:**

Ludovic Marotel. L'histoire des gaz moutarde, de la substance toxique à la substance thérapeutique : exemple du cyclophosphamide. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298133

HAL Id: hal-03298133
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298133

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2020

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue

Le 29 juin 2020, sur un sujet dédié à :

L'HISTOIRE DES GAZ MOUTARDE, DE LA SUBSTANCE TOXIQUE A LA SUBSTANCE THERAPEUTIQUE, EXEMPLE DU CYCLOPHOSPHAMIDE

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Ludovic MAROTEL

né(e) le 1er novembre 1993

Membres du Jury

Président :	Monsieur Jean-Louis MERLIN, Professeur des Universités en biologie cellulaire oncologique - praticien hospitalier, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine
Directeur :	Madame Pauline GILSON, Assistante Hospitalo-Universitaire en biologie cellulaire oncologique, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine
Co-directeur :	Monsieur Alexandre HARLE, Maître de Conférences Universitaire en biologie cellulaire oncologique - praticien hospitalier, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine
Jury :	Monsieur Jean VIGNERON, Pharmacien - praticien hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN
Raphaël DUVAL
Vice-Doyen
Julien PERRIN
Directrice des études
Marie SOCHA
Conseil de la Pédagogie
Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER
Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Présidente, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication	Aline BONTEMPS
Innovation pédagogique	Alexandrine LAMBERT
Référente ADE	Virginie PICHON
Référente dotation sur projet (DSP)	Marie-Paule SAUDER
Référent vie associative	Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine	Caroline PERRIN-SARRADO Julien GRAVOULET
Filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Filière Hôpital	Béatrice DEMORE Marie SOCHA
Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Pharma Plus ENSAIA	Xavier BELLANGER
Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Cellule de Formation Continue et Individuelle	Luc FERRARI
Commission d'agrément des maîtres de stage	François DUPUIS
ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Francine PAULUS
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Pierre LEROY
Philippe MAINCENT
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
François BONNEAUX
Gérald CATAU

Thérèse GIRARD
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie, Biologie cellulaire*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Loïc REPPEL	*82*	*Biothérapie*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER [H]	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT [H]	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND [H]	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN [H]	*86*	*Chimie thérapeutique*
Cédric BOURA [H]	*86*	*Physiologie*
Sandrine CAPIZZI	*87*	*Parasitologie*
Antoine CAROF	*85*	*Informatique*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Natacha DREUMONT [H]	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY [H]	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS [H]	*86*	*Pharmacologie*
Reine EL OMAR	*86*	*Physiologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER [H]	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD [H]	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT [H]	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN [H]	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER [H]	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Arnaud PALLOTTA	*85*	*Bioanalyse du médicament*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL [H]	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET [H]	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT [H]	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU [H]	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	*86*	*Pharmacie clinique*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

[H] *Maître de conférences titulaire HDR*

***** *<u>Disciplines du Conseil National des Universités</u> :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

En présence des Maitres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Tout d'abord à Madame Pauline Gilson et Monsieur Alexandre Harlé, en premier lieu pour avoir accepté respectivement de diriger et co-diriger ma thèse, mais aussi et surtout pour votre disponibilité, les précieux conseils et encouragements que vous m'avez procuré tout au long de ce travail. Ceux-ci m'ont été indispensables et je vous en suis considérablement reconnaissant.

Au Professeur Jean Louis Merlin, qui me fait l'honneur de présider ma thèse, et au Docteur Jean Vigneron pour avoir accepté d'en être un des jury, mes remerciements les plus respectueux.

A ma maman, Christelle, et à mon papa, Jean-Christophe, pour avoir su m'épauler aussi bien moralement que financièrement tout au long de mes études et pour m'avoir inculqué les valeurs qui sont les miennes. Je ne pourrai jamais assez vous remercier.

A ma cousine Anaïs, et à Julie, sans qui j'aurais dépéri dans mes Vosges natales, mais aussi à Bryan, Cécile, Colcol, Crous, Edwina, Ivy, Morgan, Nicolas, Olivier et Sophie.

A mes grands-parents, Nenette, Guiguitte, Jean et Jean-Marie, mes oncles et tantes, Brigitte, Didier, Claude, Jean-Marie, Marie-Claire, Natalie et Sylvie pour avoir été là quand j'en avais besoin.

A mes amis de Nancy et surtout à Justine, qui a su me supporter du tout début et jusqu'à la fin de mon cursus en pharmacie, mais aussi à Bastien, Dorian, Glomet, JB, Jean Michel, Puco et PXI avec lesquels j'ai vécu les soirées les plus intelligentes qu'il m'ait été donné de vivre. A mon cousin Morgan avec qui la collocation fut une expérience complète et enrichissante.

A Dory, pour ta joie de vivre et pour les moments déjantés qui m'ont été salvateurs, mais aussi à Antoine, Cyril, Laura, Margaux, Marie, PL, Roch, Typhaine, Zoé et les autres, qui m'ont bien accompagné pendant ces quelques années à Nancy.

Merci enfin à Josie et à mes belles sœurs Julianne et Justine, pour le soutien que vous m'avez apporté.

TABLE DES MATIERES

I. NAISSANCE DES GAZ MOUTARDE, UTILISATION DANS LES CONFLITS INTERNATIONAUX ET DEVELOPPEMENT DES MOYENS DE DEFENSE 9

A. DECOUVERTE DES GAZ MOUTARDE 9

1. Première synthèse 9

2. Synthèses secondaires et premières analyses des propriétés 9

B. DEVELOPPEMENT DES GAZ TOXIQUES ET UTILISATION DE L'YPERITE DANS LES CONFLITS EN TANT QU'ARME CHIMIQUE 11

1. Développement des attaques au gaz pendant la première guerre mondiale 11

a. Contexte et premiers gaz employés 11

b. Première attaque à grande échelle et développement des gaz 11

c. Apparition du gaz moutarde 12

d. Evolution et dégâts engendrés 12

2. Utilisation de l'ypérite dans les autres conflits 13

a. Contexte 13

b. Pendant la guerre du Rif entre l'Espagne et le Maroc (1921-1926) 13

c. Par l'Italie, pendant la guerre en Ethiopie (1935-1936) 13

d. Par le Japon, pendant la guerre en Chine (1937-1945) 14

e. Pendant la seconde guerre mondiale (1939-1945) 14

f. Par l'armée Egyptienne pendant une guerre au Yémen (1963-1967) 14

g. Par l'Irak pendant la guerre contre l'Iran (1980-1988) 15

h. Contexte récent 15

C. MOYENS DE DEFENSE ET PRISE EN CHARGE DES SOLDATS INTOXIQUES 16

1. Les premières protections 16

2. Le développement des masques 18

3. Mesures et moyens de défense face à une attaque au gaz moutarde 22

II. RECHERCHES EN VUE DE L'UTILISATION EN MEDECINE DES GAZ MOUTARDE ET PREMIERS DERIVES UTILISES 27

A. VERS UN USAGE THERAPEUTIQUE DES MOUTARDES 27

1. Après-guerre et incident de Bari 27

2. Etudes à visée thérapeutique portant sur des dérivés de gaz moutarde 29

a. Premières études 29

b. Intensification des recherches 30

c. Sélection des moutardes azotées et premiers essais sur des humains par voie injectable 31
3. Développement des études sur les thérapies par voie injectable à base de moutarde azotée 33
a. Ensemble des études regroupant les premiers patients traités 33
b. Etude portant sur les cancers hématologiques 35
c. Etude portant sur les cancers bronchiques 36
B. DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS A BASE DE MOUTARDE AZOTEE 37
1. La chlorméthine 37
2. Le melphalan 38
3. Le chlorambucil 40
III. LE CYCLOPHOSPHAMIDE (CPM) 43
A. DECOUVERTE DU CYCLOPHOSPHAMIDE 43
B. BIOACTIVATION ET VOIES METABOLIQUES 43
C. MECANISMES D'ACTIONS BIOLOGIQUES 45
D. FORME GALENIQUE ET INDICATIONS 46
E. PHARMACOCINETIQUE, MECANISMES D'ACTIONS TOXIQUES, EFFETS INDESIRABLES ET TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES ET SYMPTOMATIQUES. 47
1. Dommages sur les cellules en réplication. 47
2. Dommages sur les voies urinaires 48
3. Reprotoxicité 51
4. Toxicité cardiaque 52
5. Toxicité pulmonaire 52
6. Toxicité hépatique 54
7. Nausées et vomissements 55
8. Toxicité à long terme 57
F. PRINCIPAUX SCHEMAS THERAPEUTIQUES IMPLIQUANT LE CPM 58
1. Dans le traitement des cancers du sein 58
2. Dans le traitement des cancers pulmonaires 59
3. Dans le traitement des cancers du sang 60
4. Dans les conditionnements de greffe pour lymphomes et myélomes 63
5. Intérêt dans la prise en charge de l'empoisonnement au paraquat. 64
G. PRINCIPALES INTERACTIONS ET ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE 66
1. Avec les inhibiteurs et inducteurs des CYP 3A4 66
2. Avec des immunomodulateurs 66
3. Avec des médicaments présentant les mêmes toxicités 66

4. Autres cas particuliers..... 67

BIBLIOGRAPHIE..... 69

ANNEXES 81

Annexe 1. Arbre décisionnel pour le traitement des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire de stades T2 et T3, et T4a, T4b, et T4c..... 81

Annexe 2. Arbre décisionnel pour le traitement de première ligne des cancers bronchiques à petites cellules de stades IV et I à III non irradiables..... 82

Annexe 3. Arbre décisionnel pour le traitement des lymphomes non-hodgkiniens 83

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ADN	Acide Désoxyribo Nucléique
ADP-ribose	Adénosine Diphosphate ribose
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AP-1	Activator Protein-1
ARS	Appareil Respiratoire Spécial
ATP	Adénosine Triphosphate
BOOP	Bronchiolite Oblitérante avec Organisation Pneumonique
CPM	Cyclophosphamide
DAD	Dommages Alvéolaires Diffus
DRO	Dérivés Réactifs de l'Oxygène
HAS	Haute Autorité de Santé
IL-1	Interleukine-1
I-κB	Inhibiteur-Kappa B
Mesna	2-mercarptoethane sulfonate
NAD+	Nicotinamide-Adenine Dinucleotide
NF-κB	Nuclear Factor-Kappa B
NO	Monoxyde d'azote
NOS	Nitric Oxyde Synthase
NVIC	Nausées et Vomissements Induits par la Chimiothérapie
O_2^-	Ion superoxyde
OIAC	Organisation pour l'Interdiction des Armes Chimiques
$ONOO^-$	Peroxynitrite
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PARP	Poly(Adenosine diphosphate-Ribose) Polymerase
SOD	Superoxyde Dismutase
t-PA	Tissue-Plasminogene Activator
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α
vWF	Von Willebrand Factor

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Structure chimique du sulfure d'éthylène dichloré 9
Figure 2. Mannequin équipé d'un bâillon et de lunettes de protection 16
Figure 3. Artilleur équipé d'une cagoule de protection..... 17
Figure 4. Mannequin équipé d'une compresse et de sa sacoche de transport 18
Figure 5. Soldat équipé d'un masque STG 19
Figure 6. Lunettes de protection, modèle d'août 1915 20
Figure 7. Masque M2 de première génération 21
Figure 8. Une des dernières versions du masque M2 21
Figure 9. Vue en coupe de l'ARS..... 22
Figure 10. Deux hommes équipés de bourgeons huilés de Lebeau, avec gants de la même matière et bottes adaptées 23
Figure 11. Patient souffrant d'un épithéliome 30
Figure 12. Structure chimique de la mechloréthamine 38
Figure 13. Stucture chimique du melphalan 39
Figure 14. Structure chimique du chlorambucil 40
Figure 15. Structure chimique du cyclophosphamide 43
Figure 16. Bioactivation et voies métaboliques du cyclophosphamide..... 44
Figure 17. Formation de l'ion aziridinium avec le doublet d'électrons libres sur l'azote 44
Figure 18. Alkylation d'une moutarde azotée sur l'ADN 45
Figure 19. Possibilités de réaction après alkylation d'une seule guanine par l'ion aziridinium 46
Figure 20. Toxicité vésicale de l'acroléine..... 50
Figure 21. Radiographie du thorax montrant des DAD induits par un traitement à base de CPM chez une femme de 74 ans atteinte d'un cancer du sein 53
Figure 22. Radiographie du thorax montrant une BOOP induite par un traitement à base de CPM chez une femme de 72 ans 54
Figure 23. Schéma représentant succinctement l'arc reflexe émétique 56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Adaptation des doses de cyclophosphamide à administrer en fonction du taux de leucocytes et de thrombocytes dans le sang 48
Tableau 2. Schémas posologiques des protocoles FAC, FEC 50, FEC 75 et FEC 100 ... 58
Tableau 3. Schéma posologique du protocole TAC 59
Tableau 4. Schéma posologique du protocole PCDE 60
Tableau 5. Schémas posologiques des protocoles CAV et CEV 60
Tableau 6. Schémas posologiques des protocoles R-CHOP et CHOP 61
Tableau 7. Schémas posologiques des protocoles ACP et ACP + étoposide 61
Tableau 8. Schéma posologique du protocole ACVBP 62
Tableau 9. Schéma posologique du protocole BEACOPP 63
Tableau 10. Schémas posologiques des protocoles CBV et CBV + mitoxantrone 64

Introduction

Le cyclophosphamide est un agent qui est utilisé dans le traitement de nombreuses pathologies cancéreuses et dans d'autres affections pour lesquelles la mise en place d'une immunodépression est requise. La structure chimique de la molécule, qui a été synthétisée dans les années 1950, est dérivée de celles des gaz moutarde utilisés en tant que munition de combat pendant la première guerre mondiale et dans certains autres conflits ultérieurement. L'ypérite (un autre nom donné au gaz moutarde qui se rapporte au lieu de sa première utilisation), lorsqu'elle est utilisée comme arme chimique, peut être à l'origine de sérieuses intoxications provoquant une atteinte respiratoire, gastrique et cutanée selon les zones en contact avec la substance. Les dommages causés aux différents organes touchés peuvent aller jusqu'à entrainer la mort du sujet concerné.

Pourtant, lors de son apparition au début du XIX^{ème} siècle, le premier dérivé de gaz moutarde, découvert par hasard, n'attire pas l'attention d'un grand nombre de chimistes. Ses propriétés toxiques ne commencent à les intéresser qu'un peu moins d'un siècle plus tard, quand le besoin des nations en guerre de renouveler l'armement chimique se fait ressentir. Régulièrement utilisé depuis la première guerre mondiale au sein de conflits et dans plusieurs régions du monde, les propriétés intéressantes en médecine des dérivés de gaz moutarde ne seront pour la première fois mises en application que durant la seconde guerre mondiale.

Par la suite, différentes molécules possédant le pharmacophore d'une moutarde vont être testées pour pouvoir être évaluées, puis sélectionnées en fonction de leur potentiel, en prenant en compte leur efficacité et la tolérance des patients. Le cyclophosphamide est alors pensé et développé, et est depuis largement utilisé dans le traitement des pathologies dans lequel il est indiqué, mais aussi dans une situation particulière, l'empoisonnement au paraquat. Nous verrons alors dans quelle mesure le gaz moutarde a intéressé les chimistes cherchant des nouveaux agents toxiques, mais aussi comment la substance a pu éveiller un intérêt thérapeutique dans la communauté scientifique, et a pu être transformée en une série de molécules, dont certaines sont encore utilisées actuellement. Enfin, les propriétés et les utilisations du cyclophosphamide seront détaillées en particulier.

I. Naissance des gaz moutarde, utilisation dans les conflits internationaux et développement des moyens de défense

A. Découverte des gaz moutarde

1. Première synthèse

La première occurrence de ce que l'on appelle maintenant gaz moutarde dans l'histoire de la science date de 1822. C'est un chimiste belge, César Mansuète Despretz, qui découvre par hasard la première forme de cette famille de composés, le sulfure d'éthylène dichloré *(Figure 1)* [1] [2] [3] [4] [5]

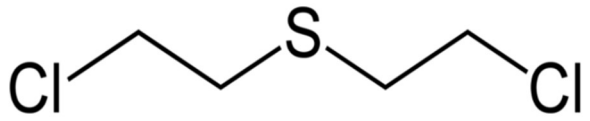


Figure 1. Structure chimique du sulfure d'éthylène dichloré. [1] [3]

Il arrive à créer cette molécule en faisant barboter du dichlorure de soufre et de l'éthylène. Cette réaction à pour équation chimique :

$$SCl_2 + 2\ CH_2CH_2 \rightarrow S(ClCH_2CH_2)_2.$$

En 1854, un chimiste français, Alfred Riche, arrivera lui aussi à créer ce composé par une réaction similaire. Mais ces deux scientifiques ne décrivent pas les caractéristiques du produit qu'ils viennent de créer et ne font notamment pas mention de ses propriétés irritantes. [1] [2] [6] [7]

2. Synthèses secondaires et premières analyses des propriétés

Plus tard, Herbert Levinstein, un chimiste et fabriquant de colorants britannique, arrivera à optimiser les conditions de synthèse en remplaçant le chlorure de soufre - SCl_2 - par du dichlorure de disoufre - S_2Cl_2 -. [1] Il passe par une réaction en deux étapes d'additions électrophiles. On a donc un intermédiaire chlorure de 2-choloroéthylesulfényle avant d'arriver au sulfure d'éthylène dichloré :

$$S_2Cl_2 + CH_2CH_2 \rightarrow ClCH_2CH_2SCl + S$$

$$(S +)\ ClCH_2CH_2SCl + CH_2CH_2 \rightarrow (ClCH_2CH_2)_2\ S\ (+ S)$$

Cette réaction produit un atome de soufre excédentaire qui va créer 20% à 30% d'impuretés, essentiellement des polysulfures de formule $(ClCH_2CH_2)_2\ S_x$. [8]

Ce n'est qu'en 1860 que Frederick Guthrie, un scientifique britannique, utilise cette méthode de Levinstein pour pouvoir étudier le sulfure d'éthylène dichloré. Il

détaille ainsi certains des effets de cette substance sur le corps humain. Le composé obtenu est une forme impure de moutarde au soufre, c'est pourquoi il le décrit comme un liquide huileux jaunâtre avec une forte odeur d'ail ou de moutarde. C'est d'ailleurs par rapport à cette odeur que l'expression « gaz moutarde » va être utilisée. [4] [7] C'est un composé restant sous sa forme liquide dans un environnement froid et humide mais qui s'évapore plus facilement quand le taux d'humidité baisse et que la température s'élève. Guthrie est aussi le premier à mentionner les propriétés irritantes pour la peau de la substance. [9]

La même année c'est Albert Friedrich Emil Niemann, un chimiste allemand, qui décrit avec plus de détails la formation des lésions. Il précise que le moindre contact avec la substance, quelle qu'en soit la quantité, et quel que soit l'endroit du corps touché, provoque après quelques heures, une rougeur sans douleur dans un premier temps, puis une cloque qui s'étend, qui guérit très lentement et difficilement en laissant derrière elle une cicatrice significative. [6]

En 1886, Victor Meyer, un chimiste allemand, parvient à synthétiser une forme beaucoup plus pure de sulfure d'éthylène dichloré par une réaction en deux étapes, tout d'abord la production de thiodiglycol en faisant réagir du 2-chloroéthanol avec du sulfure de potassium, puis en faisant réagir le thiodiglycol avec du trichlorure de phosphore. Les équations chimiques sont les suivantes :

$$2\ ClCH_2CH_2OH + K_2S \rightarrow S(CH_2CH_2OH)_2 + 2\ KCl$$

$$3\ S(CH_2CH_2OH)_2 + 2\ PCl_3 \rightarrow 3\ S(CH_2CH_2Cl)_2 + 2\ P(OH)_3$$

Le 2-chloroéthanol était obtenu en faisant réagir de l'éthylène - $CH_2{=}CH_2$ - (obtenu à partir d'éthanol), du dioxyde de carbone - CO_2 - et de l'hypochlorite de calcium - $Ca(ClO)_2$ -. [1] [5] [7]

Le composé final obtenu étant beaucoup plus pur, il était aussi beaucoup plus puissant, surtout au niveau de ses effets irritants. Il tombera néanmoins dans l'oubli même si la commission dite « des matières puantes » le classera parmi les substances chimiques d'intérêt potentiel en 1905. [10] [11]

Et c'est enfin en 1913 que Hans Thacher Clarke, un chimiste britannique élève de Meyer, qui travaillait à Berlin avec Hermann Emil Fischer, un chimiste allemand, remplace le trichlorure de phosphore par de l'acide chlorhydrique concentré : [1]

$$S(CH_2CH_2OH)_2 + 2\ HCl \rightarrow S(CH_2CH_2Cl)_2 + 2\ H_2O$$

Il fut hospitalisé pendant deux mois pour des graves brûlures notamment aux membres après qu'une flasque contenant le mélange ne se soit brisée. [7] [11] Fischer va signaler cet accident au German Chemical Society, ce qui va attirer l'attention de certains individus clés de l'armée allemande et la production des armes chimiques va se lancer à grande échelle à partir de la première guerre mondiale.

B. Développement des gaz toxiques et utilisation de l'ypérite dans les conflits en tant qu'arme chimique

1. Développement des attaques au gaz pendant la première guerre mondiale

a. Contexte et premiers gaz employés

La première attaque au gaz moutarde date de la première guerre mondiale, d'autres gaz avaient déjà été employés avant celui-ci et ceci malgré les accords de la convention de La Haye de 1899 interdisant « l'emploi des projectiles ayant pour but unique de répandre des gaz asphyxiants ou délétères ». Cette convention est renouvelée en 1907 pour préciser à nouveau ses termes. Elle indique notamment que le texte de 1899 reste en vigueur pour les puissances qui l'ont signé et qui ne ratifieraient pas cette convention. [10]

Dès l'automne 1914, les allemands pensent à un obus de gaz lacrymogène appelé le T-stoff, contenant du bromure de xylyle ou du bromure de benzyle, plus volatile. Les deux camps ont aussi à leur disposition des munitions lacrymogènes, à base de bromacétate d'éthyle, qui gênent fortement la respiration et peuvent même être mortelles quand un sujet est exposé à de fortes concentrations. [10]

b. Première attaque à grande échelle et développement des gaz

Mais c'est à partir du 22 avril 1915, première fois où les allemands attaquent avec une telle envergure les troupes françaises et britanniques à côté d'Ypres, qu'auront lieu de nombreux échanges de munitions chimiques entre les Alliés et l'Axe faisant des morts des deux côtés. La première journée d'attaque, est préparée par les allemands. Pendant deux mois, les troupes enterrent de nuit près de 6000 cylindres de petits et grands modèles contenant approximativement 150 tonnes de chlore sur une longueur de 7 kilomètres de tranchée. Chaque cylindre est relié à un tube souple dirigé sur le devant de la tranchée et peut ainsi libérer le gaz suffocant pour former des vagues gazeuses qui suivent le vent. Le jour de l'attaque, les troupes alliées ne sont pas préparées pour faire face à cet immense nuage vert jaunâtre. En conséquence, cette opération fut à minima 2 500 morts, plus de 4 200 disparus dont environ 1 800 prisonniers et un grand nombre de blessés. Il y eut d'autres attaques les semaines suivantes mais celle-ci étaient de moins grande envergure. [10] [12] [13] [14]

Mais la toxicité de ce gaz n'était pas encore jugée assez forte, c'est pourquoi les allemands innovent avec le K-stoff ou palite, du chloroformiate de méthyle chloré qui est deux fois plus toxique que le gaz du T-stoff. Il fut utilisé en juin 1915 à Neuville-Saint-Vaast. Les français vont alors s'inspirer de la munition allemande, tout en l'améliorant au niveau de l'obus, qui permettait des contenir plus de gaz, mais aussi avec un nouveau gaz lui aussi emprunté aux allemands, le phosgène ou dichlorure de méthanoyle, dérivé du K-stoff et plus puissant. Ainsi, pendant la bataille de Verdun, de février à juillet 1916, on estime à 37 millions le nombre d'obus tirés par les français et les allemands, toutefois, seulement 1% de ces munitions contenait du gaz toxique. [10] [15] [16]

c. Apparition du gaz moutarde

Cependant, si la toxicité des gaz augmentait, les protections utilisées contre ceux-ci se perfectionnaient aussi. Il faut alors trouver un gaz avec un mécanisme d'action différent, par exemple qui ne passe plus forcément par les voies aériennes mais qui soit aussi toxique par voie cutanée. C'est pourquoi les allemands Steinkopf, professeur au Kaiser Wilhelm Institute et Lommel, docteur chez Bayer, travaillent sur le sulfure d'éthyle dichloré depuis 1916. Ce gaz fut aussi appelé LOST en rapport avec les deux premières lettres du nom des deux scientifiques. [11] [17]

La première attaque au gaz LOST s'est déroulée dans la nuit du 12 au 13 juillet 1917 entre Sint-Jan et Potijze près d'Yprès dans l'ouest de la Belgique. C'est d'ailleurs du nom de cette ville que cette substance est aussi appelée ypérite. Le bombardement de 50 000 obus contenant du gaz LOST toucha les troupes des 15ème et 55ème divisions britanniques. Les soldats ne réalisèrent pas tout de suite qu'ils étaient victimes d'une attaque chimique. Dans le vacarme de la bataille, certains obus détonent différemment par rapport aux explosifs mais il n'y a pas l'émanation de fumée accompagnant généralement les gaz suffocants. Ils ne remarquent que très légèrement l'odeur de moutarde et d'ail, qui n'était pas assez prononcée pour les préoccuper, c'est pourquoi après le bombardement ils sont retournés se coucher. Ce n'est qu'au matin que les douleurs horribles, les vomissements, et les lésions commencent à apparaitre. On compte près de 14 000 victimes dont environ 500 morts. [11] [18]

d. Evolution et dégâts engendrés

En novembre 1917, les allemands modifient les obus, ils changent le solvant utilisé, substituant le tétrachlorure de carbone par du chlorobenzène. Ce changement permet une vaporisation plus fine de l'ypérite, et donc entraine une plus grande difficulté pour s'en protéger, ainsi qu'une potentielle attaque pulmonaire plus profonde. Ils augmentent aussi la charge explosive de l'obus le rendant plus discret (il se confond mieux avec les charges explosives classiques). Ces deux changements augmentent l'efficacité de la munition la rendant moins discernable et plus dangereuse. [11] [18]

Les attaques à base d'ypérite font bondir le nombre de décès dus aux armes chimiques à partir de son utilisation en 1917. Les statistiques varient selon les sources, cependant les « données sur l'évaluation de l'efficacité de l'arme chimique » du service des poudres en 1951, qui semblent un peu surestimées par rapport aux autres auteurs, considèrent 1 297 000 « pertes » causées par une arme chimique dont 400 000 à cause de l'ypérite, soit un peu moins d'un tiers. Elles prennent en compte 12 000 tonnes d'ypérite utilisées et en font le gaz le plus « efficace » pour un ratio d'une perte pour 30 kilogrammes de gaz utilisé, contre une perte pour 115 kilogrammes pour les suffocants et une perte pour 325 kilogrammes pour les sternutatoires (irritant des muqueuses). Mais si les attaques au gaz sont meurtrières, elles laissent aussi beaucoup de blessés aussi bien au niveau physique que psychologique. [19]

Entre juillet 1917 et novembre 1918, l'Allemagne a produit plus de 6 000 000 d'obus « croix jaune » de gaz moutarde soit 7 000 à 10 000 tonnes d'ypérite. La réponse des alliés intervient dès octobre 1917 quand deux français, André Job et Gabriel Bertrand s'inspirant des travaux de Niemann de 1860, trouvent un nouveau moyen de

fabriquer la substance. Ils proposent un barbotage (action d'enlever un liquide d'une solution en faisant passer de l'air sec à travers celle-ci) d'éthylène sous pression dans du chlorure de soufre. Ce procédé permet la confection plus rapide de l'ypérite et à un moindre coût. [17] [20] [21] [22]

En France, la plus grande partie de l'ypérite fut fabriquée par la Société chimique des Usines du Rhône, mais on peut aussi citer d'autres sites de production, comme la poudrerie d'Angoulême ou la Société du Chlore liquide de Pont-de-Claix notamment. Le remplissage et la manipulation des obus provoque beaucoup d'accidents, plus d'une centaine par mois dans chaque usine en moyenne, que ce soit du côté des anglais ou des français. Les alliés ont ainsi pu fournir ce toxique à leur artillerie qui, selon plusieurs sources, fut décisif dans la seconde bataille de la Marne du 15 au 20 juillet 1918. La France a ainsi produit un peu moins de 2 000 tonnes d'ypérite pour plus de 2 000 000 d'obus. Adolf Hitler lui-même en aurait été victime dans les Flandres en octobre 1918, touché aux yeux et aveuglé temporairement, il lui aurait fallu un mois d'hospitalisation. [12] [14] [23]

2. Utilisation de l'ypérite dans les autres conflits

a. Contexte

Après la première guerre mondiale, les gaz de combat ne tombent pas dans l'oubli et on les emploiera à de multiples reprises et ceci malgré le Protocole de Genève signé le 17 juin 1925 par une quarantaine de pays. Celui-ci interdit pourtant l'emploi « des gaz asphyxiants, toxiques ou similaires, ainsi que tous les liquides, matières ou procédés analogues », mais il ne prévoit pas de sanction en cas de non-respect de ses termes. Beaucoup des pays signataires se sont aussi réservés le droit à une réponse en cas de non-respect de ces accords par un pays ennemi. Ce « droit de réponse » sous-entend qu'un certain stock de munition chimique doit rester à disposition en cas de besoin. [24] [25]

b. Pendant la guerre du Rif entre l'Espagne et le Maroc (1921-1926)

