

Conditions d'utilisation des contenus du Conservatoire numérique

1- [Le Conservatoire numérique](#) communément appelé [le Cnum](#) constitue une base de données, produite par le Conservatoire national des arts et métiers et protégée au sens des articles L341-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle. La conception graphique du présent site a été réalisée par Eclydre (www.eclydre.fr).

2- Les contenus accessibles sur le site du Cnum sont majoritairement des reproductions numériques d'œuvres tombées dans le domaine public, provenant des collections patrimoniales imprimées du Cnam.

Leur réutilisation s'inscrit dans le cadre de la loi n° 78-753 du 17 juillet 1978 :

- la réutilisation non commerciale de ces contenus est libre et gratuite dans le respect de la législation en vigueur ; la mention de source doit être maintenue ([Cnum - Conservatoire numérique des Arts et Métiers - https://cnum.cnam.fr](#))
- la réutilisation commerciale de ces contenus doit faire l'objet d'une licence. Est entendue par réutilisation commerciale la revente de contenus sous forme de produits élaborés ou de fourniture de service.

3- Certains documents sont soumis à un régime de réutilisation particulier :

- les reproductions de documents protégés par le droit d'auteur, uniquement consultables dans l'enceinte de la bibliothèque centrale du Cnam. Ces reproductions ne peuvent être réutilisées, sauf dans le cadre de la copie privée, sans l'autorisation préalable du titulaire des droits.

4- Pour obtenir la reproduction numérique d'un document du Cnum en haute définition, contacter [cnum\(at\)cnam.fr](mailto:cnum(at)cnam.fr)

5- L'utilisateur s'engage à respecter les présentes conditions d'utilisation ainsi que la législation en vigueur. En cas de non respect de ces dispositions, il est notamment passible d'une amende prévue par la loi du 17 juillet 1978.

6- Les présentes conditions d'utilisation des contenus du Cnum sont régies par la loi française. En cas de réutilisation prévue dans un autre pays, il appartient à chaque utilisateur de vérifier la conformité de son projet avec le droit de ce pays.

NOTICE BIBLIOGRAPHIQUE

NOTICE DE LA REVUE	
Auteur(s) ou collectivité(s)	Auteur collectif - Revue
Titre	L'Industrie nationale : comptes rendus et conférences de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale
Adresse	Paris : Société d'encouragement pour l'industrie nationale, 1949-2003
Collation	167 vol.
Nombre de volumes	167
Cote	INDNAT
Sujet(s)	Industrie
Note	Numérisation effectuée grâce au prêt de la collection complète accordé par la Société d'encouragement pour l'industrie nationale (S.E.I.N.)
Notice complète	https://www.sudoc.fr/039224155
Permalien	https://cnum.cnam.fr/redir?INDNAT
LISTE DES VOLUMES	
	1949, n° 1 (janv.-mars)
	1949, n° 2 (avril-juin)
	1949, n° 3 (juil.-sept.)
	1949, n° 4 (oct.-déc.)
	1949, n° 4 bis
	1950, n° 1 (janv.-mars)
	1950, n° 2 (avril-juin)
	1950, n° 3 (juil.-sept.)
	1950, n° 4 bis
	1951, n° 1 (janv.-mars)
	1951, n° 2 (avril-juin)
	1951, n° 3 (juil.-sept.)
	1951, n° 4 (oct.-déc.)
	1952, n° 1 (janv.-mars)
	1952, n° 2 (avril-juin)
	1952, n° 3 (juil.-sept.)
	1952, n° 4 (oct.-déc.)
	1952, n° spécial
	1953, n° 1 (janv.-mars)
	1953, n° 2 (avril-juin)
	1953, n° 3 (juil.-sept.)
	1953, n° 4 (oct.-déc.)
	1953, n° spécial
	1954, n° 1 (janv.-mars)
	1954, n° 2 (avril-juin)
	1954, n° 3 (juil.-sept.)
	1954, n° 4 (oct.-déc.)
	1955, n° 1 (janv.-mars)

	1955, n° 2 (avril-juin)
	1955, n° 3 (juil.-sept.)
	1955, n° 4 (oct.-déc.)
	1956, n° 1 (janv.-mars)
	1956, n° 2 (avril-juin)
	1956, n° 3 (juil.-sept.)
	1956, n° 4 (oct.-déc.)
	1957, n° 2 (avril-juin)
	1957, n° 3 (juil.-sept.)
	1957, n° 4 (oct.-déc.)
	1957, n° spécial (1956-1957)
	1958, n° 1 (janv.-mars)
	1958, n° 2 (avril-juin)
	1958 n° 3 (juil.-sept.)
	1958, n° 4 (oct.-déc.)
	1959, n° 1 (janv.-mars)
	1959, n° 2 (avril-juin)
	1959 n° 3 (juil.-sept.)
	1959, n° 4 (oct.-déc.)
	1960, n° 1 (janv.-mars)
	1960, n° 2 (avril-juin)
	1960, n° 3 (juil.-sept.)
	1960, n° 4 (oct.-déc.)
	1961, n° 1 (janv.-mars)
	1961, n° 2 (avril-juin)
	1961, n° 3 (juil.-sept.)
	1961, n° 4 (oct.-déc.)
	1962, n° 1 (janv.-mars)
	1962, n° 2 (avril-juin)
	1962, n° 3 (juil.-sept.)
	1962, n° 4 (oct.-déc.)
	1963, n° 1 (janv.-mars)
	1963, n° 2 (avril-juin)
	1963, n° 3 (juil.-sept.)
	1963, n° 4 (oct.-déc.)
	1964, n° 1 (janv.-mars)
	1964, n° 2 (avril-juin)
	1964, n° 3 (juil.-sept.)
	1964, n° 4 (oct.-déc.)
	1965, n° 1 (janv.-mars)
	1965, n° 2 (avril-juin)
	1965, n° 3 (juil.-sept.)
	1965, n° 4 (oct.-déc.)
	1966, n° 1 (janv.-mars)
	1966, n° 2 (avril-juin)
	1966, n° 3 (juil.-sept.)
	1966, n° 4 (oct.-déc.)
	1967, n° 1 (janv.-mars)
	1967, n° 2 (avril-juin)
	1967, n° 3 (juil.-sept)

	1967, n° 4 (oct.-déc.)
	1968, n° 1
	1968, n° 2
	1968, n° 3
	1968, n° 4
	1969, n° 1 (janv.-mars)
	1969, n° 2
	1969, n° 3
	1969, n° 4
	1970, n° 1
	1970, n° 2
	1970, n° 3
	1970, n° 4
	1971, n° 1
	1971, n° 2
	1971, n° 4
	1972, n° 1
	1972, n° 2
	1972, n° 3
	1972, n° 4
	1973, n° 1
	1973, n° 2
	1973, n° 3
	1973, n° 4
	1974, n° 1
	1974, n° 2
	1974, n° 3
	1974, n° 4
	1975, n° 1
	1975, n° 2
	1975, n° 3
	1975, n° 4
	1976, n° 1
	1976, n° 2
	1976, n° 3
	1976, n° 4
	1977, n° 1
	1977, n° 2
	1977, n° 3
	1977, n° 4
	1978, n° 1
	1978, n° 2
	1978, n° 3
	1978, n° 4
	1979, n° 1
	1979, n° 2
	1979, n° 3
VOLUME TÉLÉCHARGÉ	1979, n° 4
	1980, n° 1
	1982, n° spécial

	1983, n° 1
	1983, n° 3-4
	1983, n° 3-4
	1984, n° 1 (1er semestre)
	1984, n° 2
	1985, n° 1
	1985, n° 2
	1986, n° 1
	1986, n° 2
	1987, n° 1
	1987, n° 2
	1988, n° 1
	1988, n° 2
	1989
	1990
	1991
	1992
	1993, n° 1 (1er semestre)
	1993, n° 2 (2eme semestre)
	1994, n° 1 (1er semestre)
	1994, n° 2 (2eme semestre)
	1995, n° 1 (1er semestre)
	1995, n° 2 (2eme semestre)
	1996, n° 1 (1er semestre)
	1997, n° 1 (1er semestre)
	1997, n°2 (2e semestre) + 1998, n°1 (1er semestre)
	1998, n° 4 (4e trimestre)
	1999, n° 2 (2e trimestre)
	1999, n° 3 (3e trimestre)
	1999, n° 4 (4e trimestre)
	2000, n° 1 (1er trimestre)
	2000, n° 2 (2e trimestre)
	2000, n° 3 (3e trimestre)
	2000, n° 4 (4e trimestre)
	2001, n° 1 (1er trimestre)
	2001, n° 2-3 (2e et 3e trimestres)
	2001, n°4 (4e trimestre) et 2002, n°1 (1er trimestre)
	2002, n° 2 (décembre)
	2003 (décembre)

NOTICE DU VOLUME TÉLÉCHARGÉ	
Titre	L'Industrie nationale : comptes rendus et conférences de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale
Volume	1979, n° 4
Adresse	Paris : Société d'encouragement pour l'industrie nationale, 1979

Collation	1 vol. (66 p.) : ill. ; 27 cm
Nombre de vues	80
Cote	INDNAT (129)
Sujet(s)	Industrie
Thématique(s)	Généralités scientifiques et vulgarisation
Typologie	Revue
Langue	Français
Date de mise en ligne	03/09/2025
Date de génération du PDF	08/09/2025
Recherche plein texte	Non disponible
Permalien	https://cnum.cnam.fr/redir?INDNAT.129

Note d'introduction à [l'Industrie nationale \(1947-2003\)](#)

[L'Industrie nationale](#) prend, de 1947 à 2003, la suite du [Bulletin de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale](#), publié de 1802 à 1943 et que l'on trouve également numérisé sur le CNUM. Cette notice est destinée à donner un éclairage sur sa création et son évolution ; pour la présentation générale de la Société d'encouragement, on se reportera à la [notice publiée en 2012 : « Pour en savoir plus »](#)

[Une publication indispensable pour une société savante](#)

La Société, aux lendemains du conflit, fait paraître dans un premier temps, en 1948, des [Comptes rendus de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale](#), publication trimestrielle de petit format résumant ses activités durant l'année sociale 1947-1948. À partir du premier trimestre 1949, elle lance une publication plus complète sous le titre de [L'Industrie nationale. Mémoires et comptes rendus de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale](#).

Cette publication est différente de l'ancien [Bulletin](#) par son format, sa disposition et sa périodicité, trimestrielle là où ce dernier était publié en cahiers mensuels (sauf dans ses dernières années). Elle est surtout moins diversifiée, se limitant à des textes de conférences et à des rapports plus ou moins développés sur les remises de récompenses de la Société.

[Une publication qui reflète les ambitions comme les aléas de la Société d'encouragement](#)

À partir de sa création et jusqu'au début des années 1980, [L'Industrie nationale](#) ambitionne d'être une revue de référence abordant, dans une sélection des conférences qu'elle organise — entre 8 et 10 publiées annuellement —, des thèmes extrêmement divers, allant de la mécanique à la biologie et aux questions commerciales, en passant par la chimie, les différents domaines de la physique ou l'agriculture, mettant l'accent sur de grandes avancées ou de grandes réalisations. Elle bénéficie d'ailleurs entre 1954 et 1966 d'une subvention du CNRS qui témoigne de son importance.

À partir du début des années 1980, pour diverses raisons associées, problèmes financiers, perte de son rayonnement, fin des conférences, remise en question du modèle industriel sur lequel se fondait l'activité de la Société, [L'Industrie nationale](#) devient un organe de communication interne, rendant compte des réunions, publiant les rapports sur les récompenses ainsi que quelques articles à caractère rétrospectif ou historique.

La publication disparaît logiquement en 2003 pour être remplacée par un site Internet de même nom, complété par la suite par une lettre d'information.

Commission d'histoire de la Société d'Encouragement,

Juillet 2025.

Bibliographie

Daniel Blouin, Gérard Emptoz, [« 220 ans de la Société d'encouragement »](#), Histoire et Innovation, le carnet de recherche de la commission d'histoire de la Société d'encouragement, en ligne le 25 octobre 2023.

Gérard EMPTOZ, [« Les parcours des présidents de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale des années 1920 à nos jours. Deuxième partie : de la Libération à nos jours »](#), Histoire et Innovation, carnet de recherche de la commission d'histoire de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale, en ligne le 26 octobre 2024.

S. E. I. N.
Bibliothèque

ISSN : 0019-9133

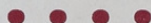
L'INDUSTRIE NATIONALE

*Comptes rendus et Conférences
de la Société d'Encouragement
pour l'Industrie Nationale*

*fondée en 1801
reconnue d'utilité publique*



Revue trimestrielle
1979 - N° 4



SOMMAIRE

TEXTES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES.

- **XXXVIII^e Conférence CARRION.**
Les Analogues de Nucléosides en Chimiothérapie antivirale,
par le D^r Jean DE RUDDER, p. 3
- **Architecture et Propriétés des matériaux carbone-carbone. Exemples de réalisations,**
par J.-L. CHAREIRE, p. 57

ACTIVITES DE LA SOCIETE.

- **Complément à la Cérémonie de Remise des Prix et Médailles du 13 octobre 1979.** *p. 69*
- **Notice nécrologique 1979.** *p. 71*
- **Table des Matières année 1979. Index des Auteurs.** *p. 73*

Publication sous la direction de M. le P^r Jean BURÉ

Président de la Société

Les textes paraissant dans *L'Industrie Nationale* n'engagent pas la responsabilité de la Société d'Encouragement quant aux opinions exprimées par leurs auteurs.

Abonnement annuel : 60 F

le n° : 25,00 F

C.C.P. Paris, n° 618-48

RECHERCHES ET TECHNIQUES

— RECHERCHES ET TECHNIQUES —

Les techniques de recherche et d'analyse

RECHERCHES ET TECHNIQUES

Les techniques de recherche et d'analyse

Les techniques de recherche et d'analyse

RECHERCHES ET TECHNIQUES

Les techniques de recherche et d'analyse

Les techniques de recherche et d'analyse

Les techniques de recherche et d'analyse

Les techniques de recherche et d'analyse

Les techniques de recherche et d'analyse

Les techniques de recherche et d'analyse

Les techniques de recherche et d'analyse

XXXVIII^e Conférence Carrion
*Les Analogues de Nucléosides
en Chimiothérapie Antivirale*

par le D^r Jean DE RUDDER
Institut Ronchèse

En conformité avec l'étymologie, on devrait entendre par chimiothérapie l'utilisation en thérapeutique de toute substance chimiquement définie naturelle ou synthétique. Cependant l'usage a prévalu de restreindre l'extension de ce terme de telle sorte qu'aujourd'hui il désigne seulement le traitement au moyen de substances chimiquement définies des maladies infectieuses parasitaires, bactériennes et virales, ainsi que des affections néoplasiques bénignes ou malignes. Ces maladies ont ceci en commun d'être causées par la multiplication de certaines unités biologiques, virus, bactéries, protozoaires ou cellules tumorales. La chimiothérapie a pour objet de s'opposer à cette prolifération. L'usage des antiseptiques tels que formol, phénol, hypochlorite, iode, détergents, n'en fait pas partie à proprement parler : ces substances détruisent de façon globale, non sélective, la matière vivante par coagulation des protéines, par oxydation... etc.

La chimiothérapie s'intéresse à des mécanismes plus subtils qui consistent à bloquer une ou plusieurs réactions déterminées dans une chaîne de synthèses biologiques, elle-même indispensable à la reproduction du système pathogène visé.

A le prendre au sens large, on trouverait des traces de « chimiothérapie » dans certains des plus anciens documents médicaux connus provenant d'Egypte et de

Chaldée, de même que dans les œuvres d'Hippocrate et de Galien. Sans vouloir remonter si haut, on peut sans doute rappeler que Paracelse recommanda l'utilisation du mercure dans le traitement de la syphilis que les compagnons de Christophe Colomb avaient, dit-on, rapportée d'Amérique vers l'époque de sa naissance. Cependant, on peut considérer que c'est l'œuvre de Paul Ehrlich (1854-1915) qui est à l'origine de la chimiothérapie moderne. Les plus grands succès de celle-ci sont représentés par la découverte des sulfamides au début des années 30 et par la découverte et l'expansion de l'usage des antibiotiques à partir des années 40. Les effets de ces découvertes sur tous les aspects de la médecine ont été décisifs : les maladies infectieuses qui jouaient de très loin le premier rôle dans la morbidité et dans la mortalité humaines ont régressé au point que beaucoup d'entre elles n'ont plus aujourd'hui qu'une incidence négligeable. Ceci est surtout frappant pour celles qui représentaient des fléaux sociaux comme la tuberculose et la syphilis. Des affections aiguës redoutables comme la diphtérie, la typhoïde, les septicémies et même des maladies pandémiques qui causaient autrefois, à chacune de leurs apparitions, la mort de millions d'hommes, comme la peste et le choléra, sont aisément traitées et certaines d'entre elles ont à peu près disparu. Pourtant deux domaines sont restés long-

temps peu touchés par cette extraordinaire révolution thérapeutique : ce sont les maladies à virus et le cancer. A vrai dire, ces deux groupes de maladies ont de nombreux points communs, non seulement parce que certains cancers sont effectivement causés par des virus, mais aussi parce que dans les deux groupes, on doit admettre à l'origine du désordre une perturbation du stockage ou de l'expression de l'information génétique contenue dans les acides nucléiques.

Il faut reconnaître que l'abord de la chimiothérapie anticancéreuse et antivirale se présentait d'emblée entourée de très grandes difficultés. Comme nous entendons ne nous occuper ici que des aspects virologiques de la question, nous nous contenterons de remarquer que les bactéries sont des systèmes d'une grande complexité, pourvus de nombreuses fonctions métaboliques sur lesquelles la chimiothérapie a prise. On peut espérer que certaines de ces fonctions n'existeront pas chez l'animal ou chez l'homme. Par exemple, la synthèse des constituants de la paroi bactérienne n'a pas son équivalent chez les vertébrés. Il y a donc là un point d'impact possible pour une action thérapeutique nuisible au microbe tout en restant inoffensive pour nous. Au contraire, les virus n'ont qu'un très petit nombre de fonctions biologiques qui se limitent presque totalement à l'expression et à la reproduction de leur information génétique. Contrairement à tous les autres systèmes biologiques connus, ils ne possèdent qu'un seul acide nucléique et ils doivent utiliser tout ou partie de la machinerie de la cellule-hôte dont ils usent en quelque sorte le gouvernement. Il est donc à priori difficile de s'opposer à leur fonctionnement sans toucher à celui de la cellule. Cependant, depuis une vingtaine d'années, une nouvelle voie est apparue qui a fait naître de sérieux espoirs : celle des analogues structuraux de nucléosides. Certes, malgré un grand nombre de travaux et une immense quantité de molécules synthétisées, les progrès ont été lents. Ils se sont cependant traduits par l'apparition d'un petit nombre de substances dont l'activité sur certaines catégories de viroses est considérable et dont

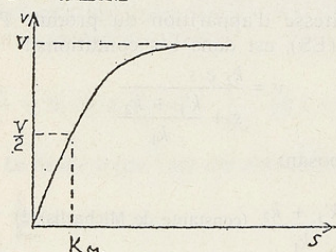
la tolérance est remarquable. La dernière étape franchie a été en été 1977, la mise sur le marché des médicaments de la Vidarabine ou Adénine Arabinoside.

Nous voudrions, dans ce qui suit, exposer les progrès de l'utilisation des analogues de nucléosides en chimiothérapie antivirale. Il nous faudra d'abord pour cela donner une idée du mécanisme des réactions enzymatiques et du mode d'action de leurs inhibiteurs. Nous dirons quelques mots des détails de structure qui peuvent présenter un intérêt pour le fonctionnement des analogues. Nous devrons ensuite examiner comment les constituants des acides nucléiques puis ces acides eux-mêmes sont synthétisés chez les organismes vivants en général, puis dans chacun des grands groupes viraux en particulier (biosynthèse des nucléosides, des nucléotides et des acides nucléiques, réplication des acides nucléiques viraux). Enfin, nous passerons en revue les résultats expérimentaux obtenus avec les diverses espèces d'analogues étudiées jusqu'ici. Nous verrons que les études portant sur un très grand nombre de substances essayées *in vivo* et *in vitro* n'ont encore abouti qu'à un petit nombre de médicaments actuellement utilisables chez l'homme.

Remarquons pour commencer que les phénomènes vitaux sont faits de réactions physico-chimiques qui ne sont pas fondamentalement différentes de celles qui ont lieu dans le monde inanimé et qui obéissent aux mêmes lois. Ainsi, un système hors d'équilibre ne peut évoluer spontanément que de façon à faire décroître son énergie libre et l'équilibre est atteint quand cette fonction prend sa valeur minima. Cependant, un certain nombre d'exigences doivent être respectées : par exemple, les réactions biologiques ne doivent pas dégager une trop grande quantité de chaleur car ce serait incompatible avec le maintien des délicates structures des êtres vivants.

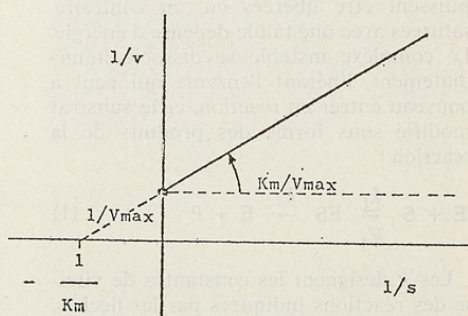
D'un autre côté, la variation de l'énergie libre montre bien le sens dans lequel une réaction est possible mais il se peut qu'elle soit très lente à se produire, ce qui est également incompatible avec les

a - HALDANE



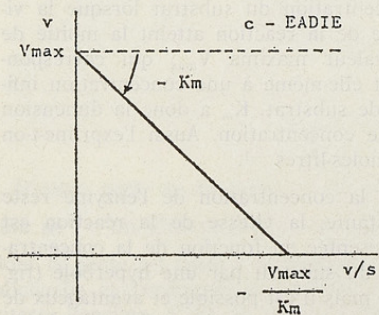
$$v = \frac{V_{\max} \cdot s}{s + K_m}$$

b - LINEWEAVER-BURKE



$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{\max}} \cdot \frac{1}{s} + \frac{1}{V_{\max}}$$

c - EADIE



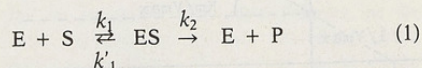
$$v = V_{\max} - K_m \cdot \frac{v}{s}$$

 Fig. 1. — Détermination de K_m

besoins vitaux, lesquels demandent souvent une extrême rapidité d'intervention. Aussi, les réactions biologiques sont-elles le plus souvent catalysées par des enzymes.

MECANISME DES REACTIONS ENZYMATIQUES

La théorie en a été faite vers 1913 par Menten et Michaelis. Le principe en est que l'enzyme, grâce à sa configuration dans l'espace, peut former avec son substrat un complexe moléculaire instable dans lequel les liaisons chimiques qui doivent entrer en jeu dans la réaction, se trouvent exposées de telle sorte qu'elles puissent être libérées ou, au contraire, saturées avec une faible dépense d'énergie. Le complexe instable se dissocie immédiatement, libérant l'enzyme qui peut à nouveau entrer en réaction, et le substrat modifié sous forme des produits de la réaction :



Les k désignent les constantes de vitesses des réactions indiquées par les flèches.

La vitesse d'apparition du complexe ES est égale à sa vitesse de formation à partir de E et de S, diminuée de la vitesse de la réaction inverse et de la vitesse avec laquelle ES se détruit pour donner E + P :

$$\frac{d(ES)}{dt} = k_1 (E) (S) - k'_1 (ES) - k_2 (ES)$$

Suivant l'usage nous avons indiqué entre parenthèses les concentrations. (E) et (S) sont les concentrations de l'enzyme et du substrat *libres*, non combinés entre eux.

A l'équilibre, la vitesse d'apparition du complexe est nulle et :

$$k_1 (E) (S) = (k'_1 + k_2) (ES)$$

D'autre part, si e et s sont les concentrations *totales* de l'enzyme et du substrat, on a très sensiblement :

LES ANALOGUES DE NUCLEOSIDES

$$(S) = s$$

et exactement :

$$(E) = e - (ES)$$

La vitesse d'apparition du produit P, $v = k_2 (ES)$, est dans ces conditions :

$$v = \frac{k_2 e s}{s + \frac{k'_1 + k_2}{k_1}}$$

ou en posant :

$$K_m = \frac{k'_1 + k_2}{k_1} \text{ (constante de Michaelis) } (2)$$

$$v = \frac{k_2 e s}{s + K_m}$$

Lorsque la concentration s du substrat est très grande par rapport à K_m , on voit que $v = k_2 e$. C'est la vitesse maxima de la réaction que nous appellerons V_{max} . On a en fin de compte :

$$v = \frac{V_{max} \cdot s}{s + K_m} \text{ (équation de Haldane) } (3)$$

La constante de Michaelis mesure l'inverse de l'affinité de l'enzyme pour son substrat. Celle-ci est d'autant plus grande que K_m est plus petit.

D'autre part, si on donne à v la valeur $V_{max}/2$, on voit que $K_m = s$. La constante de Michaelis est donc égale à la concentration du substrat lorsque la vitesse de la réaction atteint la moitié de la valeur maxima V_{max} qui correspondrait elle-même à une concentration infinie de substrat. K_m a donc la dimension d'une concentration. Aussi l'exprime-t-on en moles-litres $^{-1}$.

Si la concentration de l'enzyme reste constante, la vitesse de la réaction est représentée en fonction de la concentration du substrat par une hyperbole (fig. 1 a), mais il est possible et avantageux de recourir à une représentation linéaire.