L'ypérite a été utilisée au cours de la guerre du Rif entre l'Espagne et le Maroc. Cette guerre coloniale se déroula entre 1921 et 1926, les espagnols, qui souhaitent étendre leur influence vers le sud subissent une défaite sévère lors de la bataille d'Anoual en juillet 1921. En août, le roi d'Espagne Alphonso XII humilié par cette défaite face à des « tribus d'indigènes », demande à l'Allemagne de lui fournir du gaz moutarde. Celui-ci, interdit par le traité de Versailles de 1919, est quand même fourni en 1923. Selon certains articles de presse locale, le bombardement d'artillerie commence l'été de cette année. Les bombardements par l'aviation commencent l'été de l'année suivante. C'est la première fois qu'une nation utilise du gaz moutarde directement et sciemment sur des populations civiles. [26] [27] [28]

c. Par l'Italie, pendant la guerre en Ethiopie (1935-1936)

L'Italie s'en sert aussi lors de leur seconde guerre contre l'Ethiopie ; elle débute le 3 octobre 1935. Les italiens occupent rapidement le nord de l'Ethiopie, mais

Mussolini ordonne au Maréchal De Bono d'utiliser les gaz de combat pour accélérer la progression vers le sud. Celui-ci refuse et sera par conséquent remplacé par le Maréchal Pietro Badoglio en novembre. Dans un premier temps, plus de 30 tonnes de gaz seront envoyées en Ethiopie, et les attaques commencent en décembre 1935. On dénombre une centaine d'attaque au gaz moutarde et au phosgène entre cette date et mars 1936, commandées par Graziani le gouverneur de la Somalie. La guerre s'arrête le 5 mai 1936 quand l'armée italienne arrive à prendre Addis Abeba, le conflit aura engendré plus de 250 000 morts en seulement 7 mois. [29] [30] [31] [32] [33]

d. Par le Japon, pendant la guerre en Chine (1937-1945)

La seconde guerre qui oppose la Chine et le Japon est une autre occurrence de ce gaz dans l'histoire. Celle-ci débute suite à l'incident du pont Lugou ou pont Marco Polo le 7 juillet 1937. Les japonais avaient déjà commencé leur production d'armes chimiques à partir de 1929, mais elle s'intensifie en 1933. Les premiers gaz utilisés par les japonais sont des lacrymogènes, mais le Japon étant un gros producteur d'arsines et de gaz moutarde à cette époque, ceux-ci font leur apparition dans les combats. Par exemple, du 8 au 12 août 1941, on compte plus de 1 000 obus de gaz vésicant lancés par les japonais. En février 1942, plusieurs tonnes de gaz moutarde sont libérées dans la région de Shanxi. On compte au total plus de 1 000 attaques chimiques pendant les 8 années de guerre contre la Chine. [34] [35] [36] [37]

e. Pendant la seconde guerre mondiale (1939-1945)

Entre 1935 et 1940 la France continue de produire des armes chimiques à base d'ypérite, pour arriver à un stock de 1 700 tonnes reparties en munitions, grenades et obus. Il n'y a pourtant pas eu d'attaque au gaz moutarde pendant la seconde guerre mondiale en Europe, Hitler refuse de l'utiliser au combat, probablement à cause de sa mésaventure en Flandres. Il y a cependant eu des expériences dans les camps de concentration, par exemple celles d'August Hirt, anatomiste dans le camp KL-Natzweiler, qui a étudié l'effet de l'ypérite quand celle-ci est appliquée directement en contact avec la peau. Les Etats-Unis ont eux aussi fait des essais, sur environ 2 500 de leurs soldats, pour la majorité caucasiens, mais aussi sur certains soldats noirs et portoricains, pour voir notamment si la couleur de peau pouvait avoir un impact sur la résistance aux attaques chimiques. Les essais portèrent aussi sur leurs soldats d'origine asiatique, en vue d'une potentielle attaque sur le Japon. [21] [38] [39] [40] [41] [42]

f. Par l'armée Egyptienne pendant une guerre au Yémen (1963-1967)

Après la seconde guerre mondiale, on peut rapporter les attaques de gaz moutarde provenant de l'armée égyptienne pendant la guerre qui l'opposa à la république arabe du Yémen de 1963 à 1967. La première attaque se déroula en janvier 1965 et combinait un gaz lacrymogène et l'ypérite, les suivantes à partir de mars comportaient du phosgène et du gaz moutarde. Les vésicants utilisés étaient à la fois des moutardes soufrées et azotées. [43] [44] [45] [46]

g. Par l'Irak pendant la guerre contre l'Iran (1980-1988)

Saddam Hussein en a aussi ordonné l'utilisation pendant la guerre qui opposa l'Irak à l'Iran de 1980 à 1988. Un rapport de la CIA de novembre 1983 déclassifié en novembre 2007 affirme que déjà à cette date, les iraquiens se servent d'agents lacrymogènes et que « depuis peu » ils produisent et utilisent un « agent moutarde ». Les iraquiens en feront usage sur les soldats iraniens et sur les troupes kurdes, alliées de ces derniers. Outre les gaz lacrymogènes et l'ypérite, les attaques sont aussi composées de neurotoxiques comme les gaz tabun et sarin. La dernière attaque chimique, du 16 au 19 mars 1988, est connue sous le nom de « massacre de Halabja ». Elle fait environ 5 000 morts, 10 000 blessés et entraine un cessez-le-feu en juillet 1988. [47] [48] [49] [50] [51]

h. Contexte récent

C'est cette attaque de 1988 et d'autres facteurs comme l'amélioration des relations entre les deux superpuissances (les Etats-Unis et l'URSS) dans la fin des années 1980, avec leur accord pour détruire la plupart de leur stock d'arme chimique en 1990, mais aussi la peur que la guerre du Golfe tourne en guerre chimique, qui amena l'Organisation pour l'Interdiction des Armes Chimiques (OIAC) à écrire la Convention sur l'Interdiction des Armes Chimiques en 1992. Le texte, proposé aux états à Paris le 13 janvier 1993, est signé par plus de 130 pays dans les 3 jours suivants cette date. L'engouement pour la signature de cette convention est aussi dû au fait qu'elle propose enfin des mesures de vérification des termes sur lesquels chaque pays s'engage, mais aussi des sanctions possibles en cas de non-respect de ceux-ci. Les vérifications peuvent se dérouler à tout moment, et cela même si l'état contrôlé n'est pas suspecté de produire ou d'utiliser des armes chimiques. La convention rentrera en vigueur le 29 avril 1997, après plus de 15 réunions pour construire les fondations de l'OIAC et préparer son action. La convention compte, au 16 juin 2018, 193 pays signataires (dont un seul pays, Israël, qui n'a pas ratifié la convention) et inclut donc 98% de la population mondiale sous sa protection. L'organisation précise aussi que 96% des stocks d'armes chimique déclarés par les états ont été détruits avec vérification. [52]

Malgré ce démantèlement des stocks d'armes chimiques, plusieurs attaques au gaz moutarde se sont déroulées en août 2015. Dans un premier temps en Irak, près d'Erbil la capitale du Kurdistan, où deux villes sont touchées. Les attaques proviennent de l'Etat Islamique et visent les peshmergas, les combattant kurdes irakiens, on dénombre une trentaine de victimes. [53] [54] Puis dans un deuxième temps en Syrie le 21 août 2015 dans la ville de Marea au nord d'Alep. L'Etat Islamique est aussi à l'origine de cette attaque, car la cinquantaine de munitions ayant été tirées proviennent du sud-est de la ville là où les djihadistes sont installés. Durant cette série d'attaques et parmi les personnes affectées par celles-ci, plusieurs sources parlent d'une seule mort à déplorer, celle d'un bébé de 2 semaines ayant été en contact avec le gaz vésicant. [55] [56] [57]

C. Moyens de défense et prise en charge des soldats intoxiqués

1. Les premières protections

Il est vite apparu nécessaire d'acquérir des moyens de défense face aux attaques chimiques et ceci dès les premiers échanges durant la première guerre mondiale. Les protections sont tout d'abord rudimentaires mais vont progressivement se sophistiquer au fur et à mesure de l'apparition des nouveaux modèles, ceux-ci suivant aussi l'apparition des différents gaz au cours des années.

La première protection utilisée par les français est un simple bâillon en tissu contenant du coton imprégné en premier lieu d'eau (permettant seulement de retenir la substance irritante), puis d'hyposulfite de soude permettant la neutralisation du toxique irritant *(figure 2)*. Le rectangle en tissu de 8 centimètres sur 12 centimètres est maintenu au niveau des voies respiratoires par 4 lanières qui s'attachent derrière la tête. Le modèle est inspiré de ceux retrouvés sur les champs de bataille après l'attaque du 22 avril 1915, il sera mis en production par le ministre de la guerre à partir du 25 avril. Il ne permet cependant de se protéger que contre de faibles quantités de gaz bromé ou chloré, en effet, avec sa petite dimension et la matière utilisée, le modèle ne peut contenir que peu de solution d'hyposulfite de soude et devient assez vite inefficace. [58] [59] [60] La réaction de neutralisation du chlore se fait assez rapidement, ce toxique étant un produit très réactif. L'équation chimique est la suivante :

$$Na_2S_2O_3 + 4\ Cl_2 + 5\ H_2O \rightarrow Na_2SO_4 + H_2SO_4 + 8\ HCl$$

On remarque la production d'acide sulfurique et d'acide chlorhydrique, raison pour laquelle il sera ajouté à l'hyposulfite de soude un mélange de carbonate de soude et de glycérine permettant de retenir ces deux composés et ainsi d'éviter leur contact avec la peau. [58] [59] [60]

Figure 2. Mannequin équipé d'un bâillon et de lunettes de protection. [58]

Les anglais pensent à un autre modèle, la cagoule *(figure 3)*. C'est un simple sac en tissu muni d'une partie transparente au niveau des yeux. Le prototype semble donner de bons résultats car il est facile à mettre en place, on peut l'enfiler sur la tête et le fermer hermétiquement au niveau de l'encolure de la veste. Il faut préalablement tremper la protection dans une solution d'hyposulfite pour qu'elle puisse être efficace. La cagoule sera fournie à l'armée à partir de fin mai 1915 mais s'avérera néanmoins assez inadaptée car la respiration à travers le tissu rend le renouvellement de l'oxygène compliqué et la quantité d'hyposulfite reste mal répartie pour que la neutralisation des substances irritantes soit active sur le long terme. Elle sera tout de même préférée par les soldats aux protections appliquées au niveau de la bouche par sa facilité et sa rapidité de mise en place mais aussi puisqu'en couvrant intégralement la tête, elle protège les yeux d'une meilleure manière que les lunettes jusqu'ici utilisées. [58] [60] [61] [62]

Figure 3. Artilleur équipé d'une cagoule de protection. [63]

Les français décident cependant d'améliorer le bâillon en augmentant ses dimensions, qui passent à environ 13 centimètres par 25 centimètres. Le coton est remplacé par de l'étoupe, un mélange de chanvre et de lin, cette protection est appelée compresse *(figure 4)*. Le premier modèle de compresse, conçu sans réel test d'utilisation sur le terrain, possède lui aussi ses imperfections : les liens qui servent à la maintenir en place sont plutôt fragiles et cèdent assez facilement si l'on tire dessus. L'autre inconvénient majeur est le fait que l'étoupe, destinée à être imprégnée de la substance neutralisante, forme facilement des amas et s'effiloche assez souvent. On décide alors de renforcer les lanières s'attachant derrière la tête pour les rendre moins sensibles aux à-coups, en augmentant leur épaisseur et de rajouter quelques points de couture pour lier l'étoupe à sa poche empêchant alors la désolidarisation de la housse et de son contenu. [58] [60] [64]

Figure 4. Mannequin équipé d'une compresse et de sa sacoche de transport. [64]

2. Le développement des masques

Vient ensuite le masque STG *(figure 5)*, protection attribuée au commandant Legouez (membre de la Section Technique du Génie), se composant d'un soutien métallique destiné à s'appliquer sur le contour du visage, sur lequel sont fixés le tissu et un supplément de cuir pour permettre l'étanchéité de la protection. On y retrouve l'espace transparent au niveau des yeux et une lanière à positionner au derrière de la tête pour le faire tenir. Son principal point faible est qu'il se déforme facilement et qu'aucun boitier de protection n'est prévu pour le transport, ainsi une fois que la forme de l'armature est altérée, l'étanchéité n'est plus assurée. C'est d'ailleurs ce que les essais appliqués à cette protection *a posteriori* de la production mettent en évidence. Le masque est efficace mais doit être conservé en parfait état pour le rester. Ce désavantage et l'apparition des substances lacrymogènes le font disparaitre assez rapidement. [65] [66]

Figure 5. Soldat équipé d'un masque STG. [65]

En effet, au début du mois de juillet 1915, André Kling, chargé des enquêtes sur les gaz utilisés au front, informe la Commission de protection, de l'utilisation des lacrymogènes comme la palite, le bromure de xylyle ou le bromacétone. Ces nouveaux gaz percent les protections à base d'hyposulfite de soude, il faut alors trouver une nouvelle substance neutralisante. Le 23 juillet, une autre source crédible informe le Grand Quartier Général, une structure de commandement des armées durant la première guerre mondiale, que l'Allemagne fabrique depuis quelques mois déjà des obus contenant de l'acide cyanhydrique ou cyanure d'hydrogène et du phosgène. Cette information complique la tâche pour la recherche et la fabrication de nouvelles protections, car il faut trouver un prototype pouvant être utilisé sur ces deux nouveaux types de gaz. [66]

Les recherches s'orientent alors vers les prémices d'un masque polyvalent, qui pourrait être modifié en fonction des attaques, et sur lequel on pourrait rajouter ou enlever des éléments. Comme produits neutralisants des lacrymogènes, plusieurs options sont mises en avant, le phénate de soude, la térébenthine, le sulfanilate de soude, mais c'est finalement avec un mélange ricin-ricinate que vont être imprégnés les nouveaux tampons P. Il leur sera aussi ajouté une tige en fer sur le grand coté supérieur afin qu'il soit possible de les modeler selon la morphologie du nez de chaque soldat et ainsi permettre une meilleure étanchéité. Les gaz contre lesquels on essaye d'agir étant des lacrymogènes, une plus grande importance est accordée aux lunettes de protection *(figure 6)* qui, jusque là, ne montraient pas de réelle efficacité. Elles seront dorénavant garnies d'un rectangle de tissus souple et épais, percé de deux trous pour les yeux, imbibé de substance neutralisante et elle aussi d'une tige en fer pour les modeler au nez et aux joues. [60] [66]

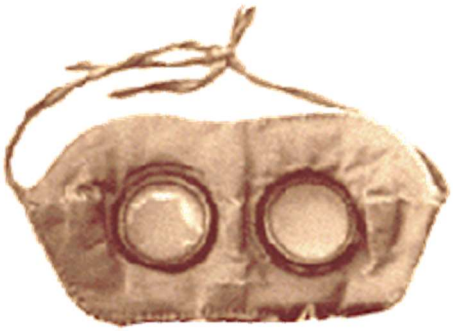


Figure 6. Lunettes de protection, modèle d'août 1915. [60]

Le 3 août, les recherches se concentrent sur une substance qui pourrait neutraliser l'acide cyanhydrique. Après une dizaine de jours d'essais, c'est l'acétate basique de nickel, molécule sur laquelle les anglais travaillent aussi, qui va se montrer être le meilleur candidat. Une commande de 40 tonnes de sulfate de nickel est alors passée aux anglais mais celle-ci prendra du temps pour arriver à destination et l'incorporation de cette substance dans les tampons P2 sera alors retardée. [66]

Pour le phosgène, la substance neutralisante est plus compliquée à trouver. En effet, le toxique peut être facilement maitrisé à l'aide d'ammoniac ou de soude, mais la réaction se produit trop lentement pour que ces composés soient retenus afin d'être utilisés dans un masque de protection. La seule possibilité ayant démontrée une efficacité est le sulfanilate de soude, mais celui-ci ne protège que contre une quantité faible de gaz, pour une compresse entièrement imbibée. C'est pourquoi cette solution était censée n'être que temporaire, en attendant de trouver mieux. [66]

Ainsi au début de l'automne 1915 sont distribués les tampons P2, composés d'une compresse C1, C2, et C3. La C1 contient le mélange huile de ricin, alcool à 90°, lessive des savonniers, lessive de soude et glycérine, une nouvelle formule ayant pleinement montré son efficacité contre les lacrymogènes. La compresse C2 est reconnaissable par sa couleur rouge, elle est imprégnée de sulfanilate de soude, qui lui donne sa teinte. Elle est assez peu efficace contre le phosgène et n'est distribuée qu'à partir de début octobre. La compresse C3 est de couleur verte, imbibée de vinciane ou acétate basique de nickel, et elle sera livrée vers la fin du mois de septembre. Au total, d'août à octobre, environ 4 500 000 tampons P2 seront produits. [60] [66]

C'est vers la fin du mois de février 1916 qu'apparait le masque M2 *(figures 7 et 8)*, cette protection intègre la partie transparente pour les yeux et le masque en lui-même en un seul élément, contrairement aux tampons P2 où les lunettes étaient séparées, ce qui facilite sa mise en place. Cette partie transparente en cellophane se révèlera vite trop fragile car trop grande, et sera remplacée par des oculaires ronds avec une épaisseur en verre et une autre couche en cellophane à l'intérieur, servant à limiter la production de buée. On appose aussi sur le masque une couche de tissu appelé pare-pluie, le rendant plus étanche et la surface filtrante est étendue à toute la partie en contact avec le visage. Ce fut une protection très efficace, testée tout au long de sa production et lors de ses améliorations (au niveau des attaches, des œilletons, …). Elle permettait aux soldats, du fait de sa grande capacité d'absorption de la substance neutralisante, de rester dans une atmosphère viciée au chlore à 6.4g/m^3 jusqu'à 5 heures et ceci sans que la respiration soit gênée, ni par le gaz, ni par les épaisseurs de tissu. Il protégeait aussi contre le phosgène à 0.2g/m^3 pendant 1 heure

et contre le bromacétone à 1% pendant 1 heure. Un de ses inconvénients est que la substance absorbée par le tissu filtrant est en contact avec la peau pendant toute la durée où on le porte et que certains bords du masque manquent d'étanchéité. De début 1916 à novembre 1918, près de 29 000 000 d'exemplaires ont été produits. [60] [67] [68]

Figure 7. Masque M2 de première génération avec la partie cellophane rectangulaire, le tissu filtrant étendu à tout le masque et les lanières d'attache assez fragiles. [68]

Figure 8. Une des dernières versions du masque M2, avec des œilletons pour la vision, une gaze tissée différemment, et des renforts en cuir sur les lanières qui sont plus résistantes. [68]

Vient ensuite l'Appareil Respiratoire Spécial (ARS) *(figure 9)*, inspiré d'un masque retrouvé sur le front allemand en automne 1915. Après avoir été analysé et amélioré, il est proposé à l'essai en avril 1916, 1 000 modèles sont commandés pour des tests qui dureront jusqu'en août de la même année. Durant ces expériences, on découvre qu'il faut modifier le système antibuée du viseur (partie transparente servant à voir) car il ne fonctionne pas comme attendu. Le sergent major Saulnier trouva un système de soupape faisant entrer l'air inspiré par le haut du masque, ce qui permet à l'air provenant de l'extérieur de passer sur les parties transparentes améliorant ainsi l'évaporation, ce qui apporta la solution au problème de buée. On modifie aussi les attaches pour qu'elles soient élastiques et apportent donc plus de maintien, et enfin on fixe la constitution des différentes couches filtrantes. La première est constituée de carbonate de soude, d'oxyde de zinc, de charbon de bois le tout dans de l'eau glycérinée, la deuxième est constituée d'un charbon spécial, plus absorbant, et la dernière de plusieurs couches de tissus imprégnées d'utropine servant à la neutralisation du phosgène. La forme presque définitive de l'ARS est atteinte en janvier 1917 et la production est entreprise, pour un accès aux armées voulue au printemps. Cet accès ne se fait finalement qu'au début de l'année suivante, principalement à cause du manque de matière première. Il sera quand même considéré comme un des meilleurs appareils de protection de l'époque. [17] [60] [67] [69] [70]

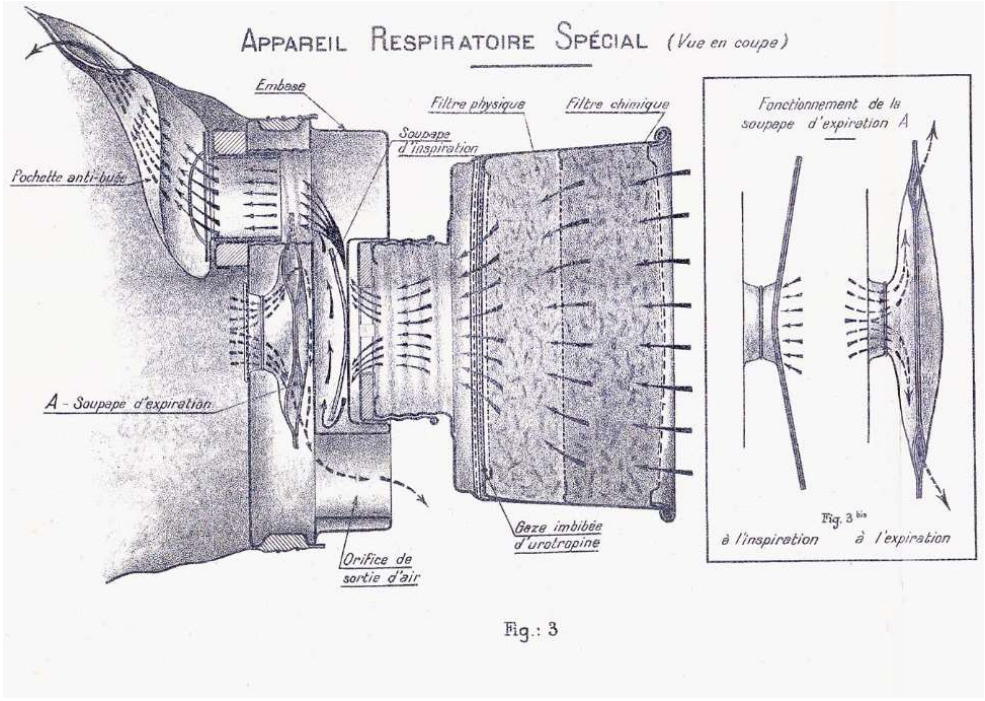


Figure 9. Vue en coupe de l'ARS avec détail du système faisant entrer l'air extérieur par le haut du masque pour faire évaporer plus rapidement la buée de l'oculaire. [17]

3. Mesures et moyens de défense face à une attaque au gaz moutarde

La première attaque au gaz moutarde du 12 juillet 1917 fut particulièrement dévastatrice pour ce qui est du nombre de victimes. Les soldats n'étant pas préparé à ce type d'arme, ils n'avaient pas les protections adéquates. Après cette première attaque, les contre-mesures furent compliquées à trouver. Le seul moyen de se

prévenir de l'ypérite est de s'isoler complément le corps de l'air ou des surfaces contaminées, les masques protègent plutôt efficacement de l'inhalation, mais les gouttelettes du toxique peuvent se retrouver sur la peau et créer d'importantes vésications. C'est pourquoi Lebeau est chargé de travailler sur l'élaboration d'une tenue faite dans un tissu isolant, résistant et peu couteux dès aout 1917. On trouve assez rapidement un stock de « bourgeons huilés », un vêtement de travail qui, après plusieurs essais dans le laboratoire de Lebeau notamment, démontre son efficacité en tant que barrière physique. Les armées recevront leurs premières protections de ce type en septembre 1917, suivront les moufles en matière similaire et les bottes adaptées *(figure 10)*. Il sera même confectionné des petits sacs pour y protéger le pain. Au début de l'année 1918, on se rend compte qu'il arrive que certaines combinaisons s'imprègnent d'ypérite et avec le temps, créent de graves brûlures. C'est Tambuté qui va repenser la protection, pour arriver à un modèle définitif qui ne sera prêt qu'en juillet 1918. Le tissu est renforcé et double imprégné, les coutures sont enduites d'un vernis spécial ayant fait ses preuves sur l'ARS, les manches se serrent sur les gants à l'aide d'un cordon, le vêtement est pensé ample et étanche. [71]

Figure 10. Deux hommes équipés de bourgeons huilés de Lebeau, avec gants de la même matière et bottes adaptées à la protection contre l'ypérite. [71]

Une autre solution qui peut se révéler nécessaire est de fuir la zone infestée, car le gaz moutarde est persistant au sol pendant quelques heures jusqu'à plus d'une semaine selon les conditions de température, le vent, la quantité de toxique utilisée, … Les abris sont tout de même pensés pour être les plus hermétiques possibles, en cas de maintien de position. On prévoit des mesures de désinfection et d'isolation plus importantes : le déshabillage, le lavage, le stockage de vêtements des contaminés se

font dans des pièces distinctes pour éviter la surcontamination par stagnation du toxique. Les intoxiqués sont aussi isolés dans des hangars différents selon les types de symptômes et donc le type de gaz dont ils ont été victime. Les infirmiers sont positionnés au plus proche de la ligne de tir, à parfois seulement 2 kilomètres, pour que la prise en charge soit effectuée le plus rapidement possible, facteur s'étant révélé essentiel pour améliorer les chances de survie. Sur les conseils du Docteur Voivenel, s'étant illustré précédemment avec brio dans la prise en charge de ce type de victimes, est créé une ambulance spécialement destinée au traitement des gazés contenant, entre autres, des appareils pour le lavage et la désinfection. [72] [73] [74] [75] [76] [77]

A partir du mois de juillet 1917, est affecté un pharmacien dans chaque régiment d'infanterie et dans chaque bataillon de chasseurs. Sa mission est de s'occuper du service pharmaceutique mais aussi plus largement de surveiller l'hygiène, la conservation des aliments. Une de ses missions principales est d'exécuter ou de mettre en place des mesures en rapport avec la protection individuelle contre les gaz, par exemple la vérification de l'état des masques, la production de substances neutralisantes, la mise en action d'exercices en conditions et l'information des soldats sur les protections et sur les caractéristiques du gaz. Il participe aussi à la mise en place des moyens de protections collectifs, il s'assure de la présence d'un dépôt de chlorure de chaux, du bon état des tissus à l'entrée des abris et en cas d'attaque c'est celui qui organise l'équipe de désinfection et le balisage de celle-ci. Il est donc au plus proche de l'action et s'expose à des risques majeurs en cas d'erreur ou de dysfonctionnement. [71]

La prise en charge médicale des personnes touchées par l'ypérite est néanmoins sommaire, car elle est sans précédent. Elle sera principalement symptomatique car il n'y a pas de traitement curatif à l'intoxication. L'ipéca est utilisé s'il faut faire vomir l'intoxiqué, et on opère un rinçage de la bouche avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium qui permet d'atténuer les lésions des muqueuses. L'atropine est utilisée pour relâcher les muscles, notamment ceux des bronches qui réagissent à l'agression du toxique en se contractant et rendent donc la respiration moins aisée, mais aussi les muscles gastriques, eux-mêmes touchés par la contraction induite par le gaz. Elle permet alors d'éviter, ou au moins de réduire, les troubles gastro-intestinaux comme les douleurs, les spasmes, ... [78] [79] [80]

L'oxygène est utilisé comme le premier moyen d'urgence d'aide à la respiration. Mais même avec l'atropine, certaines atteintes trop profondes peuvent entrainer un œdème pulmonaire, c'est-à-dire une apparition abondante de liquide dans les bronches provoquant une impression d'asphyxie par noyade chez le patient. Quand il y a une atteinte plus ou moins importante de la muqueuse pulmonaire, celle-ci est fragilisée. De cette fragilisation s'ensuit une plus grande perméabilité aux pathogènes, qui vont donc pouvoir pénétrer plus facilement les barrières de l'organisme. Il est en conséquence plus probable de développer une infection pulmonaire, difficilement traitable car aucun antibiotique n'est encore connu pendant la première guerre mondiale. La tuberculose est alors une complication assez fréquente, on la traite à l'époque avec du repos, du soleil et une nourriture grasse. Dans les cas graves peut être pratiqué une collapsothérapie, sorte de pneumothorax thérapeutique, consistant soit à une injection d'air ou de liquide huileux entre les deux feuillets de la plèvre, soit à couper les côtes au-dessus du poumon touché permettant ainsi de les décoller du poumon pour le mettre au repos et donc de couper l'apport d'oxygène au bacille de

Koch. C'est une intervention risquée où les complications sont fréquentes, la perte du poumon touché n'est pas exclue. [78] [79] [80]

Les dégâts cutanés sont eux aussi compliqués à prendre en charge, et peu de mesures efficaces sont trouvées. Ce n'est qu'en mai 1918 que Desgrez, Labat et Guillemard élaborent une pommade efficace contre les brûlures induites par l'ypérite, qui se compose de vaseline et de chlorure de chaux 10%. Ce corps gras, appelée « Pommade Z » sera réservée à l'usage militaire et ne sera pas commercialisé au grand public à cette époque. Il sera entre temps préconisé de couper sa barbe pour réduire la surface de contact disponible au toxique. [81] [82]

II. Recherches en vue de l'utilisation en médecine des gaz moutarde et premiers dérivés utilisés

A. Vers un usage thérapeutique des moutardes

1. Après-guerre et incident de Bari

Bien que l'ypérite n'ait pas été utilisée en tant qu'arme pendant la seconde guerre mondiale, et malgré le Protocole de Genève de 1925, la substance continue à être produite et étudiée après la première guerre mondiale.