Si par exemple, on porte l'inverse de la vitesse en fonction de l'inverse de la concentration du substrat, on trouve :

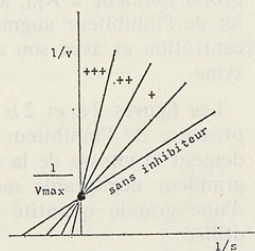
$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{max}} \times \frac{1}{s} + \frac{1}{V_{max}}$$

On a une droite dite de Lineweaver-Burke dont l'ordonnée à l'origine est égale à l'inverse de la vitesse maxima et la pente au quotient de la constante de Michaelis par cette vitesse (fig. 1 b). En outre, on voit que pour

$$\frac{1}{v} = 0, \text{ on a } \frac{1}{s} = -\frac{1}{K_m} \text{ ou } s = -K_m$$

La droite coupe l'axe des abscisses au point

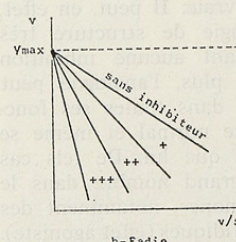
$$-\frac{1}{K_m}$$



a - Lineweaver-Burke

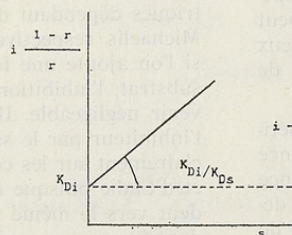
On peut mesurer s et v en suivant l'absorption de molécules marquées de substrat dans une phase insoluble ou au contraire leur disparition d'une phase soluble. On suivra par exemple, l'incorporation de la thymidine tritiée dans le DNA sous l'action de la DNA-polymérase. On peut alors tracer les droites de Lineweaver-Burke ou d'Eadie et calculer $V_{\max}$ et K_m .

Le tracé de ces courbes permet aussi de se rendre compte de la présence d'un inhibiteur ainsi que de son mode d'action.



b - Eadie

UN EXCES DE SUBSTRAT LEVE L'INHIBITION



c - Inhibition fractionnelle

Fig. 2. — Inhibition compétitive

D'autre part, si on porte v en fonction de $\frac{v}{s}$, on obtient encore une droite dont la pente est égale à la constante de Michaelis et l'ordonnée à l'origine à la vitesse maxima. C'est la droite d'Eadie (fig 1 c) :

$$v = V_{\max} - K_m \times \frac{v}{s}$$

Cette droite coupe l'axe des abscisses au

$$\text{point } -\frac{V_{\max}}{K_m}$$

Il existe en effet plusieurs sortes d'inhibition qu'on peut rattacher à deux types principaux :

- inhibition compétitive ;
- inhibition non compétitive.

INHIBITION COMPÉTITIVE ET ANALOGIE STRUCTURALE

Dans l'inhibition compétitive, l'inhibiteur se comporte de la même manière que

le substrat normal, c'est-à-dire qu'il se fixe sur le même site enzymatique que le substrat lui-même. De plus, le complexe enzyme-inhibiteur EI est labile au même titre que le complexe enzyme-substrat ES. On dit que l'inhibiteur entre en compétition avec le substrat pour l'enzyme. L'inhibition compétitive a pour cause l'analogie de structure entre l'inhibiteur et le substrat « normal », analogie qui justifie une affinité du même ordre de l'enzyme pour chacune de ces substances.

Toutefois, si l'existence d'un effet inhibiteur compétitif suppose d'une façon générale une analogie structurale, la réciproque n'est pas vraie. Il peut, en effet, exister une analogie de structure très poussée n'entraînant aucune inhibition compétitive. Bien plus, l'analogue peut parfois remplacer dans toutes ses fonctions le métabolite normal et même se révéler plus actif que lui. De tels cas sont connus en grand nombre dans le domaine des hormones, notamment des hormones polypeptidiques (effet agoniste). S'il existe une inhibition (effet antagoniste) il n'est pas assuré qu'elle soit compétitive et ce n'est que l'expérience qui peut trancher ce point. Enfin, de nombreux analogues restent neutres, dépourvus de toute activité.

Dans le cas d'une inhibition compétitive, la vitesse maxima $V_{\max}$ en présence d'inhibiteur est la même qu'en l'absence d'inhibiteur puisque $V_{\max} = K_2e$ ne dépend que de la concentration totale de l'enzyme.

Au contraire, la constante de Michaelis est modifiée. Nous avons vu qu'elle caractérise l'affinité de l'enzyme pour le substrat. Lorsqu'on ajoute l'inhibiteur, l'enzyme se partage entre celui-ci et le substrat « naturel » en raison de leurs affinités mutuelles respectives.

La réaction $E + I \rightleftharpoons EI$ entre en compétition avec la réaction $E + S \rightleftharpoons ES$.

Si l'on ne considère que cette dernière, tout se passe comme si sa constante de Michaelis se trouvait augmentée, ce qui se traduit par l'accroissement de la pente des droites de Lineweaver-Burke et de Eadie.

Cette augmentation dépend :

— de la concentration de l'inhibiteur (I) ;

— de la constante de dissociation du complexe EI, $K_{DI} = \frac{(E)(I)}{(EI)}$

On a, en effet, si K'_m et K_m sont les constantes de Michaelis de la réaction ES en présence et en l'absence d'inhibiteur :

$$K'_m = K_m \frac{(1 + (I))}{K_{DI}}$$

K'_m croît avec (I) et est inversement proportionnelle à K_{DI} , autrement dit l'effet de l'inhibiteur augmente avec sa concentration et avec son affinité pour l'enzyme.

Les figures 2a et 2b montrent que la présence de l'inhibiteur fait tendre rapidement la vitesse de la réaction vers une grandeur négligeable même en présence d'une grande quantité de substrat non utilisé.

Dans l'inhibition compétitive, l'inhibiteur et le substrat jouent des rôles symétriques dépendant de leurs constantes de Michaelis respectives. Il en résulte que si l'on ajoute une forte concentration de substrat, l'inhibition diminue et peut devenir négligeable. Il y a déplacement de l'inhibiteur par le substrat. Ceci apparaît clairement sur les courbes de Lineweaver et d'Eadie puisque toutes les droites tendent vers le même point de l'axe des ordonnées.

Lorsque expérimentalement on trouve des courbes telles que celles des figures 2a et b, on peut affirmer qu'il s'agit d'une inhibition compétitive. Il en est également ainsi lorsque l'inhibition peut être levée par une adjonction plus ou moins forte de substrat normal. Ces critères sont fréquemment utilisés pour reconnaître le caractère compétitif d'un effet inhibiteur.

On peut aussi présenter les résultats à l'aide de l'inhibition fractionnelle. C'est le rapport :

$$\frac{v - v'}{v'} = \frac{1 - r}{r} = \frac{a}{1 - a}$$

où :

v = vitesse de la réaction en l'absence d'inhibiteur ;

v' = vitesse en présence d'inhibiteur ;

r = fraction de l'enzyme combinée à I ;

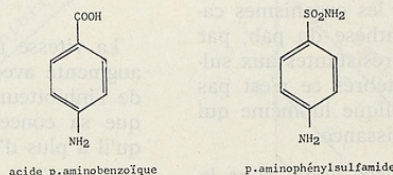
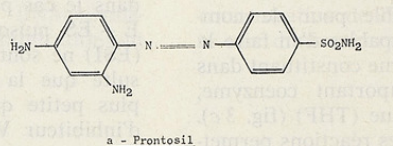
a = activité enzymatique résiduelle fractionnelle, c'est-à-dire $1 - r$.

Si on porte $\frac{i(1-r)}{r}$ en fonction de s, on a

une droite dont l'ordonnée à l'origine est K_{DI}

et dont la pente est $\frac{K_{DI}}{K_{DS}}$. Elle permet de

mesurer ces constantes (fig. 2 c).



b - Woods, 1940

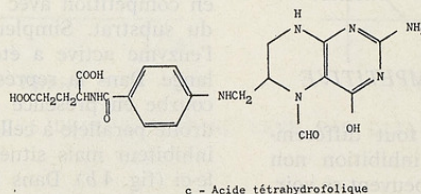


Fig. 3. — Inhibition compétitive et analogie structurale

Si i est la concentration totale de l'inhibiteur on trouve :

$$\frac{i(1-r)}{r} = K_{DI} + \frac{K_{DI}}{K_{DS}} \times s$$

K_{DI} et K_{OS} sont respectivement les constantes de dissociation des complexes EI et ES (constantes d'équilibre exprimant la loi d'action de masse).

C'est Woods qui a décrit en 1940 le premier exemple d'inhibition compétitive par analogie structurale à propos des sulfamides. Les phases de la découverte des sulfamides sont intéressantes sur le plan de l'histoire des idées. En 1935, Domagk décrit la puissante activité bactériostatique d'un colorant jaune rougeâtre, le prontosil de Bayer qui était la p-aminophénylsul-

famidochrysoïdine (fig 3 a). Quelques années plus tard, Tréfouël, Nitti, Fourneau et al. montrent que la partie active de cette molécule n'est pas la chrysoïdine rouge mais bien le *p*-aminophénylsulfamide incolore ou 1162 F. Enfin, en 1940, Woods explique le mode d'action de cette molécule par le fait qu'elle est un analogue structural de l'acide *p*-aminobenzoïque ou pab. La figure 3 b met en évidence cette analogie. Le pab est un facteur de croissance indispensable pour de nombreuses bactéries incapables d'en faire la synthèse. Il entre comme constituant dans la molécule d'un important coenzyme, l'acide tétrahydrofolique (THF) (fig. 3 c). C'est justement une des réactions permettant de passer du pab au THF qui est inhibée compétitivement par le sulfamide. Cette inhibition peut être surmontée en présence d'un excès de pab. C'est précisément ce que réalisent les organismes capables de faire la synthèse du pab, par exemple les bactéries résistantes aux sulfamides. Pour les vertébrés ce n'est pas le pab mais l'acide folique lui-même qui est un facteur de croissance.

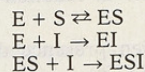
Domagk a reçu le prix Nobel pour la découverte des sulfamides. Il l'avait largement mérité, mais on peut regretter que Tréfouël et Woods aient été oubliés.

INHIBITION NON COMPETITIVE

Les choses se passent tout différemment dans le cas d'une inhibition non compétitive. Plusieurs cas peuvent se voir. Dans un premier type, l'inhibiteur se fixe sur l'enzyme en un autre site que le substrat et l'enzyme ainsi modifiée est incapable de se combiner au substrat, par exemple pour des raisons stériques ou électrostatiques (inhibition allostérique). Ou bien l'inhibiteur peut se fixer sur le même site que le substrat mais cette liaison est irréversible et même un fort excès de substrat ne le déplace pas. Il est évident que le substrat ne peut plus se fixer sur le site déjà occupé par l'inhibiteur. Dans un 3^e type, l'inhibiteur se fixe sur le complexe ES et le rend indissociable.

LES ANALOGUES DE NUCLEOSIDES

On observe donc entre E, S et I trois réactions possibles :



qui peuvent du reste se combiner en proportions variables.

Dans tous les cas, une partie de l'enzyme est modifiée et soustraite aux cycles subséquents. On ne peut plus comme dans le cas précédent identifier *e* avec $E + ES$ puisque (EI) et éventuellement (ESI) ne sont pas négligeables. Il en résulte que la vitesse maxima, $V_{\max}$ est plus petite que la vitesse en l'absence d'inhibiteur $V_{\max} = K_2e$.

Il est facile de vérifier que :

$$V'_{\max} = V_{\max} \cdot \frac{1}{1 + \frac{(I)}{K_{DI}}}$$

La vitesse maxima décroît avec (I) et augmente avec K_{DI} , autrement dit l'effet de l'inhibiteur est d'autant plus marqué que sa concentration est plus forte et qu'il a plus d'affinité pour l'enzyme.

Au contraire, la constante de Michaelis K_m n'est pas modifiée puisque la réaction de l'enzyme et de l'inhibiteur n'entre pas en compétition avec celle de l'enzyme et du substrat. Simplement une partie de l'enzyme active a été soustraite du mélange. Dans la représentation d'Eadie, la courbe en présence d'inhibiteur est une droite parallèle à celle de la réaction sans inhibiteur mais située au-dessous de celle-ci (fig. 4 b). Dans la représentation de Lineweaver, l'ordonnée à l'origine et la pente sont toutes deux augmentées (fig. 4 a). Toutes les droites coupent l'axe des abscisses au point $-1/K_m$.

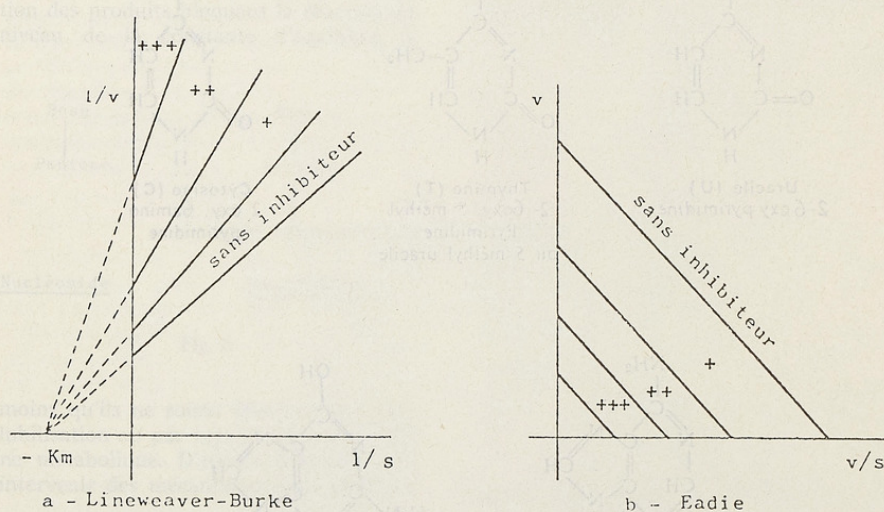
Enfin, on trouve que $\frac{i(1-r)}{r} = K_{DI}$ c'est-à-dire que en portant $\frac{i(1-r)}{r}$ en fonction de S on a une droite horizontale (fig. 4 c).

Lorsque expérimentalement on obtient de telles courbes, on peut affirmer qu'il s'agit d'une inhibition non compétitive. Dans ces cas, l'adjonction de quantités même importantes de substrat normal ne

permet pas la suppression complète de l'inhibition. Ce point apparaît avec évidence sur les courbes de Lineweaver et d'Eadie.

Un cas différent est celui où l'inhibiteur se combine non plus à l'enzyme mais au substrat. Par exemple, l'actinomycine D se fixe aux deux berges du grand sillon du DNA bicaténaire et rend de ce fait impossible la transcription des RNA messagers sous l'effet de la RNA-polymérase. Au contraire, l'action de la DNA-polymérase reste possible et la réplication du

DNA n'est pas inhibée. Certaines molécules polycycliques plates comme le bromure d'éthidium et quelques dérivés de l'acridine peuvent s'intercaler entre les plans des bases dans la double hélice du DNA et empêcher à la fois la transcription et la réplication. Du point de vue cinétique, si l'on considère la représentation d'Eadie, on voit qu'un certain nombre de molécules de substrat sont soustraites à la réaction, en relation avec la concentration de l'inhibiteur. Il en résulte une diminution apparente de s et tout



UN EXCES DE SUBSTRAT NE LEVE PAS L'INHIBITION

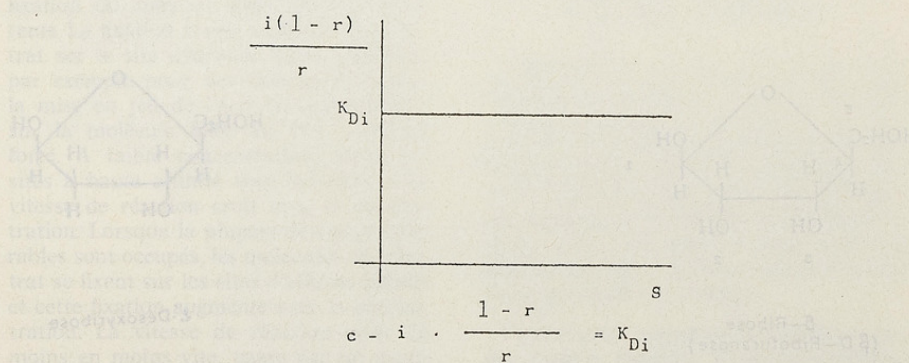


Fig. 4. — Inhibition non compétitive

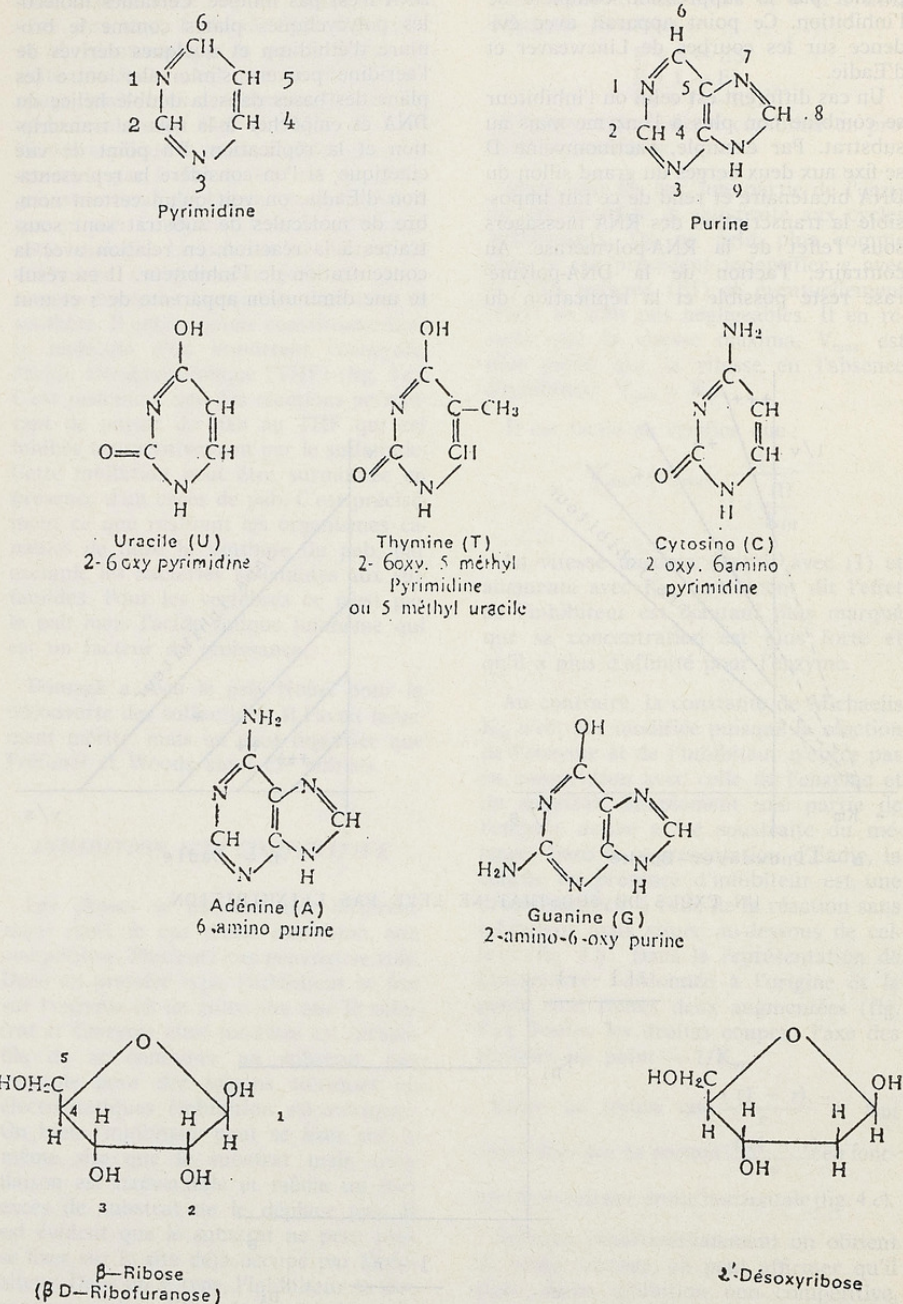


Fig. 5. — Les constituants des acides nucléiques

se passe comme si l'axe des v subissait une translation vers la droite. $V_{\max}$ est donc diminuée mais K_m ne change pas, les molécules intactes suivant la même cinétique qu'en l'absence d'inhibiteur. L'effet est donc le même que lorsque l'inhibiteur se fixe sur l'enzyme.

Il convient également de mentionner l'inhibition d'une réaction par les produits mêmes de cette réaction. C'est l'inhibition « en feedback » ou rétro-inhibition, mécanisme de régulation biologique universel. Elle peut résulter du simple jeu de la loi d'action de masse, l'accumulation des produits bloquant la réaction au niveau de la constante d'équilibre, à

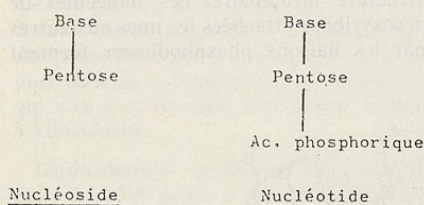


Fig. 6

moins qu'ils ne soient éliminés par insolubilisation ou par reprise dans une chaîne métabolique. D'autres feedback font intervenir des mécanismes plus élaborés.

Un excès de substrat peut aussi fonctionner comme inhibiteur. Certaines enzymes possèdent 2 sites différents pour la fixation du substrat avec des K_m différents. La fixation d'une molécule de substrat sur le site d'affinité faible empêche, par exemple pour des raisons stériques, la mise en jeu de l'activité enzymatique sur la molécule fixée au site d'affinité forte. A faible concentration, seuls les sites à haute affinité sont occupés et la vitesse de réaction croît avec la concentration. Lorsque la plupart des sites favorables sont occupés, les molécules de substrat se fixent sur les sites d'affinité faibles et cette fixation augmente avec la concentration. La vitesse de réaction croît de moins en moins vite, passe par un maximum puis décroît lorsque la concentra-

tion du substrat devient très élevée. On voit qu'il s'agit d'un cas particulier d'inhibition allostérique.

Bien entendu la relation entre l'analogie structurale et l'effet inhibiteur est beaucoup moins nécessaire dans l'inhibition non compétitive que dans l'inhibition compétitive. Par exemple, il n'y a aucune analogie entre la structure de l'actinomycine D ou de l'acridavine et celle du DNA. Mais un analogue peut fort bien agir comme inhibiteur non compétitif. Nous avons déjà observé que ce n'est que l'expérience qui permet de décider du type d'inhibition.

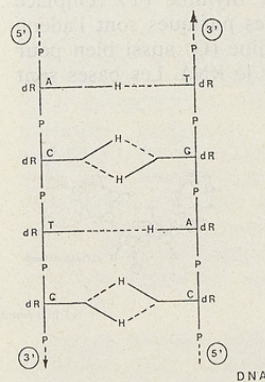


Fig. 7. — DNA bicaténaire - Chaînes antiparallèles (d'après Crick et Watson)

NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES ET ACIDES NUCLEIQUES

L'analogie structurale, à la suite de la découverte de Woods, a été recherchée systématiquement dans l'espoir de bloquer de très nombreuses chaînes de réactions dans des domaines aussi variés que les métabolismes des sucres, des peptides, des lipides, des vitamines, des hormones... Dans ce qui suit, nous ne nous intéresserons qu'aux processus conduisant à la synthèse des acides nucléiques.

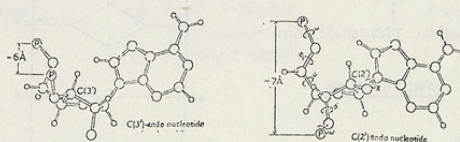
Ceux-ci sont, rappelons-le, constitués par des chaînes linéaires de polynucléotides. Chaque nucléotide comprend une base

azotée, un sucre et une molécule d'acide phosphorique. La nature du sucre permet de répartir les acides nucléiques en deux grands groupes ayant chacun une fonction biologique bien définie. Dans les deux cas, il s'agit d'un sucre à 5 atomes de carbone ou pentose. Ce peut être soit le D-ribose (acide ribonucléique, RNA) soit le D-2-désoxyribose (acide désoxyribonucléique, DNA). Les bases appartiennent soit au groupe des pyrimidines soit au groupe des purines. Dans chacune des deux catégories d'acides nucléiques, on rencontre essentiellement 2 bases pyrimidiques et 2 bases puriques. Les bases pyrimidiques entrant dans la composition du RNA sont l'uracile (U) et la cytosine (C). Dans le DNA la thymine (T) remplace l'uracile. Les bases puriques sont l'adénine (A) et la guanine (G) aussi bien pour le DNA que pour le RNA. Les bases sont

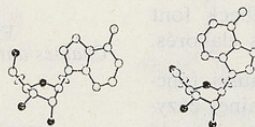
fixées au pentose par une liaison osidique entre le carbone 1' du sucre et l'azote 3 du noyau pyrimidique ou l'azote 9 du noyau purique. La combinaison d'une molécule de base et d'une molécule de pentose forme un nucléoside (fig. 6).

Dans la chaîne polynucléotidique les nucléosides sont unis les uns aux autres par l'intermédiaire d'une molécule d'acide phosphorique (liaison phosphodiester) entre le carbone 5' d'un sucre et le carbone 3' du suivant.