En ce qui concerne la France, en Essonne, le Bouchet est créé dès la sortie de la première guerre mondiale, c'est le centre technique de recherche en arme chimique. Dès 1922 la quête pour de nouveaux composés toxiques est reprise, beaucoup de voies sont disponibles, et parmi cette multitude de choix possibles, on retrouve les vésicants de types ypérite soufrée et ypérite azotée. Divers essais sont ainsi entrepris en ajoutant du caoutchouc chloré ou des résines synthétiques au toxique pour augmenter sa viscosité et donc le rendre plus difficile à prendre en charge lors de la décontamination. On obtient une ypérite épaissie, appelée Yp. Les travaux du Bouchet mènent aussi à une méthode pour synthétiser plus simplement un vésicant apparenté, un gaz moutarde au protochlorure de soufre appelé ypérite 1012. Outre cette production plus aisée et en plus grande quantité, cette molécule aura l'avantage de mieux se conserver et ainsi stagner plus longtemps au sol, sa production débutera alors en 1939. En juillet 1940, en France, la capacité de production des différentes ypérites (la « classique », Yp et 1012) avoisine un maximum de 1 300 tonnes par mois. C'est un chiffre assez élevé si on le compare à celui de la première guerre mondiale pendant laquelle moins de 2 000 tonnes d'ypérite ont été produites dans le camp français. Cette production fut néanmoins ralentie faute d'espace de stockage. [21] [83]

Les Etats-Unis, dont le président de l'époque est Franklin D. Roosevelt, condamnent l'emploi d'armes chimiques, mais font savoir qu'ils sont en mesure de répondre si l'ennemi en vient à utiliser ce type d'arsenal. C'est pourquoi ils demandent à ce que soit envoyé un navire, le John Harvey, dont le chargement est officiellement constitué de munitions classiques, de nourriture et d'équipements, mais qui transportera aussi et surtout 2 000 bombes modèle M47A1 contenant de l'ypérite. Le 26 novembre 1943 à Bari en Italie, le bateau arrive sur le port tenu par les Britanniques, tous les quais sont occupés par des cargos et plusieurs autres attendent leur tour pour pouvoir accoster. La spécificité de la cargaison ayant été gardée secrète, le navire ne dispose d'aucun passe-droit pour la décharger plus vite. Il va donc aller s'ancrer non loin du port pour attendre son tour. [83] [84]

Le 2 décembre de la même année, la Luftwaffe allemande, qui était perçue comme mal en point à cette époque, arrive quand même à orchestrer une attaque de grande ampleur sur Bari. Plus d'une centaine de bombardiers de type Junker Ju-88 furent débloqués pour un assaut, qui commençant par la ville, va vite s'orienter vers le port. L'offensive débute vers 19h30 et se terminera une vingtaine de minutes plus tard, laissant la quasi-totalité des bateaux, soit un peu moins d'une trentaine, en train de couler ou de brûler. S'il est rapporté que le John Harvey ne subit pas d'impact direct lié à l'attaque allemande, un feu s'est quand même déclaré à bord. Certains membres de l'équipage, connaissant la nature du chargement, ne veulent pas quitter leur bateau, ils essayent d'éteindre l'incendie, mais en vain, le bateau explosera quelques minutes plus tard. La déflagration tue sur le coup tout l'équipage et fait disparaitre le cargo

dans un nuage de fumée dense, projetant au passage des hommes et des débris sur plusieurs dizaines de mètres et bien sûr disséminant le contenu des obus d'ypérite dans l'air et dans la mer. Le toxique se mélange facilement avec l'huile déjà présente dans l'eau salée, provenant des dégâts dus aux explosions, et stagne dans l'air en s'évaporant. Il va donc être inhalé au moins par un millier de civils de la population de Bari, mais va aussi recouvrir de nombreux corps de marins projetés dans l'eau à cause de l'explosion. [38] [83] [84] [85] [86] [87] [88]

Les premières victimes qui arrivent aux hôpitaux militaires environnant ne sont pas reconnus comme blessés au gaz et donc encore moins au gaz moutarde, on leur laissera leurs habits imbibés de vésicant sur eux. Le lendemain matin, les hôpitaux se remplissent de centaines de blessés se plaignant de gêne oculaire qui ne cède pas aux traitements habituels et s'aggravant même avec le temps, les lésions cutanés commencent à apparaitre, puis les symptômes respiratoires graves peu après. La majeure partie des intoxiqués meurent et les survivants ont besoin de longues périodes de convalescence, souffrant de graves séquelles. Ce n'est qu'à partir des premiers morts qu'on commence à suspecter un agent chimique. Après enquête du lieutenant-colonel Stewart Francis Alexander, expert en armes chimiques que l'on fait venir sur place, les allemands sont vite disculpés car des débris d'obus M47A1 sont retrouvés. Ces derniers sont connus comme étant d'origine américaine et pour être destinés à contenir du gaz moutarde. Le comptage des blessés et leurs localisations, montre que les victimes de gaz moutarde sont plus nombreuses aux alentours du John Harvey, ce qui ajoute une preuve au fait que les obus proviennent bien de cette embarcation. Cette information est confirmée par les autorités britanniques en place et le rapport d'Alexander résumant l'évènement est approuvé par le général américain Dwight D. Eisenhower. [38] [83] [88]

C'est aussi Alexander, en tant que médecin militaire, qui va être chargé de réaliser l'étude des corps des victimes. Au cours de ses nombreuses autopsies et analyses, il constate un taux anormalement bas de globules blancs chez les personnes ayant été en contact avec le gaz. Cette observation est souvent mise en avant comme étant la découverte des propriétés leucopéniantes des substances vésicantes, mais en réalité ces résultats confirment ceux d'une étude de 1919 publiée dans le Journal of Medical Research. Cette dernière est réalisée par le cardiologue et pathologiste Edward Bell Krumbhaar et sa femme Helen Dixon Krumbhaar. Cette étude aussi consiste en une série de prélèvements de moelle osseuse sur des corps, 75 au total, contaminés au gaz moutarde pendant la première guerre mondiale. Le papier commence par reprendre l'étude précédente des mêmes auteurs qui démontre que les personnes ayant été intoxiqués à l'ypérite présentent dans de nombreux cas une leucopénie et que le pronostic vital est plus favorable si cette leucopénie est moins prononcée. Ensuite, après analyse des échantillons de moelles prélevées, les auteurs arrivent aux conclusions que l'ypérite exerce sur la moelle osseuse une action toxique directe, que cette action n'est pas seulement une nécrose des tissus, mais aussi une inhibition du processus de régénération. Cette étude ne mentionne cependant pas d'utilité potentielle en médecine. [83] [85] [86] [87] [89]

2. Etudes à visée thérapeutique portant sur des dérivés de gaz moutarde

a. Premières études

C'est en 1929 qu'un pathologiste, Isaac Berenblum, publie un travail dans lequel il applique une solution diluée d'un analogue de gaz moutarde sur des souris à qui on a induit préalablement des tumeurs. Il pensait que l'effet irritant local allait les faire se développer, mais il obtiendra la situation inverse, une réduction de la taille des zones tumorales. En 1931, fort de ces conclusions, le Docteur James Ewing du New York Memorial Hospital, préconisera une étude plus poussée sur le sujet. C'est Frank E. Adair et Hasley J. Bagg qui se chargeront de tester différentes concentrations de sulfure d'éthylène dichloré sur des souris et des lapins en vue de déterminer les doses appropriées pour une utilisation locale sur des patients. Pour ce faire, le gaz moutarde est dilué dans de l'alcool pur, ainsi quand on appose la solution sur la peau des animaux, l'alcool s'évapore presque instantanément, ne laissant que le vésicant en contact avec le tissu cutané. On délimite les zones à traiter avec de la vaseline pour stopper la progression du produit quand il arrive au niveau d'une zone saine. Pour éviter la contamination des manipulateurs, on rince la pipette en verre et la seringue dans de l'acide nitrique, qui neutralise l'action du toxique. Les quantités utilisées seront de l'ordre du quart de goutte de solution de gaz moutarde diluée à 10%, pour une lésion de 20 millimètres par 20 millimètres, à une goutte pour une lésion de 50 millimètres sur 50 millimètres. [86] [90]

Cette phase de test sur les animaux montre de bons résultats et peu d'effets néfastes sur les organes internes après que les sujets aient été sacrifiés et autopsiés. Adair et Bagg arrivent à plusieurs conclusions, il faut bien recouvrir toute la partie de la zone touchée pour que la guérison se produise, et si l'application n'est pas complète, la partie pathologique non recouverte peut continuer à se développer. Le traitement de la zone touchée n'empêche pas le développement d'une tumeur sur une partie adjacente à la zone traitée. Le produit appliqué sur une zone tumorale dense aura tendance à produire une réaction systémique toxique moins importante, et au contraire, si le produit est appliqué sur une zone lésée, la réaction systémique sera de plus grande ampleur, pouvant amener au décès du sujet. Le vésicant, s'il est appliqué sur la langue ou la surface interne de la joue, est absorbé en quelques secondes, il ne se répand donc pas à d'autres parties en contact direct avec la zone traitée, et aux doses utilisées dans l'étude, n'entraine pas de dégât au niveau des poumons. [90]

Fort de ces conclusions, l'expérimentation clinique se fera sans tarder sur 13 patients souffrant d'un cancer cutané. Pour 12 d'entre eux, la solution est appliquée sur la peau comme dans les essais précédents, mais pour le dernier, elle sera directement injectée dans la tumeur. Il en résultera une violente réaction inflammatoire au niveau de cette tumeur, mais le patient souffrant d'un sarcome récidivant le vit presque entièrement disparaitre. Les 12 autres patients souffrent de différentes pathologies (mélanome, fibrome, carcinome, …) localisées à différents endroits (les mains, les bras, le corps, les jambes, le cou, l'anus, le pénis, …). On leur applique différentes quantités de la solution de gaz moutarde tantôt une seule fois, tantôt plusieurs (particulièrement dans les cas de carcinomes squameux), et on obtient des résultats définitifs dans les 20 à 40 jours suivant l'application initiale. [90]

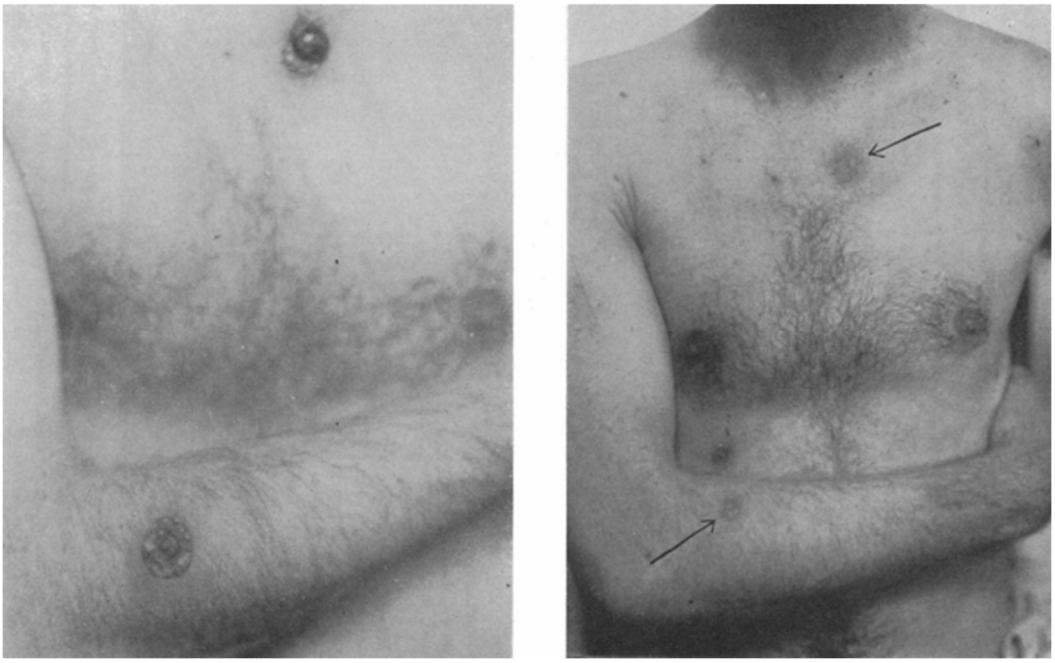


Figure 11. Patient souffrant d'un épithéliome, à gauche au troisième jour de traitement, les lésions traitées sont couvertes de vésicules, à droite au onzième jour de traitement, les lésions sont en cours de cicatrisation. [90]

On observe dans tous les cas une réduction drastique de la taille de la tumeur *(figure 11)*, et dans certains cas s'y prêtant, une perte de fluides moins importante, ou une odeur moins nauséabonde. L'étude nous précise aussi pour la plupart des patients que 6 à 8 mois après, aucune récidive n'est visible et que la peau s'est régénérée en un derme fin, malléable, cicatrisé et sans douleur, y compris sur certaines zones sensibles. Les deux chercheurs concluent leur papier en indiquant qu'ils sont convaincus que la solution de gaz moutarde est un bon agent qui peut combattre certains cancers présentant des lésions localisées. Il n'y a cependant pas eu de suivi à plus long terme des patients traités. [86] [89] [90]

b. Intensification des recherches

Les moutardes soufrées et azotées sont alors étudiées et plusieurs propriétés sont mises en évidence. Par exemple, les moutardes à l'azote sont facilement stabilisées par une solution acide alors que les ions hydrogène n'ont pas d'impact sur la stabilité des moutardes au soufre. Cette propriété limite la préparation d'une dose précise et concentrée de moutarde soufrée et aura une légère importance quand il faudra se soucier du pH des fluides corporels. Durant ces recherches plusieurs dizaines de moutardes sont créées en substituant le groupement méthyle attaché à l'atome d'azote ou de soufre par différentes fonctions chimiques, ou peptides. Ces composants sont analysés et les propriétés alkylantes sont démontrées *in vitro* sur plusieurs protéines : l'hémoglobine, l'insuline, la gélatine, l'ovalbumine ainsi que plusieurs enzymes. L'action privilégiée des moutardes sur les cellules en prolifération est déjà assez bien attestée, en particulier au niveau des organes hématopoïétiques et lymphatiques, mais aussi de la muqueuse digestive. Cette atteinte entraine généralement des selles liquides et des vomissements pouvant contenir du sang. Certains symptômes neurologiques sont également observés, mais seulement dans les cas où les patients ont reçu des doses très élevées. Ces symptômes sont variables, ils apparaissent soit

sous forme de convulsions, soit d'une paralysie progressive des muscles. Dans la plupart des situations, cela aboutit à la mort du patient par atteinte des muscles respiratoires entrainant leur incapacité à fonctionner. [91]

Au niveau moléculaire on observe une baisse (variable selon le tissus concerné) de la consommation d'oxygène qui traduit une inhibition de la respiration des cellules. Cet effet est mis en évidence sur des coupes isolées de ganglions lymphatiques, de moelle osseuse, de rate, de cerveau, ou encore de foie et de rein. Dans tous les échantillons étudiés, cette diminution de l'oxygénation est plus intense la deuxième heure par rapport à la première. On remarque aussi une baisse de la glycolyse aérobie et anaérobie dans certains tissus. Outre celles citées précédemment, l'action des moutardes est étudiée sur un grand nombre de protéines et particulièrement des enzymes, contenant par exemple du fer, du cuivre, du zinc. Les recherches portent sur des déshydrogénases, des enzymes hydrolytiques, comme la fumarase et l'uréase, ou encore sur la ribonucléase, la hyaluronidase, la carboxylase et d'autres molécules comme l'acide pyruvique, l'acide ascorbique, l'histamine, la choline, … Les phosphokinases apparaissent comme hautement sensibles au traitement *in vitro,* cependant ces résultats n'ont pu être confirmés *in vivo*. Les lésions cellulaires causées par la substance ne peuvent donc pas être attribuées à l'inactivation des enzymes. [91]

Au niveau cellulaire, on remarque qu'une exposition légère à un dérivé de moutarde semble prolonger la phase de repos du cycle mitotique ou phase G0. Une exposition à la substance pendant une autre phase, n'empêche apparemment pas la cellule de terminer la division. Une action nucléaire plus directe est aussi mise en évidence. En exposant des cellules d'épithélium cornéen de mammifère à une solution de gaz moutarde plus concentrée, on observe la fragmentation du noyau et la dispersion de tout le matériel chromosomique dans la cellule. Certains tests ayant été effectués sur des pollens confirment aussi le haut potentiel de la substance à créer des anomalies chromosomiques qui peuvent aller jusqu'à des cassures de brin. En fonction de leur intensité, ces dommages cellulaires peuvent aboutir à une mort cellulaire ou au développement de changement transmissibles aux cellules filles. Afin d'étudier leurs actions sur la fertilité, des drosophiles sont exposées à des doses minimales de moutarde. On observe alors que leur capacité à se reproduire est fortement détériorée voire supprimée. [91]

c. Sélection des moutardes azotées et premiers essais sur des humains par voie injectable

Associées à celles précédemment mentionnées, un certain nombre de recherches va permettre de démontrer l'utilisation plus aisée d'une moutarde azotée par rapport à une soufrée. Cette dernière est en effet beaucoup plus réactive, c'est-à-dire moins stable et plus toxique, si bien avant qu'après l'injection. Les moutardes à l'azote ont été synthétisées pour la première fois dans les années 1930. Mais ce n'est que durant la seconde guerre mondiale que le Comité de Traitement des Pertes liées au Gaz autorisera un contrat entre le Bureau de la Recherche et du Développement Scientifique et l'Université de Yale. Ce contrat permettra à deux pharmacologues américains, Louis Goodman à la tête de l'étude et Alfred Gilman, accompagnés de leur équipe et d'un anatomiste, Thomas Dougherty, d'expérimenter plus en détails les propriétés pharmacologiques d'une moutarde azotée. [38][92]

Le premier essai est réalisé sur un rongeur dans le laboratoire de Goodman et Gilman. Les deux scientifiques ne pouvant attendre de recevoir le groupe de souris à étudier essaient leur substance sur un spécimen présentant déjà des tumeurs lymphoïdes, une cure d'une dose de moutarde azotée par jour durant 2 jours consécutifs lui sera administré. La tumeur va régresser jusqu'à disparaitre, mais réapparaitra un mois après. Une seconde série d'injections est alors entreprise, mais le résultat est plus médiocre, la tumeur réduit significativement, mais l'effet est moins prononcé que celui obtenu lors de la première cure. Finalement la souris mourra après 84 jours. Ce résultat n'avait jamais été atteint, pour l'époque, c'est une première en ce qui concerne la prolongation du temps de survie pour ce type de tumeur. Ce cas, et particulièrement la réduction importante de la taille de la tumeur, même temporaire, formera une base expérimentale pour le premier essai sur l'Homme d'une moutarde azotée en tant que molécule anticancéreuse. Plusieurs autres tests vont être entrepris sur différents animaux et différents types de lymphomes et leucémies, certains auront beaucoup moins de succès que celui-ci. En effet certains types de pathologies testées ne montrent pas de réponse clinique quand elles sont traitées par ce type de substance. Gilman aurait même rapporté que si par malchance ils avaient initialement testé le traitement sur un animal souffrant d'une leucémie ne présentant aucune réponse au traitement, ils auraient probablement abandonné directement tout le projet. [89] [92]

Le premier patient à avoir été traité par injection d'un dérivé d'ypérite sera de nouveau sous la direction de Goodman et Gilman en août 1942 cependant, sous couvert du secret en temps de guerre, l'information ne sera relayée dans la presse qu'en avril 1946 dans la revue Science Magazine. L'étude s'intéresse à un homme nommé J.D., âgé de 48 ans souffrant d'un lymphome non-hodgkinien situé dans un premier temps principalement au niveau des ganglions de la gorge. Les ganglions lymphatiques deviennent tellement imposants que le patient arrive à peine à ouvrir la bouche, on lui fait alors suivre un protocole classique de 15 jours de radiation, ce qui va significativement rétrécir la taille des tumeurs. Après 8 mois, les ganglions commencent à reprendre du volume et d'importantes grosseurs au niveau de son aisselle se développent. Malgré la chirurgie et les radiations, les nodules n'arrêtent pas de grossir si bien que, par exemple, pour regarder à gauche ou à droite il devait tourner tout son corps. [84] [86]

On lui proposera alors, à lui et à 6 autres patients en phase terminale, le traitement expérimental. Il s'agit, comme dans les essais préalables, d'injections quotidiennes successives d'un analogue de gaz moutarde, la chlorméthine, à un dixième de milligramme par kilogramme de poids corporel, mais cette fois ci c'est jusqu'à 10 doses qui sont administrées aux patients, J.D. en recevra 6. Les résultats obtenus sont semblables aux précédents sur les animaux, certains patients ne répondent pas au traitement, mais pour ceux ayant une pathologie sensible aux injections, J.D. notamment, les effets observés sont plus qu'encourageants. Au début, on observe chez lui une régression nette de tous les symptômes dans les 4 jours, avec par exemple un sommeil et une alimentation qui se normalisent. Et à 6 jours de traitement, J.D. n'a plus de signes et ne ressent presque plus les symptômes de sa maladie. La tumeur disparait presque totalement au bout de 2 semaines, et le processus de régénération de la moelle osseuse reste fonctionnel. Mais la tumeur commence à se développer à nouveau après 1 mois. Alors on lui administre à nouveau une cure de cytotoxique, mais au bout de la troisième cure, l'effet thérapeutique diminue significativement et on observe que le patient perd la faculté de régénérer sa

moelle osseuse, J.D. décèdera, 96 jours après l'initiation du traitement. La perte de la faculté de régénération de la moelle sera *a posteriori* mise sur le compte des doses et des posologies utilisées. [84] [86]

Le groupe de Yale sera dissous durant l'été 1943 mais le résultat des essais, bien qu'ayant été peu probant si on prend en compte l'épilogue, encouragea largement d'autres hôpitaux à faire l'essai du traitement. Il faut alors trouver un dosage et un système de cure qui arrive à guérir la pathologie de manière durable, tout en préservant assez la moelle osseuse pour qu'elle puisse se régénérer d'elle-même. [38]

3. Développement des études sur les thérapies par voie injectable à base de moutarde azotée

    a. Ensemble des études regroupant les premiers patients traités

Dans les mois qui suivent le cas de J.D. et toujours en secret à cause du temps de guerre, 67 patients en phase terminale de pathologies hodgkiniennes, leucémies et apparentées reçoivent un traitement à base de moutarde azotée. Les essais incluent les 7 patients de Goodman et Gilman au New Haven Hospital à Yale, 34 patients traités au Salt Lake Country General Hospital, 16 patients à Boston et 10 patients à Portland, dans l'Oregon. L'âge des patients s'étend de 3 ans à 76 ans avec à peu près autant de femmes que d'hommes. Cependant, au vu du peu de patients traités, et du caractère terminal de la pathologie dans la majorité des cas, il n'y aura pas d'étude statistique au sujet des résultats obtenus. Une description des modes opératoires ainsi que quelques résultats ont tout de même été rapportés. Dans ces essais, les deux molécules injectées en intraveineuse aux patients étaient le *tris*(β-chloroéthyle)amine et le méthyl-*bis*(β-chloroethyle)amine à une dose de un dixième de milligramme (à un vingtième de milligramme pour un patient jugé en trop mauvais état) par kilogramme de poids corporel et jusqu'à 8 milligrammes maximum par dose. Le produit était administré, en fonction de la tolérance physique et hématologique du patient, tous les jours ou un jour sur deux, jusqu'à un total de 6 doses pour le premier traitement. Ce système de cure était répété si nécessaire au bout de 6 à 8 semaines mais la série d'injection ne se composait alors que de 2 à 4 doses. [93]

La solution à injecter était préparée juste avant l'administration en intraveineuse. Pour 20 des patients de l'étude, la solution est fabriquée en ajoutant du sérum physiologique à une fiole stérile contenant exactement 10 milligrammes de sel de moutarde azotée. Puis à l'aide d'une seringue de 25 ou 50 millilitres, la solution obtenue est directement injectée dans la veine du patient en fonction de la dose calculée. Dans la plupart des cas rapportés, l'injection est douloureuse, en partie à cause de l'extravasation du produit avec cette technique d'injection et on observe régulièrement une thrombose dans la veine en question. Les cas de thrombose sont plus souvent rencontrés quand le *tris*(β-chloroéthyle)amine est administré que quand le methyl-*bis*(β-chloroéthyle)amine est utilisé. [93]

Pour le reste des patients, on ajoute à la même fiole stérile contenant 10 milligrammes de moutarde azotée, 10 millilitres de sérum physiologique, puis la dose calculée était injectée dans une poche de glucose ou de sérum physiologique afin d'être injectée au patient. Dans les deux cas une grande précaution est prise pour éviter que la solution préparée touche la peau des patients traités ou du personnel

hospitalier, ceci pour éviter toute vésication non voulue. On fait aussi particulièrement attention au moment de la piqûre et de l'injection afin d'éviter au maximum les cas d'extravasation du toxique. [93]

Vingt-sept patients souffrant d'une pathologie hodgkinienne confirmée par biopsie sont ainsi traités. La majorité d'entre eux ont déjà subi des séances de rayons et la plupart ont une pathologie résistante à ces rayons. Chez presque tous les patients, des bénéfices conséquents sont observés, y compris dans des cas ou les rayons ne font plus effet. On observe même chez 3 patients que la pathologie redeviendra sensible aux rayons après cette cure de moutarde azotée. Si ces cures ne suppriment pas les récidives, des remissions rapides qu'elles soient complètes ou partielles sont observées : la fièvre quand elle est présente disparait, la majorité des patients retrouvent l'appétit, des forces, une silhouette plus conforme à celle qu'ils avaient avant la pathologie, avec un réduction importante des masses cancéreuses et certains sont même capables de retourner travailler. Des remissions totales sans symptôme sont observées pendant des intervalles de 2 semaines, pour le délai le plus court et jusqu'à 7 mois après une cure. [93]

Treize patients sont traités pour un lymphosarcome. Les résultats sont similaires à ceux évoqués précédemment, avec une réduction importante des symptômes améliorant nettement la qualité de vie et le bien-être des sujets en phase terminale chez qui l'une ou l'autre des molécules fonctionne. Cependant cette fois ci, la proportion de patients chez qui le traitement est efficace est plus faible, pour 5 d'entre eux la réponse est considérée comme insatisfaisante voire nulle. Toutefois, ce ne sont pas forcément ceux qui ne répondent plus aux rayons chez qui le traitement ne fonctionne pas. On retrouve d'ailleurs là aussi un patient qui redevient sensible aux rayons après une cure de moutarde azotée. [93]

Douze patients sont traités pour une leucémie chronique, on obtient une réponse thérapeutique comparable à la radiothérapie dans la moitié des cas. L'étude rapporte aussi que même sans cette réponse thérapeutique, la numération sanguine a tendance à se normaliser, avec une réduction des leucocytes notamment. De plus on remarque que l'aspect de la moelle osseuse est amélioré et que les transfusions sanguines sont efficaces plus longtemps. Ces résultats restent beaucoup moins encourageants que ceux obtenus dans les pathologies hodgkiniennes et les auteurs soulignent que d'autres études devront confirmer le rôle des moutardes azotées dans la prise en charge des leucémies chroniques. On relève cependant le cas d'un homme de 52 ans qui, 9 mois après sa première injection de cytotoxique, et en ayant reçu plusieurs cures, est en rémission complète aussi bien au niveau hématologique que sur le plan clinique. [93]

Sept patients avec une forme de leucémie aiguë ou subaiguë, dont 3 lymphoblastiques et 4 myéloblastiques sont aussi traités. Seulement 3 réponses hématologiques et cliniques partielles ont été obtenues. Il est possible que la mort de 2 des autres patients ait été accélérée par les injections de cytotoxique. L'étude rapporte aussi le cas de 8 autres patients avec des tumeurs diverses chez qui les injections n'ont donné, chez les plus réceptifs, qu'un soulagement des symptômes seulement temporaire, mais aucun changement sur le plan clinique. [93]

Au niveau des effets indésirables les plus courants, on remarque que les nausées et vomissements sont un point de passage presque obligatoire lors des cures à base de

moutarde azotée. Ce type d'effets indésirables est rapporté chez ces patients généralement 1 à 3 heures après l'injection, ils persistent quelques heures, et se manifestent presque tout le temps, au moins lors de la première ou deuxième injection. Sur le plus long terme, c'est le bilan sanguin qui est affecté, avec une atteinte de certaines cellules de l'hématopoïèse, faisant parfois partie du mode de fonctionnement du traitement. Mais à une dose suffisamment élevée, c'est toutes les cellules de l'hématopoïèse qui sont touchées, entrainant généralement une leucopénie et thrombocytopénie marquées et une neutropénie modérée. Ici on détectera chez la plupart des malades une leucopénie et une neutropénie, toutes deux modérées à sévères au bout de 1 ou 2 semaines, mais aussi, chez certains patients atteints d'une leucémie et présentant une anémie, une amélioration de celle-ci avec une augmentation spontanée des taux d'hémoglobine. Ces changements de la formule sanguine requièrent donc une surveillance renforcée. [93]

Cette étude montre clairement un intérêt des dérivés du gaz moutarde de type β-chloroéthylamine dans le traitement de certaines pathologies cancéreuses mais elle ne permet pas de comparer son efficacité par rapport aux rayons utilisés comme traitement de référence à l'époque. Il est pourtant mis en relief que les réactions cutanées qu'on observe avec les injections sont tout de même moins sévères que celles induites par la radiothérapie (même si celles-ci restent plus localisées), et que le traitement ne requiert pas d'équipement couteux, le rendant plus disponible et plus facile à réaliser en ambulatoire. Les auteurs s'interrogent sur la possibilité de combiner plusieurs agents, les deux utilisés dans cette étude n'ayant pas montré de différence marquante au niveau de la réponse clinique ou des effets indésirables. Ils se questionnent aussi sur la possibilité d'associer ce type de traitement à la radiothérapie, que ce soit en complément, ou en seconde intention, en cas de résistance de la tumeur aux rayons. Ils rappellent le caractère de marge thérapeutique étroite de la substance demandant un calcul rigoureux et personnalisé de la dose à injecter. Cette dose optimale et les indications claires de cette thérapie n'ayant pas encore été trouvées, les auteurs recommandent que d'autres études soient entreprises sur de nouveaux cas n'ayant pas forcément été traités précédemment par rayons. Ils considèrent avoir recueilli suffisamment de preuves pour garantir l'utilité de plus d'investigations à ce sujet. [93]

b. Etude portant sur les cancers hématologiques

En juin 1950, une étude publiée par les docteurs Charles Spurr, Taylor Smith, Matthew Block et Leon Jacobson reprend un protocole similaire et inclut 95 patients présentant un cancer hématologique. La dose de traitement est standardisée à un dixième de milligramme de methyl-*bis*(β-chloroéthyle) par kilogramme de poids corporel une fois par jour pendant 4 jours consécutifs, excepté dans certains cas où cette dose est réduite en raison d'effets indésirables trop conséquents. Les critères d'évaluation retenus sont la survie sans progression, la durée de réponse au traitement à base de moutarde azotée, la survie globale et l'état de santé du patient suivant l'initiation du traitement. [94]