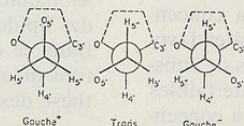
C'est le DNA qui constitue la réserve d'information génétique d'où découlent toutes les propriétés des êtres vivants, à l'exception des virus à RNA. Crick et Watson ont mis en évidence en 1953 sa structure bicaténaire. Les molécules de désoxyribose attachées les unes aux autres par les liaisons phosphodiester forment



a) Plissement du pentose



b) Liaison sucre-base (C1 - N)



c) Liaison C4'-C5'

Fig. 8. — Structure spatiale des nucléotides
(d'après M. Sundaralingam)

une double hélice dont les 2 brins s'enroulent l'un autour de l'autre à la façon des rampes d'un escalier tournant, tandis que les bases sont disposées à plat dans des plans perpendiculaires à la direction de la chaîne, à la façon des marches de l'escalier. Chacune des chaînes présente à l'une de ses extrémités un OH libre en 5' (extrémité 5') et à l'autre extrémité un OH libre en 3' (extrémité 3'). La disposition des deux chaînes est antiparallèle, c'est-à-dire qu'à l'extrémité 5' de l'une fait face l'extrémité 3' de l'autre et réciproquement (fig. 7). Chaque base d'une chaîne est attachée à la base correspondante de l'autre chaîne par un ou deux ponts hydrogènes. A une purine sur une chaîne correspond une pyrimidine sur la chaîne opposée. De plus, A correspond toujours à T ; G correspond toujours à C. La liaison GC comporte deux ponts hydrogènes. Elle est plus difficile à rompre que la liaison AT qui n'en a qu'un seul. Une liaison H vaut 5 kilocalories.

L'information génétique est stockée dans le DNA grâce à un code universel dont l'élucidation est due principalement à Nirenberg (1961). Ce code fait correspondre à chaque triplet de 3 nucléotides un des 20 acides aminés constitutifs de toutes les protéines des êtres vivants. Comme il y a 4 lettres dans le code (A, T, G, C), 64 triplets sont possibles. A chacun des 20 acides aminés correspondent donc plusieurs triplets. On dit que le code est dégénéré. Toutefois, 3 des triplets ne correspondent à aucun acide aminé. Ce sont les triplets « non-sens » qui jouent le rôle de signes de ponctuation dans la lecture du message génétique.

STRUCTURE ET CONFORMATION DES NUCLEOSIDES ET NUCLEOTIDES ET DE LEURS ANALOGUES

Parmi les facteurs qui influencent l'activité d'un analogue sur une réaction enzymatique donnée, on doit reconnaître un rôle important à la convenance stérique existant entre la molécule de cet analogue et le site enzymatique normalement adapté au substrat « naturel » correspondant.

Ces relations ressemblent si l'on veut à celles qui existent entre un antigène et son anticorps homologue ou, plus simplement, entre une clef et une serrure. Leur connaissance permettrait théoriquement de dessiner des inhibiteurs de telle ou telle réaction enzymatique à volonté. Bien que les recherches sur la structure des protéines et notamment des protéines enzymatiques progressent chaque jour, nous ne savons encore que peu de choses au sujet de celles qui jouent un rôle dans la synthèse des acides nucléiques. Au contraire, depuis une dizaine d'années, on a réalisé de grands progrès dans l'étude de la conformation stérique des nucléosides et des nucléotides. A ces travaux est attaché le nom de M. Sundaralingam, Professeur à l'Université du Wisconsin. Les résultats les plus importants ont été obtenus grâce à la diffraction des rayons X, à la diffraction neutronique et à la résonance magnétique protonique. Ces techniques ont été récemment perfectionnées par l'introduction de calculatrices numériques à grande vitesse et par l'amélioration des méthodes d'analyse structurale. On peut aujourd'hui obtenir une structure cristalline complète en 1 à 4 semaines.

Dans la pratique, trois paramètres sont suffisants pour caractériser la structure dans l'espace d'un nucléoside ou d'un nucléotide :

- le plissement de la molécule de pentose ;
- l'orientation de la liaison osidique entre le sucre et la base (C1'-N1 pour les pyrimidines, C1'-N9 pour les purines) ;
- l'orientation de la liaison exocyclique C4'-C5'.

Le maximum de stabilité du cycle furanose pentagonal qui caractérise les nucléosides naturels ne correspond pas à une disposition plane. La molécule subit donc un plissement ou une torsion qui la gauchit en portant un ou plusieurs atomes en dehors du plan du cycle. Plusieurs configurations sont possibles dont les niveaux énergétiques sont proches les uns des autres et dont le choix est en définitive déterminé par les actions qu'exercent

les groupements voisins (base, acide phosphorique, divers substituants) ou le milieu.

Pour nous guider, nous partirons de la molécule plane, pentagonale et nous considérerons que le carbone 5' se trouve situé par rapport à elle au-dessus ou « au Nord » (N).

Si l'un quelconque et un seul des atomes du cycle se trouve en dehors du plan du cycle, on dit que la molécule a la configuration « Enveloppe ». On la symbolise par la lettre E. A gauche de celle-ci, on note le numéro de l'atome de carbone intéressé de la façon suivante : ${}_1E$ s'il est au-dessous, ${}_1E$ s'il est au-dessus du plan du cycle. S'il s'agit de l'atome d'oxygène, on écrit ${}_0E$ ou 0E .

Mais il se peut que l'une des cinq liaisons du cycle subisse une torsion de telle sorte que l'un des atomes qui la terminent se trouve au-dessus et l'autre au-dessous du plan du cycle. Les deux liaisons adjacentes subissent bien entendu elles aussi une torsion compensatoire. Ce type de configuration est appelé « Twist ». On le symbolise par la lettre T. Les numéros des atomes intéressés sont notés à côté d'elle, en inscrivant en haut celui qui est au-dessus du plan et en bas celui qui est au-dessous. La torsion peut être symétrique, les deux atomes étant à la même distance du plan du cycle. On inscrit alors les deux numéros à gauche de la lettre T, par exemple ${}_3^2T$. Mais la torsion peut aussi être dissymétrique. On inscrit alors à gauche du T le numéro de l'atome dont la distance au plan est la plus grande et à droite celui dont la distance est la plus petite. Ex. : ${}_3^2T_2$, ${}_2^3T_3$, ${}_2^3T_2$.

Les cycles ayant une configuration Twist symétrique ont un axe de symétrie d'ordre 2 (dyadique) qui passe par le milieu de la liaison intéressée et le sommet opposé. Les configurations en Enveloppe ont un plan de symétrie passant par le sommet intéressé et le milieu du côté opposé. Une configuration telle que ${}_3^2T_2$ est la symétrique « en miroir » de la configuration ${}_2^3T_3$. Un cycle dont le carbone Cx' est situé au-dessus du plan du cycle, c'est-

LES ANALOGUES DE NUCLEOSIDES

à-dire du même côté que C5' (et que la base, puisqu'il s'agit de β -nucléosides) est appelé « Cx'-endo », et ceci qu'il s'agisse d'une forme E ou d'une forme T. S'il s'agit de l'atome d'oxygène, on dira « O-endo ». On parle de la même façon de formes Cx'-exo ou « O-exo » pour marquer que le carbone Cx' ou l'Oxygène sont au-dessous du plan du cycle. Dans la pratique, c'est le plus souvent la liaison 2'-3' qui subit une torsion, les formes les plus fréquentes étant « C3'-endo » ou « N » (le carbone 3' est alors « en haut ») et « C 2'-endo » ou « S » (le carbone 3' est alors « en bas »).

En ce qui concerne la liaison osidique, deux configurations s'opposent, appelées « syn » et « anti » (voir fig. 8 b). La forme anti est de beaucoup la plus fréquente. La position intermédiaire est dite « high syn ».

Quant à la liaison C4'-C5', elle peut se présenter sous trois formes caractérisées par la situation réciproque de C3' et de O5'. Ces configurations sont appelées respectivement gauche +, trans et gauche -. La figure 8 c en donne l'explication.

L'adoption de telle ou telle forme dépend de la nature du sucre, de celle de la base et de l'éventuelle phosphorylation en C5'.

Les 2'-désoxyribosides (sauf CdR) ont une forte tendance à adopter pour leur sucre un anneau de classe C2'-endo tel que ${}_3^2T_2$ ou ${}_2^3T_3$. Pour la liaison osidique, la forme anti prédomine. Quant à la liaison C4'-C5', elle est variable, montrant selon les cas l'une des trois formes g^+ , trans ou g^- .

AdR	${}_3^2T_2$	anti	t
GdR	variable	anti ou syn	g^+ ou t
CdR	${}_3^2T_2$	anti	g^+
UdR	${}_2^3T_3$	anti	g^-
TdR	${}_3^2T_2$	anti	t

Les ribonucléosides, au contraire, ont, à l'exception de la guanosine, une préférence marquée pour les cycles C3'-endo, plus particulièrement ${}_3^2T_2$, ainsi que pour les formes anti et g^+ .

AR	${}_3^2T_2$	anti	t
GR	${}_2^3T_3$ ou ${}_1^2T_2$	syn ou anti	g^+
CR	${}_3^2T_2$	anti	g^+
UR	${}_3^2T_2$	anti	g^+

Dans les deux séries, les bases pyrimidiques ont une action plus importante que les bases puriques sur la stabilisation des structures que nous venons de décrire.

La phosphorylation en 5' augmente également la rigidité de la molécule. Tous les 5'-nucléotides adoptent la configuration anti. Parmi les 2'-désoxy-5'-ribonucléotides, trois sont g^+ et un est trans ($dGMP$). Tous les 5'-ribonucléotides sont g^+ .

La plus grande variabilité de l'anneau furanose dans la série désoxy déjà mentionnée pour les nucléosides se retrouve chez les nucléotides, comme on peut en juger d'après le tableau suivant :

	R-5'P	dR-5'P
A	3T_3 anti g^+	2T_1 anti g^+
G	3T_2 anti g^+	0T_4 anti t

U/T	2T_3 anti g^+	3T_4 anti g^+
C	2T_1 anti g^+	$^3T^4$ anti g^+

Au total, on voit que les nucléosides montrent une plus grande diversité que les nucléotides correspondants. Ils peuvent être anti ou syn, g^+ , trans ou g^- , ce qui joint aux deux classes prédominantes de sucres C2'-endo et C3'-endo, fournit douze conformations possibles qui peuvent à peu près toutes être observées. Au contraire, les conformations des 5'-nucléotides se restreignent pratiquement à deux :

- C3'-endo, anti, g^+ ,
- C2'-endo, anti, g^+ .

La famille C3'-endo caractérise les Ribosides ainsi que les Ribo di-, tri- et polynucleotides et les RNA. Les Ribonucléotides eux-mêmes se partagent entre les deux séries. La famille C2'-endo caracté-

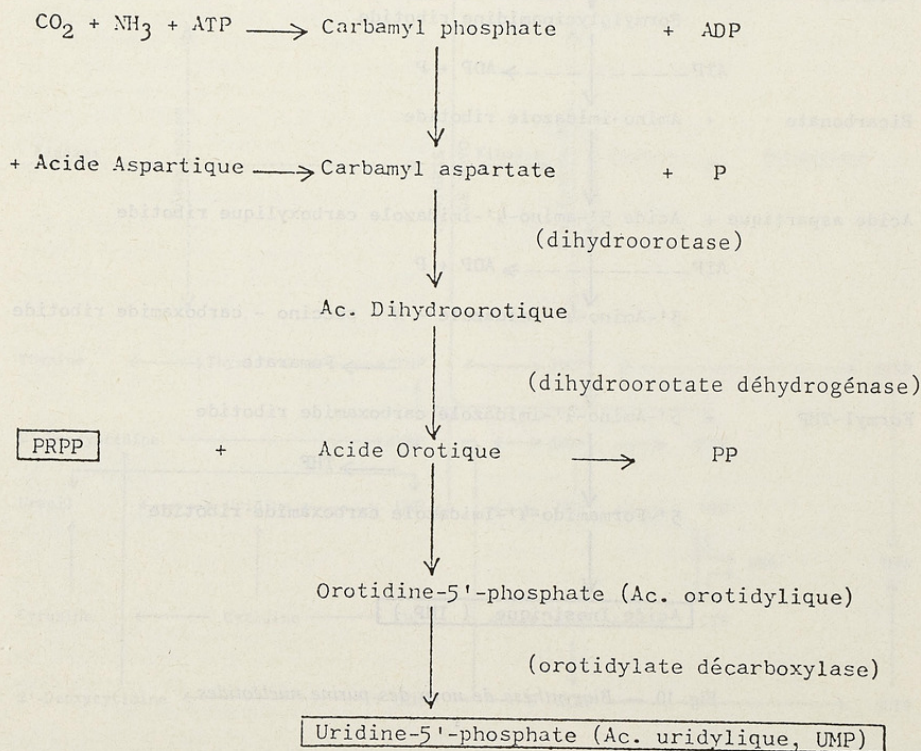


Fig. 9. — Biosynthèse de novo des pyrimidines nucléotides

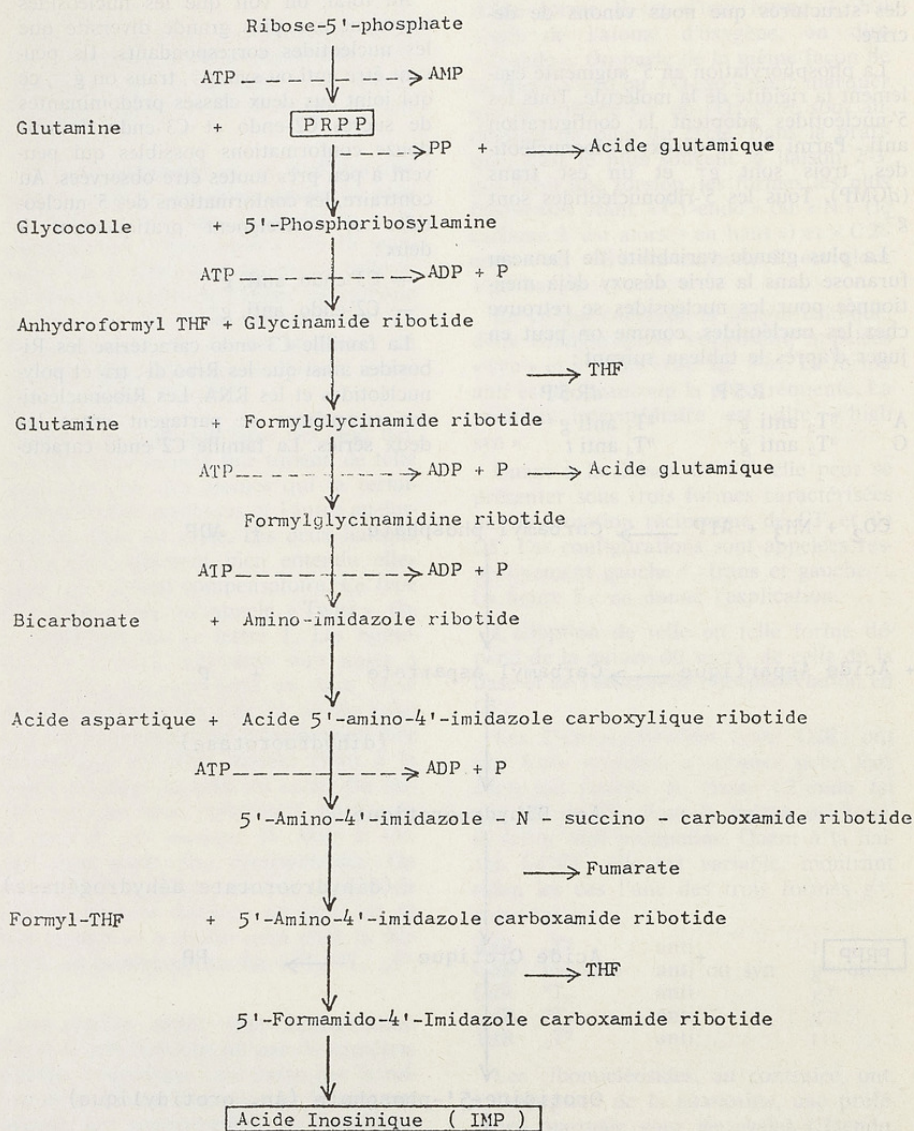


Fig. 10. — Biosynthèse de novo des purine nucléotides

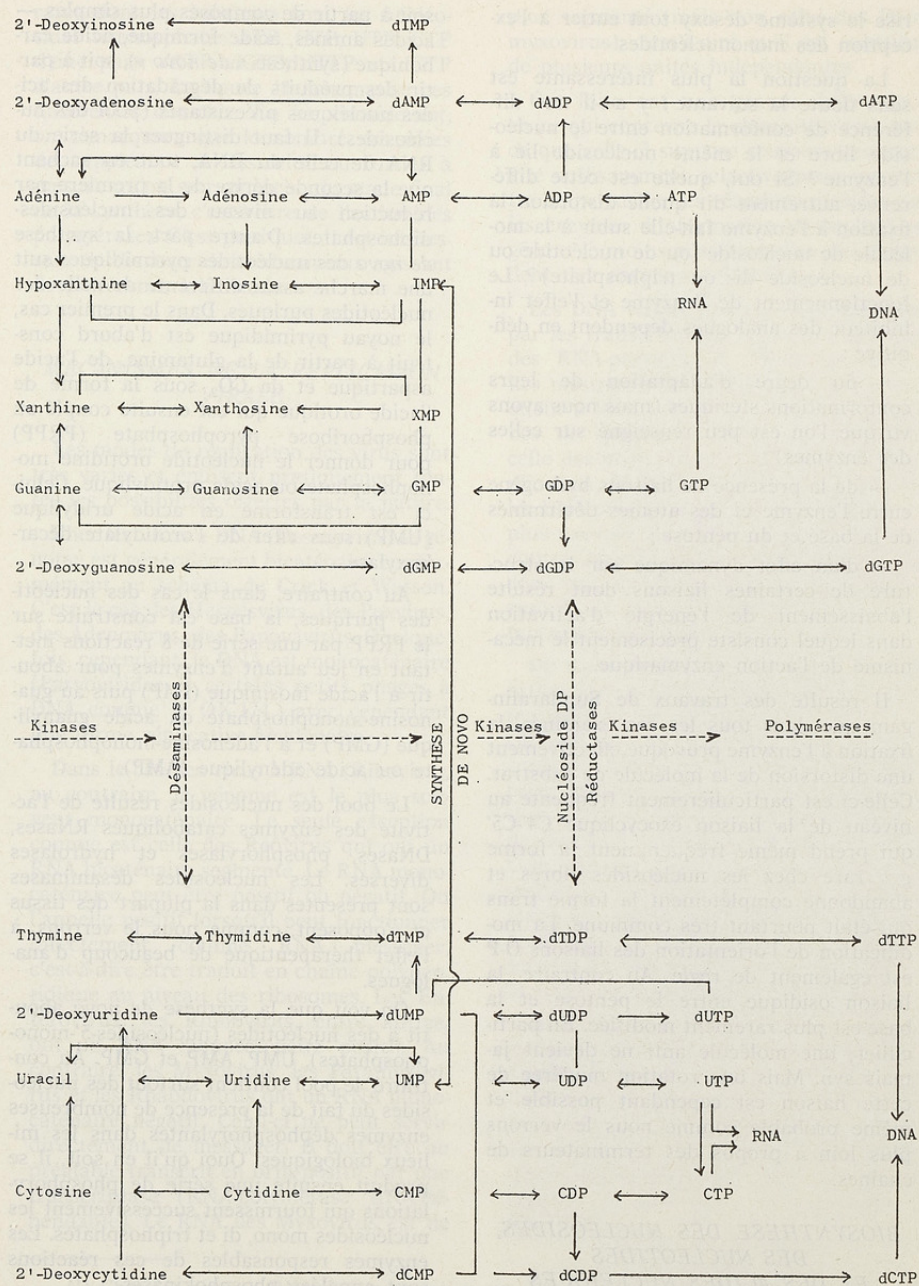


Fig. 11. — Biosynthèse des acides nucléiques de novo et pool des nucléosides

rise le système désoxy tout entier à l'exception des mononucléotides.

La question la plus intéressante est sans doute la suivante : y a-t-il une différence de conformation entre le nucléoside libre et le même nucléoside lié à l'enzyme ? Si oui, quelle est cette différence, autrement dit quelle distorsion la fixation à l'enzyme fait-elle subir à la molécule de nucléoside (ou de nucléotide ou de nucléoside di- ou triphosphate) ? Le fonctionnement de l'enzyme et l'effet inhibiteur des analogues dépendent en définitive :

- du degré d'adaptation de leurs conformations stériques (mais nous avons vu que l'on est peu renseigné sur celles des enzymes) ;

- de la présence de liaisons hydrogène entre l'enzyme et des atomes déterminés de la base et du pentose ;

- d'un effet dynamique sur la structure de certaines liaisons dont résulte l'abaissement de l'énergie d'activation dans lequel consiste précisément le mécanisme de l'action enzymatique.

Il résulte des travaux de Sundaralingam que dans tous les cas examinés, la fixation à l'enzyme provoque effectivement une distorsion de la molécule de substrat. Celle-ci est particulièrement fréquente au niveau de la liaison exocyclique C4'-C5' qui prend même fréquemment la forme *g* — rare chez les nucléosides libres et abandonne complètement la forme *trans* qui était pourtant très commune. La modification de l'orientation des liaisons O-P est également de règle. Au contraire, la liaison osidique entre le pentose et la base est plus rarement modifiée. En particulier, une molécule *anti* ne devient jamais *syn*. Mais une rotation modérée de cette liaison est cependant possible et même probable comme nous le verrons plus loin à propos des terminateurs de chaînes.

BIOSYNTHESE DES NUCLEOSIDES, DES NUCLEOTIDES ET DES ACIDES NUCLEIQUES

La biosynthèse des nucléosides, des nucléotides et des acides nucléiques se fait,

soit à partir de composés plus simples — acides aminés, acide formique, acide carbonique (synthèse « *de novo* »), soit à partir des produits de dégradation des acides nucléiques préexistants (pool des nucléosides). Il faut distinguer la série du RNA de celle du DNA, tout en sachant que la seconde dérive de la première par réduction au niveau des nucléosides-diphosphates. D'autre part, la synthèse *de novo* des nucléotides pyrimidiques suit une marche assez différente de celle des nucléotides puriques. Dans le premier cas, le noyau pyrimidique est d'abord construit à partir de la glutamine, de l'acide aspartique et de CO₂ sous la forme de l'acide orotique qui est ensuite couplé au phosphoribose pyrophosphate (PRPP) pour donner le nucléotide orotidine monophosphate ou acide orotidylique. Celui-ci est transformé en acide uridylique (UMP) sous effet de l'orotidylate décarboxylase.

Au contraire, dans le cas des nucléotides puriques, la base est construite sur le PRPP par une série de 8 réactions mettant en jeu autant d'enzymes pour aboutir à l'acide inosinique (IMP) puis au guanosine-monophosphate ou acide guanylique (GMP) et à l'adénosine-monophosphate ou acide adénylique (AMP).

Le pool des nucléosides résulte de l'activité des enzymes cataboliques RNases, DNases, phosphorylases et hydrolases diverses. Les nucléosides désaminases sont présentes dans la plupart des tissus et s'opposent, comme nous le verrons, à l'effet thérapeutique de beaucoup d'analogues.

On voit que la synthèse *de novo* aboutit à des nucléotides (nucléosides-5'-monophosphates), UMP, AMP et GMP. Au contraire, le pool contient surtout des nucléosides du fait de la présence de nombreuses enzymes déphosphorylantes dans les milieux biologiques. Quoi qu'il en soit, il se produit ensuite une série de phosphorylations qui fournissent successivement les nucléosides mono, di et triphosphates. Les enzymes responsables de ces réactions sont appelées phosphokinases.

La synthèse des acides nucléiques est parachevée par les RNA et DNA-polymé-

rases dont les substrats sont les nucléosides triphosphates ATP, GTP, UTP, CTP d'une part, *d*ATP, *d*GTP, *d*TTP et *d*CTP d'autre part. La figure 11 schématise ces différentes données. En les considérant, on remarquera que le nombre des voies de suppléance se restreint au fur et à mesure qu'on se rapproche du stade final de la synthèse, c'est-à-dire de l'action des polymérases. C'est pourquoi, il est intéressant de disposer de médicaments agissant de préférence à ce stade.

MECANISMES DE LA REPLICATION VIRALE

Les modes de réplication des virus sont très variés et épuisent pratiquement toutes les possibilités offertes par la nature.

Chez les virus à DNA (Desoxyvira) le génome est généralement bicaténaire conformément au schéma de Crick et Watson. C'est le cas des Herpesvirus, des Poxvirus, des Adenovirus, des Papovavirus. Quelquefois, cependant, le DNA est monocaténaire (Parvoviridae et certains petits phages à DNA comme le ØX.174.) avec cependant une forme répllicative bicaténaire.

Dans le cas des virus à RNA (Ribovira), au contraire, le génome est le plus souvent monocaténaire. La seule exception connue est celle des Reovirus qui ont un RNA bicaténaire segmenté. Le RNA monocaténaire peut être positif ou négatif. On l'appelle positif lorsqu'il peut fonctionner directement comme RNA messenger, c'est-à-dire être traduit en chaîne polypeptidique au niveau des ribosomes. Les Entérovirus, les Rhinovirus, entre autres, ont un RNA monocaténaire positif. Au contraire, les Myxovirus, les Paramyxovirus et les Rhabdovirus ont un RNA monocaténaire négatif. Celui-ci ne peut servir directement de messenger. Il doit être au préalable transcrit en brin positif par une transcriptase (RNA-polymérase RNA-dépendante). Le RNA des Myxovirus est de

plus segmenté (mais non celui des Paramyxovirus), c'est-à-dire qu'il est constitué de plusieurs unités indépendantes.

Ces faits ont une grande importance en ce qui concerne la chimiothérapie parce que celle-ci suppose toujours une activité suffisamment sélective pour permettre de perturber les réactions dirigées par les enzymes d'information virale tout en gênant le moins possible celles qui dépendent des enzymes cellulaires.

Les DNA viraux peuvent être transcrits par les transcriptases cellulaires qui sont des RNA-polymérases DNA-dépendantes. Les messagers viraux ainsi formés provoquent à leur tour la synthèse des protéines de spécificité virale et notamment celle des enzymes qui participent à la réplication du DNA viral, parmi lesquelles les DNA-polymérases virus spécifiques. Le plus souvent, en effet, celles que l'on rencontre dans les cellules infectées sont codées par les virus (Herpesvirus, Poxvirus). Il est donc possible d'espérer de ce fait une action sélective.

De toute façon, que ce soit par l'utilisation des enzymes cellulaires ou par l'intermédiaire de polymérases virus spécifiques, le génome des virus à DNA contient toute l'information nécessaire pour gouverner à lui seul la multiplication virale et, par suite, l'acide nucléique de ces virus est généralement infectieux. Cela signifie que les molécules d'acide nucléique purifiées, ne contenant aucune trace de constituants protéiques, suffisent à infecter les cellules et à déclencher la totalité des phénomènes qui conduisent à la multiplication virale.

Dans le cas des virus à RNA, cette propriété n'appartient qu'à ceux dont l'acide nucléique est bicaténaire ou monocaténaire positif puisqu'alors le brin positif peut être traduit directement au niveau des ribosomes et permettre la synthèse d'une RNA-polymérase RNA-dépendante capable à son tour de répliquer le RNA (1).

(1) Chez les virus à RNA, la transcription est assurée par une enzyme appelée Transcriptase, la réplication par une Réplicase. Toutes deux sont des RNA-polymérases, RNA-dépendantes. Ce peut être la même enzyme ou des enzymes différentes. Dans ce dernier cas, elles peuvent avoir une partie commune.

Au contraire, si le RNA viral est monocaténaire négatif, il ne peut pas induire la synthèse de la RNA-polymérase RNA-dépendante et, comme de telles enzymes n'existent pas dans les cellules non infectées, la réplication virale ne peut avoir lieu que si le virus apporte avec lui au moins une molécule de RNA-polymérase. C'est le cas des Myxovirus (grippe) et des Paramyxovirus (rougeole, oreillons). Le RNA de ces virus pas infectieux et parmi leurs protéines structurales figure une transcriptase.

Les Rétroviridae constituent, nous l'avons vu, une catégorie à part caractérisée par l'existence de la rétrotranscriptase ou DNA-polymérase RNA-dépendante.

Rappelons que, selon le « Dogme central de la biologie moléculaire », l'information circule de façon irréversible du DNA au RNA (transcription), puis du RNA aux protéines (traduction). Par l'intermédiaire de la synthèse de la DNA-polymérase, le DNA gouverne sa propre réplication. Tous les organismes Eucaryotes comme Procaryotes obéissent à ce dogme. Cependant, ce schéma a dû être modifié en 1970 à la suite des découvertes de Temin et de Baltimore. On savait déjà

que l'information peut être stockée non seulement dans le DNA mais aussi dans le RNA : il en est ainsi chez les virus à RNA ou Ribovira. Mais, ces auteurs ont montré qu'au moins dans certains systèmes biologiques, l'information génétique peut passer en sens inverse du RNA au DNA pour retrouver ensuite la voie habituelle, DNA-RNA-protéines. C'est ce qu'on observe chez les Retroviridae qui possèdent une transcriptase réverse (ou rétrotranscriptase) laquelle est une DNA-polymérase RNA-dépendante. Ces virus sont généralement oncogènes (fig. 12).

DIVERSES SORTES D'ANALOGUES

De ce que nous venons de dire, il résulte qu'on pourra créer :

- des analogues de bases pyrimidiques ou puriques ;
- des analogues de nucléosides ;
- des analogues de nucléotides.

Dans les analogues de nucléosides, l'analogie pourra porter soit sur la base, soit sur le pentose.

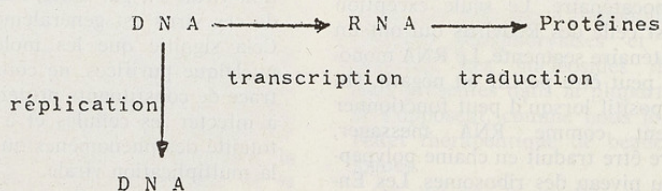


Fig. 12 a. — Le dogme central de la biologie moléculaire

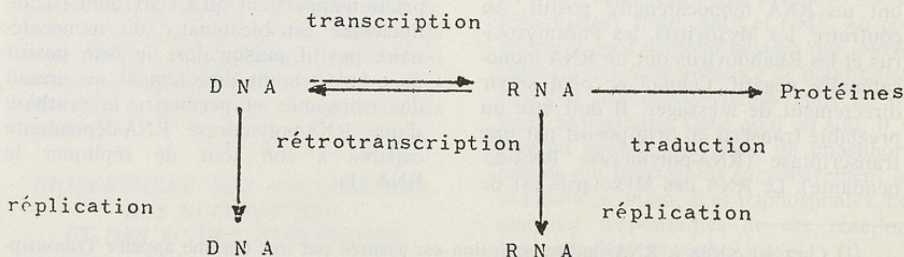


Fig. 12 b. — Le dogme central révisé

Dans les analogues de nucléotides, l'analogie pourra porter sur la base, sur le pentose ou sur l'acide phosphorique.

Ces divers cas ont été effectivement réalisés avec des fortunes plus ou moins heureuses*. On s'est d'abord adressé aux analogues de bases. Le premier qui semble avoir été utilisé en thérapeutique est probablement le 2-thiouracile synthétisé par Wheeler en 1908 et connu depuis 1941 pour ses propriétés anti-thyroïdiennes. Cependant, ce n'est qu'en 1967 que Cardeilhac a montré son activité inhibitrice sur le métabolisme des acides nucléiques. Cette substance se trouve à l'état naturel dans les graines de choux. Viennent ensuite :

- la 6-mercaptopurine (1952) ;
- la 2-thioguanine (1954) ;
- le 5-fluorouracile (Heidelberger, 1957) ;
- le 6-azauracile ;
- la 4-azathymine.

Toutes ces substances sont couramment utilisées dans le traitement des affections malignes. En revanche, elles n'ont montré que très peu ou même pas du tout d'activité contre les maladies à virus.

C'est, en effet, avec les analogues du nucléosides et de nucléotides que s'ouvre l'ère de la chimiothérapie virale.

L'IUDR

Le véritable point de départ eut lieu en 1959 lorsque William Prusoff, Professeur à l'Université Yale, fit la synthèse de la 5-iodo-2'-désoxyuridine ou 5-iodouracile-2'-désoxyriboside (IUDR ou encore IDU). Ce médicament a permis pour la première fois le traitement spécifique d'une maladie virale humaine, la kératite herpétique. Il appartient à la classe des analogues de nucléosides dont l'analogie porte sur la base.

Cette substance inhibe le développe-

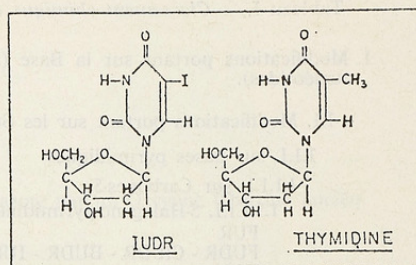


Fig. 13. — L'IUDR et la Thymidine

ment des virus à DNA en culture cellulaire. Dans ce système *in vitro* son maximum d'activité s'exerce sur les Herpèsvirus et les Poxvirus. Pour des raisons inconnues, les Adénovirus et les Papovavirus sont pratiquement insensibles et ce défaut d'activité est partagé par la plupart des analogues connus à ce jour. *In vivo*, la drogue s'est montrée efficace dans le traitement de la kératite herpétique expérimentale du lapin et, ce qui est encore beaucoup mieux, dans le traitement de la kératite herpétique humaine (travaux de Kaufmann 1962-64). Cette date est très importante car nous avons ici le premier exemple d'une maladie virale humaine rationnellement et entièrement traitée par la chimiothérapie. Le traitement de l'herpès cutanéomuqueux s'est montré plus décevant à cause de la difficulté de faire pénétrer le médicament intact à travers le revêtement cutané. Des résultats intéressants ont toutefois été obtenus par l'utilisation de solvants pénétrants comme le diméthylsulfoxyde (DMSO) (Goldman et Kitzmiller, Mac Callum) ou le propylène glycol (Shell).

Calabresi a pu traiter avec succès des cas d'infection vaccinale provoquée expérimentalement chez des cancéreux, au moyen de perfusions intraveineuses d'IUDR. L'infection fut arrêtée, même au stade de vaccine gangréneuse. La tolérance du médicament fut excellente. Le traitement de cas très graves de variole a été obtenu de la même façon par RAO à

* Tableau I.

Tableau I. — Classement chimique des principaux analogues de nucléosides

1. Modifications portant sur la Base (Analogues de Bases, de Nucléosides et de nucléotides).

1.1. Modifications portant sur les Substituants.

1.1.1. sur bases pyrimidiques

1.1.1.1. sur Carbones-5

1.1.1.1.1. 5-Halogéno-pyrimidine-nucléosides

FUR

FUDR - CIUDR - BUDR - IUDR

FCDR

F3-TDR

1.1.1.1.2. Autres 5-substituants

MADU

NUDR

5-Vinyl-UDR et dérivés halogénés

1.1.1.2. sur autres atomes du cycle

2-thiouridine

4-thiouridine

6-fluorocytidine

1.1.2. sur bases puriques

2-chloroadénosine (activité cardiovasculaire)

6-thioguanosine

6-sélénoguanosine

8-aminoadénosine

cytokinines (alkyls ou aralkyls en N-6 de l'adénosine)

1.2. Modifications portant sur les Hétérocycles

1.2.1. Déplacements et remplacements d'atomes

1.2.1.1. Déplacement d'un ou plusieurs atomes d'azote

1.2.1.1.1. Analogues de Pyrimidines

Oxypyrazines nucléosides

Pseudouridine (C-nucléoside)

Pseudoisocytidine (C-nucléoside)

Désoxypseudoisocytidine (C-nucléoside)

1.2.1.1.2. Analogues de Purines

Imidazo-pyrazines-nucléosides

Formycine

Formycine B (C-nucléoside)

Pyrizolotriazines nucléosides (APTR, OPTR et dérivés)

1.2.1.2. Remplacement d'un ou plusieurs atomes d'azote par un carbone

1.2.1.2.1. Un seul atome

1.2.1.2.1.1. Pyrimidines

1-déazauridine

3-déazauridine (déAZUR)

1.2.1.2.1.2. Purines

— Cycle pyrimidique

1-déazanébularine

3-déaza-adénosine

— Cycle imidazole

Tubercidine (7-déaza-adénosine)

1.2.1.2.2. Deux atomes

1-3-didéazaadénosine

1.2.1.2.3. Plus de 2 atomes

Dérivés du benzimidazole

1.2.1.3. Remplacement d'un atome de Carbone par un Azote

1.2.1.3.1. Analogues de Pyrimidines (Triazine-nucléosides)

5-azacytidine

- 6-azauridine (AZUR)
 - 6-azacytidine
 - 1.2.1.3.2. Analogues de Purines
 - 1.2.1.3.2.1. Cycle pyrimidique
 - 2-azaadénosine
 - 1.2.1.3.2.2. Cycle imidazole
 - 8-azainosine
 - 8-azaadénosine
 - 8-azaguanosine
 - 1.2.1.4. Remplacement d'un atome d'azote par un Oxygène (Oxazine nucléoside)
 - 3-Oxa-2'-désoxyuridine
 - Oxazinomycine (C-nucléoside)
 - 1.2.2. Modification du nombre d'atomes des cycles
 - 1.2.2.1. Remplacement du cycle imidazole des purines par un cycle hexagonal
 - à deux azotes (ptéridine-nucléosides)
 - à un seul azote (pyrido-pyrimidines-nucléosides)
 - 1.2.2.2. Remplacement du cycle pyrimidique des purines par un cycle à 7 atomes (imidazo-diazépine-nucléosides)
 - Coformycine
 - 1.2.2.3. Nucléosides ayant un seul hétérocycle à 5 atomes :
 - Showdomycine
 - Pyrazomycine
 - Virazole (Ribavirine)
 - 3-amino pyrazole C-nucléoside (APR)
 - amino-pyrazolo-carboxamide ribo-nucléoside (APCA)
 - 1.3. Combinaison de plusieurs modifications portant sur la base
2. Modifications portant sur le Pentose (Analogues de Nucléosides et de Nucléotides)
- 2.1. Remplacement d'un pentose naturel par un Isomère
 - 2.1.1. β -D-Furanosides
 - Arabinosides :
 - CA (ara C-cytarabine)
 - AA (ara A-vidarabine)
 - TA - GA - HxA
 - Xylosides : AX
 - Lyxosides
 - 2.1.2. Anomères α
 - 2.1.3. Enantiomères L
 - 2.1.4. Pyranosides
 - 2.2. Remplacement de l'Oxygène du cycle par un autre atome
 - par un Carbone : Aristéromycine
 - par un soufre : 4'-thiouridine
 - 2.3. Ouverture du cycle (Nucléotides aliphatiques) : Acycloguanosine.
 - 2.4. Modification du nombre d'atomes de sucre (Hexoses, Méthylpentoses, etc.)
 - 2.5. Remplacement d'un ou plusieurs OH par des substituants.
 - 2.5.1. Sucres aminés
 - 2'-amino-2'-désoxy-adénosine (ou guanosine)
 - 2'-amino-2'-désoxy-ara-A
 - 3'-amino-3'-désoxy-adénosine
 - 5'-amino-5'-désoxyribosides

- 2'-3'-diamino-2'-3'-désoxy-adenosine
- 2'-3'-diamino-2'-3'-désoxy-ara-A
- 2'-3'-diamino-2'-3'-désoxy-lyxo-A
- 3'-5'-diamino-2'-3'-5'-tridésoxyribo-pyrimidines
- 3',5'-diamino-3',5'-didésoxy-xylo-A
- 2',5'-diamino-2',5'-didésoxy-ara-A
- 2',3',5'-triamino-2',3',5'-tridésoxy-ara-A
- 2.5.2. Sucres halogénés : 2'-fluoro-2'-désoxyara-pyrimidines
 - 2'-fluoro-2'-désoxy-ara C
 - 2'-fluoro-2'-désoxy-ara T
- 2.6. Association de plusieurs modifications portant sur le sucre
- 3. Modifications portant sur la liaison Base-Sucre
 - 3.1. C-nucléosides
 - 3.2. Liaison osidique portant sur
 - l'azote 1 des purines
 - l'azote 3 des purines (au lieu de l'azote 9)
 Isoadénosine
 - 3.3. Allongement de la liaison base-cycle (liaison osidique en C5') :
 - Homonucléosides
 - Homoadénosine
 - 3.4. Anhydro-nucléosides
 - 2,2'-anhydro-ara C
- 4. Modifications portant sur l'acide phosphorique (Analogues de Nucléotides)
 - 5'-O-sulfamoyladénosine (antiparasitaire)
- 5. Analogues porteurs de modifications multiples :
 - 5.1.5. Halogéno-Arabinosides
 - FUA
 - CIUA
 - BUA
 - IUA
 - Ara Fluorocytidine (ara-FC)
 - 5.2. 22'-Anhydronucléosides avec bases substituées
 - Anhydro-ara FC
 - 5.3. Sucres isomères et bases substituées
 - 6-mercaptapurine-arabinoside (MPA)
 - 2-thioguanine-arabinoside (TGA)
 - 5.4. Bases et sucres substitués
 - 2'-fluoro-ara FC
 - 2'-fluoro-ara UC
 - 2'-fluoro-ara BrC
 - 2'-fluoro-ara IC
 - 2'-fluoro-ara FU
 - 2'-fluoro-ara CIU
 - 2'-fluoro-ara BrU
 - 2'-fluoro-ara IU
 - 5.5. Antibiotiques divers
 - Polyoxine D
 - Puromycine
 - Amycétine
 - Gougerotine
 - Blasticidine S

Madras (15 mg/kg toutes les 8 heures, pendant 5 jours, par voie veineuse).

Au cours de ces essais, il a été prouvé que la substance n'était pas toxique pour le foie, les reins, le système nerveux central. Elle est très rapidement métabolisée, déshalogénée et clivée par les nucléosidases toujours présentes dans les milieux biologiques. La déshalogénéation est particulièrement rapide dans le tissu nerveux, ce qui rend sans doute compte du peu d'activité d'IUDR dans l'encéphalite herpéti-

mécanismes intéressant principalement la chaîne des phosphorylations successives de la thymidine et l'incorporation de ce nucléoside dans le DNA :

— IUDR est un analogue structural de la thymidine et comme tel un inhibiteur compétitif de la thymidine kinase. En culture cellulaire, l'adjonction d'une quantité équimoléculaire de thymidine supprime totalement l'inhibition de la croissance virale. IUDR est de fait un bon substrat pour la thymidine kinase sous l'action de

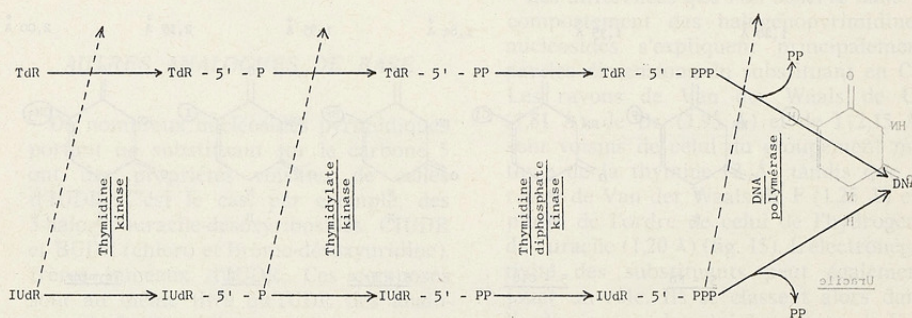


Fig. 14. — Interaction compétitive entre la Thymidine (TdR) et l'iododésoxyuridine (IUDR) d'après les travaux de Prusoff et Delamare. Les flèches interrompues désignent les inhibitions compétitives. Il n'existe pas de preuve d'une interaction au niveau du diphosphate

que. En revanche, les effets tératogène et mutagène de cette substance ont été abondamment démontrés. Elle exerce également une action dépressive sur les organes hématopoïétiques. Ces effets indésirables sont dans la logique de son mécanisme d'action. Toutefois, il n'existe aucun risque de cet ordre avec les collyres, pommades ou crèmes destinés au traitement par voie locale des affections oculaires ou dermatologiques. Une certaine action dystrophique a malgré tout été observée au niveau de la cornée au cours des traitements prolongés. Elle peut retarder la cicatrisation des ulcérations causées par le virus herpétique.

Prusoff a montré que le mode d'action de cette substance met en jeu au moins 3

laquelle il est phosphorylé pour donner le nucléotide IUDR-monophosphate (IUDR-MP). Cette phosphorylation est compétitive de celle de la thymidine qui aboutit au nucléotide normal, thymidine-monophosphate (TMP) ou acide thymidylique.

IUDR-MP a la même activité inhibitrice et thérapeutique qu'IUDR. C'est qu'à son tour il est un substrat pour la thymidine-monophosphate kinase (1) conduisant au thymidine-diphosphate (TDP). On obtient ainsi compétitivement l'IUDR-diphosphate, IUDR-DP.

On ignore si le stade suivant qui est celui de la formation du thymidine-triphosphate sous l'effet de la thymidine-pyrophosphate kinase est lui aussi inhibé

(1) Ou thymidylate kinase.

compétitivement par IUDR-DP. Ce qui est certain, c'est qu'il se forme IUDR-TP et qu'en fin de compte IUDR est incorporé dans le DNA par la DNA-polymérase. L'analogue suit donc le même cycle de phosphorylations que la thymidine elle-même (voir fig. 14).

— Le DNA « frauduleux » ayant incorporé l'analogue peut voir son rôle biologique perturbé, que ce soit au niveau de la transcription ou de la réplication. L'expression de l'information génétique peut

Indiquons pour terminer une activité apparemment paradoxale d'IUDR. On sait que le génome de certains virus à DNA possède l'importante propriété de subsister à l'état latent sous forme non exprimée ou partiellement exprimée dans la cellule-hôte. Il est alors, soit associé au génome de celle-ci dont il constitue un segment, soit présent sous la forme d'un épisode ou d'un plasmide, ou seulement d'une partie d'une de ces formations extra-chromosomiques préexistantes. Ces faits

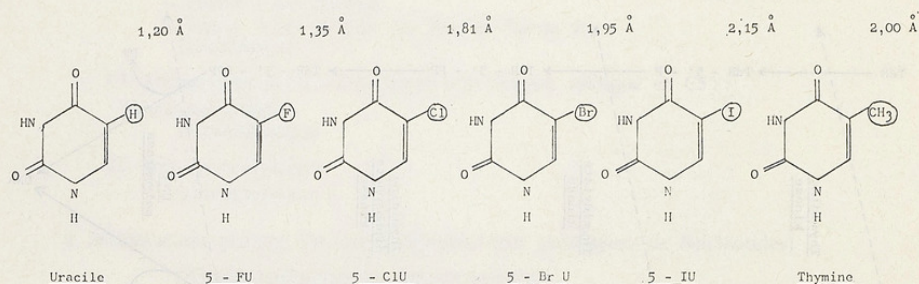


Fig. 15. — Relations entre l'Uracile, la Thymine et les 5-Halogéno-Pyrimidines. Le rayon de van der Waals de chacun des substituants en C5 a été inscrit à côté de lui

être totalement empêchée ou simplement modifiée d'où la possibilité d'effet mutagène, tératogène ou cancérogène. A ce propos, il ne faut pas s'étonner qu'une substance potentiellement carcinostatique puisse avoir malgré cela des effets cancérogènes. Le cas est loin d'être rare et le mécanisme d'action l'explique facilement.

— Enfin, IUDR-TP, produit terminal de la chaîne des phosphorylations, exerce une rétroinhibition en feed-back sur les premiers stades de cette chaîne, notamment sur la thymidine kinase qui se trouve donc inhibée par 2 mécanismes différents. Le thymidine-triphosphate TTP exerce lui aussi normalement ce rôle régulateur quoique de façon moins intense qu'IUDR-TP. De plus, IUDR-TP exerce une puissante inhibition allostérique sur la désoxycytidylate désaminase. Ici encore, cette activité est considérablement plus élevée que celle, naturelle, de TTP.

sont à l'origine de la lysogénie des phages, de la « transformation » des cellules et, en particulier, de leur transformation maligne par des virus comme ceux du groupe de l'Herpès (virus EB) ou comme les Rétrovirus. On explique de la même façon les récurrences de la maladie herpétique. Dans le cas des rétrovirus, c'est le DNA synthétisé par la rétrotranscriptase qui assure le stockage de l'information génétique. Le génome viral se réplique en même temps que celui de la cellule. En général, la mise en culture de cellules porteuses de ces « provirus » ne fournit pas de particules virales complètes, infectieuses. Toutefois, il existe un certain nombre d'agents physiques ou chimiques qui induisent l'apparition et la multiplication de ces particules. IUDR est l'un des plus importants. Les couches cellulaires traitées par IUDR fournissent en abondance des virus infectieux après qu'a cessé l'ac-

tion de l'analogue. BUDR dont nous allons parler ci-après, agit de la même manière. Il est à noter que les virus en cause restent très sensibles à l'action inhibitrice de ces analogues.

La plupart des souches virales deviennent assez facilement résistantes à IUDR : *in vitro* il suffit souvent de quelques passages. En clinique, ce phénomène est heureusement moins rapide mais reste malgré tout préoccupant. On l'attribue à la sélection de souches virales dépourvues de thymidine kinase (souches TK⁻).

AUTRES ANALOGUES DE BASE

De nombreux nucléosides pyrimidiques portant un substituant sur le carbone 5 ont des propriétés voisines de celles d'IUDR. C'est le cas, par exemple, des 5-halogénouracile-désoxyribosides CIUDR et BUDR (chloro et bromo-désoxyuridine), frères jumeaux d'IUDR. Ces composés sont au même titre qu'IUDR des analogues de la thymidine et agissent suivant les mêmes mécanismes.

Au contraire, le fluorouracile se comporte comme un analogue, non de la thymine, mais de l'uracile. Par suite, FUDR est un analogue non plus de la thymidine mais bien de la désoxyuridine et, comme tel, un inhibiteur compétitif de la thymidylate synthétase, enzyme gouvernant la méthylation de l'acide désoxyuridylique (DUMP). Cet analogue n'a qu'une faible activité virostatique à cause de l'existence de nombreuses voies de suppléances.

Quant à FUR, synthétisé en 1957 par Duschinsky, il est phosphorylé successivement en FURMP, FURDP et FURTP et incorporé dans la RNA par la plupart des RNA polymérases, qu'elles soient DNA ou RNA dépendantes. Une très grande quantité de fluorouracile peut ainsi remplacer l'uracile dans la RNA de virus tels que ceux de la poliomyélite et de la mosaïque du tabac. Malheureusement, il ne s'en suit aucune diminution de l'infectiosité de ces virus ni de leur capacité de se multiplier. Au contraire, de nombreuses

tumeurs expérimentales comme l'hépatome de Novikoff (rats) et la tumeur d'Ehrlich (souris) sont sensibles à cet analogue, même lorsqu'elles résistent à 5 FU (Heidelberger). Sont également sensibles les leucoses L 1210 et P 815 (Burchenal). L'uridine et la cytidine bloquent cet effet et annulent la toxicité de FUR pour les animaux. En clinique humaine quelques essais encourageants ont été enregistrés (adénocarcinome du pharynx et du côlon, leucose aiguë lymphoblastique, sarcomes ostéogéniques).