Parmi les différents cas exposés, on trouve 9 patients n'ayant pas subi au préalable de traitement par rayons. Parmi eux, 4 mourront après 2 ans en moyenne durant lesquels le traitement à base de moutarde a été efficace pour traiter la maladie

pendant 8 mois. Les 5 patients toujours en vie au moment de la publication sont en moyenne traités depuis 51 mois et l'efficacité du traitement a été de 19 mois. Les raisons pour lesquelles le traitement retenu pour ces 9 cas n'est composé que de moutarde ne sont pas données et les auteurs précisent qu'ils ne peuvent toujours pas le recommander. L'intérêt de la molécule à visée palliative est cependant clairement affirmé afin de prolonger la durée et la qualité de vie des patients atteints de lymphomes, en particulier hodgkiniens. Les auteurs indiquent qu'ils tiennent dorénavant pour règle le fait que, si un malade a déjà été traité aux rayons avec succès au moins une fois, alors il répondra bien à un traitement à base de moutarde azotée. Dans l'avenir, ils envisagent une stratégie thérapeutique combinant des rayons à haute dose pour les zones atteintes localisées et des cures de moutarde à une dose classique tous les 2 ou 3 mois pour éviter la dissémination des cellules cancéreuses aux premiers stades de la maladie. [94]

c. Etude portant sur les cancers bronchiques

Dans une autre étude de septembre 1951, les docteurs Bernard Roswitt et Gustave Kaplan réunissent 40 patients sur 150 ayant subi une radiographie pour un cancer bronchique depuis 1947. Dans cette expérimentation, les 40 patients sont traités avec du methyl-*bis*(β-chloroéthyle)amine soit parce qu'ils sont ou sont devenus résistants aux rayons (7 d'entre eux), soit à cause de réactions trop sévères suivant leur traitement par radiothérapie (3 d'entre eux) ou encore parce que le cancer n'est plus localisé et donc plus traitable par cette technique (15 d'entre eux). Il y a aussi 9 patients qui présentent une compression médiastinale très importante et 6 dont la pathologie est très avancée. La dose à administrer est préparée et injectée dans les mêmes conditions et au même dosage que dans l'étude précédente. [95]

Parmi les 40 sujets de l'étude, 10 n'ont que peu, voire aucune amélioration de leur état, mais les trois quarts, soit 30 patients, présentent une réponse favorable sous forme d'une période de rémission 1 à 17 semaines. Cette période de rémission inclut l'amélioration des symptômes (appétit retrouvé, disparition de la fièvre, de sueurs nocturnes, de la fatigue, …), mais aussi, chez 19 d'entre eux, des signes de réponse plus objectifs. On observe par exemple, une amélioration du syndrome de compression de la veine cave supérieure, un gain de poids, une résorption du liquide pleural, ou encore une respiration facilitée avec la disparition de l'atélectasie (affaissement des bronches empêchant les échanges gazeux) ou encore la réduction de l'inflammation et donc de l'obstruction des voies aériennes. Dans certains cas cependant, la progression du cancer se fait en dépit d'une amélioration des symptômes. Mais pour 12 de ces patients, la thérapie est tellement efficace qu'ils peuvent envisager une radiothérapie définitive et parmi eux, 5 seront en mesure de retourner vivre chez eux. [95]

Dans cette étude, la moitié des patients qui ne répondent pas au traitement par moutarde azotée, soit 5 malades, font partie des 7 patients qui ne répondaient plus non plus aux rayons. On note une amélioration chez 12 des 15 patients chez qui le cancer est devenu indétectable, et pour 6 d'entre eux une radiothérapie définitive est entreprise. Les 6 patients dont la maladie est à un stade très avancé observent des périodes de rémission de 3 semaines en moyenne et jusqu'à 2 mois pour le meilleur résultat. Les 3 patients qui ne supportaient pas le traitement par rayons ont bien réagi à celui-ci. Un d'entre eux a pu rentrer chez lui pendant 4 mois avant que les symptômes

ne réapparaissent et pour un autre, la cure lui a permis de pouvoir être à nouveau traité par des rayons. [95]

Au total, sur les 254 cas de patients traités par cette molécule rapportés dans la littérature à cette époque, 134 soit 52,8% ont montré une réponse favorable. Ces résultats permettent d'affirmer à l'époque que le gaz moutarde ne devrait pas être un traitement substitutif aux rayons, quand le cancer bronchique est non opérable mais localisé, car ceux-ci offrent de plus longues périodes de rémissions, et même une chance de guérison. Il leur parait être un outil en plus dans la gestion du cancer bronchique inopérable avec l'exemple des patients chez qui un traitement définitif aux rayons a pu être entrepris après une cure de moutarde azotée. [95]

B. Développement des médicaments à base de moutarde azotée

1. La chlorméthine

La molécule utilisée, le methyl-*bis*(β-chloroéthyle)amine *(figure 12)*, appelé aussi chlorméthine, mechloréthamine ou encore mustine, est donc le premier agent dérivé d'un gaz moutarde à être reconnu par la FDA, l'agence américaine des produits alimentaires et des médicaments, comme étant un médicament à visée oncologique. Cet élément, quand il est solide, se présente sous la forme d'une poudre crystalline, pouvant être de blanc à brun clair, hygroscopique, très soluble dans l'eau ainsi que dans l'alcool. Il sera mis sur le marché le 2 juin 1949 sous le nom de Caryolysine®. La spécialité est solubilisée dans un liquide acide, généralement de l'acide chlorhydrique, contenu dans une ampoule de 10 millilitres remplie à 2 millilitres pour un total de 10 milligrammes de chlorméthine par ampoule. La solution est destinée à la voie injectable ou à l'application cutanée et a pour indications le lymphome hodgkinien, le lymphome T épidermotrope et le psoriasis. Aux Etats-Unis la molécule est aussi utilisée dans le traitement des lymphosarcomes, des leucémies chroniques, des carcinomes bronchiques et la maladie de Vaquez. Des études ont également rapporté son utilisation par voie intra-pleurale, intra-péritonéale ou encore intra-péricardique dans certains traitements palliatifs de carcinomes métastasiques. [83] [96] [97] [98] [99] [100]

Le produit doit être appliqué sur la peau dans les minutes qui suivent sa dilution. Celle-ci doit être réalisée par un personnel compétant et en prenant toutes les mesures pour éviter une contamination du manipulateur (blouse, masque, lunettes, gants, poubelles adaptées, etc). Elle se fait dans 50 millilitres d'eau et l'application sur la peau doit être réalisée au moyen d'une compresse imbibée de cette solution, sur les lésions en dépassant les contours de celles-ci. Sauf cas le nécessitant, il faut éviter le contact du produit avec le visage car la peau peut se pigmenter, mais aussi avec les muqueuses et les plis. Le patient traité doit attendre quelques minutes avant de se rhabiller et quelques heures avant de réaliser une toilette. [83] [96] [97] [98] [99] [100]

L'injection doit elle aussi être préparée, en ajoutant 8 millilitres de sérum physiologique aux 2 millilitres de chlorméthine contenus dans l'ampoule, on obtient une solution claire et incolore concentrée à un milligramme par millilitre dans laquelle la dose à administrer est plus facile à prélever. On injecte ensuite le produit strictement par voie veineuse en général deux fois par mois à une dose de 6 milligrammes par mètre carré de surface corporelle. L'extravasation du produit est toujours un risque qui, s'il advient, doit être pris en charge par une infiltration dans la veine concernée

d'une solution de thiosulfate de sodium (concentrée à 4%) suivie d'une application de corticoïdes et de compresses froides sur la zone touchée. [83] [96] [97] [98] [100]

La chlorméthine est un agent qui s'hydrolyse facilement, ce qui le rend inactif en quelques minutes après avoir été en contact avec les liquides corporels et la molécule n'est que peu sélective. Cette propriété a généralement pour conséquence de créer des effets indésirables notables comme par exemple un choc modéré, des convulsions, des éruptions cutanées, des œdèmes, des diarrhées, des frissons, une alopécie, et bien sûr des nausées et vomissements ainsi que des problèmes hématologiques. Des effets indésirables trop importants, si bien cutanés que systémiques, peuvent obliger le patient à l'arrêt du traitement. La voie injectable est bien sûr contre-indiquée chez la femme enceinte, et la voie cutanée lui est déconseillée en l'absence de données suffisantes et par principe de précaution. [83] [96] [97] [98] [99] [100]

Le laboratoire Merck commercialise sa spécialité à base de chlorméthine sous le nom de Mustargen®. Actalion, anciennement Ceptaris, met sur le marché la spécialité Valchlor® en 2014, cette fois-ci sous forme de gel, réservée donc à l'application cutanée, concentrée à 0.02%. La spécialité doit être appliquée à l'aide de gants en nitrile pour éviter la contamination du personnel soignant, le gel doit être utilisé dans les 30 minutes après sa sortie du réfrigérateur, en fine couche, sur une peau sèche, au moins 4 heures avant une toilette ou 30 minutes après. [83] [96] [97] [98] [100]

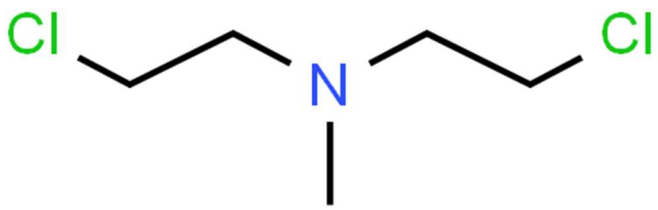


Figure 12. Structure chimique de la mechloréthamine. La mechloréthamine a une structure similaire au sulfure d'éthylène dichloré, avec la substitution de l'atome de soufre par un azote et un groupement méthyl. [99]

La molécule est très peu utilisée aujourd'hui, mais on peut la retrouver dans certains protocoles dans le cadre du traitement des lymphomes hodgkinien et du psoriasis. Elle a perdu son indication dans le traitement du lymphome cutané T épidermotrope ou mycosis fongoïdes en 2011 car elle n'apporte plus d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. [97]

2. Le melphalan

En 1953, le melphalan *(figure 13)* fait son apparition. Le melphalan, ou 4-[bis(2chloroéthyl)amino]-L-phénylalanine, est aussi appelé la moutarde L-phenylalanine, il a été synthétisé pour la première fois par Bergel et Stock en 1953. A température ambiante, c'est une poudre blanche à beige, sans odeur. Le laboratoire GlaxoSmithKline mettra sa spécialité sur le marché sous le nom d'Alkeran®. Il est conditionné sous forme de lyophilisat de 50 milligrammes à reconstituer avec 10 millilitres de solvant fourni, puis à ajouter à du sérum physiologique pour diluer

avant l'injection. C'est aussi un produit qui s'hydrolyse facilement, il doit donc être administrée dans l'heure et demie après sa reconstitution. Il est utilisé dans le traitement curatif et palliatif du cancer de l'ovaire, du myélome multiple, du cancer du sein, du cancer des testicules, de la leucémie aigüe myéloblastique et lymphoblastique, des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, de certains sarcomes, de la maladie de Vaquez, de l'amylose ou de la macroglobulinémie de Waldenström. [84] [101] [102]

Les effets indésirables, que la drogue soit administrée par voie orale ou intra-veineuse, sont semblables à ceux évoqués précédemment : les nausées, les vomissements, l'alopécie, la leucopénie, la thrombopénie, et dans certains cas sont aussi rapportés une pancytopénie, ou une agranulocytose. Le melphalan est aussi une molécule reconnue comme étant mutagène, tératogène potentiel et carcinogène, en particulier pouvant induire des leucémies aigües. Il peut aussi amener à une stérilité chez le patient traité, plus couramment chez la femme que chez l'homme. D'autres effets, de type neurologique, ont été rapportés comme des paralysies temporaires, des douleurs, ou une atteinte des nerfs. La myélotoxicité est toujours à surveiller ainsi que la dégradation des voies rénales, surtout lors de l'administration de hautes doses de melphalan. La dose classique par cure est de 70 à 140 milligrammes par mètre carré de surface corporelle, en 1 ou 2 injections, toutes les 6 semaines si possible. Cependant un article de l'American Society of Health-System Pharmacists 2016 présente le cas d'un enfant qui a reçu une dose unique de 254 milligrammes par mètre carré de surface corporelle dans le cadre de soins de support et qui y a survécu. [84] [101] [102]

La forme destinée à la voie orale existe, sous la forme d'un comprimé blanc, pelliculé, biconvexe de 2 milligrammes. Ils sont conditionnés par 50 dans un flacon en verre ambré doté d'une ouverture sécurisée. La dose quotidienne varie généralement de 0.15 à 0.25 milligrammes par kilogramme de poids corporel pendant 4 à 6 jours à répéter toutes les 6 semaines. Le traitement peut être fractionné dans la journée et est à prendre de préférence avant les repas car l'ingestion d'aliments ralentit et diminue son absorption. Les comprimés sont à garder au réfrigérateur et ne doivent être ni coupés, ni écrasés. [101] [102]

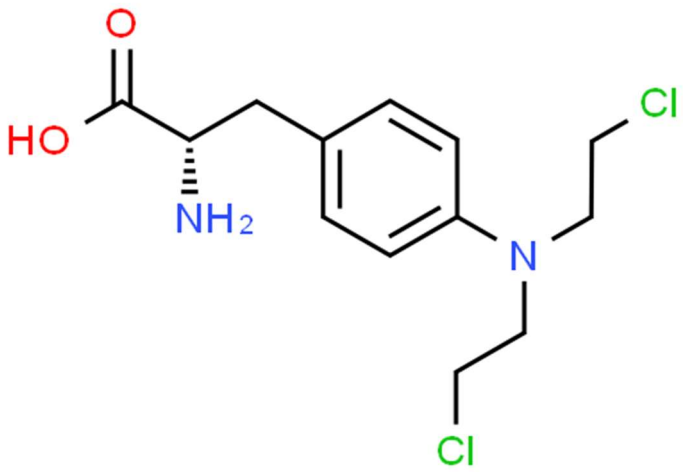


Figure 13. Stucture chimique du melphalan. Le melphalan a une structure similaire à celle de la chlorméthine, avec le groupement méthyl remplacé par une phénylalanine. [102]

Les chercheurs, pour créer cette molécule, ont ajouté une phénylalanine à la moutarde azotée, pensant que cette structure d'acide aminé aiderait le passage à travers les membranes cellulaires. En terme d'activité, il est considéré comme un intermédiaire entre la chlorméthine et le chlorambucil. Dans le même esprit, les chercheurs développent la mannomustine, raccordant cette fois-ci la moutarde azotée à un glucide, le mannitol. Ils obtiendront le même type de réponse. [96]

3. Le chlorambucil

Le chlorambucil ou acide *p-bis*-2-(chloroéthyle)aminophénylbutyrique *(figure 14)*, qui apparait en 1956, a aussi une structure proche de ces dernières molécules, avec la moutarde azotée lié à un cycle lui-même lié à un acide carboxylique. Le faible pouvoir basique de l'atome d'azote de cette molécule lui permet d'être moins disposée à produire des réactions annexes non voulues, ce qui en fait l'une des molécules les moins toxiques de sa famille car elle produit peu d'effets indésirables en comparaison avec les autres. Cette propriété ralentie aussi sa vitesse d'action, c'est pourquoi on l'utilise souvent après avoir fait des cures avec une moutarde azotée plus puissante, car l'existence d'une forme destinée à la voie orale permet au patient de prendre son traitement à domicile. [96] *[103] [104] [105]*

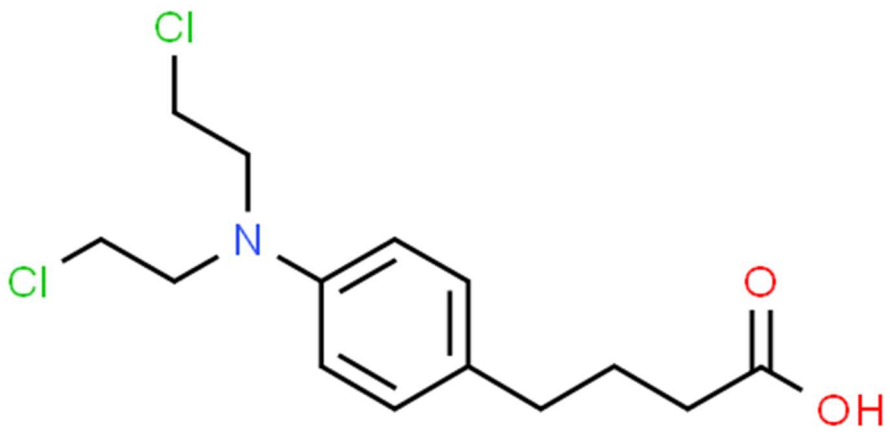


Figure 14. Structure chimique du chlorambucil. Le chlorambucil a une structure similaire à celle de la chlorméthine, avec le groupement méthyl remplacé par un acide carboxylique attaché à un cycle. *[103]*

Le médicament est synthétisé pour la première fois en 1953, il obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 5 juin 1956 et se présente sous la forme de gélules blanches, opaques, dosées à 2 milligrammes, conditionnées par 30 dans des plaquettes thermoformées pouvant-être conservées à température ambiante. Il a pour indications la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, et certains types de glomérulonéphrites. La dose peut être de 2 à 12 milligrammes par jour tous les jours, ou de 6 à 10 milligrammes par mètre carré de surface corporelle pendant 5 jours et tous les 30 jours si besoin. En temps qu'immunosuppresseur, il est utilisé à 0.2 milligramme par kilogramme de poids

corporel par jour. La prise se fait de préférence à jeun le matin à heures régulières, et la gélule ne doit être ni ouverte, ni endommagée. *[103] [104] [105]*

Une fois absorbé, le chlorambucil est métabolisé par le foie en un agent qui lui aussi est actif possédant une demi-vie plus longue. Il est ensuite éliminé dans les urines, moins de 1% sous sa forme initiale de chlorambucil. Les effets indésirables conséquents à la prise du produit sont semblables à ceux décrits avec les molécules précédentes, aussi bien sur le plan clinique, qu'hématologique ou neurologique. Des études des années 2000, faites sur des patients souffrants d'une leucémie lymphoïde chronique, ont pour but de comparer l'efficacité et la tolérance du chlorambucil par rapport à la bendamustine ou à la fludarabine (analogue des purines) et montrent un apport thérapeutique inférieur du chlorambucil par rapport aux deux autres molécules que ce soit en termes de réponse globale ou de survie sans progression. Par contre, ces études mettent en valeur une meilleure tolérance du produit par rapport aux autres, par exemple la fréquence des effets indésirables de grade IV rapportés passe de 52% à 31% et de 40% à 20% pour les effets indésirables hématologiques. *[103] [104] [105]*

III. Le cyclophosphamide (CPM)

A. Découverte du cyclophosphamide

Toujours dans l'idée d'augmenter l'efficacité de la drogue en réduisant la survenue et l'intensité des effets indésirables, en 1958, les chercheurs allemands Herbert Arnold, Friedrich Bourseaux et Norbert Brock étudient plusieurs dérivés de moutarde azotées et rapportent que la plus efficace est une substance appelée cyclophosphamide *(figure 15)* synthétisée pour la première fois en 1954 par Friedman et Seligman. Celui-ci a été créé pour être stable et inactif quand il est dans le système sanguin et pour qu'une fois arrivé sur son lieu d'action, il subisse une réaction enzymatique qui le fait passer sous sa forme active. Les scientifiques créent donc cette prodrogue en associant le *bis*(β-chloroéthyle)amine au phosphore d'un groupement oxazaphosphorine. C'est cette structure qui permet à la molécule et en particulier à l'azote d'être inactif car elle est fortement électroattractrice et l'empêche donc de réagir. [106] [107] [108]

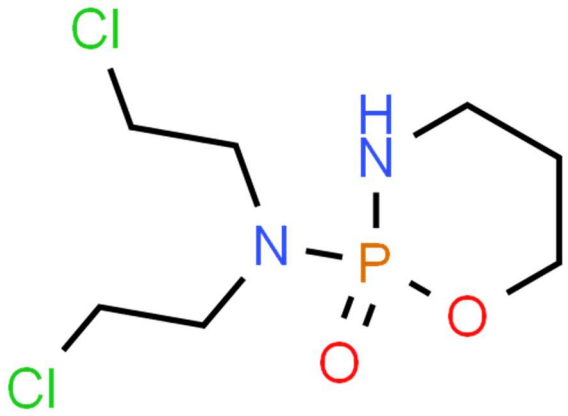


Figure 15. Structure chimique du cyclophosphamide. Le cyclophosphamide a une structure similaire à la chlorméthine, avec le groupement méthyl remplacé par le phosphore d'un groupement oxazaphosphorine. [108]

B. Bioactivation et voies métaboliques

La réaction de bioactivation de la prodrogue en composé alkylant actif sur l'ADN se déroule principalement dans les cellules du foie, contrairement à ce qui était envisagé par les chercheurs, par l'intermédiaire essentiellement des cytochromes P450 2B6, mais aussi des cytochromes P450 2A6, 2C9, 2C19 et 3A4. La voie principale, médiée par le cytochrome 2B6, a pour première réaction l'hydroxylation du cyclophosphamide en 4-hydroxycyclophophamide qui sera présent avec sa forme tautomère l'aldophosphamide en même quantité, mais qui peut s'inactiver en 4-oxocyclophosphamide. La deuxième étape est une β-élimination spontanée de l'aldophosphamide qui entraine la formation d'acroléine (un métabolite sans intérêt d'un point de vue thérapeutique mais toxique pour les cellules vésicales) et d'une moutarde phosphoramide active. Le 4-hydroxycyclophosphamide peut aussi être inactivé par l'aldéhyde déshydrogénase en carboxyphosphamide, qui lui n'a aucune action sur les cellules cancéreuses. Le cyclophosphamide peut aussi être inactivé par

une voie mineure faisant intervenir le cytochrome 3A4/A5 en dechloromethylcyclophosphamide *(figure 16)*. [107] [108] [109]

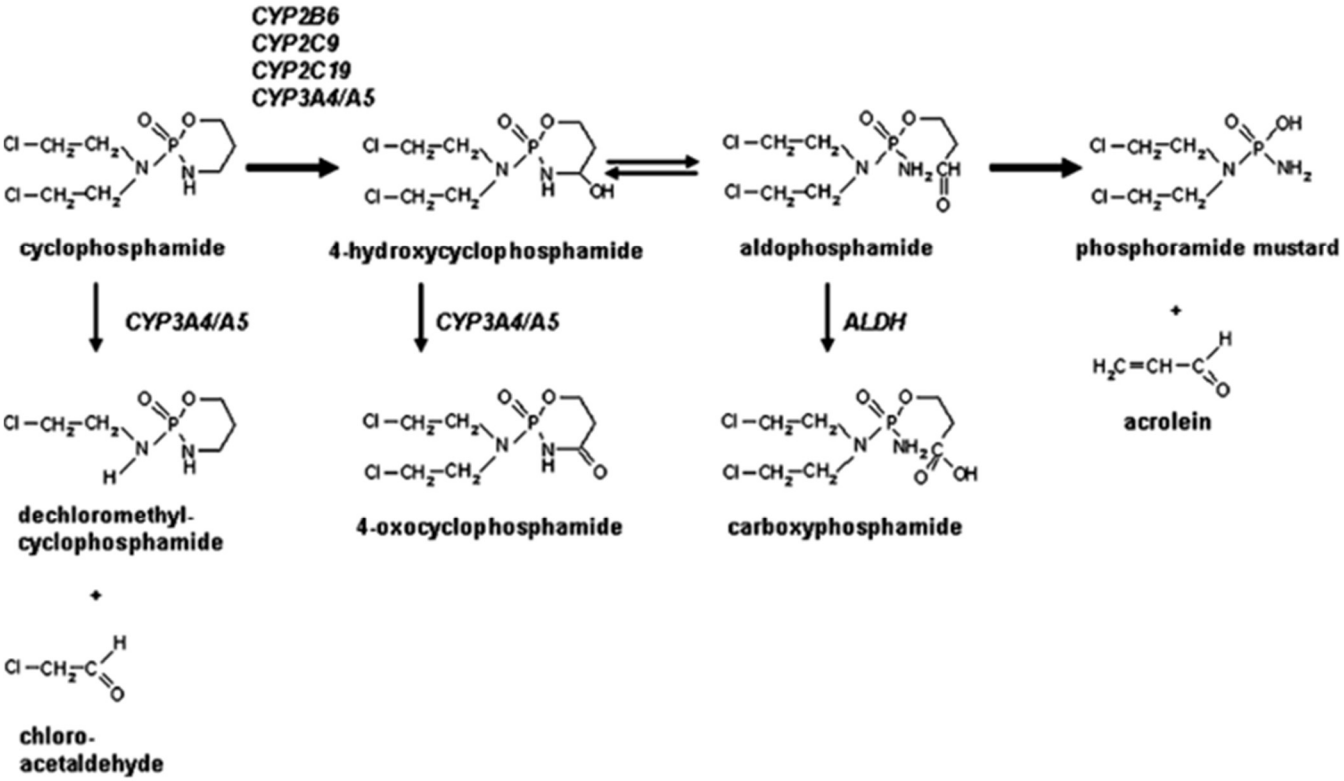


Figure 16. Bioactivation et voies métaboliques du cyclophosphamide. [107]

Le cyclophosphamide peut aussi subir une dechloréthylation d'une de ses chaines et produire le chloroacétaldéhyde, un composant toxique. Cette réaction intervient dans moins de 10% des procédés d'activation ou d'inactivation. [110]

Pour agir, la molécule active, la moutarde phosphoramide, va subir une substitution nucléophile. La paire d'électrons libres se trouvant sur l'azote peut attaquer le carbone β de la molécule, ce qui déplace l'ion chlore. Cette transformation aboutit à un composé cyclique électrophile, chargé positivement, que l'on appelle ion aziridinium *(figure 17)*. [108]

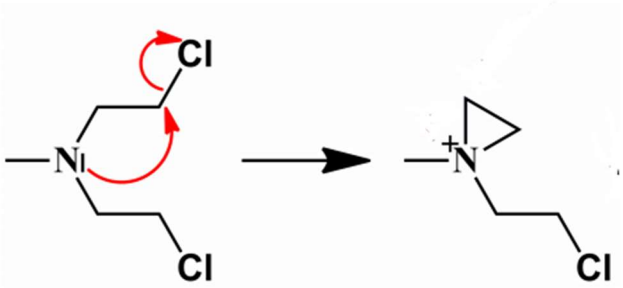


Figure 17. Formation de l'ion aziridinium avec le doublet d'électrons libres sur l'azote. [108]

C. Mécanismes d'actions biologiques

C'est cet ion aziridinium qui peut réagir avec de nombreux composés nucléophiles dans l'organisme et qui est à l'origine des propriétés anticancéreuses. Il agit principalement au niveau de l'ADN des cellules en réplication, pendant la phase S quand les deux brins sont séparés. En effet, l'ion aziridinium électrophile (1), peut induire une alkylation sur un brin d'ADN libre (2) *(figure 18)*. Cette alkylation forme une liaison covalente entre la moutarde et l'ADN et régénère le doublet d'électrons libres sur l'azote de la molécule (3). L'ion aziridinium va alors pouvoir être reformé par la même réaction sur l'autre chaine de carbone, et sera donc en mesure de se lier à un autre brin d'ADN (5). Ces deux alkylations des brins ont lieu en général sur l'azote en position 7 des guanines et entrainent une liaison inter ou intra brin. Dans d'autres cas, l'ion aziridinium peut s'hydroxyler et donc s'inactiver (4). [107]