Les différences que l'on observe dans le comportement des halogénopyrimidines nucléosides s'expliquent principalement par les dimensions du substituant en C5. Les rayons de Van der Waals de Cl (1,81 Å), de Br (1,95 Å) et de I (2,15 Å) sont voisins de celui du groupement méthyle de la thymine (2 Å) tandis que le rayon de Van der Waals de F (1,25 Å) est plutôt de l'ordre de celui de l'hydrogène de l'uracile (1,20 Å) (fig. 15). L'électronégativité des substituants peut également jouer un rôle. Ils se classent alors dans l'ordre inverse de celui des rayons de Van der Waals.

La 5-trifluorométhyle-désoxyuridine ou trifluorothymidine (F3-TDR) synthétisée par Heidelberger et dont le substituant est très volumineux est comme IUDR un analogue de la thymidine de même que la 5-méthylamino-désoxyuridine (MADU) de Visser et la 5-nitro-désoxyuridine (NUDR) de Klueppel dont le substituant est à la fois très volumineux et très fortement électronégatif. Le cas de F3-TDR est particulièrement intéressant. Chez la souris et chez l'homme cet analogue est rapidement métabolisé en composés non toxiques avec une demi-vie n'excédant pas 18 minutes : la liaison osidique est d'abord clivée, puis la base F 3T est catabolisée en 5-carboxy-uracile avec libération de fluorure inorganique. L'activité de F3-TDR sur la kératite herpétique du lapin et sur celle de l'homme est au moins aussi marquée que celle d'IUDR et de plus F3-TDR est efficace contre les souches de virus herpétiques résistantes à IUDR. La toxicité de F3-TDR pour l'épithélium cornéen normal est moins importante que

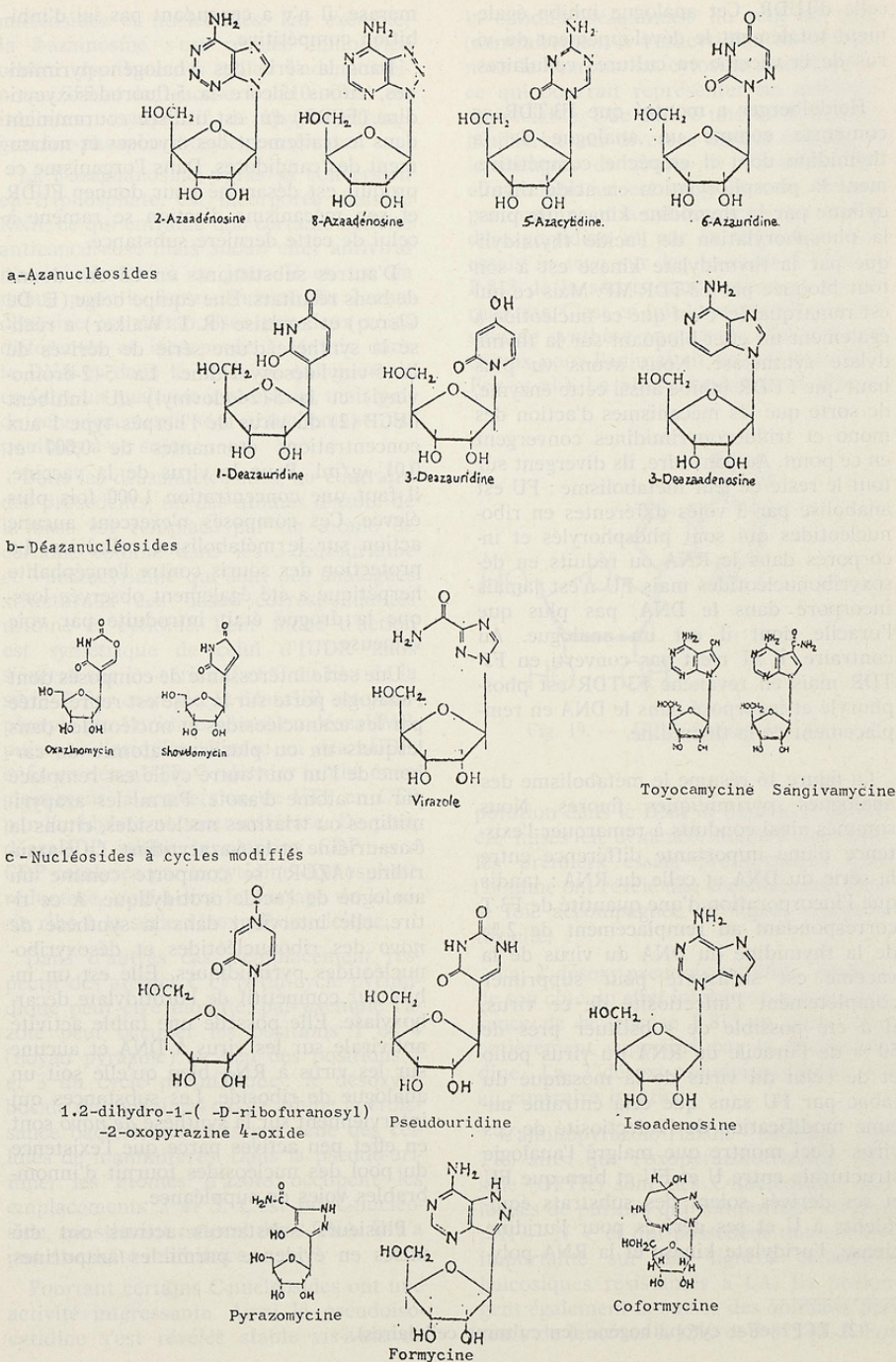


Fig. 18. — Analogues de base

celle d'IUDR. Cet analogue inhibe également totalement le développement du virus de la vaccine en cultures cellulaires.

Heidelberger a montré que F3-TDR se comporte comme un analogue de la thymidine dont il empêche compétitivement la phosphorylation en acide thymidylique par la thymidine kinase. De plus, la phosphorylation de l'acide thymidylique par la thymidylate kinase est à son tour bloquée par F3-TDR-MP. Mais ce qui est remarquable, c'est que ce nucléotide a également un effet bloquant sur la thymidylate synthétase. Nous avons vu plus haut que FUDR inhibe aussi cette enzyme, de sorte que les mécanismes d'action des mono et trifluoropyrimidines convergent en ce point. Au contraire, ils divergent sur tout le reste de leur métabolisme : FU est anabolisé par 3 voies différentes en ribonucléotides qui sont phosphorylés et incorporés dans le RNA ou réduits en désoxyribonucléotides mais FU n'est jamais incorporé dans le DNA, pas plus que l'uracile dont il est un analogue. Au contraire, F 3T n'est pas converti en F3-TDR mais en revanche F3-TDR est phosphorylé et incorporé dans le DNA en remplacement de la thymidine.

La figure 16 résume le métabolisme des analogues pyrimidiques fluorés. Nous sommes ainsi conduits à remarquer l'existence d'une importante différence entre la série du DNA et celle du RNA : tandis que l'incorporation d'une quantité de F3-T correspondant au remplacement de 2 % de la thymidine du DNA du virus de la vaccine est suffisante pour supprimer complètement l'infectiosité de ce virus, il a été possible de substituer près de 50 % de l'uracile du RNA du virus polio et de celui du virus de la mosaïque du tabac par FU sans que cela entraîne aucune modification de l'infectiosité de ces virus. Ceci montre que malgré l'analogie structurale entre U et FU et bien que FU et ses dérivés soient des substrats équivalents à U et ses dérivés pour l'uridine kinase, l'uridylylate kinase et la RNA poly-

LES ANALOGUES DE NUCLEOSIDES

mérase, il n'y a cependant pas ici d'inhibition compétitive.

Dans la série des 5-halogéno-pyrimidines, citons encore la 5-fluorodésoxycytidine (FCDR) qui est utilisée couramment dans le traitement des mycoses et notamment des candidoses. Dans l'organisme ce produit est désaminé pour donner FUDR et son mécanisme d'action se ramène à celui de cette dernière substance.

D'autres substituants en C5 ont donné de bons résultats. Une équipe belge (E. De Clercq) et anglaise (R. T. Walker) a réalisé la synthèse d'une série de dérivés de la 5-vinyl-désoxyuridine. La 5-(2-bromovinyl) et la 5-(2-iodovinyl) dU inhibent l'ECP (2) du virus de l'herpès type 1 aux concentrations étonnantes de 0,007 et 0,01 µg/ml. Pour le virus de la vaccine, il faut une concentration 1 000 fois plus élevée. Ces composés n'exercent aucune action sur le métabolisme cellulaire. La protection des souris contre l'encéphalite herpétique a été également observée lorsque la drogue était introduite par voie veineuse.

Une série intéressante de composés dont l'analogie porte sur la base est représentée par les azanucléosides et nucléotides dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone de l'un ou l'autre cycle est remplacé par un atome d'azote. Parmi les azapyrimidines ou triazines nucléosides, citons la 6-azauridine et la 6-azacytidine. La 6-azauridine (AZUR) se comporte comme un analogue de l'acide orotidylique. A ce titre, elle intervient dans la synthèse *de novo* des ribonucléotides et désoxyribonucléotides pyrimidiques. Elle est un inhibiteur compétitif de l'orotidylate décarboxylase. Elle possède une faible activité antivirale sur les virus à DNA et aucune sur les virus à RNA bien qu'elle soit un analogue de riboside. Les substances qui interviennent sur la synthèse *de novo* sont en effet peu actives parce que l'existence du pool des nucléosides fournit d'innombrables voies de suppléance.

Plusieurs substances actives ont été mises en évidence parmi les azapurines

(2) ECP : effet cytopathogène (en cultures cellulaires).

nucléosides et nucléotides. Par exemple, la 8-azainosine s'est révélée inhibitrice contre des tumeurs telles l'adénocarcinome 755 et la leucose L 1210. C'est un inhibiteur compétitif de l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyle-transférase.

La 8-azaguanosine, après sa conversion en triphosphate, est incorporée dans le RNA, ce qui entraîne une certaine activité anticancéreuse mais aucun effet antiviral n'a été observé à ce jour. Il en est de même pour la 8-azaadénosine. La 2-azaadénosine est métabolisée par deux voies différentes et incorporée à la fois dans le DNA et dans le RNA, ce qui pourrait en faire un analogue intéressant, mais peu de renseignements sont actuellement disponibles à ce sujet.

Dans les déazanuléosides, au contraire des précédents, un des atomes d'azote de la base est remplacé par un atome de carbone comme dans les 3-déazauridine et 3-déazacytidine qui sont des analogues structuraux des bases correspondantes uridine et cytidine. Leur mode d'action est symétrique de celui d'TUDR mais s'exerce sur les séries U et C au lieu de la série T. Par exemple, le déazaUR est phosphorylé par l'uridine kinase en déazaUMP, puis par l'uridylylate kinase en déazaUDP, enfin en déazaUTP. Ce dernier inhibe énergiquement la conversion de UTP en CTP par l'uridylylate aminotransférase. De plus, déazaUDP inhibe la réaction $CDP \rightarrow d$ CDP catalysée par la cytidine diphosphate réductase, c'est-à-dire le passage de la série ribo à la série désoxyribonucléique.

Dans d'autres cas, l'emplacement respectif des atomes C et N du cycle pyrimidique peut être modifié, par exemple l'azote peut occuper les positions 1 et 4 (noyau pyrazine) au lieu des positions 1 et 3 du cycle pyrimidique : le désoxyriboside du pyrazine-4-oxyle inhibe la croissance bactérienne mais pas celle des cellules de mammifères. Dans la pseudo-uridine, les atomes d'azote occupent les emplacements 3 et 5. C'est un C-nucléoside, constituant naturel des t-RNA. Il n'a pas d'activité inhibitrice.

Pourtant certains C-nucléosides ont une activité intéressante. Ainsi la pseudoisocytidine s'est révélée stable vis-à-vis de

la cytidine désaminase du rein de veau (contrairement à l'azacytidine et, comme nous le verrons, au cytosine arabinoside) ce qui pourrait représenter un avantage appréciable. Elle exerce une forte activité inhibitrice sur diverses lignées cellulaires leucosiques de souris et d'homme. Cet effet inhibiteur est complètement bloqué par l'uridine et la cytidine mais non par la désoxycytidine ni par la thymidine. Les essais *in vivo* sur les leucoses L 1210 et P 815 de la souris sont également encourageants. C'est en fait le premier C-nucléoside de synthèse auquel un effet anticancéreux pour l'animal ait été reconnu (J.-J. Fox et al.). La phosphorylation et l'incor-

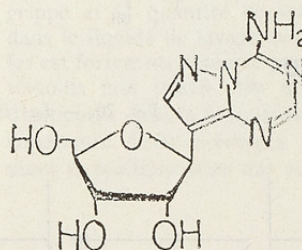


Fig. 19. — APTR d'après J.-J. Fox

poration dans le DNA et dans le RNA ont été mises en évidence. Malheureusement les premiers essais préliminaires chez l'homme ont révélé une accumulation dans le foie accompagnée de signes d'hépatotoxicité.

La 2'-désoxy-pseudoisocytidine possède de son côté un effet inhibiteur sur la croissance de la leucose P 815 *in vitro*, effet entièrement supprimé par la désoxycytidine. La 3'-désoxy-pseudoisocytidine est au contraire inactive.

L'aminopyrazolotriazine riboside (APTR) ainsi que l'oxypyrazolotriazine riboside (OPTR) sont des C-nucléosides analogues de purines qui comportent un pont $=N - N <$ et qui possèdent une activité importante sur des lignées cellulaires leucosiques résistantes à CA. Ils prolongent également la survie des animaux porteurs de leucoses L 1210 et P 815 (J.-J. Fox

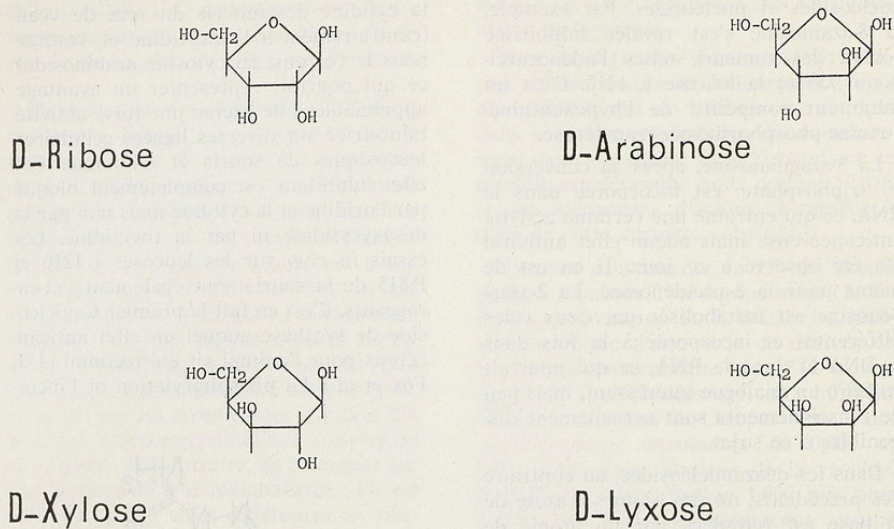
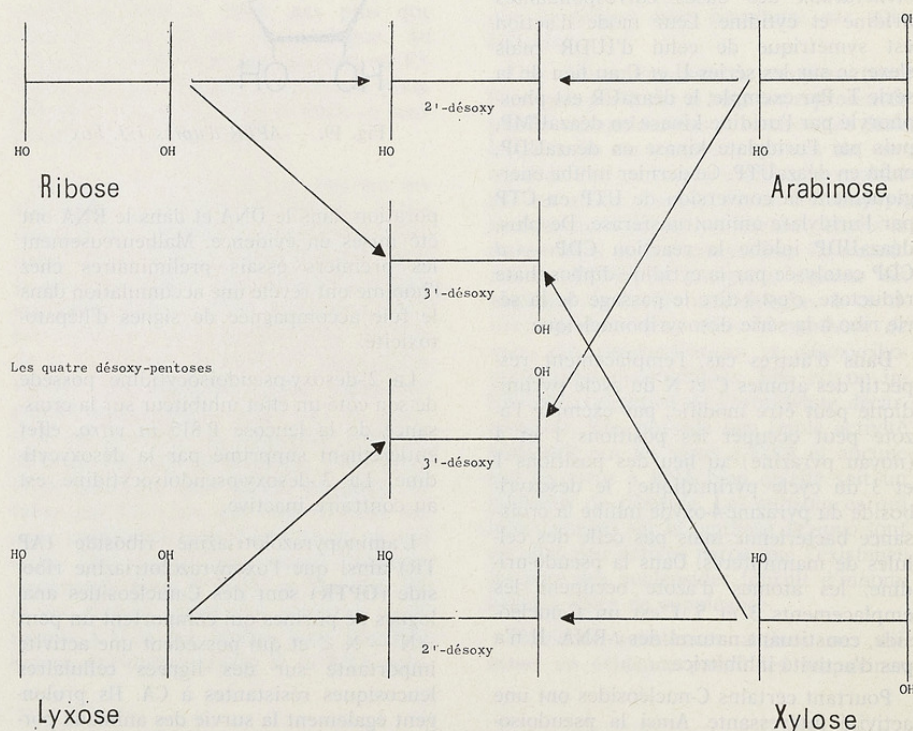
Fig. 20. — Les isomères du β -D-Ribose

Fig. 21. — Les 2' et 3'-désoxypentose

et al.). Notons qu'une équipe de l'Institut Pasteur dirigée par le Docteur Igolen s'intéresse aux C-nucléosides.

Beaucoup d'autres combinaisons sont possibles surtout avec les noyaux puriques. Nous ne pouvons certes les citer toutes, mais nous en présentons quelques-unes dans le tableau 1. Il nous faut toutefois mentionner les analogues dont la base comporte des cycles différents de ceux de la purine et de la pyrimidine. Les plus intéressants paraissent être ceux portant un anneau pentagonal tels que les antibiotiques showdomycine (noyau pyrrol) et pyrazomycine (noyau pyrazole). Le virazole ou ribavirine (1- β -D-ribofuranosyle 1,2,4-triazole-3-carboxamide) porte un cycle pentagonal à 3 atomes d'azote. Il a été synthétisé par Sidwell aux laboratoires ICN et s'est révélé être un agent antiviral à large spectre actif contre les virus à DNA et même à RNA. La figure 18 montre que, du fait du substituant carboxamide en C3 c'est en réalité un analogue des nucléosides puriques inosine et gua-

nosine. Son activité biologique semble due principalement au blocage de l'inosine 5'-déhydrogénase. C'est également un inhibiteur compétitif de la guanylation 5'-terminale de certains RNA messagers par la guanyl-transférase (vaccine, foie de rat). Une concentration de 1 μ M inhibe la méthylation (capping) du *m*-RNA viral (vaccine) et conduit à l'accumulation dans les cellules infectées de *m*-RNA viraux non traduisibles d'où blocage de la multiplication virale. Le virus polio dont le *m*-RNA n'a pas besoin de « capping » n'est pas sensible à la ribavirine. Des furets traités par 100 mg/kg par voie péritonéale à partir de 24 heures avant jusqu'à 5 jours après l'infection par 10^3 doses de virus grippal A ne montrent pas de signes cliniques de grippe et la quantité de virus présente dans le liquide de lavage des fosses nasales est fortement abaissée par rapport aux témoins non traités. On note l'absence d'anticorps dans la muqueuse respiratoire supérieure. Cette substance inhibe également la multiplication des virus grippaux

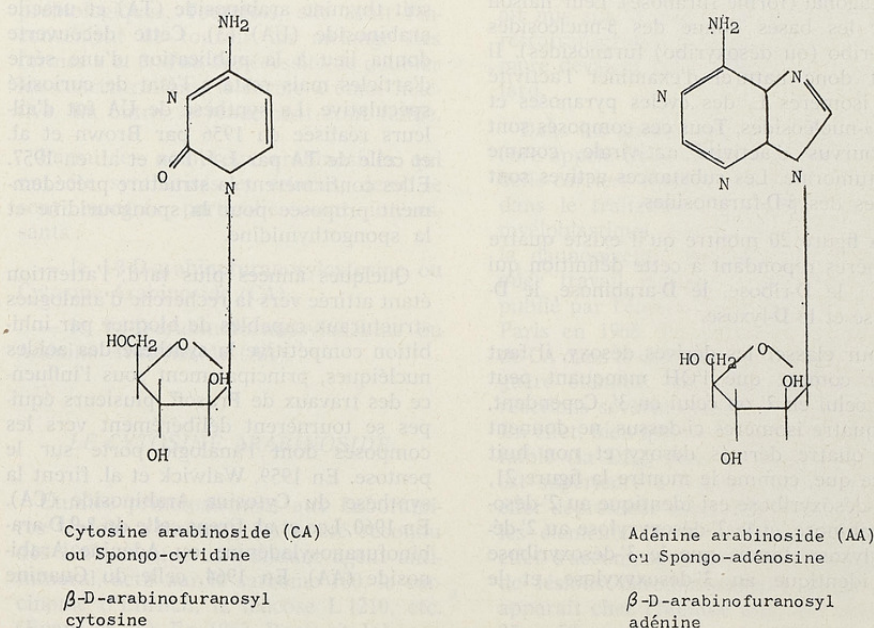


Fig. 22. — Principaux arabinosides

A et B en culture cellulaire. Malheureusement, les essais récents effectués en double aveugle, soit sur les animaux (gastro-entérite à Rotavirus de la souris), soit chez l'homme (infection expérimentale par le virus de la grippe A) ne semblent pas avoir entièrement confirmé ces espoirs.

ANALOGUES DE SUCRES

Les analogies portant sur le pentose sont également d'ordres très divers. On peut envisager le remplacement du β -D-ribose ou du β -D-désoxyribose par un de leurs isomères, le déplacement ou la suppression d'un ou plusieurs OH, ou leur substitution par un autre radical, le remplacement de l'oxygène du cycle par un autre atome, la modification du nombre d'atomes du cycle, son ouverture (nucléosides aliphatiques) ou la combinaison de plusieurs de ces possibilités.

Il existe de nombreux isomères des ribose et désoxyribose naturels. Ceux-ci appartiennent à la série D. Leur cycle est pentagonal (forme furanose). Leur liaison avec les bases donne des β -nucléosides (β -D-ribo (ou désoxyribo) furanosides). Il était donc naturel d'examiner l'activité des isomères L, des cycles pyranoses et des α -nucléosides. Tous ces composés sont dépourvus d'activité antivirale, comme antitumorale. Les substances actives sont toutes des β -D-furanosides.

La figure 20 montre qu'il existe quatre isomères répondant à cette définition qui sont : le D-ribose, le D-arabinose, le D-xylose et le D-lyxose.

Pour classer les dérivés désoxy, il faut tenir compte que l'OH manquant peut être celui en 2' ou celui en 3'. Cependant, les quatre isomères ci-dessus ne donnent que quatre dérivés désoxy et non huit parce que, comme le montre la figure 21, le 2'-désoxyribose est identique au 2'-désoxyarabinose, et le 2'-désoxyxylose au 2'-désoxylyxose, tandis que le 3'-désoxyribose est identique au 3'-désoxyxylose, et le

LES ANALOGUES DE NUCLEOSIDES

3'-désoxyarabinose au 3'-désoxylyxose. Les isomères qui ont donné lieu au plus grand nombre de travaux sont les arabinosides.

LES ARABINOSIDES

L'attention fut attirée pour la première fois sur ces composés en 1951, par un article de Bergmann et Feeney, intitulé « Contribution to the Study of Marine Product, XXII, The Nucleosides of Sponges ». Ces auteurs étudiaient la composition chimique et, plus particulièrement, les lipides d'une éponge récemment découverte par Bergmann et M.-W. de Laubenfels dans les eaux peu profondes d'Elliott Key (Floride) et des îles Biminis (Bahamas), et appelée par eux *Cryptotethia crypta* (Laubenfels). Dans les extraits acétoniques furent trouvés plusieurs nucléosides, d'abord dénommés spongothymidine, spongosine et spongouridine. Le premier et le troisième furent ensuite identifiés comme étant la 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine et la 1- β -D-arabinofuranosyl-uridine. Nous les appellerons dans ce qui suit thymine arabinoside (TA) et uracile arabinoside (UA) (3). Cette découverte donna lieu à la publication d'une série d'articles mais resta à l'état de curiosité spéculative. La synthèse de UA fut d'ailleurs réalisée en 1956 par Brown et al. et celle de TA par J.-J. Fox et al. en 1957. Elles confirmèrent la structure précédemment proposée pour la spongothymidine et la spongouridine.

Quelques années plus tard, l'attention étant attirée vers la recherche d'analogues structuraux capables de bloquer par inhibition compétitive la synthèse des acides nucléiques, principalement sous l'influence des travaux de Prusoff, plusieurs équipes se tournèrent délibérément vers les composés dont l'analogie porte sur le pentose. En 1959, Walwick et al. firent la synthèse du Cytosine Arabinoside (CA). En 1960, Lee et al. firent celle du β -9-D-arabinofuranosyladénine ou Adénine Arabinoside (AA). En 1964, celle du Guanine

(3) On dit aussi Ara-thymidine ou Ara-T et Ara-uridine ou Ara-U.

Arabinoside (GA) fut réalisée par Reist et Goodman.

Depuis cette époque, les publications n'ont pas cessé de se multiplier. Au début, c'était principalement l'éventualité d'une activité antinéoplasique qui était recherchée. Ainsi, la synthèse d'AA a été publiée par Lee, Benitez, Goodman et Baker dans le cadre d'une vaste série de travaux intitulée « Potential anticancer agents » dont elle constituait le numéro XL. Toujours sous l'influence des idées de Prusoff, on ne tarda pas cependant à s'intéresser aux possibilités d'action virostatique de ces composés. Nous avons nous-mêmes commencé notre travail au Centre de Recherches des Laboratoires Diamant en 1961 dans une perspective strictement virologique. Notre première synthèse fut celle de AA. Pour gagner du temps, nous avons utilisé la condensation directe de l'Adénine et du D-Arabinose en présence d'éthylpolyposphate comme catalyseur (méthode de Schramm). Il est peut-être amusant de signaler que cette réaction avait été envisagée comme un modèle possible de la synthèse des nucléosides dans les temps prébiologiques. Toutefois, elle avait l'inconvénient de fournir un mélange des formes α et β , d'où la nécessité de doubler les concentrations, la forme α étant inactive. En outre, le rendement était faible.

Parmi les nombreux arabinosides qui ont été synthétisés et étudiés, deux se sont montrés particulièrement intéressants :

- le 1- β -D-arabinofuranosylcytosine ou Cytosine Arabinoside (CA) ;
- le 9- β -D-arabinofuranosyladénine ou Adénine Arabinoside (AA).

LE CYTOSINE ARABINOSIDE

Etudiée principalement aux Laboratoires Upjohn (Hunter), CA a été reconnue dès 1961, comme un puissant agent antitumoral, actif sur le sarcome 180, le carcinome d'Ehrlich, la leucose L 1210, etc. (Evans et al.). En 1962, Renis et Johnson décrivent son action inhibitrice sur la

multiplication du virus de la vaccine en culture cellulaire. La même année, Underwood apportait la preuve de sa très grande activité sur la kératite herpétique expérimentale du lapin, tandis que Kaufman, en 1963, publiait les premiers cas de traitement par CA de la kératite herpétique humaine. L'activité de cette substance s'est montrée égale à celle d'IUDR, mais la résistance apparaît beaucoup moins vite et, surtout, elle ne croise pas avec la résistance à IUDR.

Le spectre d'activité de CA s'étend aux virus à DNA, c'est-à-dire aux Pox- et aux Herpesvirus principalement. Comme dans le cas d'IUDR, les adénovirus et les papovavirus sont peu sensibles. Dès 1965, Eidinoff avait remarqué la sensibilité à CA du virus du sarcome de Rous en culture cellulaire et il en avait déduit que l'infection par ce virus était suivie d'un stade de synthèse du DNA indispensable à la multiplication ultérieure du RNA viral, tandis que la plupart des autres virus à RNA peuvent se développer dans des cellules dont la synthèse du DNA est complètement bloquée. C'est le premier travail qui ait mis sur la voie de la découverte des rétrotranscriptases que Temin et Baltimore devaient faire quelques années plus tard.

Dans les années qui ont suivi, CA (encore appelé Cytarabine) a connu une très belle carrière comme médicament majeur dans le traitement de la leucose aiguë myéloblastique chez l'homme au côté de la daunomycine. Rappelons que le premier travail clinique à ce sujet a été publié par l'équipe du P^r Jean Bernard à Paris en 1966. En revanche, l'utilisation de CA dans le domaine virologique ne s'est guère étendue, sans doute à cause des réactions sévères qu'elle entraîne parfois. En effet, bien que sa toxicité générale soit faible (la DL₅₀ pour la souris et le rat est supérieure à 1 g/kg), CA possède un effet dépresseur assez important sur tous les éléments de la moelle osseuse. Cet effet s'accompagne de mégalo blastose et de lésions chromosomiques diverses. Il apparaît chez l'homme avec des doses de 25 à 50 mg/kg par voie veineuse. Chez l'animal, un effet tératogène se manifeste

dans environ la moitié des cas avec 100 mg/kg, et dans tous les cas, avec 300 mg/kg. Evidemment, ces phénomènes ne sont pas à craindre lorsqu'on utilise des onguents et des pommades comme par exemple dans le traitement de la kératite herpétique. Malheureusement, on observe souvent des signes de toxicité cornéenne, opacités scintillantes, ponctuations fixant la fluorescéine, iritis, retards de cicatrisation qui sont, selon Kaufman, nettement plus marqués qu'avec IUDR.

On remarquera que ces activités indésirables sont la conséquence directe du mode d'action de la drogue. Celle-ci est en fait un agent mutagène, tératogène et peut-être aussi oncogène, car on a pu obtenir la transformation maligne de cultures de cellules de hamster et de rats. Chez l'animal comme chez l'homme, CA, contrairement à IUDR, manifeste un pouvoir immunosuppresseur important.

Dans l'organisme, la demi-vie de CA est très courte, et ce nucléoside est rapidement éliminé dans les urines, essentiellement sous la forme de son dérivé biologiquement inactif et par conséquent, entièrement atoxique UA. Le clivage de la liaison osidique est beaucoup plus rare. Les arabinosides sont beaucoup plus résistants que les ribosides à l'action des nucléosidases.

La facilité avec laquelle CA est désaminé en UA est certainement un obstacle à son activité thérapeutique, d'où l'intérêt qui s'attache à la recherche des inhibiteurs de cytidine désaminase, tels que la tétrahydrouridine, développée par les chercheurs d'Upjohn, dont l'activité est considérable et la toxicité pratiquement nulle (Seymour Cohen) (fig. 26).

Le mode d'action de CA a fait l'objet de bien des discussions qui sont parfaitement exposées dans la revue de Seymour Cohen.

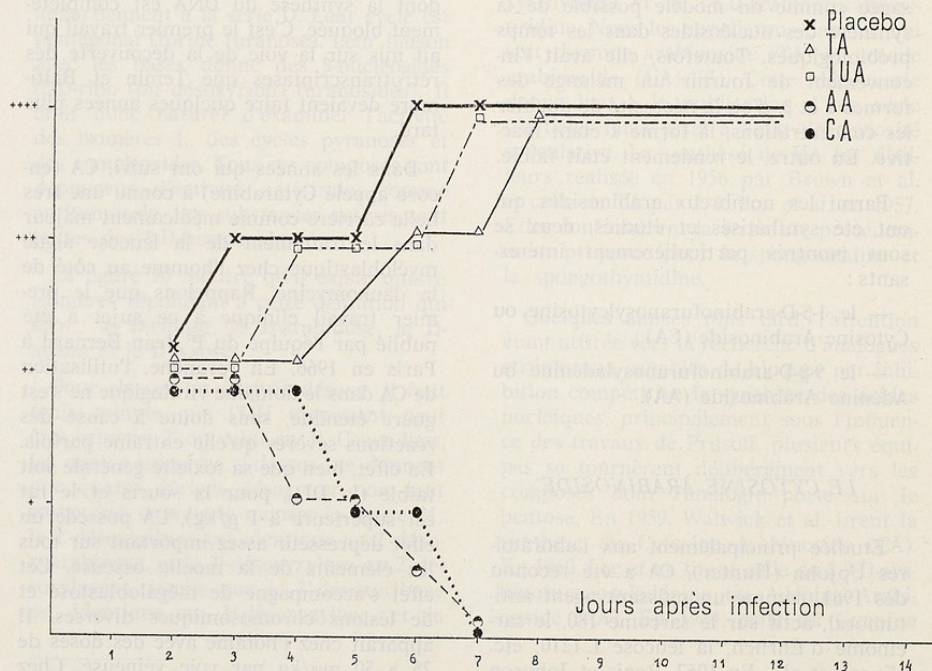


Fig. 23. — Traitement de la kératite herpétique du lapin

Trois mécanismes ont été proposés :

1° On a d'abord admis que CA était un inhibiteur de la ribonucléotide réductase qui gouverne la conversion $CDP \rightarrow dCDP$ (Chu et Fischer, 1962). Cette opinion se fondait sur le fait incontestable que l'inhibition de la croissance cellulaire due à CA est levée par la désoxycytidine. Seymour Cohen a exposé de façon irréfutable les arguments qui conduisent à rejeter ce mécanisme.

2° Il est au contraire certain que CA est phosphorylé par la désoxycytidine kinase pour donner CAMP, puis CADP et enfin CATP. L'analogie suit donc la même chaîne de phosphorylations que la désoxycytidine et la situation est tout à fait similaire à celle qui oppose IUDR à la thymidine. C'est du reste ainsi que s'explique l'action antagoniste de la désoxycytidine : il s'agit bien d'inhibition compétitive.

CATP est à son tour un puissant inhibiteur de la DNA polymérase des cellules, normales ou cancéreuses. Elle inhibe également la rétrotranscriptase des rétrovirus.

3° L'action de la DNA polymérase aboutit du reste à l'incorporation d'une certaine quantité de CA dans le DNA, et il semble qu'il puisse en résulter une perturbation suffisante de la structure de celui-ci pour en interdire la réplication. Il a été proposé que le nucléoside frauduleux, une fois fixé, s'oppose à l'élongation ultérieure de la chaîne par suite de la situation anormale de l'OH2' par rapport au plan du sucre.

L'incorporation de CA dans le RNA de transfert, notamment en situation terminale, avait été admise par Chu et al. Il aurait pu en résulter un blocage de la synthèse des protéines. Seymour Cohen rejette également ce mécanisme avec des arguments qui paraissent tout à fait convaincants.

En somme, le principal mécanisme d'action de CA est l'inhibition compétitive de la DNA polymérase et l'incorporation par cette enzyme d'une quantité, petite d'ailleurs, de ce nucléoside dans le DNA.

CA exerce vis-à-vis de la désoxycytidine un rôle comparable à celui d'IUDR vis-à-vis de la thymidine.

L'ADENINE ARABINOSIDE (AA)

Comme nous l'avons vu, la synthèse de AA remonte à 1960 (Lee et al.). On l'appela à cette époque spongoadénosine. En 1963, Brink et Le Page du Stanford Institute, ont publié le premier travail relatant son activité antitumorale sur les tumeurs ascitiques TA3 et 6C3 HED de la souris. Commencé vingt-quatre heures après l'inoculation, le traitement par 25 mg/kg d'AA pendant une semaine, prévient complètement l'apparition des tumeurs. La leucose L 1210 s'est montrée plus résistante et ceci est en relation avec sa richesse en désaminase.

En 1964, nous avons, en collaboration avec notre ami Michel Privat de Garille, décrit pour la première fois l'activité antivirale de ce composé dans une communication à l'Académie des Sciences. Nous montrions qu'il avait une action du même ordre que celle d'IUDR sur les virus de l'Herpès et de la Vaccine cultivés sur cellules HeLa. L'année suivante, nous confirmions son effet inhibiteur sur la multiplication des virus à DNA, en même temps que son inefficacité sur les virus à RNA (poliomyélite et rougeole). Dans le même travail, nous remarquions que cet effet inhibiteur n'était pas influencé par l'addition d'adénosine en quantité équimoléculaire. En 1967, au V^e Congrès International de Chimiothérapie tenu à Vienne, nous avons rapporté brièvement son effet thérapeutique favorable sur la kératite herpétique expérimentale du lapin, effet entièrement superposable à celui d'IUDR et de CA (fig. 23).

Cette même année, une équipe appartenant à la société américaine Parke-Davis et dirigée par Robert Sidwell, isolait d'une souche de *Streptomyces antibioticus* un nouvel antibiotique montrant des propriétés antivirales qui paraissaient intéressantes. Le fait était assez rare pour attirer l'attention. L'identification de cette substance montra qu'il s'agissait de l'Adé-

nine Arabinoside, promu ainsi au rang de substance naturelle. Rappelons en effet que, ni AA, ni CA ne figuraient parmi les nucléosides isolés des éponges par Bergman et Feeney. Ce travail conduisit Parke-Davis à la production d'AA par fermentation en quantité suffisante pour procéder à de vastes expérimentations. De notre côté, nous avons obtenu des Laboratoires Diamant une centaine de grammes du produit, mais le travail de notre équipe a malheureusement été interrompu dès la fin de 1967 pour des raisons économi-

ques. Au contraire, dans les années suivantes, l'équipe Parke-Davis développait considérablement son travail en liaison avec les chercheurs du Southern Research Institute de Birmingham (Alabama), notamment Frank Schabel et William Shannon. Il faut également insister sur la contribution de Seymour Cohen dont les travaux poursuivis sans désespérer depuis 1962, ont permis d'éclaircir le mode d'action des arabinosides en général, et de AA en particulier. En septembre 1974, à San Francisco, un symposium fut consa-

Auteurs

DNA Virus

HERPESVIRUS

- Herpès : Privat de Garilhe & De Rudder 1964
 Varicelle - Zona : Schabel 1968, Miller 1968
 Cytomegalovirus : Sidwell 1967
 Virus EB : Coker Vann & Dolin 1977

POXVIRUS

- Vaccine : Privat de Garilhe & De Rudder 1964

HEPATITE B

- : Chadwick 1978, Pollard 1978

RNA Virus

RHABDOVIRUS

- Stomatite vésiculaire :
 Grant & Sabina 1972
 Rage : Janis & Harmon 1971

RETROVIRUS (des oiseaux et des rongeurs)

- Schabel 1968

Fig. 24. — Spectre d'activité de AA

créé aux essais cliniques de AA poursuivis dans 22 centres différents des U.S.A., sous le contrôle du N.I.H. Les résultats de ces essais ont été publiés en 1975, dans un volume de 425 pages, intitulé « Adenine Arabinoside, An Antiviral Agent », édité par Deborah Pavan-Langston, une ophtalmologue de Boston, Robert Buchanan de Parke-Davis et Charles Alford de l'Université de l'Alabama.

Le spectre d'activité de AA est relativement large. La drogue est essentiellement inhibitrice de la multiplication des virus à DNA, c'est-à-dire des Herpesvirus et des Poxvirus. Les Adenovirus et les Papovavirus sont peu sensibles, ce qui a déjà été signalé pour IUDR et pour CA. En revanche, Chadwick et ses coll. ont remarqué que le traitement par CA de malades atteints d'Hépatite virale B faisait rapidement disparaître l'activité DNA polymérasique de leur sérum et mettait fin à la multiplication virale. La même année, Pollard confirme que le traitement par AA fait rapidement décroître et même disparaître l'activité DNA polymérasique, les particules de Dane et l'antigène HBsAg du sang de deux malades atteints de forme chronique d'hépatite B. Il peut y avoir là une possibilité de traitement de cette hépatite dont on sait qu'elle est causée par un virus à DNA.

Chose curieuse, le virus de la stomatite vésiculeuse des rongeurs et celui de la rage qui appartiennent tous deux à la famille des Rhabdoviridae et qui sont par conséquent des virus à RNA, se sont révélés sensibles *in vitro* à l'action de AA. On ne connaît pas les raisons de cet effet inhibiteur. Les tentatives de traitement de la rage par AA se sont jusqu'ici soldées par des échecs. Pourtant, ces essais mériteraient d'être repris en variant les conditions expérimentales.

Schabel a mis en évidence, dès 1968, la sensibilité des rétrovirus à AA. Comme dans le cas de CA, elle s'explique par l'existence de la rétrotranscriptase.

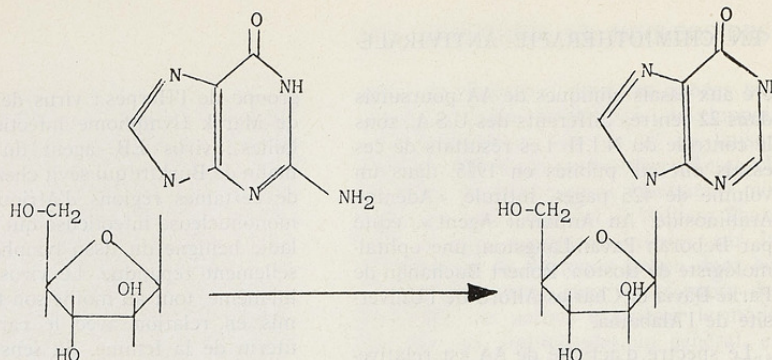
L'inhibition par AA de la multiplication des virus oncogènes à RNA est un point doctrinal de très grande importance. Il faut y joindre son activité plus grande encore sur les virus oncogènes à DNA du

groupe de l'Herpès : virus de la maladie de Marek (lymphome infectieux des volailles), virus EB, agent du lymphome malin de Burkitt qui sévit chez les enfants de certaines régions d'Afrique, et de la mononucléose infectieuse qui est une maladie bénigne du tissu lymphoïde universellement répandue. Le virus herpétique lui-même, tout au moins son type 2, a été mis en relation avec le cancer du col utérin de la femme. Sa sensibilité à AA est satisfaisante bien qu'il exige des doses plus élevées que le virus du type 1. Ce sont là des perspectives encourageantes, mais bien du travail reste à faire.

Au cours des dix dernières années, les essais cliniques se sont considérablement étendus, principalement sous le contrôle du NIH. C'est le domaine ophtalmologique qui a donné lieu au plus grand nombre de travaux. Toutes les formes d'herpès oculaire, simples ou compliquées, kératite dendritique, ulcéreuse, kératouveïte, uvéïte, répondent rapidement et régulièrement au traitement. On utilise généralement un onguent ophtalmique à 3 % d'AA. Cependant, dans le cas de réaction stromale ou d'iritis, la pénétration du médicament dans le globe oculaire est insuffisante et on a été conduit à utiliser des perfusions intraveineuses de 20 mg/kg/jour pendant sept jours. La tolérance a été parfaite et « pour la première fois, on a observé un traitement spécifique effectif de la maladie stromale herpétique et de l'iritis » (Kaufman, 1975). Dans aucun cas, on n'a noté de signe de toxicité cornéenne, ni de retard de cicatrisation. On n'observe pas non plus l'apparition de résistance au médicament. L'Herpès cutanéomuqueux répond également bien au traitement par AA et ceci est particulièrement évident dans les formes sévères, par exemple chez les malades soumis à un traitement immunosuppresseur pour une affection maligne ou dans l'Herpès néonatal, forme septicémique presque toujours mortelle. Dans tous ces cas, on utilise également la voie veineuse. Il n'en est bien entendu pas ainsi lorsqu'il s'agit d'un Herpès simplex, récidivant ou non. En raison de la faible solubilité du médicament, on a été conduit à employer des artifices divers pour lui permettre d'atteindre dans le

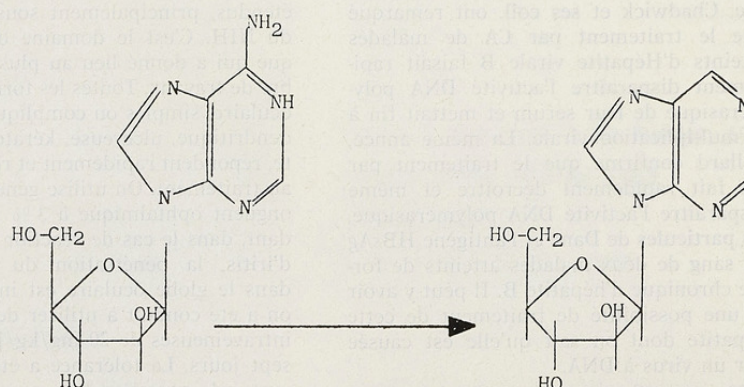
GA faiblement actif

XA inactif



AA très actif

HXA faiblement actif



CA très actif

UA inactif

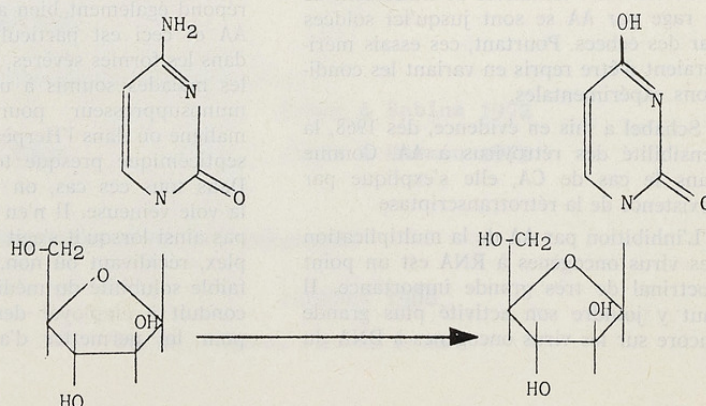


Fig. 25. — Effet de la désamination des nucléosides

revêtement cutané les sites de la multiplication virale. Parke-Davis commercialise un onguent dénommé Vira A. Une forme très efficace est la solution à 5, 10 ou 25 % dans le DMSO avec laquelle on badigeonne les lésions deux à trois fois par jour. Mais nous avons remarqué qu'il est très pratique d'étendre tout simplement AA en poudre à la surface des vésicules. Cette poudre de consistance assez grasse adhère facilement et un léger massage avec la pulpe d'un doigt suffit à la faire pénétrer.

Le zona répond tout aussi régulièrement que l'Herpès : on ne rencontre pratiquement pas d'échec. L'élément douloureux et inflammatoire cède presque instantanément, la durée de la maladie est considérablement raccourcie et on évite l'apparition des algies postzostériennes. Comme dans l'Herpès, l'effet du traitement est d'autant meilleur qu'il est commencé plus tôt, si possible avant l'apparition des vésicules. Bien entendu, dans le cas de zona ophtalmique, l'emploi du DMSO ou de la poudre est impossible et l'onguent ophtalmique s'impose.

La varicelle survenant chez des enfants normaux ne mérite pas un traitement. Il en est tout autrement lorsqu'elle apparaît chez des malades soumis à un traitement immunosuppresseur dont elle représente une redoutable complication grevée d'une lourde mortalité. Les résultats obtenus avec AA sont encourageants, mais, ici encore, il faut insister sur la nécessité d'une action très précoce (Whitley). Les mêmes remarques valent pour le traitement de la cytomégalie chez les nouveau-nés et chez les adultes (Baublis et al.).

Dans un article du New England Journal of Medicine du 11 août 1977, Richard Whitley et les membres du Collaborative Study Group ont rapporté les résultats obtenus dans le traitement de l'encéphalite herpétique confirmée par biopsie. Sur 28 cas traités, la mortalité fut de 28 % contre 70 % dans une série de témoins traités par un placebo, l'essai ayant été conduit en double aveugle. La moitié des survivants n'avaient pas de séquelles neurologiques ou des séquelles considérées comme modérées. AA fut administré par

voie veineuse à raison de 15 mg/kg/jour pendant dix jours. Il n'y eut aucun signe de toxicité. Ce travail a soulevé un grand intérêt dans le monde médical, et même dans le grand public. Toutefois, il ne faut pas oublier que la moitié des malades « guéris » a présenté des séquelles neurologiques ou psychiques définitives importantes ou très importantes. La nécessité d'un traitement très précoce ne saurait trop être soulignée dans cette encéphalite nécrasante. Un neurone détruit l'est définitivement. Aucune lésion n'est réversible. En outre, des séquelles postencéphalitiques peuvent encore apparaître après plusieurs semaines (Koenig et al.). Malgré tout, il s'agit d'un grand succès thérapeutique et tout laisse penser que dans l'avenir les conditions de diagnostic et de traitement étant améliorées, les résultats cliniques satisfaisants se multiplieront.

Au total, l'Adénine Arabinoside est aujourd'hui l'arme la plus efficace dont nous disposons en chimiothérapie antivirale, à la fois sur le plan de l'activité clinique et sur celui de la tolérance. Il est important de souligner qu'il est dépourvu de toute action immunodépressive.

Bien entendu, on a également recherché s'il était possible d'utiliser AA en cancérologie. Rappelons que c'est l'activité antitumorale de ce produit qui fut la première signalée par Brink et Le Page, chez l'animal de laboratoire. Nous avons nous-mêmes, dès 1969, opéré quelques essais sur diverses formes de leucoses humaines avec le concours d'un grand service parisien. Il s'agissait de malades ayant épuisé toutes les ressources de la thérapeutique connues à cette date. AA avait été administré seul ou associé à CA en perfusion intraveineuse à la dose de 50 mg/kg. L'excellente tolérance du produit fut confirmée, mais les essais restèrent non publiés, ayant été interrompus par le manque de produit. Gerald P. Bodey et al. de l'Université du Texas, ayant traité 25 malades atteints d'affection sanguine maligne, estiment que « AA est un nouvel agent antitumoral intéressant ». Ils signalent comme particulièrement remarquable son activité contre les transformations

blastiques des leucémies myéloïdes chroniques, formes jusque-là rebelles à toute tentative thérapeutique. Toutefois, l'activité antitumorale de AA reste d'une façon générale moins importante que celle de CA et c'est surtout comme composant d'une association thérapeutique qu'il peut sans doute rendre des services.

Un des plus grands avantages de l'Adénine Arabinoside est certainement sa très faible toxicité. Compte tenu de sa médiocre solubilité, il est impossible de déterminer sa DL 50. Il est également difficile sinon impossible de mettre en évidence chez les animaux un effet toxique sur le foie, les reins, le système nerveux central, etc. Sur les souris, les rats et autres rongeurs de laboratoire, on n'observe aucun effet déprimeur sur les éléments sanguins des différentes lignées. Chez l'homme, une légère action médullodépressive a été signalée dans de rares cas. Rappelons l'absence de toute activité immunodépressive.

AA s'est montré tératogène chez le lapin à la dose relativement faible de 5 mg/kg. En revanche, aucun effet tératogène n'a été noté chez M. rhésus avec 25 mg/kg chaque jour du 16^e au 30^e jour de la grossesse. Il ne semble pas exister d'action tumorigène.