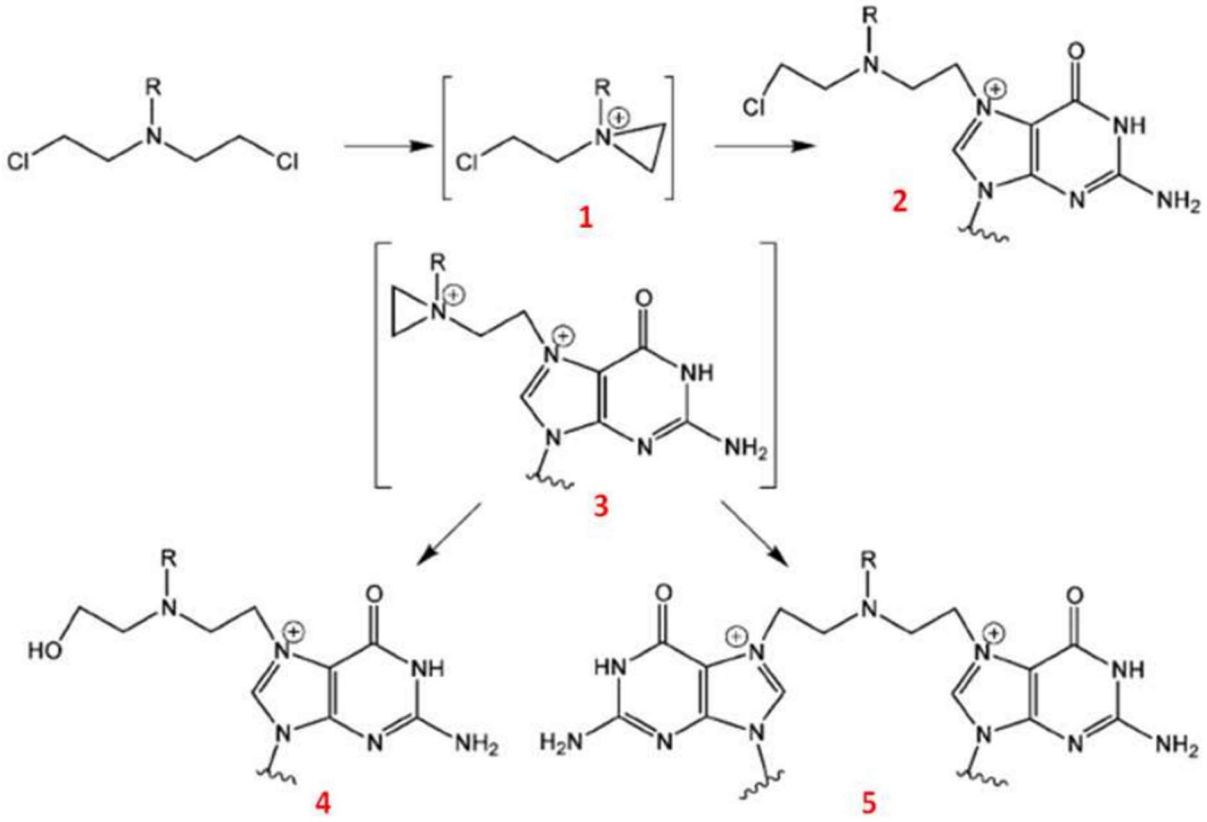


Figure 18. Alkylation d'une moutarde azotée sur l'ADN. (1) Formation de l'ion aziridinium (2) Attaque de l'ADN (3) Formation du deuxième ion aziridinium et (4) Hydroxylation ou (5) Fixation à un autre brin d'ADN de la molécule. [108]

Quand l'ion aziridinium ne se lie qu'à une guanine, celle-ci pourra dans un premier temps être réparée par les mécanismes de protection de l'ADN. Cependant lors de la réparation, la paire de bases guanine-cytosine peut être remplacée par la paire de bases adénosine-thymine et ainsi créer une mutation qui peut dans certains cas entrainer la mort de la cellule. Si elle n'est pas réparée, la guanine est assez instable car elle est chargée positivement. Elle peut soit être excisée de la chaine par rupture de sa liaison N-glycosidique, ce qui a pour conséquence une cassure du brin d'ADN, soit

être hydrolysée créant une ouverture du groupement imidazole et ainsi une formamido-pyrimidine très stable (*figure 19)*. [107] [108] [111]

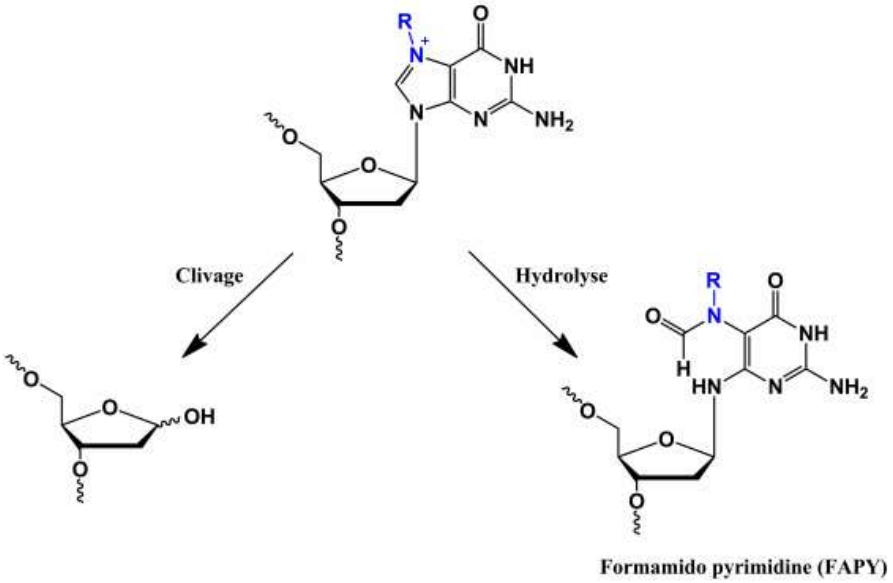


Figure 19. Possibilités de réaction après alkylation d'une seule guanine par l'ion aziridinium. [108]

Si l'agent alkylant arrive à associer deux brins, il crée un pont intercaténaire empêchant l'ouverture de l'ADN, il rend alors la transcription ainsi que la réplication impossible et bloque la cellule dans sa phase S/G2. La double alkylation arrête ainsi l'interphase et entraine la mort de la cellule. Enfin l'agent peut associer deux endroits éloignés d'un même brin ensemble, la partie du gène ainsi lié sera donc masquée et ne pourra pas être lue par les enzymes nécessaires à la réplication, ce qui entraine des dommages cellulaires pouvant amener à la mort de la cellule. Les cibles des agents alkylants sont donc les cellules cancéreuses qui ont un haut taux de prolifération et qui sont par conséquent, souvent en réplication. [108] [111]

D. Forme galénique et indications

Le cyclophosphamide destiné à la voie orale obtient son AMM la première fois en avril 1960. La molécule est administrée par voie orale (présentée sous la forme d'une comprimé blanc de 50 milligrammes) et injectable. Elle est utilisée dans le traitement des cancers bronchopulmonaires à petites cellules, des cancers du sein, du testicule, de la vessie, de l'ovaire, mais aussi dans le traitement des neuroblastomes, des sarcomes, des leucémies aiguës lymphoïdes, des lymphomes malins non hodgkiniens, des lymphomes hodgkiniens, des myélomes multiples. Le cyclophosphamide est aussi utilisé à des plus faibles doses dans la prise en charge des granulomatoses de Wegener, des lupus érythémateux aigus disséminés sévères, des néphropathies auto-immunes cortico-résistantes, de certains cas de polyarthrite rhumatoïde et dans le conditionnement des allo- et autogreffes de moelle. Dans un avis du 13 avril 2016, le service médical rendu est considéré comme important pour toutes ces indications par

la Haute Autorité de Santé (HAS), excepté dans le cancer de la vessie pour lequel l'organisation le qualifie de faible. La HAS le recommande en première intention, en se référant aux protocoles, dans le traitement des myélomes multiples, des leucémies aigües, notamment lymphoïdes et des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens. [112]

E. Pharmacocinétique, mécanismes d'actions toxiques, effets indésirables et traitements prophylactiques et symptomatiques.

Le CPM est une molécule bien absorbée, après administration orale, sa biodisponibilité est de plus de 75% et les concentrations plasmatiques maximum en métabolites sont atteintes après 2 à 3 heures après l'injection d'une dose en intraveineuse. La demi-vie du composé est de 3 à 12 heures et 5% à 25% de la dose administrée est retrouvée sous une forme inchangées dans les urines. [113]

C'est à la fois le mode d'activation de la molécule et son mode d'action qui vont entrainer l'apparition d'effets indésirables. Le CPM cible de façon non sélective toutes les cellules à renouvellement rapide, que celles-ci soient tumorales ou non. C'est pourquoi on observe chez les patients recevant ce traitement des effets toxiques sur les cellules sanguines, les cellules des follicules pileux, ou encore sur le cœur, les voies urinaires, les organes reproducteurs, etc.

1. Dommages sur les cellules en réplication.

Le CPM, en s'attaquant aux cellules en réplication, va toucher celles qui composent les follicules pileux, qui se renouvellent toutes les 12 à 24 heures. Les premiers signes de fragilité et de chute des poils et cheveux apparaissent généralement entre 15 et 20 jours après que le patient ait débuté le traitement. Ils commencent à repousser environ un mois après la dernière prise de CPM. [114]

Les lignées sanguines étant des cellules à renouvellement rapide, la molécule est donc aussi susceptible d'entrainer une myélosuppression, mise en évidence par une anémie, une baisse de la numération des leucocytes, et avec moins d'ampleur, des thrombocytes. Le principal signe de cette myélotoxicité, et donc le paramètre primordial à surveiller, est la leucopénie, c'est cette perturbation qui a le plus de chances de s'avérer sévère. Le nadir (valeur la plus base des mesures du taux de leucocytes) est atteint entre 8 et 14 jours, et le retour à la normale est généralement situé entre 18 et 25 jours après le traitement. Les dommages sur la moelle osseuse sont donc relativement estompés rapidement, si on compare cette substance aux autres antinéoplasiques. Néanmoins pendant cette période de leucopénie, souvent associée à une granulocytopénie, le patient est plus sujet à être infecté par un pathogène. Cette baisse de la réponse immunitaire peut conduire à des infections sévères, quelques fois fatales, qu'elles soient fongiques, bactériennes, virales ou encore dues à des parasites ou des protozoaires. Une prophylaxie, qu'elle soit antibiotique ou antifongique, est alors souvent prescrite pour palier à ces risques. [113] [115]

La posologie de la cure est à adapter en fonction de l'intensité des effets indésirables sur les lignées sanguines. *(Tableau 1)* [115]

Tableau 1. Adaptation des doses de cyclophosphamide à administrer en fonction du taux de leucocytes et de thrombocytes dans le sang. [115]

Nombre de leucocytes (G/L)	Nombre de plaquettes (G/L)	Quantité de CPM à administrer
> 4	> 100	100% de la dose prévue
De 2,5 à 4	50 à 100	La moitié de la dose prévue
< 2,5	< 50	Attendre la normalisation des valeurs ou décider en fonction du patient

Les troubles de la numération formule sanguine engendrés par le CPM sont dans la grande majorité des cas spontanément réversibles après la diminution de la posologie ou l'arrêt du traitement. Si les analyses sanguines montrent des valeurs ayant du mal à remonter entre deux cures, des facteurs de croissances peuvent aussi être prescrits. C'est à cause des dommages sur la lignée blanche que le vaccin atténué contre la fièvre jaune est contre-indiqué lors d'une cure incluant du cyclophosphamide. Les autres vaccins atténués sont déconseillés et pour les vaccins inactivés, trois mois d'arrêt de traitement sont conseillés. [113] [115]

2. Dommages sur les voies urinaires

Un effet indésirable courant, s'il n'est pas anticipé, est la survenue de cystites hémorragiques. C'est l'acroléine, un métabolite du cyclophosphamide qui en est le principal responsable. L'acroléine est un aldéhyde qui va être capable de générer des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), comme des radicaux libres ou des ions peroxyde, qui peuvent réagir avec beaucoup de composés présents dans le corps humain (l'ADN, certaines enzymes ou encore certains lipides et donc sur les membranes cellulaires). [116] [113]

La toxicité urinaire peut être décrite en trois étapes. La première est la pénétration rapide de l'acroléine dans les cellules épithéliales urinaires après son excrétion par les reins. La molécule va ensuite créer des DRO intracellulaires et entrainer la production de monoxyde d'azote (NO), soit par son action directe, soit par l'intermédiaire de facteurs de transcription tels que le facteur nucléaire-kappa B (NF-κB) ou l'activateur de protéine-1 (AP-1) qui vont aussi engendrer la production de DRO, de NO et de cytokines. Ces DRO vont ensuite s'associer au NO pour provoquer les impacts cités précédemment tels que la modification de certaines molécules de l'organisme, sur lesquels ils vont pouvoir se fixer par des liaisons covalentes. Ces molécules peuvent aussi occasionner des ruptures simple brin sur l'ADN qui entrainent automatiquement une activation de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP). Cette enzyme en charge de la réparation de l'ADN consomme beaucoup d'énergie. En étant suractivée par les nombreux dommages sur celui-ci, elle

entraine une diminution prononcée des concentrations d'ATP (Adénosine TriPhosphate) et de NAD^+ amenant à une nécrose de la cellule concernée. [116]

Les molécules de NO sont produites physiologiquement dans de nombreuses cellules par les *nitric oxyde synthases* (NOS). Ces enzymes peuvent aussi être activées par des cytokines, des protéines de l'inflammation, ou par certains agents chimiques, comme ici l'acroléine. Dans l'épithélium urinaire comme dans le muscle lisse, le NO ainsi produit va ensuite pouvoir s'associer à un ion superoxyde O_2^-. Celui-ci est normalement pris en charge par une superoxyde dismutase (SOD), mais ici le NO est présent en trop grande quantité et entre en compétition avec la SOD. Cette association forme l'ion peroxynitrite $ONOO^-$. Ce n'est pas un radical en lui-même, mais un ion qui a un fort pouvoir oxydant le rendant donc précurseur de radicaux libres. C'est à cet ion que l'on attribue les dommages engendrés sur les lipides et les protéines, mais aussi sur l'ADN entrainant la suractivation de la PARP. [116]

Un autre mécanisme toxique de l'acroléine est médié par NF-κB. NF-κB est une protéine, appartenant à la famille des facteurs de transcription, qui se trouve la plupart du temps dans le cytoplasme, lié à une protéine inhibitrice nommée I-κB. Cependant dans le cas des cystites hémorragiques induites par cyclophosphamide, une exposition des cellules à des DRO, ou des cytokines (comme Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) ou Interleukine-1(IL-1)), ou à l'acroléine elle-même, augmente la dégradation du facteur I-κB. NF-κB est alors activé, ce qui lui permet de passer la barrière nucléaire où il est un médiateur important de la transcription, modulant notamment certaines conditions de stress cellulaire. Cette modulation modifie l'expression des gènes et entraine dans certains cas l'apoptose ou la nécrose de la cellule. [116]

L'acroléine, par son action, entraine donc la mort des cellules touchées et le déversement de leur contenu dans les tissus, à proximité, ce qui rend le tissu sain vulnérable aux protéases intracellulaires et aux autres molécules agressives libérées *(figure 20)*. C'est ce cercle vicieux qui permet d'expliquer l'ampleur de certains cas de cystites hémorragiques, qui peuvent mettre en jeu la vie du patient. [116]

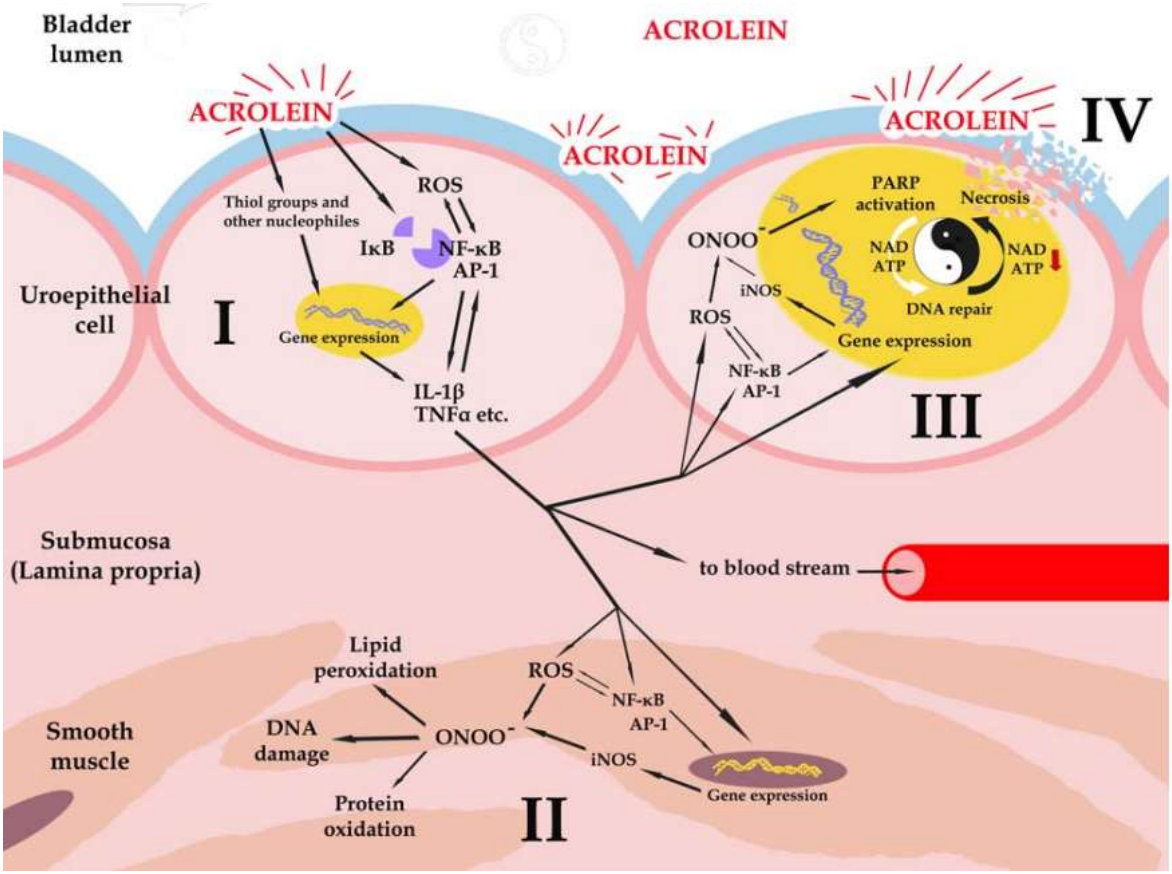


Figure 20. Toxicité vésicale de l'acroléine (I) Pénétration rapide de l'acroléine dans l'épithélium urinaire, qui agit directement sur l'expression des gènes, qui entraine aussi la dégradation de I- κB, et la production des DRO activant les cytokines pro-inflammatoires qui moduleront également l'expression de certains gènes (II) et (III) la dispersion des radicaux et des cytokines dans l'épithélium et le système sanguin et la formation de peroxynitrite à partir des NO et des DRO qui entraine la peroxydation des lipides, les dommages sur l'ADN et l'oxydation des certaines protéines, trois paramètres induisant des dégâts irréversibles sur la cellule (IV), Mort par apoptose ou nécrose des cellules et la dispersion de leur contenu dans le tissu. [116]

Ces phénomènes inflammatoires peuvent se traduire cliniquement par une dysurie, une polyurie, des douleurs lors de la miction, des contractures, une hématurie, pouvant aller d'une simple coloration des urines à des hémorragies mettant la vie du patient en danger. On observe aussi des cas de fibroses de la vessie, mais aussi des nécroses ainsi que des cas de reflux vésico-urétéral. Ces effets indésirables semblent être doses-dépendants et fonction de la durée du traitement. Certains cas sévères et prolongés requièrent d'être traités par une intervention chirurgicale. [116] [113]

Les cystites hémorragiques causées par un traitement à base de cyclophosphamide peuvent cependant être prévenues par des injections de Mesna® (2-mercaptoethane sulfonate). La dose à injecter est généralement de 60% de celle du cyclophosphamide prévue et est répartie, après dilution, en 3 injections : la première au début de l'injection du cytotoxique, la deuxième 4 heures après, et la troisième 4 heures après cette précédente. Le produit peut aussi être administré par voie intraveineuse continue sur un période de 8 à 12 heures. C'est un composé qui va se lier à l'acroléine, l'empêchant de rentrer en contact et donc de pénétrer dans l'épithélium

urinaire, durant le première étape du processus toxique. L'acroléine est alors transformée en un thio éther stable et soluble, qui est rapidement et entièrement éliminé par l'organisme. Avec ce traitement, l'incidence des cystites hémorragiques est réduite à 5% contre 68% avant son utilisation. [116] [117]

Le produit est cependant inefficace si l'acroléine arrive à pénétrer dans les tissus. Plusieurs études ont alors essayé d'inhiber d'autres paramètres qui influent sur la survenue de ces cystites hémorragiques. Ces études associent aux injections de Mesna d'autres substances, ayant une action antioxydante (comme la mélatonine, la glutathione, le tocophérol ou des bêtacarotènes par exemple) ou inhibitrices de la production de NO (l'aminoguanidine et la mélatonine par exemple), ou encore inhibitrices de protéines de l'inflammation (le thalidomide par exemple). De bons résultats ont été observés d'un point de vue histologique au niveau de la réduction de l'ampleur des cystites hémorragiques. [116]

D'autres études plus récentes *in vitro* sur des cellules de l'urothélium humain (lignées RT4 et T24) ont montré un toxicité supérieure du chloroacétaldéhyde par rapport à l'acroléine, aux concentrations atteintes dans les prélèvements urinaires recueillis chez des patients traités par du cyclophosphamide (respectivement 100 nanomolaire pour l'acroléine et 10 micromolaire pour le chloroacétaldéhyde). A ces concentrations et sur ces lignées, l'acroléine n'a aucun effet sur la viabilité des cellules. Il n'y a pas d'augmentation de la production de DRO, de la formation ou de l'excrétion d'ATP, du taux d'acétylcholine ou de prostaglandine. Le chloroacétaldéhyde en revanche altère la viabilité des cellules en entrainant la production de DRO, de prostaglandines et en modifiant la synthèse et l'excrétion d'ATP. Ces résultats suggèrent qu'il n'y a pas que l'acroléine qui est toxique pour le système urinaire, mais que la chloroacétaldéhyde est un métabolite important dans les phénomènes délétères sur les voies urinaires, et qu'il pourrait même jouer un plus grand rôle que l'acroléine. [118] [119]

3. Reprotoxicité

Le traitement par cyclophosphamide peut altérer l'oogenèse et la spermatogénèse, à l'origine d'une potentielle stérilité chez les deux sexes. Cette stérilité semble être dose-dépendante et elle peut être réversible à la fin du traitement, dans certains cas. [113]

En effet, une assez grande proportion des femmes traitées par CPM observe une période d'aménorrhée relative à une baisse des concentrations d'œstrogène et une augmentation de la sécrétion de gonadotrophines. Ces symptômes disparaissent généralement quelques mois après l'arrêt de la thérapie. Les filles traitées pendant leur période prépubère grandissent en ayant, dans la plupart des cas, des caractères sexuels secondaires et des cycles menstruels normaux. La faculté de reproduction n'est alors pas altérée. Quelques cas de fibrose ovarienne ont cependant été rapportés lors de traitements prolongés chez des patientes en fin de période prépubère. [113]

Chez les hommes traités par CPM, on observe aussi une augmentation de la production de gonadotrophines mais les concentrations de testostérone restent stables. Les patients sont alors sujets à développer une oligospermie (concentration de spermatozoïdes inférieure aux valeurs normales) pouvant s'accentuer, et ceci jusqu'à

l'azoospermie (absence totale de spermatozoïdes). Ces troubles de la production de spermatozoïdes sont dans quelques cas réversibles, quelques années après l'arrêt du traitement (au lieu de quelques mois chez la femme). Quand la production de spermatozoïdes est réactivée, la possibilité d'avoir un enfant en bonne santé n'est alors pas altérée. Chez le garçon en période prépubère traité par cyclophosphamide, les caractères sexuels secondaires se développent normalement, cependant un degré variable d'atrophie testiculaire peut être rencontrée chez certains patients. [113]

4. Toxicité cardiaque

Quelques cas de dysfonction cardiaque (comme des myocardites, des péricardites, des tamponnades cardiaques, des arrêts cardiaques, des arythmies ventriculaires ou supraventriculaires) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement à base de CPM, mais peu de relations de cause à effet ont été établies à des doses usuelles. Une toxicité cardiaque aiguë est cependant rapportée à des doses allant de 2.4 à 26 grammes par mètre carré de surface corporelle. L'analyse histopathologique de ces cas révèle une myocardite hémorragique, entrainant la nécrose du muscle puis un hémopéricarde (épanchement sanguin dans le péricarde). Une inflammation du péricarde est aussi observée indépendamment de l'hémopéricarde. [113]

Une étude *in vitro* sur des cellules cardiaques de rat brun H9c2, mis en contact avec certains des métabolites du cyclophosphamide (l'acroléine et le 4-hydroxy-cyclophosphamide), montre une augmentation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène. Ces résultats montrent une implication forte de ces deux molécules dans la cardiotoxicité. L'étude évalue aussi l'efficacité de la N-acétylcystéine comme moyen de prévention. Elle met en relief la faculté de celle-ci à inhiber la production de dérivés réactifs de l'oxygène et à réduire les concentrations d'acroléine dans les cellules étudiées. [120]

L'utilisation du CPM est alors recommandée avec une attention particulière, chez les patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité, ou étant atteint au préalable d'une pathologie cardiaque. [115] [121]

5. Toxicité pulmonaire

Des cas de pneumopathie (et de fibroses pulmonaires) ont été rapportés chez certains patients, après un traitement par CPM. Si ce type d'effets indésirables est rarement décrit, le pronostic des patients touchés est souvent mauvais. La pneumopathie peut apparaitre plusieurs mois à plusieurs années après le début du traitement. Certaines de ces manifestations ont été décrites dès la première injection de CPM. [115]

Les cas de dommages alvéolaires diffus (DAD) sont les cas les plus courants de toxicité pulmonaire *(figure 21)*. Une première phase exsudative caractérisée par des œdèmes au niveau des alvéoles et du tissus interstitiel apparait généralement lors de la première semaine de traitement. Après 1 ou 2 semaines, une phase de réparation est ensuite amorcée, avec la prolifération des pneumocytes de type II et une fibrose interstitielle. Cliniquement, on observe une toux et une dyspnée progressive pouvant

être accompagnée de fièvre, la capacité de diffusion du monoxyde de carbone est aussi diminuée. [122]

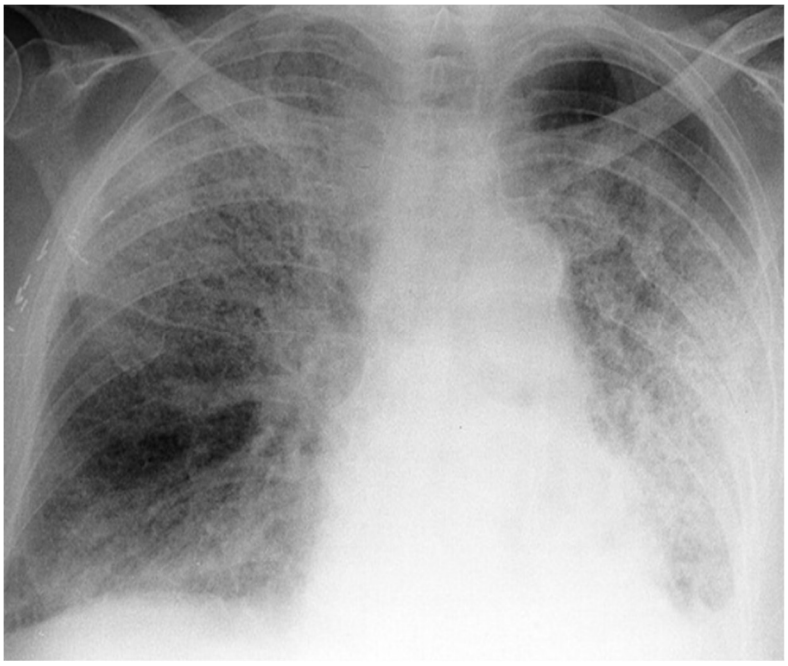


Figure 21. Radiographie du thorax montrant des DAD induits par un traitement à base de CPM chez une femme de 74 ans atteinte d'un cancer du sein. [122]

Une radiographie des poumons montre des opacités aux deux côtés, homogènes ou hétérogènes, le plus souvent au niveau du milieu et du bas du poumon. Si la fibrose s'étend, une distorsion architecturale prononcée ainsi qu'un motif en alvéoles d'abeilles peut apparaître en tomodensitométrie. [122]

Parmi les toxicités plus rares mais plus graves que le CPM peut engendrer au niveau des poumons, on compte la bronchiolite oblitérante avec une organisation pneumonique (BOOP) *(figure 22)* ou encore des hémorragies pulmonaires. La BOOP est caractérisée par la prolifération de fibroblastes immatures qui vont aller s'accumuler dans les bronchioles et former un bouchon étanche empêchant la circulation normale de l'air. La dyspnée est là aussi progressive et accompagnée d'une toux sèche et de fièvre. [122]

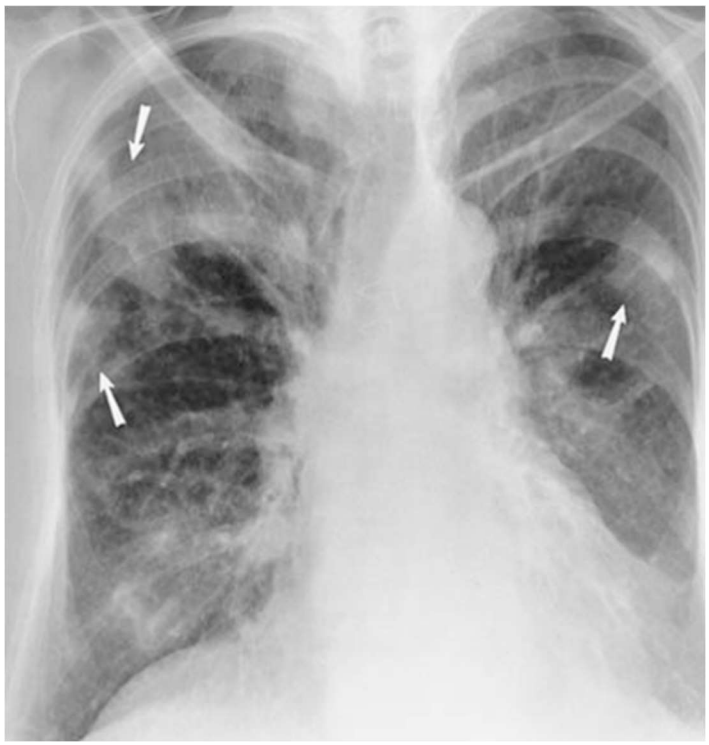


Figure 22. Radiographie du thorax montrant une BOOP induite par un traitement à base de CPM chez une femme de 72 ans. [122]

Les examens radiographiques mettent en évidence des opacités homogènes et hétérogènes, dispersées, atteignant les deux côtés des poumons. Ces zones pathologiques se situent typiquement en périphérie des poumons et sont réparties de façon homogène entre les lobes. Un arrêt de la thérapie est souvent requis, ce qui permet, dans la plupart des cas, aux poumons de revenir à un état normal, cependant une thérapie à base de corticoïdes doit souvent être prescrite en complément. [122]

6. Toxicité hépatique

Chez un peu moins de la moitié des patients traités avec du CPM, on observe une élévation légère et transitoire des transaminases. Cette variation est généralement asymptomatique et ne requiert alors pas d'adaptation de la posologie. Cependant dans certains cas, l'élévation est plus prononcée et oblige à réduire la dose à injecter ou même à reporter le traitement. A des concentrations classiques de CPM, cette toxicité n'apparait que rarement, et quand c'est le cas, les valeurs des transaminases reviennent généralement à la normale après 1 à 3 mois d'arrêt du traitement. Il est conseillé de ne pas réexposer le patient à ce cytotoxique quand des élévations majeures ont été rencontrées, certains cas fatals ayant été rapportés. [123]

Le CPM peut aussi être à l'origine du syndrome d'obstruction sinusoïdale. Les mécanismes inhérents sont mal connus, mais ce pourrait être son action directe sur les cellules sinusoïdales dans le foie qui provoquerait leur nécrose et leur déversement dans la veine hépatique, entrainant ainsi son obstruction. Cet effet indésirable peut être rencontré chez des patients traités par des hautes doses de CPM, soit en tant que chimiothérapie, soit chez ceux étant dans l'attente d'une greffe de cellules hématopoïétiques, en combinaison avec une irradiation totale ou le busulfan. Le

syndrome est caractérisé cliniquement par des douleurs thoraciques soudaines, avec une prise de poids, une production d'ascite et une jaunisse plus ou moins prononcée. Une biopsie du foie peut être réalisée pour confirmer le diagnostic, si celle-ci n'est pas contre-indiquée par une thrombopénie sévère. [123]

Le défibrotide est la molécule actuellement approuvé par la FDA dans la prise en charge de ce syndrome, à raison d'une dose de 6.25 milligrammes par kilogramme de poids corporel en perfusion intraveineuse sur 2 heures et toutes les 6 heures pendant un minimum de 21 jours et jusqu'à 60 jours consécutifs si la situation le requiert. Le mécanisme d'action du produit n'est pas clairement élucidé mais il est connu pour stimuler l'activité de la plasmine pour hydrolyser les caillots de fibrine. Pour ce faire, il va accroitre l'expression de t-PA (tissue plasminogen activator) et de la thrombomoduline, et va inhiber l'expression du facteur vWF (von Willebrand factor) et de PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1) dans les cellules endothéliales lors des tests réalisés *in vitro*. Dans ces mêmes expériences, il est observé que la molécule est un protecteur cellulaire des dommages causés par la chimiothérapie mais aussi de ceux causés par le TNF-α. [123] [124]

7. Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements sont des effets indésirables fréquemment rencontrés chez les patients recevant une cure à base de CPM. La molécule est considérée comme hautement émétisante (dans plus de 90 % des cas) par la classification de Grunberg quand elle est utilisée en voie injectable à une concentration de plus d'un gramme et demi par mètre carré de surface corporelle. Le CPM est classé modérément émétisant (entre 30% et 70% des cas) par cette même classification quand il est utilisé par voie injectable à moins d'un gramme et demi par mètre carré de surface corporelle et par voie orale à plus de 100 milligrammes par mètre carré de surface corporelle par jour. [125] [126] [127] [128]

Un traitement à base de CPM rend donc plus facile le déclenchement du reflexe émétique. Celui-ci et coordonné par un centre du vomissement, composé de plusieurs organisations de neurones, situés dans la medulla oblongata. Il a pour rôle d'intégrer des messages afférents provenant de différentes sources *(figure 23)*. C'est une stimulation de ces neurones qui permettra entre autres, les contractions musculaires simultanées nécessaires à l'expulsion du contenu de l'estomac. Cette stimulation peut alors être induite par plusieurs neurotransmetteurs sur différentes voies nerveuses.