Tout comme CA, AA est métabolisé rapidement dans l'organisme. Il est le plus souvent éliminé dans l'urine après désamination sous forme de son dérivé, l'Hypoxanthine Arabinoside (HxA). Le clivage de la liaison osidique est tout à fait exceptionnel.

Au cours de nos travaux anciens, nous n'avions pas trouvé d'activité antivirale *in vitro* à HxA. Cependant, l'équipe de Parke-Davis a pu montrer qu'une telle activité existe bien, non seulement en culture cellulaire, mais encore chez les animaux traités. Elle est toutefois considérablement inférieure à celle d'AA. Compte tenu de l'activité déjà signalée des désaminases dans les milieux biologiques, il est intéressant de noter que le produit du catabolisme de AA conserve un certain pouvoir thérapeutique.

Quoi qu'il en soit, les deux principales raisons qui limitent l'efficacité de AA sont :

- sa facile désamination (fig. 29) ;
- sa faible solubilité.

On connaît actuellement des inhibiteurs puissants de l'Adénosine désaminase. Les deux principaux sont l'EHNA (erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adénine) synthétisé et étudié par Seymour Cohen en 1975 et la désoxycoformycine. Ces inhibiteurs n'ont pas de toxicité propre. Leur association

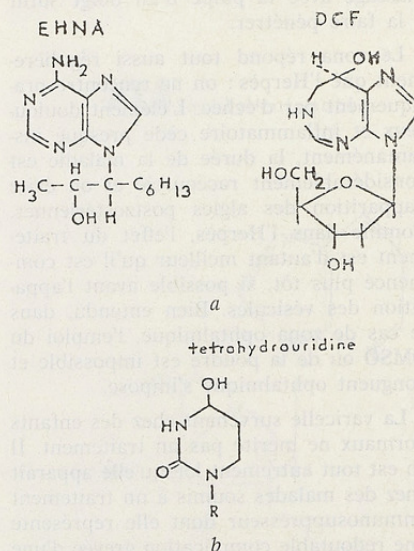


Fig. 26. — Inhibiteurs de désaminases
a) Puriques,
b) Pyrimidiques.

avec AA en augmente beaucoup l'effet thérapeutique en virologie comme en cancérologie. L'utilisation des inhibiteurs de désaminases est une voie qui paraît très prometteuse (fig. 26).

La solubilité d'AA n'atteint pas 1/1 000 à la température ordinaire. C'est une gêne sérieuse dans son emploi, tant par la voie locale (collyres, onguents), que par voie générale car il faut perfuser des volumes considérables pour atteindre les concentrations sanguines efficaces. Le nucléotide AAMP est beaucoup plus soluble et de plus, il est insensible à la

Nucléoside désaminase. Il permet aussi de passer outre à la résistance due à l'apparition de souches cellulaires ou virales dépourvues de nucléosides kinases. Il est donc tentant de remplacer l'utilisation du nucléoside par celle du nucléotide. Seymour Cohen a en effet décrit une bonne activité d'AAMP et même du nucléotide cyclique AA-2', 5'-phosphate sur la croissance des cellules L. Au cours de nos essais sur les virus de l'Herpès et

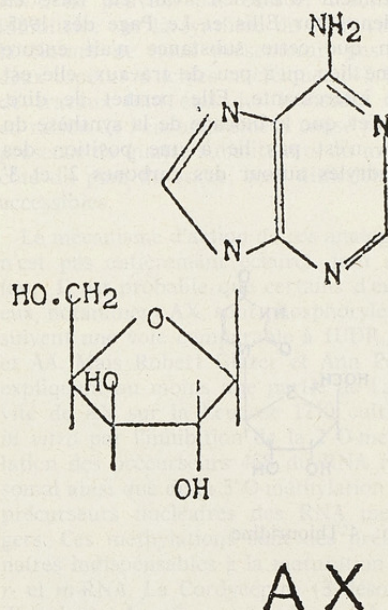


Fig. 27. — Adénine xyloside

de la Vaccine, et sur la tumeur d'Ehrlich, nous n'avons trouvé au nucléotide qu'une activité très faible et nous avons attribué ce résultat à la difficulté pour cette molécule à charge électrique négative de pénétrer dans la cellule. Cohen estime que le rendement de la pénétration de AAMP dans les cellules est de 3 à 5 % de celui de AA.

Le mécanisme d'action de l'Adénine Arabinoside a, de même que celui de CA, fait l'objet de controverses. A l'heure actuelle, il semble que ce nucléoside soit

phosphorylé, au moins dans certains systèmes cellulaires. On suppose que l'inhibition s'exerce sur une désoxyadénosine kinase car l'adénosine kinase purifiée des cellules HEp2 ou du foie de lapin n'a pas d'activité décelable sur AA. L'addition de quantités équimoléculaires d'adénosine, de désoxyadénosine ou de thymidine ne lève pas l'action inhibitrice de AA sur la croissance virale. Il ne peut donc pas s'agir d'une inhibition compétitive. Peut-être est-il intéressant de mentionner que *Plasmodium Berghei*, agent d'une affection fébrile des rongeurs comparable au paludisme humain, est capable de phosphoryler AA à un taux beaucoup plus élevé que les cellules hépatiques de l'hôte. Il en résulte d'importantes modifications de la synthèse protéique chez les animaux traités, et une protection partielle des souris contre la malaria.

La formation de AADP et AATP est probablement effectuée par l'adénylate kinase et la nucléoside diphosphokinase respectivement. Ces deux nucléotides sont à leur tour des inhibiteurs de la ribonucléotide réductase qui fait passer des ribosides aux désoxyribosides.

Comme CATP, AATP est un inhibiteur de DNA polymérase. Il interfère compétitivement avec dATP : son K_{DI} est $1,3 \times 10^{-6}$ M, tandis que le K_M de dATP est de $2,5 \times 10^{-6}$ M (cellules tumorales de mammifères).

Il semble certain aujourd'hui que AA soit incorporé dans le DNA du virus herpétique des types 1 et 2. La sensibilité de la DNA polymérase virale est bien plus grande que celle des vertébrés. La DNA polymérase I de *E. Coli* est insensible. Les RNA polymérases RNA dépendantes (transcriptases) ne sont pas influencées par AA. Les rétrotranscriptases (DNA polymérases RNA dépendantes) sont au contraire, nous l'avons vu, inhibées.

Rose et Jacob ont montré en 1978 que l'action inhibitrice de AA s'exerce sur la polyadénylation des précurseurs de RNA messagers sous l'effet de la poly-A-polymérase associée à la chromatine.

Enfin, Ortiz (1972) a montré que AA est également un inhibiteur de l'adénosylcyclase.

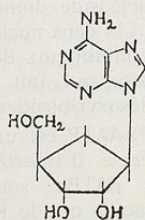
AUTRES ANALOGUES DE SUCRES

Le Thymine Arabinoside présente en culture cellulaire *in vitro* une activité du même ordre que celle d'IUDR ou CA (Underwood 1964). Le mécanisme d'action de ce nucléoside est identique à celui d'IUDR. C'est un inhibiteur compétitif de la thymidine kinase. Son action est entièrement levée par l'adjonction d'une concentration de thymidine égale à 10 fois celle de l'analogue. Malheureusement, cette activité ne se retrouve pas *in vivo* sur la kératite du lapin. On ne connaît pas la raison de cette défaillance. La tumeur d'Ehrlich est également insensible.

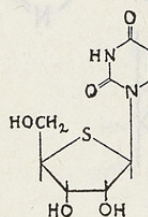
En 1967, nous n'avons pas trouvé d'activité décelable au Guanine Arabinoside (GA) mais ce composé est extrêmement peu soluble. Se sont aussi montrés inac-

tifs l'Uracile Arabinoside (UA), le Xanthine Arabinoside (XA), l'Hypoxanthine Arabinoside (HXA) (mais on a vu les résultats contraires de l'équipe de Parke-Davis et de Seymour Cohen).

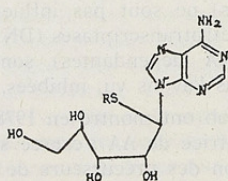
L'Adénine Xyloside (9-D-xylofuranosyl-adénine ou AX) montre une activité inhibitrice du même ordre que celle de AA sur la multiplication du virus de l'Herpès en culture cellulaire (De Rudder, Andreff et Privat de Garilhe, 1967). L'importante action carcinostatique de cet analogue sur la tumeur d'Ehrlich avait été mise en évidence par Ellis et Le Page dès 1965. Bien que cette substance n'ait encore donné lieu qu'à peu de travaux, elle est fort intéressante. Elle permet de dire, en effet, que le blocage de la synthèse du DNA n'est pas lié à une position des oxydyles autour des carbones 2' et 3'



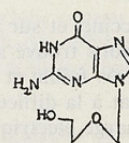
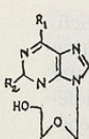
9-[β-(2α,3α-Dihydroxy-4β-(hydroxymethyl)cyclopentyl)adenine



4'-Thiouridine



Acyclo-Nucléosides



9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine ou Acycloguanosine

Fig. 28. — Analogues de sucres

analogue à celle du 2-désoxyribose. En effet, si cette analogie a lieu pour l'arabinose, il n'en est pas ainsi pour le xylose qui rappelle plutôt le 3-désoxyribose (voir figure 27). On manque de renseignements sur les autres xylosides.

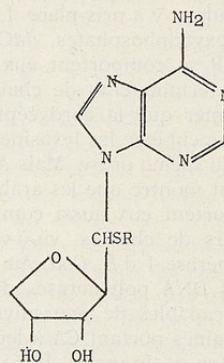
Dans le cas des xylosides, comme dans celui des arabinosides, les OH en 2' et 3' ont une position trans l'un par rapport à l'autre. La position cis caractérise les ribosides et les lyxosides. Il est clair que les ribosides, constituants naturels du RNA, ne peuvent pas exercer d'activité inhibitrice sur la synthèse du DNA sinon la Nature ne nous présenterait pas les deux espèces d'acides nucléiques (4). Peu de travaux font état des lyxosides qui, en raison de l'encombrement causé par la présence de quatre substituants du même côté du plan du sucre, sont difficilement accessibles.

Le mécanisme d'action de ces analogues n'est pas entièrement éclairci, tant s'en faut. Il est probable que certains d'entre eux, notamment AX, sont phosphorylés et suivent une voie comparable à IUDR, CA et AA. Mais Robert Glazer et Ann Peale expliquent au moins une partie de l'activité de AX sur la Leucose 1210 cultivée *in vitro* par l'inhibition de la 2'-O-méthylation des précurseurs 45S du RNA ribosomal ainsi que de la 5'-O-méthylation des précurseurs RNA messagers. Ces méthylations sont des préliminaires indispensables à la maturation des *r*- et *m*-RNA. La Cordycépine (3'-désoxyadénosine) a la même activité que XA.

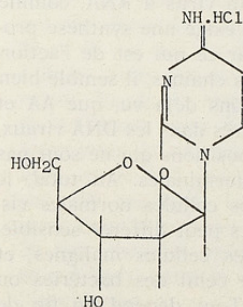
LES TERMINATEURS DE CHAINES

En 1969, Atkinson et al. montrent que le 2', 3'-didésoxythymidine-TP (*ddTTP*) inhibe la DNA polymérase I d'*E. Coli* par le mécanisme suivant : ce triphosphate est incorporé par l'enzyme dans la chaîne polynucléotidique en compétition avec la thymidine. Comme *ddT* ne présente pas

(4) En particulier nous avons montré (1967) que la Thymidine Riboside (TR), dont la base est un constituant exclusif du DNA et dont le sucre est celui du RNA, est sans action sur les DNA comme sur les RNA-virus.



Homonucléoside



Anhydro-Ara-C

Fig. 29. — Analogies portant sur la liaison base-sucre

d'hydroxyle en 3', la croissance de la chaîne s'arrête chaque fois qu'un nucléotide frauduleux y a pris place. Les trois autres didésoxytriphosphates, *ddCTP*, *ddATP* et *ddGTP* se comportent eux aussi comme des « terminateurs de chaînes ». Il est à présumer que la cordycépine, les xylosides et peut-être les lyxosides ont une activité du même ordre. Mais Atkinson a également montré que les arabinosides-TP se comportent eux aussi comme des terminateurs de chaînes, vis-à-vis de la DNA polymérase I d'*E. Coli*. Au contraire, certaines DNA polymérases de mammifères sont capables de poursuivre l'élongation de chaînes portant CA à leur extrémité 3' (Hunter et Francke, 1975). Les terminateurs de chaînes, en particulier les quatre didésoxy-TP, AA et CA ont été utilisés par F. Sanger et al. dans une nouvelle méthode de séquenciation du DNA plus rapide et plus précise que la méthode du « plus et moins » utilisée jusque-là.

Ces mécanismes d'action découverts récemment ont un grand intérêt, mais leurs conséquences dans le domaine virologique restent encore peu connues. L'inhibition de la méthylation en 2' ou en 5' (« Capping ») des *r*- et *m*-RNA devrait en principe bloquer la traduction, c'est-à-dire la synthèse protéique. Or, nous avons montré dès 1967 que AX est sans action sur la multiplication d'un virus à RNA, comme le virus Polio qui exige une synthèse protéique active. Pour ce qui est de l'action sur l'extension des chaînes, il semble bien comme nous l'avons déjà vu, que AA et CA soient incorporés dans les DNA viraux, et ceci dans des positions qui ne sont pas exclusivement 3'-terminales. Au total, le comportement des cellules normales vis-à-vis de ces agents peut différer sensiblement de celui des cellules malignes, et l'un et l'autre de celui des bactéries ou enfin des virus. Tout dépend en fin de compte de la spécificité de l'équipement enzymatique, et plus particulièrement des DNA polymérases. Contrairement aux xylosides, à la cordycépine et aux composés didésoxy, les Arabinosides sont porteurs d'un OH trans en C3' et peuvent donc servir de point d'attache à une liaison 5', 3'-phosphodiester. Il est toutefois probable que l'action de certaines DNA

polymérases requiert en outre une certaine mobilité de la liaison osidique entre le sucre et la base. A cet égard, Guschlbauer et Privat de Garilhe avaient montré dès 1969 en utilisant la Dispersion Optique Rotatoire (DOC) et la mesure du Dichroïsme Circulaire (DC) que la rotation des arabinofuranosides autour de leur liaison glycosidique est fortement empêchée. Ceci s'explique par la présence de l'OH en C2' dans le voisinage de la base, qui gêne la rotation des purines et bloque complètement celle des pyrimidines. D'autres Polymérases n'exigent pas cette déformation particulière de la molécule du substrat et, vis-à-vis de ces enzymes, les Arabinosides ne sont pas des terminateurs de chaînes. Ils peuvent alors être incorporés à l'intérieur de celles-ci. Il y a là une fructueuse direction de recherches.

Des mécanismes du même ordre peuvent expliquer l'activité remarquable de toute une série de 2'-fluoro-2'-désoxy-arabinofuranosyl-pyrimidines synthétisées et étudiées par J.-J. Fox sur le virus de l'Herpès du type 1.

Comme pour les bases, on a réalisé des nucléosides dont le pentose porte des substituants variés. Mentionnons par exemple la 2'-amino-2'-désoxyguanosine, antibiotique produit par *Enterobacter cloacae*, léthal pour certaines souches d'*E. Coli* (Nakanishi et al. 1977). Cette action est levée par la guanosine. L'analogue est phosphorylé jusqu'au stade de triphosphate et semble incorporé dans les *m*-, *t*-, et *r*-RNA en tant qu'analogue de GTP. Le RNA ainsi modifié devient non fonctionnel d'où l'arrêt de la synthèse protéique après un temps de latence de 15 minutes. Il est intéressant de noter que nous avons ici un exemple d'analogue de riboside intervenant dans la synthèse du RNA et par suite dans la synthèse protéique. Mais il convient de remarquer que certaines souches d'*E. Coli* seulement sont sensibles. La résistance peut être due soit à l'apparition de mutants dépourvus d'adénosine kinase, soit à la désamination en 2'. Une partie importante de l'analogue marqué au tritium est en effet incorporée sous forme de guanosine. L'activité virostatique ne paraît pas avoir été décrite.

Un grand nombre de nucléosides de sucres aminés ont été synthétisés par M.-J. Robins de l'Université d'Alberta (Canada). De un à trois groupements NH₂ sont portés par les carbones C2', C3' et/ou C5' dans des orientations diverses (voir notamment le Tableau 1). Certains de ces composés ont montré une intéressante activité inhibitrice de la croissance des cellules L 1210 en culture. Le plus actif est la diamino-2', 3'-didésoxy-2', 3'-adénosine. Nous n'avons pas d'autres renseignements sur l'activité biologique de ces substances dont l'étude est au stade préliminaire. Leur action antivirale éventuelle ne paraît pas avoir été mise en évidence jusqu'ici.

Une autre série intéressante d'analogues de sucres est représentée par les nucléosides acycliques étudiés notamment par Horton aux Etats-Unis et par H.-J. Schaeffer de la Wellcome Foundation. Un très grand nombre de ces composés ont été synthétisés. L'équipe de Wellcome s'est tout particulièrement intéressée à l'acycloguanosine (9-(2-hydroxyéthoxyméthyl)-guanine). L'activité de ces nucléosides s'exerce sur les virus à DNA *in vitro* et *in vivo*. Ils agissent en particulier sur les Herpès virus des types 1 et 2, ainsi que sur les cytomégalo virus, le virus EB, le virus du Zona-Varicelle, sur les Poxvirus (Vaccine) et sur quelques adénovirus (type 5). Une certaine activité est mentionnée sur les Rhinovirus, le virus Mengo et le virus Sindbis qui sont des virus à RNA.

L'acycloguanosine est phosphorylée par la thymidine-kinase d'*Herpesvirus hominis* des types 1 et 2. Les souches de virus herpétique déficientes en thymidine-kinase sont insensibles. L'action inhibitrice de l'acycloguanosine est entièrement levée par une concentration 5 fois supérieure (25 μ M contre 5 μ M) de thymidine ce qui indique une inhibition compétitive (Centifano et Kaufman). Il est curieux que cette compétition se produise entre un nucléoside purique et un nucléoside pyrimidique. La thymidine-kinase des cellules non infectées (lignée Vero) est peu sensible ou insensible. A son tour l'acycloguanosine-MP se comporte (sans doute

après transformation en AGDP puis AGTP) comme un puissant inhibiteur de la DNA-polymérase virale. Dans un essai comparatif réalisé avec le virus herpétique en culture de cellules Vero (Collins et Bauer) l'Acycloguanosine s'est montrée 5 à 10 fois plus active que IUDR, F3TDR et CA et 100 fois plus active que AA. Son activité sur la multiplication cellulaire ne se fit sentir qu'à des concentrations de 100 à 1 000 fois plus élevées que celle nécessaire pour bloquer la réplication virale. Sur la kératite herpétique du lapin, J.-S. Oxford a trouvé un index thérapeutique de 3 000. Plus de 95 p. 100 de ce nucléoside administré par voie sous-cutanée à des souris est rapidement éliminé tel quel dans les urines. La distribution dans les divers organes est très régulière y compris dans le cerveau. L'administration au lapin d'un onguent ophtalmologique assure une bonne pénétration dans l'humeur aqueuse. Contrairement à ce qui se passe avec IUDR et avec CA, on n'observe pas de signes de toxicité cornéenne ni de retard de cicatrisation des plaies ou ulcérations de la cornée. La teneur en collagène des blessures stromales n'est pas modifiée alors qu'elle est réduite par IUDR (Lass, Pavan-Langston et Park). Le traitement de l'encéphalite herpétique de la souris a également été étudié (Park et al.). Des survies de 73 %, 60 % et 40 % ont été obtenues avec des doses de 100, 80 et 40 mg par kg et par jour pendant 4 jours, alors que tous les témoins mouraient. La durée moyenne de survie fut de 6,9 jours pour les témoins, de 11,2 jours pour les animaux traités par 80 mg/kg/j et de 13,5 jours pour ceux traités par 100 mg/kg/j. La concentration de virus dans le cerveau fut réduite de 10 à 20 fois chez les animaux traités (40 et 60 mg/kg/j) entre le 2^e et le 8^e jour après l'inoculation.

Chez le lapin, le virus herpétique B est inhibé par l'administration de 200 mg par jour pendant 2 semaines et les animaux survivent même si le traitement est retardé jusque 72 heures après l'infection (Oxford). Des essais en double aveugle sur des malades atteints de kératite herpétique ont montré une activité conforme à celle attendue d'après le modèle animal.

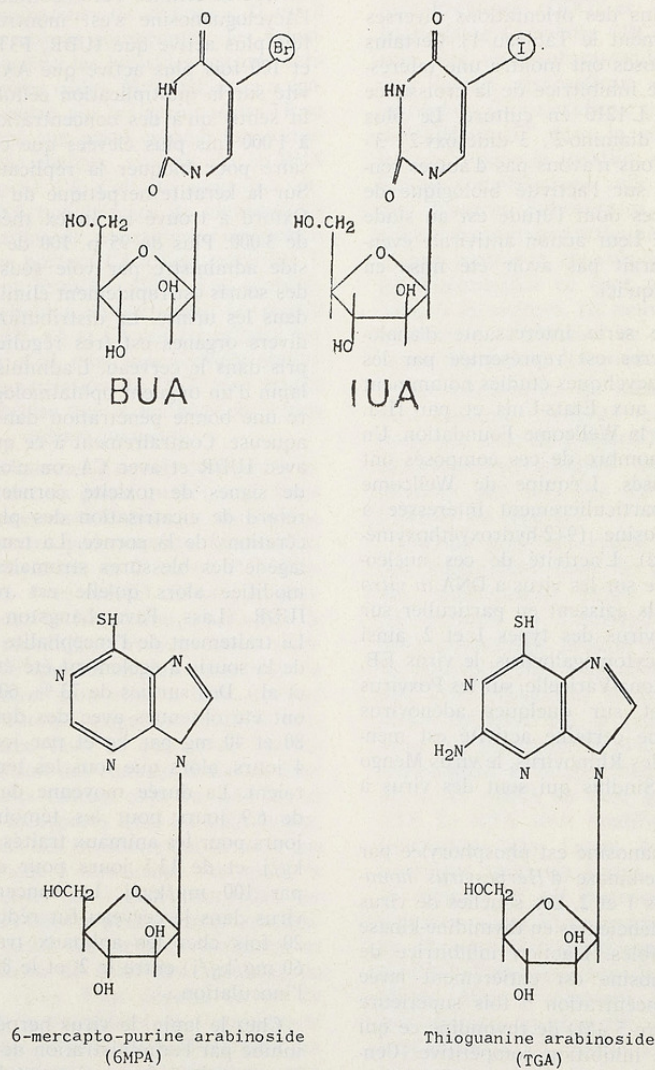


Fig. 30. — Analogues multiples

Ajoutons qu'à ce jour aucun effet immunodépresseur mutagène ou tératogène n'a été décelé.

Il est tout naturel d'avoir cherché à modifier le cycle tétrahydrofurane du pentose en remplaçant son atome d'oxygène par un carbone (cyclopentane) ou par un soufre. La 9-[β -(2 α , 3 α -Dihydroxy-4 β -(hydroxyméthyl) cyclopentyl)] adénine (figure 28) est un antibiotique produit par une variété de streptomyces et présente des propriétés cytostatiques. La 4'-thiouridine a une activité antibactérienne et antitumorale. Il ne semble pas que ces substances aient été examinées quant à leur pouvoir virostatique.

ANALOGUES MULTIPLES

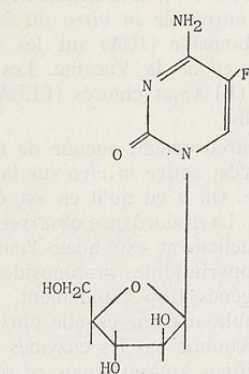
Certaines molécules présentent des analogies à la fois dans la base et dans le sucre. On peut sans doute, de façon un peu abusive, classer ici les modifications portant sur la liaison entre la base et le pentose, en particulier les 2, 2'-anhydro-1- β -D-arabinofuranosyl-pyrimidine. Par exemple, l'anhydro CA s'est montré plus efficace et moins toxique que CA dans le traitement des tumeurs expérimentales des rongeurs (Hoshi, 1971 - Gish, 1971). Il agit à dose plus faible que CA et résiste à la désamination. On pense qu'il s'hydrolyse lentement par voie non enzymatique, libérant ainsi de façon continue une concentration efficace de CA. Au Sloan Kettering Cancer Center (New York), J.-J. Fox et B.-A. Otter ont attiré l'attention sur l'anhydro-5-fluoro CA. Cet analogue libère lentement 5-FCA dont l'activité est similaire à celle de CA. Mais en outre, la désamination de 5-FCA fournit 5-FUA qui, contrairement à l'uracile arabinoside inactif, présente un effet inhibiteur obéissant au même mécanisme que celui de FUDR sur la thymidylate synthétase. Ce dérivé anhydro s'est montré très actif sur diverses leucoses des rongeurs et il a fait l'objet d'essais en clinique humaine.

D'autres exemples d'analogues multiples sont représentés par l'association d'une base modifiée et d'un sucre modifié.

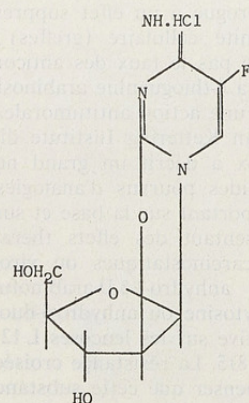
Les possibilités en sont pratiquement infinies et il n'est pas question de les analyser ici, d'autant plus que seuls quelques-uns ont fait l'objet de recherches virologiques. En 1964, nous avons déjà signalé l'action antivirale *in vitro* du 5-iodouracile arabinoside (IUA) sur les virus de l'Herpès et de la Vaccine. Les dérivés bromés (BUA) et chlorés (CLUA) ont le même effet.