La stimulation peut être produite par la zone chimioréceptive réflexogène (ou zone gâchette ou encore chemoreceptor trigger zone, CTZ) qui est dotée de récepteurs à la dopamine, à la sérotonine, ou à la substance P (via les récepteurs au neurokinines NK-1). Cette zone est activée quand elle est agressée par des substances toxiques endogènes ou exogènes, le CPM en étant un. Mais dans le cadre des nausées et vomissements pouvant être induits par une chimiothérapie (NVIC), ce sont des fibres nerveuses du nerf vague touchant la partie haute du tractus intestinal ayant des récepteurs à la sérotonine qui semblent être responsables d'une grande partie de la stimulation directe ou indirecte du centre du vomissement. Le tractus gastro intestinal, agressé par l'agent émétisant, produit de la sérotonine, qui stimule ces voies est fait remonter l'information au centre qui sera à son tour stimulé. Certains mécanorécepteurs peuvent aussi être mis en jeu s'ils sont activés par une distension

intestinale. Une action sur le centre du vomissement peut aussi être exercée par le cortex cérébral, impliqué dans ce que l'on pense, ce que l'on ressent. Cette action a son importance dans un type de NVIC. La stimulation peut aussi provenir du système vestibulaire de l'oreille interne, jouant un rôle important dans l'équilibre, en mettant en jeu d'acétylcholine et l'histamine, mais ce mécanisme est peu mis en jeu dans les NVIC. [125] [127]

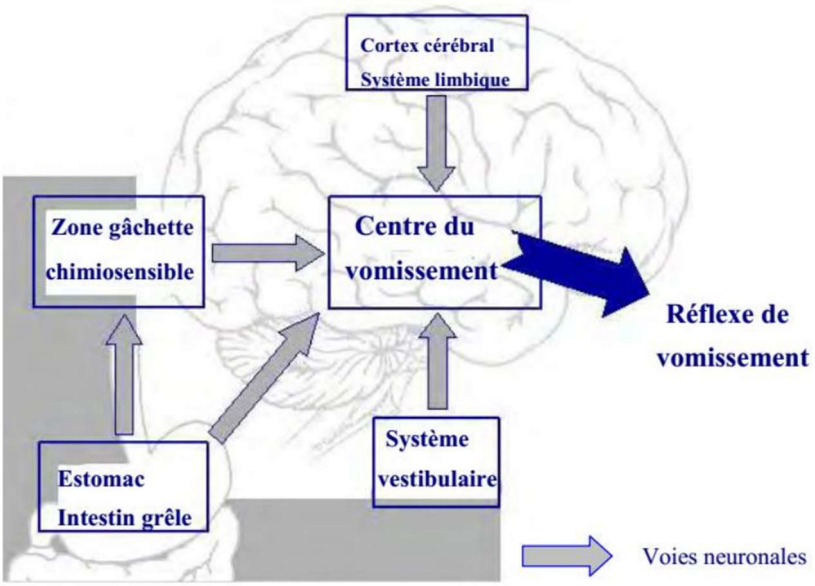


Figure 23. Schéma représentant succinctement l'arc reflexe émétique, avec les possibilités de stimulation du centre du vomissement, déclenchant le reflexe. [127]

On notera 5 types de nausées et vomissements pouvant être induits par une chimiothérapie.

Les NVIC peuvent être aigus, c'est à dire se produisant entre le moment de l'injection et 24 heures après celle-ci. Généralement ils sont à leur paroxysme entre 4 et 10 heures après l'injection. Le CPM donne en moyenne un épisode de vomissement toutes les 2 heures pendant les premières 24 heures. Les NVIC peuvent aussi être retardés, entre 24 et 72 heures après l'injection le plus souvent, mais pouvant se manifester jusque 7 jours après le traitement. Ils apparaissent plus souvent quand les NVIC aigus sont mal gérés, pour des doses élevées de CPM et chez les patients de sexe féminin. On rencontre aussi des NVIC anticipatoires, apparaissant avant l'injection, imputées principalement à des mécanismes d'activation liés au cortex cérébral. Les NVIC peuvent être non maitrisés, quand ils surviennent tout de même alors qu'un prophylaxie efficace habituellement est adoptée, il faut alors utiliser une thérapie antiémétique de secours. Enfin les NVIC peuvent être qualifiés de réfractaires, quand ils se manifestent même après qu'une thérapie prophylactique et de secours aient été administrées. [125] [126] [128]

L'utilisation d'un ou de plusieurs antiémétiques sera quasiment systématique lors d'un traitement à base de CPM. Cependant l'aprépitant, antagoniste sélectif à haute affinité avec les récepteurs de la substance P neurokinine 1, peut entrainer une baisse de l'efficacité du traitement par cyclophosphamide, celui-ci étant métabolisé en priorité par les CYP 3A4. L'ondansetron, antagoniste des récepteurs 5-HT_3 à la

sérotonine, peut aussi entrainer une baisse de l'air sous la courbe (ASC) et ainsi de la concentration de CPM au cours du temps. Ce sont pourtant des médicaments fréquemment utilisés pour la prophylaxie et le traitement des nausées et vomissements induits par le CPM, la surveillance est cependant renforcée au regard de leurs interactions avec le traitement. On emploie aussi les antagonistes des récepteurs à la dopamine D2, comme l'alizapride ou le métoclopramide, le plus souvent en traitement de secours. Des corticoïdes, sont généralement administrés sur plusieurs jours, pour potentialiser les effets des antiémétiques. Pour les nausées et vomissements anticipés, les molécules les plus utilisées font partie de la classe des benzodiazépines, qui n'a aucune propriété antiémétique, mais qui permet de soulager l'anxiété des patients, souvent responsable de ce type de nausées et vomissements. L'olanzapine, un neuroleptique atypique, pourra aussi être utilisée hors AMM, car elle inhibe plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs impliqués dans ces troubles. [125] [126] [128]

Le traitement prophylactique primaire lors d'une cure à base de CPM est donc composé de l'aprépitant, 125 milligrammes le premier jour et 80 milligrammes les 2 jours suivants, d'un corticoïde (le plus souvent la dexaméthasone) généralement sur 4 jours, et d'un sétron le premier jour (de 8 à 32 milligrammes pour l'ondansétron par exemple). Cette prophylaxie peut être complétée par un antagoniste des récepteurs à la dopamine D2 comme l'alizapride à raison de 100 à 200 milligrammes (sur 15 minutes par voie intraveineuse renouvelable deux fois) ou le métoclopramide à raison de 30 milligrammes (sur 15 minutes par voie intraveineuse renouvelable deux fois). Peut-aussi s'ajouter un dérivé de benzodiazépine comme l'alprazolam ou le bromazépam, ou un neuroleptique comme l'olanzapine, selon les situations et les besoins. Dans le cadre d'une prise quotidienne de CPM, le traitement prophylactique se compose d'une prise de 10 milligrammes de métoclopramide 1 heure avant la prise du médicament cytotoxique. Si ce traitement ne réussit pas à prendre en charge suffisamment les symptômes du patient, il peut être complété par un sétron en une prise quotidienne, mais le traitement par corticoïde au long cours n'est pas recommandé. [128]

8. Toxicité à long terme

Comme la plupart des traitements cytotoxiques, à long terme le CPM, utilisé seul ou en association, est reconnu comme pouvant provoquer des pathologies malignes secondaires. Le plus souvent, elles sont lymphoprolifératives ou myéloprolifératives mais touchent aussi fréquemment les voies urinaires. La pathologie peut se développer des années après la dernière prise de CPM et le risque de l'atteinte des voies urinaires est plus grand si le patient a subi des cystites hémorragiques lors de son traitement. Il est aussi rapporté des cas de cancers de la thyroïde et de sarcomes. [113]

Le CPM est en effet un carcinogène établi pour la vessie. Une étude publiée en 1995, portant sur une cohorte de 6171 patients au moins 2 ans après guérison d'un lymphome non hodgkinien, établi une corrélation entre la dose cumulée de CPM et le risque de cancer de la vessie. L'étude compte environ 3 cancers de plus pour 100 personnes ayant reçu une dose cumulée de 20 à 49 grammes de CPM, et environ 7 cancers en plus pour 100 personnes ayant reçu une dose cumulé de plus de 50 grammes. Ces données proviennent de 15 années de suivit de cette cohorte. [129]

F. Principaux schémas thérapeutiques impliquant le CPM

Le CPM est le plus souvent prescrit en association avec d'autres molécules dans des protocoles normés. Ces protocoles possèdent des indications en termes de dose à administrer, calculées en fonction de la surface corporelle en mètres carrés, ou du poids en kilogrammes du patient. Les doses obtenues sont alors à adapter en prenant en compte la tolérance du patient, ainsi que le niveau de ses fonctions hépatiques et rénales (une clairance de la créatinine inférieure à 10 millilitres par minute entrainera par exemple une réduction de la dose de CPM à administrer de 25%).

1. Dans le traitement des cancers du sein

Le CPM est employé dans le traitement du carcinome mammaire, en situation adjuvante ou métastasique (Annexe 1). Il est administré, dans le cadre du protocole FAC *(Tableau 2)*, tous les 21 jours à une dose de 500 milligrammes par mètre carré de surface corporelle. Il est associé avec le 5-fluorouracile (ou 5-FU, un antimétabolite analogue de la pyrimidine) au même dosage et avec la doxorubicine (une anthracycline, agent intercalant) à 50 milligrammes par mètre carré de surface corporelle. Cette cure s'effectue sur un seul jour et les injections intraveineuses sont réalisées sur 15 minutes pour la doxorubicine et 30 minutes pour le CPM et le 5-fluorouracile. La dose cumulative de doxorubicine ne doit pas dépasser 550 milligrammes par mètre carré de surface corporelle en raison de sa toxicité cardiaque cumulative liée à la dose. [130]

La molécule est utilisée dans la même indication, dans le cadre du protocole FEC *(Tableau 2)*, tous les 21 jours à la même dose, en association avec le 5-FU et l'épirubicine (un antibiotique cytotoxique appartenant aux anthracyclines) à 50 milligrammes par mètre carré de surface corporelle pour un programme FEC-50, 75 milligrammes par mètre carré de surface corporelle pour un programme FEC-75 et à 100 milligrammes par mètre carré de surface corporelle pour un programme FEC-100. La dose cumulative d'épirubicine ne doit pas dépasser 900 milligrammes par mètre carré de surface corporelle. [130]

Tableau 2. Schémas posologiques des protocoles FAC, FEC 50, FEC 75 et FEC 100. [130]

Périodicité	Molécules	Posologie (en milligrammes par mètre carré de surface corporelle)	Administration (Voie et durée)
3 semaines : J1 = J22	5-fluorouracile	500 à J1	Intraveineuse – 30 minutes
	Doxorubicine OU Epirubicine	50 à J1 50 ou 75 ou 100 à J1	Intraveineuse – 15 minutes
	Cyclophosphamide	500 à J1	Intraveineuse – 30 minutes

Le CPM est employé en tant que traitement adjuvant du cancer du sein opérable chez des patients présentant ou ne présentant pas un envahissement ganglionnaire. Il est administré dans le cadre du protocole TAC *(Tableau 3)*, tous les 21 jours en association avec la doxorubicine au même dosage que précédemment et avec le docétaxel (ou Taxotère®, un taxane) à 75 milligrammes par mètre carré de surface corporelle. Le CPM peut aussi être associé seulement au docétaxel dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable sans atteinte ganglionnaire. Il sera administré à 600 milligrammes par mètre carré de surface corporelle. L'intraveineuse est toujours de 30 minutes pour le CPM et le docétaxel s'administre sur une heure par la même voie. [130]

Tableau 3. Schéma posologique du protocole TAC. [130]

Périodicité	Molécules	Posologie (en milligrammes par mètre carré de surface corporelle)	Administration (Voie et durée)
3 semaines : J1 = J22	Docétaxel	75 à J1	Intraveineuse – 1 heure
	Doxorubicine	50 à J1	Intraveineuse – 15 minutes
	Cyclophosphamide	500 à J1	Intraveineuse – 30 minutes

2. Dans le traitement des cancers pulmonaires

La molécule peut être utilisée dans les cancers bronchiques à petites cellules de stade IV et de stade I à III non irradiables, chez le patient âgé PS 0-1 (*performance status* entre 0 et 1), c'est à dire qui a une activité physique identique ou peu diminuée par rapport à avant la maladie (Annexe 2). Dans ces conditions, et quand le protocole PCDE est choisi *(Tableau 4)*, on administre l'étoposide (un alcaloïde cytostatique inhibiteur de la topo-isomérase II) à 100 milligrammes par mètre carré de surface corporelle ainsi que du CPM à 400 milligrammes par mètre carré de surface corporelle du 1er au 3ème jour ; l'épirubicine à 40 milligrammes par mètre carré de surface corporelle le 1er jour et le cisplatine (un dérivé du platine assimilé aux agents alkylants) à 100 milligrammes par mètre carré de surface corporelle le 2ème jour. Ce programme est à répéter 4 à 6 fois toutes les 4 semaines si la tolérance du patient le permet. Le malade devra aussi être traité par facteur de croissance hématopoïétique, comme par exemple le Neulasta ® (Pegfilgrastim) dosé à 6 milligrammes à injecter environ 24 heures après la chimiothérapie, à chaque cycle. [131] [132]

Tableau 4. Schéma posologique du protocole PCDE. [132]

Périodicité	Molécules	Posologie (en milligrammes par mètre carré de surface corporelle)
4 semaines : J1 = J29	Cisplatine	100 à J2
	Etoposide	100 de J1 à J3
	Cyclophosphamide	400 de J1 à J3
	Epirubicine	40 à J1

Le CPM peut être utilisé dans la même indication pour des patients résistants, à 1 000 milligrammes par mètre carré de surface corporelle en association avec la vincristine (un alcaloïde de la pervenche, un poison du fuseau) à 1,4 milligrammes par mètre carré de surface corporelle. Il est administré soit avec la doxorubicine à 50 milligrammes par mètre carré de surface corporelle dans le protocole CAV *(Tableau 5)*, soit avec l'épirubicine à 60 milligrammes par mètre carré de surface corporelle dans le protocole CEV *(Tableau 5)*. La cure est à répéter tous les 21 jours suivant la réponse et la tolérance du patient. [131] [132]

Tableau 5. Schémas posologiques des protocoles CAV et CEV. [132]

Périodicité	Molécules	Posologie (en milligrammes par mètre carré de surface corporelle)
3 semaines : J1 = J22	Cyclophosphamide	400 à J1
	Doxorubicine OU Epirubicine	50 à J1 60 à J1
	Vincristine	1.4 à J1

3. Dans le traitement des cancers du sang

L'association CPM et doxorubicine (ou adriamycine) est aussi utilisée dans le traitement des lymphomes non-hodgkiniens (Annexe 3). On la trouve dans le protocole R-CHOP *(Tableau 6)*, qui est composé d'une dose de rituximab (un anti corps monoclonal anti-CD20) à 375 milligrammes par mètre carré de surface corporelle, de CPM à 750 milligrammes par mètre carré de surface corporelle, de la doxorubicine (ou hydroxyadriamycine) à 25 milligrammes par mètre carré de surface corporelle et de la vincristine (ou Oncovin®) à 1,4 milligrammes par mètre carré de surface corporelle le tout le 1er jour. Ces agents cytotoxiques sont associés à un corticoïde, la prednisolone,

à 40 milligrammes par mètre carré de surface corporelle, en deux prises du 1er au 5ème jour. [133] [134]

Ce protocole peut aussi s'administrer sans le rituximab *(Tableau 6)* (CHOP), avec les mêmes conditions d'utilisation pour le CPM et la prednisolone, la doxorubicine et la vincristine à 1 milligramme par mètre carré de surface corporelle. La surveillance hématologique doit être renforcée pour ce type de chimiothérapie, si les conditions d'administration sont conformes, elle est à répéter 3 à 6 fois toutes les 3 semaines. Le protocole peut aussi s'administrer sans la vincristine *(Tableau 7)* (ACP), avec l'adriamycine le 1er jour, le CPM le 1er et 2ème jour, la prednisolone du 1er au 5ème jour, le tout toutes les 3 à 4 semaines, à répéter 3 à 6 fois. A ce protocole ACP, peut être ajouté de l'étoposide à 100 milligrammes par mètre carré de surface corporelle, le 1er et 3ème jour *(Tableau 7)*. [133] [134]

Tableau 6. Schémas posologiques des protocoles R-CHOP et CHOP. [134]

Périodicité	Molécules	Posologie du protocole R-CHOP (en milligrammes par mètre carré de surface corporelle)	Posologie du protocole CHOP (en milligrammes par mètre carré de surface corporelle)
3 semaines : J1 = J22	Rituximab	375 à J1	/
	Cyclophosphamide	750 à J1	750 à J1
	Doxorubicine	50 à J1	50 à J1
	Vincristine	1.4 à J1	1 à J1
	Prednisone	40 de J1 à J5	40 de J1 à J5

Tableau 7. Schémas posologiques des protocoles ACP et ACP + étoposide. [134]

Périodicité	Molécules	Posologie du protocole ACP (en milligrammes par mètre carré de surface corporelle)	Posologie du protocole ACP + Etoposide (en milligrammes par mètre carré de surface corporelle)
3 à 4 semaines : J1 = J22 à J29	Cyclophosphamide	750 à J1 et J2	750 à J1 et J2
	Doxorubicine	50 à J1	50 à J1
	Etoposide	/	100 à J1 et J3
	Prednisone	40 de J1 à J5	40 de J1 à J5

Le CPM est aussi administré dans le cadre du protocole ACVBP *(Tableau 8)*, qui est parfois un traitement de référence dans certains lymphomes agressifs. Il est alors dosé à 1 200 milligrammes par mètre carré de surface corporelle le 1er jour, avec de l'adriamycine à 75 milligrammes par mètre carré de surface corporelle. Au 1er et au 5ème jour sont administrées la vindésine (un vinca-alcaloïde) à 2 milligrammes par mètre carré de surface corporelle et la bléomycine (un antibiotique cytostatique) à 10 milligrammes par mètre carré de surface corporelle. La prednisolone est à nouveau associée du 1er au 5ème jour à 40 milligrammes par mètre carré de surface corporelle. Le protocole est à répéter toutes les 2 semaines pendant 2 ou 3 mois, et une consolidation de 2 mois au même rythme peut être envisagée ensuite. [133] [134]

Tableau 8. Schéma posologique du protocole ACVBP. [134]

Périodicité	Molécules	Posologie (en milligrammes par mètre carré de surface corporelle)
2 semaines : J1 = J15	Doxorubicine	75 à J1
	Cyclophosphamide	1 200 à J1
	Vindésine	2 à J1 et à J5
	Bléomycine	10 à J1 et à J5
	Prednisone	40 de J1 à J5

On retrouve la molécule dans le traitement des lymphomes hodgkiniens de l'adulte dans le protocole dit BEACOPP renforcé *(Tableau 9)*, quand la pathologie est au stade III ou IV. Ce programme se compose de doxorubicine à 35 milligrammes par mètre carré de surface corporelle et de CPM à 1 200 milligrammes par mètre carré de surface corporelle le 1er jour, d'étoposide à 200 milligrammes par mètre carré de surface corporelle les 3 premiers jours. Au 8ème jour, une dose de 10 milligrammes par mètre carré de surface corporelle de bléomycine et une dose de 1.4 milligrammes par mètre carré de surface corporelle (maximum 2 milligrammes par dose) de vincristine sont administrées. De la procarbazine (un agent alkylant) est prise par voie orale les 7 premiers jours à 100 milligrammes par mètre carré de surface corporelle ainsi que la prednisone à 40 milligrammes par mètre carré de surface corporelle pendant 14 jours. [135]

Tableau 9. Schéma posologique du protocole BEACOPP. [135]

Périodicité	Molécules	Posologie (en milligrammes par mètre carré de surface corporelle)	Voie d'administration
3 semaines : J1 = J22	Bléomycine	10 à J8	Intraveineuse
	Etoposide	200 de J1 à J3	Intraveineuse
	Doxorubicine	35 à J1	Intraveineuse
	Cyclophosphamide	1200 à J1	Intraveineuse
	Vincristine	1.4 (≤ 2mg) à J8	Intraveineuse
	Procarbazine	100 de J1 à J7	Per Os
	Prednisone	40 de J1 à J14	Per Os

A ces schémas thérapeutiques, est associée en fonction des facteurs de risque de rechute méningée, une prophylaxie neuro-méningée. En effet, les agents cytotoxiques intervenant dans ces protocoles ne passent que très peu la barrière hémato-encéphalique. Les cellules malignes potentiellement présentes derrière celle-ci ne sont alors pas traitées, et offrent un risque de rechute de la pathologie cancéreuse au niveau des méninges. Ces rechutes sont plus fréquentes chez les patients âgés de plus de 60 ans, ou ayant un PS supérieur ou égale à 2, si la pathologie est au stade III ou IV, ou encore s'il y a une atteinte rénale ou surrénale. Trois options de traitement prophylactique sont possibles : par une radiothérapie du crâne, par une injection intraveineuse de médicament passant la barrière hémato-encéphalique (comme du méthotrexate ou de l'aracytine) à haute dose, ou par plusieurs injections (4 à 12) à plus petite dose via une ponction lombaire, dans l'espace intrathécale et pour une dose totale de 15 milligrammes le 1er jour. [133] [136]

4. Dans les conditionnements de greffe pour lymphomes et myélomes

Le CPM est utilisé dans le cadre de conditionnements de greffes pour lymphomes et myélomes. On le trouve dans le protocole CBV *(Tableau 10)*, incluant l'étoposide à 250 milligrammes par mètre carré de surface corporelle, le CPM à 1 500 milligrammes par mètre carré de surface corporelle du 1er au 4ème jour et la carmustine (un agent alkylant) à 300 milligrammes par mètre carré de surface corporelle le 4ème jour. A ce programme peut être ajouté la mitoxantrone (un agent intercalant), de 30 à 45 milligrammes par mètre carré de surface corporelle le 1er jour. La cure est alors décalée d'un jour avec l'étoposide et le CPM du 2ème au 5ème jour et la carmustine au 5ème jour. [134]

Tableau 10. Schémas posologiques des protocoles CBV et CBV + mitoxantrone. [134]

Molécules	Posologie du protocole CBV (en milligrammes par mètre carré de surface corporelle)	Posologie du protocole CBV + mitoxantrone (en milligrammes par mètre carré de surface corporelle)
Etoposide	250 de J1 à J4	250 de J2 à J5
Cyclophosphamide	1 500 de J1 à J4	1 500 de J2 à J5
Carmustine	300 à J4	300 à J5
Mitoxantrone	/	De 30 à 45 à J1

Dans la même indication, le CPM peut être utilisé à 60 milligrammes par kilogramme le 1er et 2ème jour en association avec une irradiation totale du corps. A ce protocole de conditionnement de greffe peut être ajouté de l'étoposide à 150 milligrammes par mètre carré de surface corporelle le 1er et 2ème jour. Le CPM est aussi administré dans cette indication à 60 milligrammes par kilogramme après 4 jours d'un traitement à base de busulfan (un agent alkylant) à 3.2 milligrammes par kilogramme. [134]

5. Intérêt dans la prise en charge de l'empoisonnement au paraquat.

Le paraquat est un herbicide connu et très utilisé, c'est aussi une substance mortelle pour l'Homme quand elle est ingérée. Une seule gorgée de la solution peut entrainer un cas sévère d'empoisonnement. Celui-ci entraine trois types de syndromes en fonction de la dose absorbée. Si l'empoisonnement est léger ou très léger, il peut être asymptomatique mais provoque généralement une irritation voire une ulcération de la muqueuse orale et gastro-intestinale. Celle-ci se guérit habituellement avec un traitement symptomatique, s'il est nécessaire. On estime qu'une ingestion de paraquat de moins de 20 milligrammes par kilogramme de poids corporel donne lieu à une intoxication légère ou modérée. [137] [138] [139] [140] [141]

A contrario, si la prise est supérieure à 40 milligrammes par kilogramme de poids corporel, le paraquat entraine une intoxication sévère à fulminante. La mort survient alors en quelques jours avec une forte atteinte respiratoire, hépatique et rénale, ainsi qu'un effondrement cardiaque, et ceci même si le patient reçoit une prise en charge intensive. Quand la dose absorbée est comprise entre 20 et 40 milligrammes par kilogramme de poids corporel, l'intoxication est considérée comme modérée à sévère. Elle se traduit par une insuffisance rénale aiguë, une hépatite, et une atteinte respiratoire. C'est cette dernière qui peut mener, de court à moyen terme, à des complications plus graves. L'atteinte respiratoire se présente sous la forme d'une inflammation des bronches et des alvéoles pulmonaires, pouvant occasionner une pneumopathie fibrosante, qui est difficilement traitable. Les complications peuvent se développer jusqu'à 6 semaines après l'ingestion du toxique. [139] [140] [141]

La plupart des intoxications enregistrées, ayant pour cause ce désherbant, sont liées à des tentatives de suicide. C'est en effet un produit facile à trouver, peu cher, et redoutable parce que difficile à prendre en charge lorsqu'il a déjà été absorbé par l'organisme. Le traitement standard d'un empoisonnement au paraquat, s'il est pris à temps, est de faire vomir le patient, et de lui faire ingérer du charbon actif pour ses capacités d'adsorption. La prise en charge consiste ensuite à filtrer le sang du patient par hémodialyse ou hémoperfusion, mais cette filtration n'est efficace que si le paraquat n'est pas déjà infiltré dans les compartiments tissulaires profonds, c'est-à-dire dans les 6 à 12 heures après l'ingestion du toxique. [137] [138] [139] [140] [141]

Cette toxicité provient de la capacité du paraquat à produire du stress oxydant dans les différents tissus avec lesquels il va être en contact. Le poumon est une cible majeure de la toxicité du paraquat, d'une part car il s'y accumule facilement, et d'autre part puisque l'oxygène présent en permanence permet au toxique de former des DRO, comme l'ion superoxyde (O_2^-). C'est cette génération de DRO qui provoque la réponse inflammatoire et le recrutement de leucocytes, ce qui occasionne le développement d'alvéolites et d'œdèmes, puis d'une fibrose progressant rapidement. Le système immunitaire joue alors un rôle important dans l'évolution négative de la fibrose pulmonaire. Des recherches sur un traitement à base d'immunosuppresseur et d'un corticoïde ont donc été mises en œuvre pour enrayer cette réponse exacerbée. Trois essais, incluant 164 patients ayant été jugés intoxiqués modérés ou sévères, semblent démontrer que les sujets ayant reçu, en plus de la prise en charge classique, un traitement à base de CPM et d'un glucocorticoïde, ont un risque de mortalité plus faible en fin de suivi par rapport à ceux n'ayant reçu que la prise en charge classique. [137] [138] [139] [140] [141]

Dans une étude de 2013 sur l'Homme, il est rapporté que de hautes doses de CPM produisant une leucopénie en 1 à 2 semaines, semblent réduire la sévérité d'un empoisonnement au paraquat. Les études cliniques sur des patients suggèrent 15 milligrammes par kilogramme pendant 2 jours comme la dose appropriée, mais elles montrent aussi qu'une dose de 5 milligrammes par kilogramme peut déjà réduire la sévérité clinique de l'empoisonnement. [142]

Une recherche de 2018 propose d'aller plus loin et d'étudier un traitement prolongé par des petites doses de CPM chez 4 groupes de rats. Parmi ceux-ci, on trouve deux groupes témoins : un non exposé au toxique, à qui on injecte pendant 14 jours 1 millilitre de solution saline, et un groupe exposé au paraquat (à 25 milligrammes par kilogramme) traité de la même façon. Les deux autres groupes exposés à la même dose de paraquat sont traités avec 2 injections de cyclophosphamide dosé à 15 milligrammes par kilogramme sur 2 jours. Puis pendant 12 jours, respectivement avec 1 millilitre de solution saline et 1.5 milligrammes par kilogramme de CPM. L'étude est la première à suggérer que des doses prolongées de CPM peuvent atténuer la sévérité des atteintes pulmonaires liées à une intoxication au paraquat. Elle n'arrive cependant pas à le prouver et suggère que d'autres recherches sont requises pour déterminer si des petites doses prolongées de CPM peuvent être utilisées pour protéger de la toxicité pulmonaire induite par la paraquat chez les humains. [143]

G. Principales interactions et associations à prendre en compte

1. Avec les inhibiteurs et inducteurs des CYP 3A4

L'utilisation du CPM avec des inducteurs des CYP3A4 est à éviter ou à surveiller. En effet, sa toxicité peut être augmentée par conversion accrue de la molécule en métabolites actifs. Il faut donc faire attention s'il doit être associé à de la carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital, de la rifampicine, … Une consommation de millepertuis ou de ses dérivés peut aussi entrainer les mêmes désagréments. Une attention particulière doit alors être réservée aux patients ayant des traitements antiépileptiques, qui peuvent être déséquilibrés par des prises de CPM et ainsi augmenter la fréquence de survenue des crises convulsives. [144] [145]

Son utilisation avec des inhibiteurs des CYP3A4 est aussi à éviter ou à monitorer afin de prévenir la diminution de la réponse thérapeutique, par une diminution de la conversion du CPM en molécules actives. Il faut donc faire attention s'il doit être associé avec un anti-fongique azolé (fluconazole, itraconazole, …), de l'aprépitant, du prasugrel, un macrolide (clarithromycine, l'érythromycine, …), du diltiazem, du vérapamil, un antiviral (ritonavir, nelfinavir, …), … Il faudra aussi interdire le jus de pamplemousse au patient lors de la prise de son traitement. [144] [145]

2. Avec des immunomodulateurs

Son utilisation avec du tacrolimus ou du sirolimus peut entrainer une élévation des concentrations de ces deux derniers ou du CPM dans le plasma. La possibilité d'un effet pharmacologique prolongé et/ou renforcé doit être pris en compte. [145]

Quand le CPM est utilisé avec la ciclosporine, il diminue les concentrations plasmatiques de celle-ci, le patient risque donc par exemple de faire un rejet de greffe si la molécule est utilisée dans cette indication. Il faut alors en surveiller sa concentration et adapter le dosage de ciclosporine pour qu'il soit approprié aux résultats attendus. [144] [145]

Son utilisation avec l'azathioprine peut augmenter l'hépatotoxicité générée par les deux traitements, dans certains cas jusqu'à une nécrose hépatique. L'effet de myélosuppression peut aussi être renforcé lors de l'administration concomitante de CPM et d'azathioprine. [145]

3. Avec des médicaments présentant les mêmes toxicités

Son emploi à haute dose (dans le cadre d'un conditionnement pour une greffe par exemple) avec l'amiodarone peut augmenter les risques de toxicité pulmonaire. Le mécanisme d'action n'est pas démontré mais les deux médicaments sont connus pour pouvoir générer ce type d'effets indésirables. C'est donc sûrement l'effet additif des deux molécules qui augmente la probabilité de survenue de fibrose pulmonaire ou de pneumonie interstitielle par exemple. [144] [145]

L'association du CPM avec d'autres molécules pouvant augmenter le risque et l'ampleur de la toxicité cardiaque sera à éviter, et en cas de besoin à surveiller. Les médicaments présentant ce type de risques en association avec le CPM sont les anthracyclines (comme la doxorubicine), la cytarabine, la pentostatine, le traztuzumab,

ou la mitomycine par exemple. Des cas fatals ont été décrits après administration de pentostatine en intraveineuse et de CPM par voie orale à haute dose. La radiothérapie de l'aire cardiaque sera aussi un traitement à utiliser avec précautions. [115] [123] [144] [145]

Son emploi avec l'amphotéricine B augmente les risques de toxicité rénale et neurologique. Cette association est donc à éviter, surtout chez les personnes âgées, chez une personne déshydratée, ou ayant une de dysfonction rénale ou une atteinte psychiatrique préexistante. Une surveillance renforcée des fonctions rénales et neurologiques est alors recommandée, ainsi que le suivi des concentrations plasmatiques des molécules si c'est possible et que la situation est appropriée. [145]

L'utilisation concomitante du CPM et de la clozapine est à éviter. La clozapine est connue pour sa faculté à provoquer des agranulocytoses et des neutropénies par elle-même, son association avec le CPM peut entrainer une exacerbation non désirée de ces effets. [145]

4. Autres cas particuliers

L'association du CPM avec des molécules à marge thérapeutique étroite est aussi à monitorer avec attention. Ont déjà été susmentionnés les immunomodulateurs et les anticonvulsivants, mais on doit aussi prendre l'exemple de la digoxine, dont les concentrations plasmatiques sont réduites quand elle est prise en même temps qu'un traitement par CPM. La raison la plus probable semble être l'altération par le CPM de la muqueuse intestinale entrainant une baisse d'absorption de la digoxine. Il faut alors ajuster le dosage de digoxine ou alors la prendre en solution dans des capsules, pour qu'elle soit absorbée par la partie haute du tractus gastro-intestinal. [145]

Cette baisse de l'absorption intestinale, ayant pour cause sa dégradation, peut être retrouvée avec d'autres médicaments, par exemple avec la ciprofloxacine avec une baisse d'absorption d'approximativement 46%. Il n'y a cependant pas de donnée disponible pour les autres fluoroquinolones. [145]

S'il est employé avec l'allopurinol, l'hydrochlorothiazide ou l'indapamide, la myélosuppression risque alors d'être plus prononcée, sûrement à cause de la baisse de clairance des métabolites actifs du CPM. Il faut alors éviter leur combinaison, par exemple en envisageant une autre thérapie antihypertensive. Si la thérapie est indispensable, il faut alors surveiller plus souvent la myélosuppression à l'aide de prises de sang. [144] [145]

Les probiotiques (et certains prébiotiques) sont à éviter lors d'un traitement par CPM, car ceux-ci peuvent entrainer des infections chez un patient au préalable immunodéprimé. On évite plus particulièrement les souches bactériennes *lactobacillus acidophilus*, *lactobacillus reuteri*, *lactobacillus rhamonus*, et les levures comme *saccharomyces boulardii*. [145]

Conclusion

Le gaz moutarde et ses dérivés ont eu des débuts assez chaotiques dans l'histoire de la science, avec notamment la découverte par hasard de la substance, son oubli pendant un peu moins d'un siècle et les premières recherches sur le composé le destinant à être transformé en arme chimique. Son utilisation fut multiple le siècle dernier en temps qu'arme de guerre, particulièrement lors de la découverte de ses propriétés toxiques pendant la première guerre mondiale, mais aussi dans divers conflits après celui-ci et plus récemment au XXI^{ème} siècle. Ces attaques engendrent le plus souvent de nombreuses victimes militaires et civiles, que ce soit en termes de morts, de blessés gardant généralement des lourdes séquelles, ou de personnes traumatisées.

C'est cependant les analyses effectuées sur des patients intoxiqués au cours de différentes attaques, ou accidents, impliquant le gaz moutarde, qui permettront à la communauté scientifique de remarquer les propriétés de ces dérivés pouvant être intéressantes en médecine. Il aura alors fallu de nombreuses études, faisant varier les molécules employées, les dosages et les rythmes d'administration pour que certains de ces dérivés de gaz moutarde trouvent une place dans l'arsenal thérapeutique à partir des années 1950 et jusqu'à aujourd'hui.

Le cyclophosphamide, une des molécules possédant le pharmacophore d'une moutarde, est une substance aujourd'hui largement utilisée dans ses indications. Le cumul mobile annuel de comprimés d'Endoxan® 50 milligrammes, vendu en France du mois de février 2014 au mois de janvier 2015 inclus, s'élève à 176 209 comprimés, dont 145 300 à l'hôpital et 30 909 en ville. Ce chiffre évolue à 213 516 pour ce qui est du cumul mobile annuel de février 2015 à janvier 2016, dont 185 550 comprimés à l'hôpital et 27 966 en ville.

En dépit de sa toxicité importante, c'est une des seules molécules ayant le pharmacophore d'une moutarde qui subsiste encore dans les protocoles actuels, et ceci malgré l'évolution des stratégies thérapeutiques qui permettent d'offrir de plus en plus une médecine personnalisée. Le cyclophosphamide trouve sa place dans ces nouvelles stratégies combinant chimiothérapies et thérapies ciblées par exemple dans un protocole appelé R-CHOP, dans lequel il est associé au rituximab, un anticorps monoclonal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Balali-Mood M, Abdollahi M. Basic and Clinical Toxicology of Mustard Compounds. Springer; 2015. 416 p. 1

2. Einhorn J. Nitrogen mustard: The origin of chemotherapy for cancer. Int J Radiat Oncol. juil 1985;11(7):1375-8.

3. Chambers M. ChemIDplus - 505-60-2 - Sulfur mustard - Similar structures search, synonyms, formulas, resource links, and other chemical information. [en ligne]. [cité le 6 janv 2019]. Disponible sur : https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/505-60-2

4. Meyniel J. vocabulaire des tranchées. BoD ; 2017. 199 p.

5. Who Invented Mustard Gas? [en ligne]. [cité le 9 févr 2019]. Disponible sur : https://www.reference.com/history/invented-mustard-gas-83e491b1a6f7bdd4

6. LLC R. « Albert Niemann (chemist) » [en ligne] Revolvy [cité le 6 janv 2019]. Disponible sur : https://www.revolvy.com/page/Albert-Niemann-%28chemist%29

7. Ghabili K, Agutter PS, Ghanei M, et al. Sulfur mustard toxicity: History, chemistry, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Crit Rev Toxicol. 41(5):384-403.

8. Guthrie F. XIII.—On some derivatives from the olefines. Q J Chem Soc. janv 1860;12(1):109-26.

9. Mellor SG, Rice P, Cooper GJ. Vesicant burns. Brit J Plast Surg. avr 1991;

10. Lejaille A. Introduction à la Guerre des Gaz - Premières recherches visant à développer l'arme chimique - Ypres, 22 avril 1915 [en ligne]. GdG. [cité le 18 févr 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/these/Introduction/introduction.htm#Les%20premiers%20travaux

11. Dorandeu F, Lhermitte C, Delacour H, Renard C. Ypérite: la levée de rideau. Vol. 45. 2017. 051 p.

12. Godement R. Les origines des armes chimiques. :30. [en ligne]. Guerre des gaz. [cité le 18 févr 2019]. Disponible sur : http://michel.delord.free.fr/godement-chimie1989.pdf

13. Sbrava D. La guerre des gaz 1915 -1918 vue à travers les archives de l'ECPAD. :25. Jan 2011.

14. Piot J.C. Armes chimiques : brève histoire d'une horreur guerrière [en ligne]. Déjà-vu. 2013 [cité le 20 févr 2019]. Disponible sur : https://blog.francetvinfo.fr/deja-vu/2013/08/26/armes-chimiques-breve-histoire-dune-horreur-guerriere.html

15. Lejaille A. Les munitions chimiques allemandes, 1914 à 1915 [en ligne]. GdG. [cité le 18

févr 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/Agression/artillerie/allemande/1915/Munitions%20chimiques%20allemandes1915.htm

16. E. Heller C. Chemical Warfare in World War I : The American Experience, 1917 - 1918 [en ligne]. 2007 [cité le 21 févr 2019]. Disponible sur : https://web.archive.org/web/20070704205655/http://www-cgsc.army.mil/carl/resources/csi/Heller/HELLER.asp#1.%20The%20Introduction%20of%20Gas%20Warfare%20in%20World%20War%20I

17. Coudsy A, Nouveau L, Liuenard V. [en ligne]. Evolution des gaz mortels au XXème siècle. Dec 2015 [cité le 20 févr 2019]. Disponible sur : https://evolutiongazxxemesiecle.wordpress.com/2015/12/15/le-gaz-moutarde/

18. Lejaille A. L'Appareil Respiratoire Spécial [en ligne]. GdG. [cité le 20 févr 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/these/chap9/chap9.htm

19. Lejaille A. Le bilan humain de la guerre chimique pendant la Première Guerre mondiale [en ligne]. GdG. [cité le 21 févr 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/Pertes/Pertes.htm

20. Lejaille A. L'Industrie chimique allemande et la Grande Guerre - 1914 - 1918 [en ligne]. GdG. [cité le 20 févr 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/Industrie/IndustrieAllemande/IndustrieAllemande.htm

21. Lejaille A. Les vésicants [en ligne]. GdG. [cité le 21 févr 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/lesgaz/vesicants/vesicants.htm

22. Lejaille A. Les munitions chimiques françaises - 1914 - 1918 - Les substances utilisées et leur historique [en ligne]. GdG. [cité le 21 févr 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/Agression/artillerie/francaise/Substances/Substances.htm

23. L'Hoër C. Leur Grande Guerre 3/5 : le caporal Hitler à l'abri du front [en ligne]. Valeurs actuelles. [cité le 20 févr 2019]. Disponible sur : http://www.valeursactuelles.com/histoire/leur-grande-guerre-3/5-le-caporal-hitler-a-labri-du-front-42422

24. Historique de la non-prolifération chimique [en ligne]. [cité le 21 févr 2019]. Disponible sur : https://non-proliferation.irsn.fr/Chimie/CIAC/Pages/Historiquedelanonproliferationchimique.aspx

25. Treaties, States parties, and Commentaries - Geneva Protocol on Asphyxiating or Poisonous Gases, and of Bacteriological Methods, 1925 - Protocol - [en ligne]. [cité le 21 févr 2019]. Disponible sur : https://ihl-databases.icrc.org/applic/ihl/ihl.nsf/Article.xsp?action=openDocument&documentId=58A096110540867AC12563CD005187B9

26. Rada J. Los últimos de Alhucemas (Spanish). 20 minutos. Sept 2006 [cité le 21 févr

2019].

27. Chemical weapons in rif war [en ligne]. Chemeurope. [cité le 21 févr 2019]. Disponible sur : http://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Chemical_weapons_in_the_Rif_War.html

28. Azergui A. Le Rif subit encore les conséquences des armes chimiques [en ligne]. Tamazgha [cité le 21 févr 2019]. Disponible sur: http://tamazgha.fr/Le-Rif-subit-encore-les.html

29. ROCHAT. L'impiego dei gas nella guerra di Etiopia 1935-1936. Rivista di storia contemporanea, 1988, p. 95, fn. 84.

30. L'impiego dei gas in Etiopia — Cittadinanza [en ligne]. [cité le 21 févr 2019]. Disponible sur : https://www.assemblea.emr.it/cittadinanza/documentazione/formazione-pdc/viaggio-visivo/lideologia-nazista-e-il-razzismo-fascista/il-razzismo-fascista/limpiego-dei-gas-in-etiopia

31. La seconde guerre Italo-Ethiopienne [en ligne]. [cité le 21 févr 2019]. Disponible sur : http://www.strategium-alliance.com/histoire/le-xxeme-siecle/lentre-deux-guerres/la-seconde-guerre-italo-ethiopienne/

32. Overy R. Sous les bombes : Nouvelle histoire de la guerre aérienne (1939-1945). Flammarion ; 2014. 1112 p. ISBN 9782081350151

33. Nicolino F. Un empoisonnement universel : Comment les produits chimiques ont envahi la planète. Les liens qui libèrent ; 2014. 308 p. ISBN 9791020901736

34. Doglia A. Les violences de masse japonaises et leurs victimes pendant la "guerre de Quinze Ans" (1931-1945), Violence de masse et Résistance [en ligne] Mai 2011 [cité le 25 février 2019]. Disponible sur : https://www.sciencespo.fr/mass-violence-war-massacre-resistance/fr/document/les-violences-de-masse-japonaises-et-leurs-victimes-pendant-la-guerre-de-quinze-ans-1931-19, ISSN 1961-9898

35. M. M. Incident du Pont Marco Polo [en ligne]. chine.in [cité le 25 févr 2019]. Disponible sur : https://chine.in/guide/incident-pont-marco-polo_3421.html

36. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire. Les armes chimiques dans l'histoire [en ligne]. non-proliferation.irsn.fr [cité le 25 févr 2019]. Disponible sur : https://non-proliferation.irsn.fr/Chimie/CIAC/Pages/armes-chimiques-dans-histoire.aspx

37. Le Quotidien du Peuple. Réévaluation de la guerre chimique déclenchée par le Japon contre la Chine [en ligne]. french.people.com.cn. 2003 [cité le 25 févr 2019]. Disponible sur : http://french.people.com.cn/french/200308/20/fra20030820_62525.html

38. Institute of Medicine. 1993. Veterans at Risk: The Health Effects of Mustard Gas and Lewisite. Washington, DC: Nat Ac Press. doi: 10.17226/2058.

39. DeVita V.T, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. Cancer Res. nov 2008;68(21):8643-53.

40. Doriot P.A. Bienvenue sur univers : la collection du profresseur SS Hirt [en ligne]. Bienvenue sur univers. 2013 [cité le 25 févr 2019]. Disponible sur : https://doriot-univers.blogspot.com/2013/05/la-collection-du-professeur-ss-hirt.html

41. Vissière H. Quand l'armée américaine faisait de ses propres soldats des cobayes [en ligne]. Le Point. 2015 [cité le 25 févr 2019]. Disponible sur : https://www.lepoint.fr/monde/quand-l-armee-americaine-faisait-de-ses-propres-soldats-des-cobayes-13-07-2015-1944033_24.php

42. Ypérite [en ligne]. Tprecrc Worldpress. 2017 [cité le 25 févr 2019]. Disponible sur : https://tpecrc.wordpress.com/yperite-2/

43. Walker P.F. Abolishing Chemical Weapons: Progress, Challenges, and Opportunities | Arms Control Association [en ligne]. armscontrol.org. 2010 [cité le 25 févr 2019]. Disponible sur : https://www.armscontrol.org/act/2010_11/Walker

44. L'utilisation Du Gaz Sarin Et Du Gaz Moutarde Dans L'Histoire Timeline [en ligne]. [cité le 25 févr 2019]. Disponible sur : https://www.preceden.com/timelines/149087-l-utilisation-du-gaz-sarin-et-du-gaz-moutarde-dans-l-histoire

45. Shoham D. The Evolution of Chemical and Biological Weapons in Egypt [en ligne] ACPR Policy Paper No. 46, 1998 [cité le 25 févr 2019]. Disponible sur : http://www.acpr.org.il/pp/pp046-shohamE.pdf

46. Lattes A. Les Guerres Chimiques [en ligne] Ac Amiens [cité le 25 févr 2019]. Disponible sur : https://www.ac-amiens.fr/sites/www.ac-amiens.fr/IMG/pdf/les_guerres_chimiques_-_a_lattes_-_22-avril-1915.pdf

47. Shane H, Matthew M.A. Comment les Etats-Unis ont soutenu la campagne d'attaques chimiques de Saddam Hussein [en ligne]. Slate.fr. 2013 [cité le 2 mars 2019]. Disponible sur : http://www.slate.fr/story/76858/etats-unis-attaques-chimiques-irak-saddam-hussein

48. Devictor A. « La guerre Iran-Irak (1980-1988) à la télévision française », Revue des mondes musulmans et de la Méditerranée [en ligne], Etudes libres inédites. avr 2018 [cité le 02 mars 2019]. Disponible sur : http://journals.openedition.org/remmm/10219

49. AFP. Il y a 30 ans, une attaque chimique irakienne tuait près de 5.000 Kurdes [en ligne]. Capital. 2018 [cité le 2 mars 2019]. Disponible sur : https://www.capital.fr/economie-politique/il-y-a-30-ans-une-attaque-chimique-irakienne-tuait-pres-de-5-000-kurdes-1277262

50. Dardy J. La guerre Iran-Irak (1980-1988). Crimes de guerre, chiffres et victimes [en ligne]. Milkipress. 2016 [cité le 2 mars 2019]. Disponible sur : https://www.milkipress.fr/2016-05-04-la-guerre-iran-irak-1980-1988-crimes-de-guerre-chiffres-et-victimes.html

51. Margenat M. Lorsque l'Irak bombardait chimiquement l'Iran, sous l'œil des Etats-Unis [en ligne]. Libération. 2018 [cité le 2 mars 2019]. Disponible sur : https://www.liberation.fr/planete/2018/04/21/lorsque-l-irak-bombardait-

chimiquement-l-iran-sous-l-oeil-des-etats-unis_1644712

52. Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons [en ligne]. OPCW. [cité le 4 mars 2019]. Disponible sur : https://www.opcw.org/node/2632

53. AFP. Irak : l'OIAC « préoccupée » par les allégations d'usage d'armes chimiques. La Presse [en ligne]. La Presse. 17 août 2015 [cité le 6 mars 2019]. Disponible sur : https://www.lapresse.ca/international/dossiers/le-groupe-etat-islamique/201508/17/01-4893234-irak-loiac-preocuppee-par-les-allegations-dusage-darmes-chimiques.php

54. Bastié E. Les djihadistes de l'État islamique ont utilisé du gaz moutarde [en ligne]. FIGARO. 2016 [cité le 6 mars 2019]. Disponible sur : http://www.lefigaro.fr/international/2016/02/16/01003-20160216ARTFIG00103-les-djihadistes-de-l-etat-islamique-ont-utilise-du-gaz-moutarde.php

55. Du M. Du gaz moutarde utilisé en août en Syrie, affirme l'OIAC [en ligne]. Europe 1. 5 nov 2015 [cité le 6 mars 2019]. Disponible sur : https://www.europe1.fr/international/du-gaz-moutarde-utilise-en-aout-en-syrie-affirme-loiac-2616243

56. Mathieu L. L'EI responsable d'une attaque au gaz moutarde [en ligne]. Libération.fr. 2016 [cité le 6 mars 2019]. Disponible sur : https://www.liberation.fr/planete/2016/08/25/l-ei-responsable-d-une-attaque-au-gaz-moutarde_1474678

57. Mathieu L. Guerre chimique de Daech en Syrie : « Tout le monde toussait et avait du mal à respirer » [en ligne]. Libération.fr. 2015 [cité le 6 mars 2019]. Disponible sur : https://www.liberation.fr/planete/2015/09/10/guerre-chimique-de-daech-en-syrie-tout-le-monde-toussait-et-avait-du-mal-a-respirer_137965

58. Lejaille A. La Genèse des premiers masques à gaz et la diversification des premières substances agressives [en ligne]. GdG. [cité le 18 mars 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/these/Chap1/chap1.htm

59. Lejaille A. Les baillons [en ligne]. GdG. [cité le 18 mars 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/Protection/Lesmasques/France/Premiers/Baillons/baillons.htm

60. Fombaron C. Les compresses et les masques de protection contre les gaz [en ligne]. lesfrancaisaverdun-1916.fr [cité le 18 mars 2019]. Disponible sur : http://www.lesfrancaisaverdun-1916.fr/uniforme-masque.htm

61. Lejaille A. Les cagoules [en ligne]. GdG. [cité le 18 mars 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/Protection/Lesmasques/France/Premiers/Cagoules/Cagoules.htm

62. Lejaille A. Les solutions des formations de l'avant (22 avril 1915- octobre 1915) au travers de quelques exemples. [en ligne]. GdG. [cité le 18 mars 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/these/Chap3/chap3.htm

63. Portraits en photos des combattants de 14/18. [en ligne]. Forum Militaire. [cité le 18 mars 2019]. Disponible sur : http://www.forum-militaire.fr/topic/2613-portraits-en-photos-des-combattants-de-1418

64. Lejaille A. Les compresses [en ligne]. GdG. [cité le 18 mars 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/Protection/Lesmasques/France/Premiers/Compresses/compresses.htm

65. Lejaille A. Le STG [en ligne]. GdG. [cité le 18 mars 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/Protection/Lesmasques/France/Premiers/STG/STG.htm

66. Lejaille A. Les recherches visant à produire les premiers masques à gaz polyvalent - 1915 [en ligne]. GdG. [cité le 18 mars 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/these/Chap2/chap2.htm

67. Le danger des gaz asphyxiants [en ligne]. reims.fr. [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur : https://www.reims.fr/culture-patrimoine/archives-municipales-et-communautaires/guerre-1914-1918/19-le-danger-des-gaz-asphyxiants-7619.html?L=48%27A.html

68. Lejaille A. Le masque M2 [en ligne]. guerredesgaz.fr. [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/Protection/Lesmasques/France/M2/masqueM2.htm

69. Lejaille A. L'Appareil Respiratoire Spécial, ARS [en ligne]. guerredesgaz.fr. [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/Protection/Lesmasques/France/ARS/ARS.htm

70. L. Le masque à gaz ARS 17 [en ligne]. onnepassepas.fr. [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur : http://www.onnepassepas.fr/pages/le-barda/le-masque-a-gaz-ars-17.html

71. Lejaille A. La protection contre l'ypérite. [en ligne]. GdG.fr. [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur : http://guerredesgaz.fr/these/chap11/chap11.htm#_ftn1

72. ANSM. Fiche Piratox n° 6 « Ypérite et autres moutardes vésicantes » [en ligne]. ansm.sante.fr. [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d62ed6e00a5a870546dc5ebf802fba6.pdf

73. Maucolot R. La guerre des gaz dans le saillant de Saint-Michel [en ligne]. [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur: https://jmpicquart.pagesperso-orange.fr/BLPGAZ.htm

74. Lestrade C. La guerre des gaz, les observations et le témoignage du docteur Voivenel pendant le conflit 1914-1918 [en ligne] biusante.parisdescartes.fr. [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur : http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2000x034x001/HSMx2000x034x001x0023.pdf

75. Bonniel M-A, Lestienne C. 14-18 : Médecine de guerre [en ligne]. grand-angle.lefigaro.fr. nov 2018 [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur: http://grand-

angle.lefigaro.fr/14-18-medecine-de-guerre

76. NATO Review. Was World War I good for medicine ? [en ligne]. nato.int. [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur: http://www.nato.int/docu/review/2014/war-medicine/WWI-WW1-Health-care-medicine/FR/index.htm

77. Vivien B., Poignant J., Marsan J.F, et al. Prise en charge d'une victime NRBC [en ligne] sofia.medicalistes.fr. [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur : https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Prise_en_charge_d_une_victime_NRBC.pdf

78. Gilis A. Médecins de la Grande Guerre - La première guerre mondiale, un labo à ciel ouvert [en ligne]. 2011 [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur : https://www.1914-1918.be/labo_a_ciel_ouvert.php

79. Pirard M. La chimie de la mort: les attaques aux gaz - Médecine - RTBF 14-18 [en ligne]. rtbf.be. [cité le 24 juin 2019]. Disponible sur : https://www.rtbf.be/14-18/thematiques/detail_les-attaques-aux-gaz?id=8286143

80. Alajouanine T. Ce que la France a apporté à la médecine depuis le début du XXe. Siècle, 1946, p. 116.

81. Paroles de Verdun. Lettres de poilus réunies par Jean-Pierre Guéno, Perrin, 2006, p. 267.

82. Lefebvre T, Raynal C. De quelques spécialités contre l'ypérite et de Klorane en particulier [Nouvelles questions : Q 273, Spécialités contre l'ypérite]. Revue d'Histoire de la Pharmacie. 2008;95(358):252-5.

83. Monneret C. De l'arme chimique à l'arme thérapeutique. [en ligne]. ecole-valdegrace.sante.defense.gouv.fr [cité le 10 juil 2019]. Disponible sur : http://www.ecole-valdegrace.sante.defense.gouv.fr/content/download/6817/77700/file/09%20Monneret%20C.%20De%20l%20armes%20chimique%20%C3%A0%20l%20arme%20th%C3%A9rapeutique.%20M%C3%A9decine%20et%20Arm%C3%A9es%202017-1-61-4.pdf

84. Monneret C. De l'arme chimique à l'arme thérapeutique. [en ligne]. acadpharm.org [cité le 10 juil 2019]. Disponible sur : https://www.acadpharm.org/dos_public/ConfErenceIRBA2015.pdf

85. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Chimiothérapie conventionnelle – Médicaments - Les principes généraux [en ligne]. [cité le 10 juil 2019]. Disponible sur : http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-principes-generaux.html/

86. Moskowitz D. Mustard Gas Medical Myth [en ligne]. HistoryNet. 2018 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur : https://www.historynet.com/online-exclusive-mustard-gas-medical-myth.htm

87. Lienhard J.H. No. 1190: Mustard Gas [en ligne]. uh.edu. [cité le 11 juil 2019]. Disponible

sur : https://www.uh.edu/engines/epi1190.htm

88. Lejaille A. Les services chimiques français dans l'entre-deux guerre - Un bref aperçu de la question des gaz de combat pendant la campagne de 1939 - 1940 [en ligne]. guerredesgaz.fr. [cité le 10 juil 2019]. Disponible sur : http://www.guerredesgaz.fr/these/chap13/chap13.htm#Les%20services%20chimiques%20dans%20l'entre-deux%20guerre

89. Papac R. J. Origins of cancer therapy. *Yale J Biol Med*. 2001;74(6):391–398.

90. Adair F.E, Bagg H.J. Experimental and clinical studies on the tratment of cancer by dichlorethylsulphide (mustard gas) *Am. J. Surg*. 1931;93(1):190–199.

91. Gilman A, Philips F.S. The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and Sulfides. DOI: 10.1126. Science, 103 (1946), p. 409

92. Fenn J.E, Udelsmann R. First Use of Intravenous Chemotherapy Cancer Treatment : Rectifying the Record. Journal of the American College of Surgeons, Volume 212, Issue 3, 413 – 417

93. Goodman L. S, Wintrobe M. M, Dameshek W, Goodman M. J, Gilman A, McLennan M. T. (1946). Nitrogen mustard therapy: Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. Journal of the American Medical Association, 132(3), 126-132.

94. Spurr C.L, Smith T.R, Block M, Jacobson L.O. The Role of Nitrogen Mustard Therapy in the Treatment of Lymphomas and Leukemias. Am J Med. 1950. 8(6):710-723.

95. Roswitt B, Kaplan G. Nitrogen Mustard as an Adjunct to Radiation in the Management of Bronchogenic Cancer. *Radiology*. 1951 Sep;57(3):384–394.

96. Albert A. Selective Toxicity: The physico-chemical basis of therapy [en ligne]. Springer US; 2013. [cité le 13 sept 2019]. Disponible sur : https://books.google.fr/books?id=UGkFCAAAQBAJ

97. Haute Autorité de Santé. CARYOLYSINE. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.

98. Caryolysine drug & pharmaceuticals. Available Forms, Doses, Prices [en ligne]. sDrugs.com. [cité le 30 sept 2019]. Disponible sur : https://www.sdrugs.com/?c=drug&s=caryolysine&ingredient=mechlorethamine%20hydrochloride

99. TOXNET. Mechlorethamine Hydrochloride CASRN: 55-86-7 [en ligne]. [cité le 2 oct 2019]. Disponible sur : https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+55-86-7

100. FDA. VALCHLOR (mechlorethamine) gel, for topical use. 3362301 [en ligne]. accessdata.fda.gov. [cité le 13 sept 2019]. Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202317lbl.pdf

101. FDA. ALKERAN (melphalan) tablets, prescribing information. 2958696 [en ligne]. accessdata.fda.gov. [cité le 13 sept 2019]. Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/014691s029lbl.pdf

102. TOXNET. Melphalan CASRN: 148-82-3 [en ligne]. [cité le 2 oct 2019]. Disponible sur : https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~xnS5qS:1

103. TOXNET. Chlorambucil CASRN : 305-03-3 [en ligne]. [cité le 7 oct 2019]. Disponible sur : https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~xnS5qS:4

104. ANSM. RCP Chloraminophène 2mg gélule [en ligne]. [cité le 7 oct 2019]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131787.htm

105. VOCCBPL. Fiche chloraminophène professionnel de santé. Fev 2014 [en ligne]. [Cité le 7 oct 2019] Disponible sur : http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/documents/138946/147512/chloraminophene-v1_5pro.pdf/52c4ee3c-2ecb-4daa-bce6-4bba3a7cc843

106. Latosinska J.N, Latosinka M. Anticancer drug discovery – From serendipity to rational design. Drug Discovery [en ligne]. Rijeka: IntechOpen; 2013 [cité 3 nov 2019]. p. Ch. 2. Disponible sur: https://doi.org/10.5772/52507

107. Lenglet G. Mécanisme d'action de nouveaux agents alkylants ciblant l'ADN ou les protéines. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2010. NNT : 2010LIL2S048

108. Boens B. Synthèse et évaluation biologique de moutarde à l'azote à motif pyrimidiques puriques et triazoliques. Chimie appliquée. Université de Limoges. 2012.

109. Touati W. Sensibilisation de cellules tumorales au cyclophosphamide par transfert de gène : de l'*in vitro* à l'*in vivo*. Sciences agricoles. Université René Descartes - Paris V, 2013. NNT : 2013PA05P618ff.

110. Colvin O.M. An overview 1999of Cyclophosphamide developpement and Clinical Application. Curr. Pharm. Des.. Aug 5 ;(8) :555-560

111. Lechat P. Pharmacologie, Chapitre 20 – Antinéoplasiques – immunomodulateurs. Université Pierre et Marie Curie. 2006 [en ligne]. [cité le 24 nov 2019]. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.2.3.html#ID-324

112. HAS. Avis de la commission de la Transparence sur le cyclophosphamide. Avr 2016. [en ligne]. [cité le 08 dec 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15108_ENDOXAN_PIS_RI_Avis1_CT15108&9245.pdf

113. Baxter. Cyclophosphamide for Injection, USP. Fev 2013. [en ligne]. [cité le 28 nov 2019]. Disponible sur : http://www.baxtermedicationdeliveryproducts.com/pdf/Cyclophosphamide_Powder_Feb_2013_HA3001301_1.pdf

114. Carmagnac S, Chanoinat S, Henry F. et al. Fiche pratique sur l'alopécie du réseau

espace santé-cancer Rhône-Alpes. mars 2015. [en ligne]. [cité le 22 mars 2020]. Disponible sur : https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/11/BPA-FPI1503ALOPECIE.pdf

115. ANSM. CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ 1000 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion - Résumé des caractéristiques du produit [en ligne]. [cité 08 le dec 2019]. Disponible sur : http://agence- prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0263087.htm

116. Korkmaz A, Topal T. and Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. Cell Biol Toxicol 2007; 23: 303–312 [en ligne]. [cité le 24 nov 2019]. Disponible sur : https://link-springer-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/content/pdf/10.1007%2Fs10565-006-0078-0.pdf

117. ANSM. UROMITEXAN 400 mg/4 mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [en ligne]. [cité le 24 nov 2019]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69566673&typedoc=N

118. Mills K.A, McDermott C, Chess-Williams R. Chloroacetaldehyde, and not acroleine, is the more uro-toxic metabolite of cyclophosphamide and isofosfamide *in vitro*. [en ligne]. [cité le 28 nov 2019]. Disponible sur : https://www.ics.org/Abstracts/Publish/180/000146.pdf

119. Mills K.A, McDermott C, Chess-Williams R. Novel insights into the mechanism of cyclophosphamide-induced bladder toxicity: chloroacetaldehyde's contribution to urothelial dysfunction *in vitro*. Arch Toxicol (2019) 93: 3291. [en ligne]. [cité le 28 nov 2019]. Disponible sur : https://doi-org.bases-doc.univ-lorraine.fr/10.1007/s00204-019-02589-1

120. Kurauchi K, Nishikawa T, Miyahara E, et al. Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity. BMC Res Notes. Aou 2017 14 ;10(1):406. DOI : 10.1186/s13104-017-2726-

121. ANSM.RCP Endoxan 1000 mg, poudre pour solution injectable. juil 2017. [en ligne]. [cité le 22 janv 2020]. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69586327&typedoc=R&ref=R0300887.htm

122. Rossi S. E, Erasmus J. J, Page-McAdams H. et al. Pulmonary Drug Toxicity: Radiologic and Pathologic Manifestations. RadioGraphics. 2000. 20:5, 1245-1259

123. LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Cyclophosphamide. [en ligne]. [Cité le 11 déc 2019]. Disponible sur https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548059/

124. Jazz Pharmaceuticals. Defitelio, full prescribing information. [en ligne]. [Cité le 11 déc 2019]. Disponible sur :

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208114lbl.pdf ID : 3909792

125. INESSS. Guide pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. mars 2019. [en ligne] [cité le 24 févr 2020]. Disponible sur : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Antiemetiques.pdf

126. OncoLogiK. NVIC-Patient. Aout 2015. [en ligne] [cité le 24 févr 2020]. Disponible sur : http://oncologik.fr/referentiels/afsos/nvci-patient

127. Kabbat M. Prévalence et facteurs associés des nausées et vomissements chimio-induits : Étude prospective à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (À propos de 70 cas). Oct 2017. [en ligne]. [cité le 24 févr 2020]. Disponible sur : http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/207-17.pdf

128. AFSOS. Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits. déc 2017. [en ligne]. [cité le 24 févr 2020]. Disponible sur : https://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/

129. Travis L.B, Curtis R.E, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Vancer Inst. 1995 Apr 5;87(7) :524-30.

130. Onconormandie. Thésaurus régional harmonisé des protocoles de chimiothérapie SEIN. mars 2013. [en ligne]. [cité le 9 mars 2020]. Disponible sur : https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2017/05/thesaurus_chimio_sein_mars_2013.pdf

131. Oncologik. Référentiel – Cancer bronchique à petites cellules. mars 2018. [en ligne]. [cité le 26 mars 2020]. Disponible sur : http://oncologik.fr/referentiels/interregion/cancer-bronchique-a-petites-cellules

132. Oncobourgogne. Thésauruse régional bourgogne - cancer bronchiques à petites cellules. mars 2014. [en ligne]. [cité le 26 mars 2020]. Disponible sur : http://www.oncobourgogne.com/wp-content/uploads/2013/12/Synth%C3%A8se-thesaurus-THORAX-Version-internet-CBPC1.pdf

133. Arcagy. Les protocoles de traitement. juin 2014. [en ligne]. [cité le 26 mars 2020]. Disponible sur : https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/lymphomes-non-hodgkiniens/traitements/l-immunotherapie.html/

134. Omedit Rhone Alpes – Auvergne. Référentiel de bon usage -cancers hématologique : lymphomes et myélomes. Avr 2009. [en ligne]. [cité le 01 avril 2020]. Disponible sur : https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/12/RBU-HMT-0904-HEMDET.pdf

135. Oncologik. Lymphome de hodgkin de l'adulte. 2009. [en ligne]. [cité le 02 avril 2020]. Disponible sur : http://oncologik.fr/uploads/files/Lymphome_hodgkin_adulte.pdf

136. Lymphoma-care. Lymphomes diffus à grande cellules B – traitement de 1ère ligne. mars 2018. [en ligne]. [cité le 01 avril 2020]. Disponible sur : https://www.lymphoma-care.fr/professionnels-de-sante/lymphomes-non-hodgkiniens/lnh-diffus-a-grandes-cellules-b-sujet-jeune-definir-et-realiser-le-traitement-initial/

137. Petit-Paitel A. Toxicité de l'herbicide paraquat : mécanismes moléculaires impliqués dans la dégénérescence neuronale parkinsonienne et potentiel thérapeutique d'une molécule anti-inflammatoire. Aout 2014. [en ligne]. [cité le 09 avril 2020]. Disponible sur : https://www.anses.fr/

138. Grunbaum A.M, Gosselin S. Intoxication aiguë au paraquat : description d'un cas. Jan 2012. [en ligne]. [cité le 09 avril 2020]. Disponible sur : https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/intoxication-aigue-au-paraquat-description-d-un-cas

139. Li L.R, Sydenham E, Chaudhary B, Beecher D, You C. L'uitlisation des corticoïdes et du cyclophosphamide ensemble dans le traitement ce l'empoisonnement au parquat. Aout 2014. [en ligne]. [cité le 08 avril 2020]. Disponible sur : https://www.cochrane.org/fr/CD008084/INJ_lutilisation-de-corticoides-et-du-cyclophosphamide-ensemble-dans-le-traitement-de-lempoisonnement-au

140. Newstead C.G. Cyclophosphamide treatment of paraquat poisoning. Thorax 1996;51:659-660

141. Comité de coordination de toxicovigilance. Intoxication par des préparations herbicides contenant du paraquat. Etude retrospective des obeervations notifiées au système français de toxicovigilance (2004-2006). Sept 2007. [en ligne]. [cité le 08 avril 2020]. Disponible sur : http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Paraquat_2007.pdf

142. Choi JS, Jou SS, Oh MH, et al. The dose of cyclophosphamide for treating paraquat-induced rat lung injury. *Korean J Intern Med*. 2013;28(4):420–427.

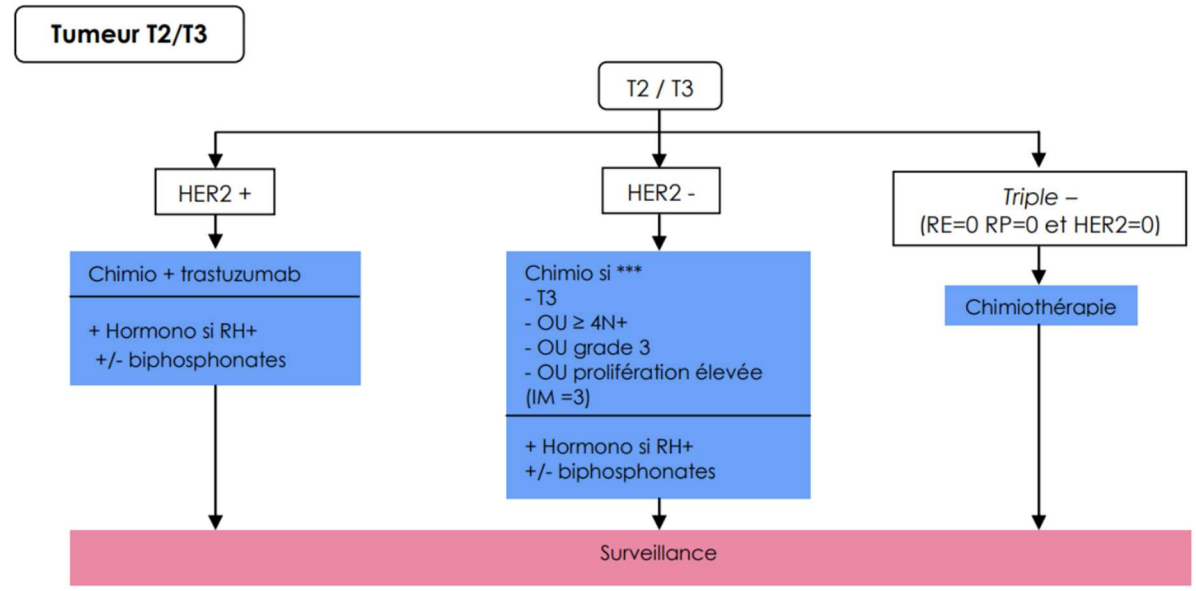
143. Gao J, Feng S, Li Y. Prolonged low-dose cyclophosphamide treatment after pulse therapy attenuates lung injury in rats with paraquat intoxication. *Korean J Intern Med*. 2018;33(6):1137–1142.

144. Eviq. Non-Hodgkin lymphoma CHOP21 (CYCLOPHOSPHamide DOXOrubicin vinCRISTine prednisolone). Oct 2019. [en ligne]. [cité le 03 avril 2020]. Disponible sur : https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/69-chop21-cyclophosphamide-doxorubicin-vincristin#interactions

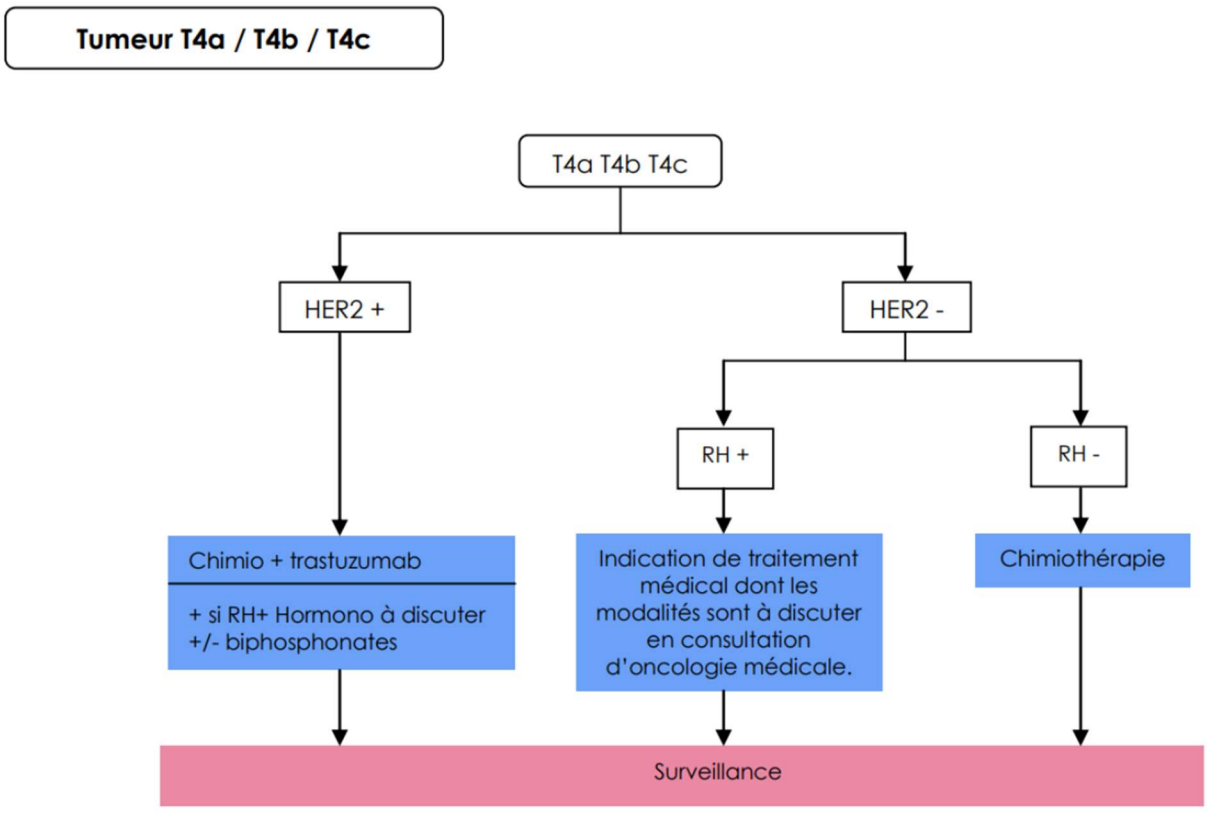
145. Drugs. Cytoxan (cyclophosphamide) Drug Interactions. mars 2020. [en ligne]. [cité le 03 avril 2020]. Disponible sur : https://www.drugs.com/drug-interactions/cyclophosphamide,cytoxan.html

ANNEXES

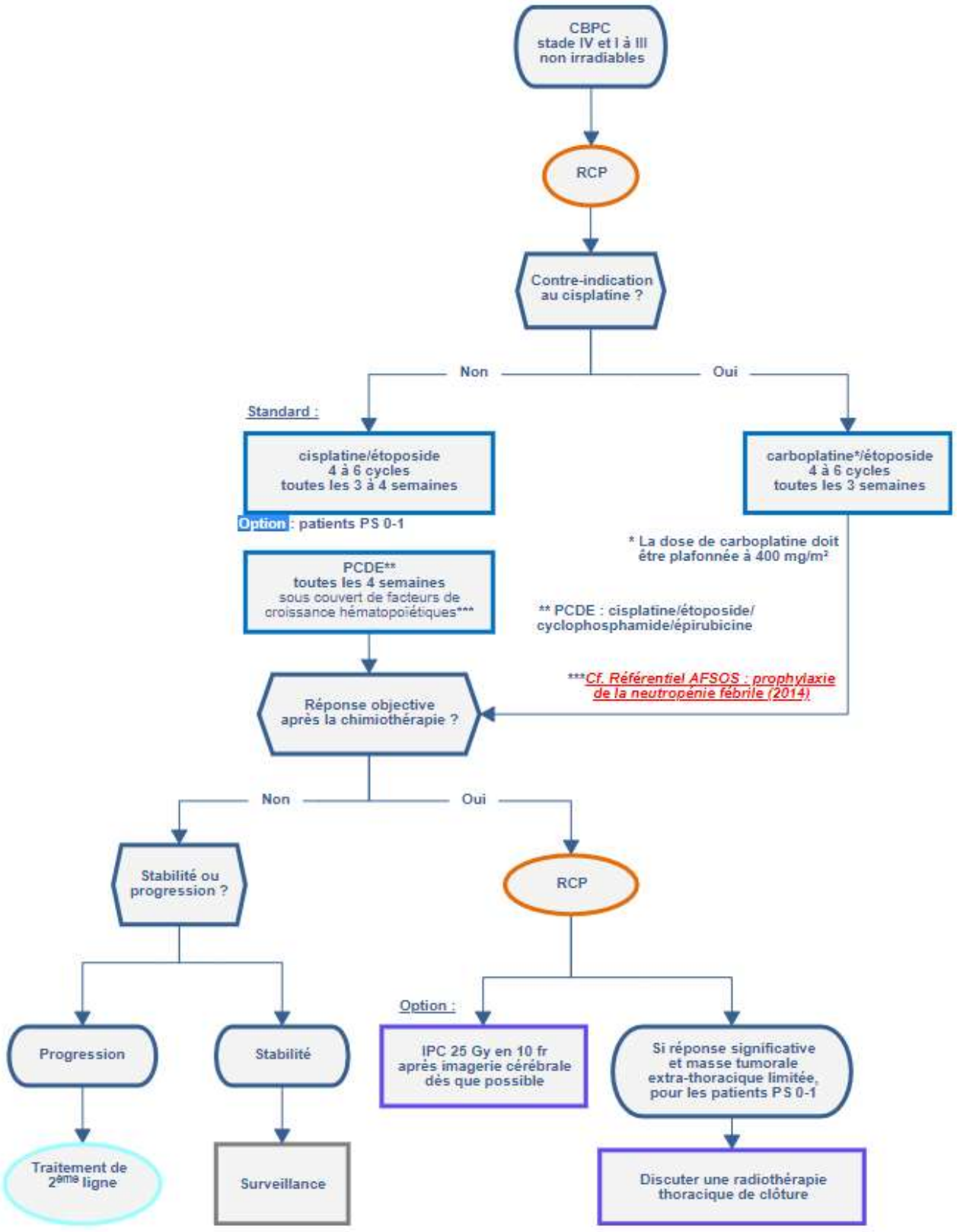
Annexe 1. Arbre décisionnel pour le traitement des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire de stades T2 et T3, et T4a, T4b, et T4c



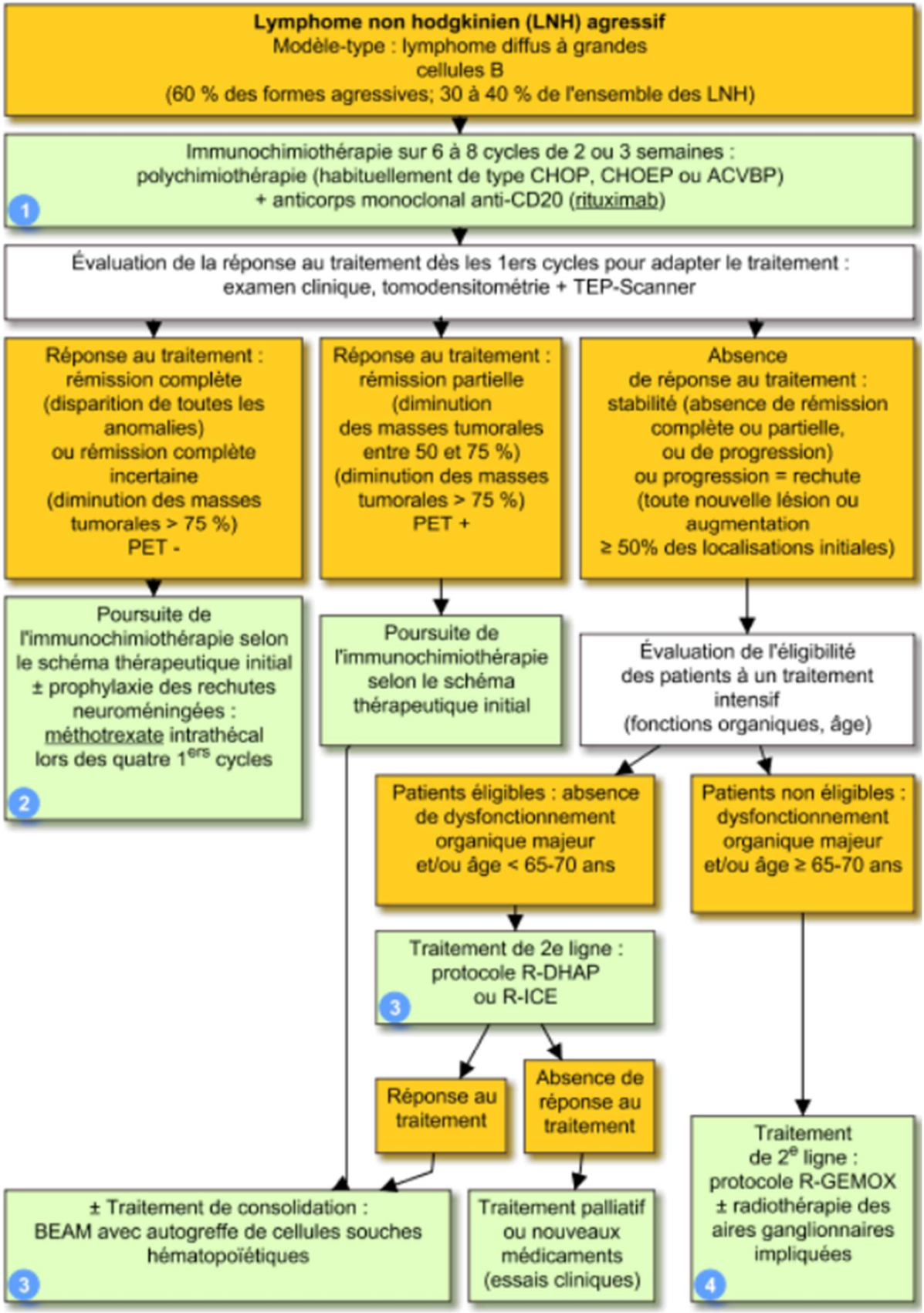
***Les autres situations sont à discuter au vu de l'ensemble des critères.



Annexe 2. Arbre décisionnel pour le traitement de première ligne des cancers bronchiques à petites cellules de stades IV et I à III non irradiables



Annexe 3. Arbre décisionnel pour le traitement des lymphomes non-hodgkiniens



FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 29 juin 2020 à 14h

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : MAROTEL Ludovic

Sujet : L'HISTOIRE DES GAZ MOUTARDE, DE LA SUBSTANCE TOXIQUE A LA SUBSTANCE THERAPEUTIQUE, EXEMPLE DU CYCLOPHOSPHAMIDE

Jury :
Président : Monsieur JEAN-LOUIS MERLIN, Professeur des Universités en biologie cellulaire oncologique – praticien hospitalier, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine
Directeur : Madame PAULINE GILSON, Assistante Hospitalo-Universitaire en biologie cellulaire oncologique, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine
Co-directeur : Monsieur ALEXANDRE HARLE, Maître de Conférences Universitaire en biologie cellulaire oncologique – praticien hospitalier, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine
Juge : Monsieur JEAN VIGNERON, Pharmacien - praticien hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy

Vu,

Nancy, le 3 juin 2020

Le Président du Jury — Directeur de Thèse

Pr. JEAN LOUIS MERLIN — Dr. PAULINE GILSON

Vu et approuvé,

Nancy, le 8.06.2020

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

Pr. Raphaël DUVAL

Vu,

Nancy, le 10.06.2020

Le Président de l'Université de Lorraine,

Université de Lorraine — Le Président

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 11175 C MAROTEL

N° d'identification :

TITRE :

L'HISTOIRE DES GAZ MOUTARDE, DE LA SUBSTANCE TOXIQUE A LA SUBSTANCE THERAPEUTIQUE, EXEMPLE DU CYCLOPHOSPHAMIDE

Thèse soutenue le 29 juin 2020

Par Ludovic MAROTEL

RESUME :

Le cyclophosphamide est un agent utilisé dans le traitement de nombreuses pathologies. La structure chimique de la molécule, qui a été synthétisée dans les années 1950, est dérivée de celles des gaz moutarde utilisés en tant que munition de combat. L'ypérite, lorsqu'elle est utilisée comme arme chimique, peut être à l'origine de sérieuses intoxications qui peuvent aller jusqu'à entrainer la mort du sujet concerné. Pourtant, lors de son apparition au début du XIX^{ème} siècle, le premier dérivé de gaz moutarde n'attire pas l'attention d'un grand nombre de chimistes. Ses propriétés toxiques ne commencent à les intéresser qu'un peu moins d'un siècle plus tard. Régulièrement utilisé depuis la première guerre mondiale au sein de conflits et dans plusieurs régions du monde, les propriétés intéressantes en médecine des dérivés de gaz moutarde ne seront pour la première fois mises en application que durant la seconde guerre mondiale. Par la suite, le cyclophosphamide est pensé et développé, et est depuis largement utilisé dans le traitement des pathologies dans lequel il est indiqué.

MOTS CLES : Gaz Moutarde, Historique, Oncologie.

THEME :

1 – Sciences fondamentales	4 – Alimentation – Nutrition
2 – Hygiène – Environnement	5 – Biologie
3 – Médicament	6 – Pratique professionnelle