Malheureusement, aucune de ces substances n'est active *in vivo* sur la kératite du lapin. On a vu qu'il en est de même pour TA. La discordance observée ici n'est pas actuellement expliquée. Peut-être les halogénopyrimidines arabinosides sont-ils déshalogénés trop rapidement, peut-être une double analogie est-elle plus difficilement reconnue par les enzymes en cause (pyrimidines kinases) mais ce sont là de pures hypothèses, non valables en tout cas pour TA.

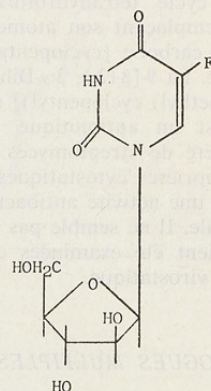
D'ailleurs certains analogues multiples révèlent des propriétés intéressantes. Par exemple, la 6-mercaptapurine arabinoside a permis à Kimball, Le Page et Bowman (1964) le traitement des tumeurs d'Ehrlich résistantes à la 6-mercaptapurine. Cette drogue a un effet suppresseur sur l'immunité cellulaire (greffes) mais ne diminue pas le taux des anticorps circulants. La 6-thioguanine arabinoside a également une action antitumorale. L'équipe du Sloan Kettering Institute dirigée par J.-J. Fox a décrit un grand nombre de nucléosides pourvus d'analogies très diverses portant sur la base et sur le sucre et présentant des effets thérapeutiques utiles carcinostatiques ou virostatiques. La 2-2' anhydro-1- β -D-arabinofuranosyl-5-fluorocytosine ou anhydro-5-fluoro-CA est très active sur les leucoses L 1210, L 5178 Y et P 815. La résistance croisée avec CA laisse penser que cette substance agit en libérant peu à peu cet analogue, d'autant plus que l'inhibition est levée par la désoxycytidine et non par la cytidine. Une série de 2'-fluoro-2'-désoxyarabinofuranosyl-5-halogéno-pyrimidines récemment synthétisées a montré un effet inhibiteur puissant sur le virus de l'herpès (type 1) cultivé sur cellules Vero, à la concentration de 0,1 μ g/ml sans signes de toxicité cellulaire jusqu'à 10 μ g/ml.



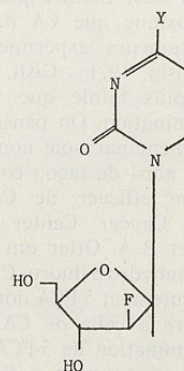
Ara-FC



Anhydro-Ara-FC



Ara-FU



2'-F-ara-Pyr

Fig. 30. — Analogues multiples
(Suite)

RECHERCHE D'EFFETS SYNERGIQUES

Lorsque 2 ou plusieurs substances concourent à un même effet pharmacologique, par exemple à l'inhibition de la synthèse du DNA, plusieurs situations peuvent s'observer. Laissons de côté la possibilité d'un effet antagoniste nuisible qui contre-indiquerait bien entendu l'association. Un premier cas est représenté par l'addition pure et simple des 2 activités. Les deux médicaments agissent comme une seule dose plus forte de l'un d'entre eux (effet additif). Cela se produit notamment lorsqu'ils ont le même mécanisme d'action, étant tous deux des inhibiteurs de la même enzyme. Il est évident qu'un pareil cas présente peu d'intérêt pratique d'autant plus que la résistance

à ces médicaments est le plus souvent croisée car elle résulte fréquemment de la sélection de mutants dépourvus de l'activité enzymatique sensible.

Au contraire, il est très intéressant de disposer de produits dont l'association donne un effet synergique, c'est-à-dire multiplicatif. Si une souche cellulaire, bactérienne ou virale résiste dans la proportion de 10^{-a} à la drogue A et dans la proportion de 10^{-b} à la drogue B, elle ne résistera que dans la proportion $10^{-(a+b)}$ à l'association de A et B. Une condition nécessaire à cet effet, c'est que l'action de A soit indépendante de celle de B.

A.-M. Lerner de Détroit, Michigan, a, depuis 1974, attiré l'attention sur l'existence de synergies entre l'interféron humain et certains analogues de nucléosi-

Tableau 2 .Detail des expériences réalisées avec 7 nucléotides et nucléosides sur la tumeur d'Ehrlich

N° de l'expérience	Substances	Dose totale par kg de poids (mg)	Nombre d'animaux	Durée moyenne de survie (jours)	Pourcentage de prolongation
1	Témoins	-	25	16	-
	AA	300	25	27,6	72,5
	TA	300	25	16,6	4
	AA + TA	300	25	22,35	40
2	Témoins	-	25	14,36	-
	AA	300	25	30,64	113
	CA	150	25	39,66	176
3	Témoins	-	12	18,6	-
	AA-5'-P	300	12	20,1	8
	TA-5'-P	300	12	18,3	0
4	Témoins	-	12	17	-
	AA + CA	300 + 150	12	∞*	∞
5	Témoins	-	20	16,94	-
	IUA	300	12	17,95	5,96
	BUA	300	12	21,89	29,22

* Un décès au 21ème jour, un décès au 51ème jour, tous les autres sacrifiés au 64ème jour. Aucune tumeur.

des. Dans le cas de l'Herpès du type 1 cultivé sur cellules Véro, un tel effet apparaissait entre l'interféron et AA, tandis que l'association AA + HXA était seulement additive et que AA + IUDR ne l'était même pas.

Un autre cas de synergie se manifeste lorsqu'il y a renforcement ou potentiation de l'effet thérapeutique d'un médicament par un autre. C'est ainsi que les inhibiteurs de désaminases augmentent parfois beaucoup l'activité des analogues aminés (AA, CA) en ralentissant leur destruction.

En ce qui concerne la synthèse des acides nucléiques, nous avons remarqué plus haut qu'il vaut mieux essayer d'agir sur ses stades ultimes de façon à éviter la mise en jeu de nombreuses suppléances. Il y a longtemps que Prusoff avait émis cette idée qui nous paraît incontestable. Comme conséquence, il semble peu probable qu'on puisse dessiner des analogues réellement actifs à la fois sur les virus à RNA et sur les virus à DNA. Quoiqu'il en soit, les stades intéressants sont les polymérases (RNA et DNA polymérases), mais aussi les kinases qui assurent la chaîne des phosphorylations successives faisant passer des nucléosides à leurs mono-, di- et triphosphates, ces derniers étant les substrats des polymérases. On a vu que des analogues puriques comme AA et pyrimidiques comme CA sont tous deux inhibiteurs des DNA polymérases. Il est donc à présumer que leur activité sur ces enzymes est du type additif. Mais AA et CA sont également des inhibiteurs de kinases et ceci dans deux séries de réactions parallèles mais complètement indépendantes. En effet, si l'on peut s'interroger sur le nombre et la spécificité de ces enzymes dans chaque série, il est en revanche certain que les purines nucléosides kinases sont tout à fait différentes des pyrimidines nucléosides kinases. On peut espérer que l'association AA + CA aura un effet multiplicatif. C'est ce qui nous a conduits à l'étudier dans le cas de la tumeur ascitique d'Ehrlich de la souris. Nos résultats ont été présentés au Congrès International de Chimiothérapie de Tokyo, 1969. Tandis que les animaux témoins ayant reçu 2 millions de

LES ANALOGUES DE NUCLEOSIDES

cellules cancéreuses dans le péritoine mouraient en 15 à 18 jours, ceux traités par AA seul (300 mg/kg au total en 6 jours) survivaient 31 jours et ceux traités par CA seul (150 mg/kg) survivaient 40 jours. Mais les animaux ayant reçu l'association AA + CA (300 + 150 mg/kg) restèrent indemnes de toute tumeur liquide ou solide et se développèrent normalement. Ils furent sacrifiés au 64^e jour et leur autopsie, suivie de l'examen des viscères, ne révéla aucun signe de maladie ni de toxicité médicamenteuse. Au cours de la même série d'expériences TA, IUA, BUA et les nucléotides AAMP et TAMP ne montrèrent aucune action thérapeutique significative. L'association AA + TA ne montra aucun avantage sur AA seul. Mentionnons encore que le traitement était commencé 24 heures après l'injection des cellules malignes.

Bien entendu, nous sommes conscients de ce que l'unique modèle représenté par la tumeur d'Ehrlich peut avoir de restrictif, et de ce que nos résultats ne peuvent s'étendre au-delà des données expérimentales. Il n'en est pas moins vrai que la protection complète des animaux contre une tumeur maligne si rapidement évolutive et surtout la très grande différence observée entre l'association des deux médicaments et leur utilisation séparée, sont encourageantes quant à la méthode. Il est vrai que les inconvénients que présente CA chez l'homme en limitent l'emploi en virologie sauf dans les cas très graves. Mais justement des maladies comme l'encéphalite herpétique, l'Herpès généralisé des nouveau-nés, certaines formes de cytomégalies, les complications virales des traitements immunodépresseurs représentent de tels cas. Par ailleurs, l'association des deux analogues permettrait probablement de réduire les concentrations de CA au-dessous du seuil de tolérance médulaire. Enfin, d'autres associations sont évidemment possibles.

PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

Dans un exposé statistique remontant à quelques années (1975), Milan Slavik du National Cancer Institute mentionne que

de 1956 à 1974, c'est-à-dire en 18 ans, cet organisme a réalisé le screening de 215 000 substances, parmi lesquelles 2 020 analogues de nucléosides, 1 411 puriques et 609 pyrimidiques. Environ 400 de ces analogues ont montré une activité significative et 20 ont été autorisés à faire l'objet d'une étude clinique. Ces chiffres laissent rêveur, notamment quant aux moyens financiers colossaux qu'ils supposent à tous les stades. Toutefois, ils concernent le domaine de la cancérologie. En virologie, le nombre de composés qui paraissent susceptibles de présenter un jour ou l'autre des applications cliniques est encore bien plus petit et le rendement du screening est encore bien plus faible. Il y a à cela plusieurs raisons. La différence de gravité entre bien des maladies virales et les affections malignes fait qu'on ne peut accepter dans le traitement des premières que des risques très minimes, tandis que cette prudence peut être transgressée lorsqu'il s'agit du cancer. Dans toute la mesure du possible, on cherche des analogues qui bornent leurs effets inhibiteurs aux enzymes induits par les virus. D'un autre côté, la malchance fait que nous n'avons jusqu'ici rencontré de succès qu'avec les virus à DNA, si l'on fait abstraction des quelques exceptions que nous avons vues, Rétroviridés et certains Rhabdovirus dans le cas des arabinosides. Or, les maladies virales les plus graves ou les plus fréquentes sont causées par des virus à RNA : poliomyélite, hépatite A, grippe, rage, fièvre jaune et autres arboviroses, plusieurs des maladies de l'enfance comme la rougeole, la rubéole, les oreillons et même le banal rhume de cerveau. Nous restons aujourd'hui entièrement désarmés dans tous ces cas et dans bien d'autres.

Il n'est pourtant pas impossible ni même difficile de dessiner et de synthétiser des analogues de ribonucléosides. Nous en avons signalé plusieurs dans le cours de cet exposé. Certains d'entre eux sont d'excellents substrats pour les enzymes qui réalisent la synthèse du RNA, notamment pour les ribosides kinases et les RNA polymérases. C'est par exemple le cas du 5-fluorouracile riboside (FUR) qui peut être incorporé en proportion éle-

vée dans le RNA de virus comme celui de la polio ou celui de la mosaïque du tabac. Malheureusement, ces virus restent tout aussi infectieux que les virus normaux : le RNA frauduleux joue le même rôle dans le stockage et la transmission de l'information génétique que le RNA normal. L'analogie est ici trop parfaite.

Au Congrès de Chimiothérapie de Zurich en 1977, Lerner décrivait la situation en termes de générations d'analogues : les analogues de première génération sont représentés par des molécules comme IUDR et CA, ceux de seconde génération par AA tout seul. Par sa grande activité, la rareté de la résistance et par sa très faible toxicité, ce corps réalise un progrès décisif et est appelé à dominer pendant des années la chimiothérapie antivirale. Des perfectionnements sont attendus pour en augmenter la solubilité et pour s'opposer à sa dégradation catabolique. C'est ici le rôle des inhibiteurs de désaminases. En virologie comme en cancérologie, l'association d'analogues entre eux ou avec d'autres substances comme l'interféron en vue d'obtenir des effets multiplicatifs paraît riche de promesses. A ces associations peuvent sans doute s'ajouter encore les inhibiteurs de désaminases. Il est probable que l'on pourrait d'ores et déjà aboutir à des groupements thérapeutiques très actifs et peu toxiques. Du reste, la toxicité pourrait être modulée en fonction des risques inhérents à la maladie.

Mais des analogues de troisième génération sont certainement à prévoir. Nous disposerons un jour ou l'autre d'inhibiteurs de la multiplication des virus à RNA. Ici, il convient de remarquer que les répliques virales sont des RNA polymérases *RNA dépendantes*, tandis que les RNA polymérases des cellules hôtes sont toutes *DNA dépendantes*. Il en est ainsi pour les vertébrés comme pour les invertébrés, pour les végétaux comme pour les bactéries. Une drogue active spécifiquement sur les polymérases virales aurait donc des chances de ne pas interférer du tout avec les mécanismes cellulaires. Nous n'en sommes pas encore là mais on peut penser que les recherches se poursuivront dans cette direction jusqu'à la solution des problèmes. A notre avis,

les analogues de nucléosides constituent la voie royale de la chimiothérapie antivirale et l'une des voies importantes de la chimiothérapie anticancéreuse.

Peut-être trouvera-t-on que plus de vingt années d'effort n'ont encore abouti qu'à une moisson assez maigre. Mais il faut prendre conscience de ce que les difficultés étaient, à la lettre, formidables. Dans l'euphorie qui accompagna il y a deux ans l'annonce des résultats du traitement de

l'encéphalite herpétique par AA, on a parlé d'une découverte aussi importante que celle de la Pénicilline. Il nous semble en tout cas assez satisfaisant que tous ces travaux aient été menés dans un esprit rationaliste à partir de concepts clairs, bien définis, parmi lesquels les idées de Woods, vieilles de quarante années maintenant, ont joué un rôle décisif. C'est cela surtout que nous avons cherché à mettre en évidence dans ce petit exposé.

Utilisation possible des Analogues de Nucléosides

- Maladies à Virus.
- Cancers et Leucoses.
- Infections bactériennes.
- Maladies fongiques.
- Protozooses (trypanosomiasés, malaria).
- Parasitoses (bilharziose).
- Immunosuppression et immunostimulation.
- Neurostimulation.
- Hypercholestérolémie - Hypertension.
- Agrégation plaquettaire.
- Affections cardio-vasculaires.
- Affections rénales.

Indications bibliographiques

Prusoff W. : *Pharmacol. Reviews*, vol. 19, n° 2, pp. 209-250, 1967.

Cohen S. S. : *Medical Biol.*, 54, 299-326, 1976.

Bloch A. : Chemistry, Biology and Chemical Use of Nucleoside Analogs. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 255, 1-610, 1975.

Pavan-Langston B., Buchanan R. A., Alford Ch. A. Jr. : Adenine Arabinoside, an Antiviral Agent, Raven Press, New York, 1975.

Barascut J.-L., Imbach J.-L. : Nucléosides,

nucléotides et applications biologiques. *C.R. Colloque de Montpellier*, 46 oct. 1978, Paris Inserm, 1979.

De Clercq : New trends in antiviral Chemotherapy. *Arch. Intern. Physiologie et Biochimie*, 1979, 87, (2).

Nous adressons nos remerciements au D^r M. Sundaralingam, au D^r Ch. Heidelberger, et aux éditeurs des *Ann. N.Y. Acad. of Sc.* qui nous ont permis de reproduire certains de leurs documents.

« Architecture et Propriétés des matériaux carbone-carbone. Exemples de réalisations » (*)

par J.-L. CHAREIRE

Ingénieur - Division Engins Balistiques
Aérospatiale

PRESENTATION GENERALE.

Cette communication traite des matériaux composites à fibres de carbone et à matrice de carbone qui sont mis au point sous le nom d'Aérolor.

Le nom d'Aérolor provient d'Aérospatiale et de Carbone Lorrain qui est le grand industriel français du carbone depuis plus de 80 ans.

L'Association du Carbone Lorrain et de l'Aérospatiale pour l'étude des composites carbone-carbone vient du fait que la réalisation de fusées à performances croissantes a posé le problème de la disposition de matériaux à très hautes performances thermo-mécaniques, aussi bien pour les tuyères propulsives que pour la protection des ogives pendant la rentrée dans l'atmosphère.

L'Aérospatiale a donc dû s'intéresser aux composites carbone-carbone depuis environ 5 ans et elle a fait appel à l'expérience du Carbone Lorrain en matière de carbone. Les Américains se sont intéressés à ces matériaux avec quelques années d'avance sur les Français mais il semble actuellement que les niveaux technologiques soient du même ordre.

PROPRIETES EN INTERET DU CARBONE.

C'est un métalloïde assez léger puisqu'il est le 6^e corps de la classification.

Il existe sous deux formes cristallines : le diamant et le graphite.

Dans le diamant, les atomes sont disposés sous forme de tétraèdre centré, correspondant donc à la valence 4 du carbone. La densité est 3,5 g/cm³ environ.

Dans le graphite qui est la forme qui nous intéresse ici, les atomes constituent les sommets d'hexagones jointifs dans un même plan. Un cristal de graphite est composé d'un empilage parallèle de ces plans. La densité est 2,26 g/cm³ environ.

Il résulte de cette disposition une considérable anisotropie de propriétés thermiques et mécaniques :

— la charge de rupture dans le sens des plans (c'est-à-dire des liaisons de valence) dépasse 1 000 hectobars (acier 100 à 200 hectobars) mais dans le sens perpendiculaire au plan c'est-à-dire des liaisons du type *Wander Waals*, elle n'est que de quelques hectobars ;

(*) Communication effectuée le 10 mai 1979, dans l'Hôtel de la Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale.

— le module d'élasticité dans le sens des plans est de 120 000 hectobars (acier 20 000) et dans le sens perpendiculaire plusieurs centaines de fois moins élevé ;

— la conductivité thermique dans les plans est de 2 400 W/m°C (cuivre 380) et dans le sens perpendiculaire de 8 W/m°C : rapport 300 ;

— le coefficient de dilatation dans les plans est défini par une loi partant pratiquement de 0 à 0°C, devenant négatif, puis nul à 380°C et ensuite légèrement croissant. Dans le sens de l'épaisseur, la loi est différente mais jusque vers 1 500-2 000° la dilatation est en moyenne 15 fois plus forte.

Il est très important de connaître ces aspects de l'anisotropie du cristal de graphite car les propriétés finales des carbones dépendront essentiellement des orientations cristallines internes.

En particulier, c'est une orientation très marquée des cristallites des fibres de carbone parallèlement à leur axe qui confère à celles-ci leur résistance et module d'élasticité très élevés, et leur coefficient de dilatation très faible.

Il faut remarquer maintenant un aspect important de l'état cristallin du graphite :

— le réseau à mailles hexagonales dans des plans parallèles peut en effet présenter des niveaux de perfection très variables. Il est possible de trouver, par exemple, à la place d'un réseau parfait, un cristal qui possède des plans déformés et plus espacés, d'un mauvais parallélisme et comportant des manques locaux d'atomes dans le réseau hexagonal. Il y aura souvent dans ce cas des liaisons de valence entre les plans, ce qui augmentera leur accrochage mutuel.

On appelle un matériau qui se présente ainsi du nom de Carbone tandis que ceux dont le réseau est presque parfait sont appelés Graphite. Il y a aussi les carbones amorphes, dont nous ne parlerons pas et dont l'organisation cristalline est pratiquement aléatoire.

Une pièce en carbone ou graphite n'est bien sûr pas constituée d'un seul cristal

mais d'un très grand nombre, puisque leur taille varie de 50 à 500 Å environ.

Pour revenir aux carbones et aux graphites, il faut noter qu'une autre de leurs différences très importante est que les cristallites sont en général 5 à 10 fois plus petits dans les carbones que dans les graphites. C'est de ce dernier point que proviennent les différences de conductivité thermique de ces deux matériaux.

En effet, le mode de transfert de la chaleur dans le carbone se fait principalement par vibration du réseau et chaque discontinuité représente une perte de conductivité. Il en résulte que les carbones sont en moyenne 5 à 10 fois moins conducteurs que les graphites mais leur conductivité augmente avec la température tandis que celle des graphites diminue. Toutes choses égales par ailleurs, elles se rejoignent vers 3 000°.

Les carbones qui sont généralement la forme initiale d'obtention du matériau ont la propriété de se transformer en graphite progressivement entre 1 600 et 2 800°. Le réseau cristallin se perfectionne alors plus ou moins selon le carbone de base, et d'une façon irréversible. Par conséquent, si une certaine pièce est réalisée en carbone, c'est-à-dire peu conductrice, on peut par simple chauffage la rendre très conductrice.

Après avoir examiné la définition des cristaux de graphite et leur taille relative, il faut préciser leur organisation mutuelle à l'intérieur du matériau.

Deux cas principaux sont possibles :

— si le carbone ou le graphite résulte de la carbonisation d'un solide ou d'un liquide organique sous atmosphère neutre, les cristallites sont déposées de façon aléatoire : on obtient un coke. Lorsque ce type de matériau est plus sophistiqué compte tenu d'apports initiaux divers (noirs de carbone, etc.) et de traitements sous pression, on l'appelle carbone ou graphite polycristallin. Ce sont les carbones et graphites commerciaux traditionnels ;

— si le carbone ou le graphite résulte du cracking d'un hydrocarbure sur un

substrat suffisamment chaud, les cristallites s'orientent à peu près parallèlement au substrat. On obtient du carbone ou du graphite pyrolytique.

Il en résulte que les premiers n'auront qu'une très faible anisotropie thermique ou mécanique contrairement aux seconds qui seront presque aussi anisotropes que le monocristal de graphite.

Les caractéristiques mécaniques des carbones ou graphites polycristallins classiques non armés de fibres sont de l'ordre de quelques hectobars en traction flexion compression cisaillement et leur module est de 500 à 2 000 hectobars environ (20 000 pour l'acier).

Cependant, un aspect remarquable du carbone est que ces propriétés augmentent de 40 à 200 % avec la température et présentent des maxima entre 2 300 et 2 700 °C. La cause est la très grande anisotropie de dilatation du cristal qui est responsable de fortes contraintes internes à froid tandis qu'elles s'annulent progressivement avec la température selon la température où le réseau a été élaboré (de 1 000 à 2 800°).

Les carbones sont en général nettement plus durs et plus solides que les graphites car leurs cristallites sont moins clivables du fait que les plans sont imparfaits et souvent reliés entre eux.

Les coefficients de dilatation sont de l'ordre de $1 \text{ à } 3 \times 10^{-6}$ (3 à 5 fois moins que l'acier) à froid.

Les conductivités thermiques à froid des carbones polycristallins vont de 15 à 40 Wm °C environ et celles des graphites de 80 à 200 Wm °C.

Les conductivités des graphites pyrolytiques peuvent être de 2 Wm °C dans l'épaisseur pour 600 Wm °C dans le plan (un acier ordinaire a de l'ordre de 40 Wm °C et le cuivre 380 Wm °C).

Dans les autres propriétés des carbones, il faut citer son point de sublimation à 3 500 °C (il n'a pas de phase liquide à la pression normale). Seuls quelques carbures réfractaires sont donc solides à plus haute température (carbure de Tantale

3 800 °C et carbure mixte de Tantale hafnium 4 000 °C). Sa chaleur spécifique est d'environ 0,18 cal/g à 20 °C et elle croît pour atteindre 0,63 cal/g vers 2 500 °C (l'acier et le cuivre ont de l'ordre de 0,10 et l'aluminium de 0,22).

La chaleur latente de sublimation de 12 000 cal/g à 3 500° est la plus forte qui soit, ce qui donne une grande valeur au carbone pour résister à l'ablation thermique.

La densité pratique des carbones polycristallins est de 1,65 à 1,85 g/cm³ et celle des carbones pyrolytiques de 2,2 g/cm³.

Par ailleurs le carbone présente une insensibilité chimique remarquable avec de très nombreux corps ou alors l'attaque ne concerne qu'une mince couche superficielle qui reste stable ensuite.

Le carbone présente un excellent comportement au frottement dû en particulier à la facilité de clivage des plans graphiques, à leur souplesse à la flexion et à leur très grande résistance mécanique dans le plan.

Enfin, il offre une compatibilité parfaite avec les tissus vivants :

- d'une part il n'y a pas de phénomènes de rejet par les organismes ;

- d'autre part, il n'y a pas de corrosion comme on le voit avec certains métaux sous l'action chimique du milieu biologique ;

- enfin, il y a possibilité de greffage direct de la matière vivante et le carbone se trouve ainsi directement soudé.

AVANTAGES APPORTES PAR LES COMPOSITES CARBONE-CARBONE.

Un carbone-carbone est un matériau composite formé d'un squelette ou armature de fibres de carbone et d'une matrice en carbone.

Le squelette est très souvent appelé substrat bien qu'en fait cela ne s'applique qu'au cas où la matrice est déposée en phase vapeur donc sur la surface des fibres.

Le carbone-carbone va ajouter aux avantages du carbone que nous venons de citer, tous les avantages des matériaux composites.

On va en effet introduire dans des directions choisies des fibres de carbone à haute performance.

On distingue les fibres de carbone dites à haute résistance :

$$\sigma_T = 250 \text{ hectobars}$$

module 20 000 hectobars environ

et les fibres de graphite dites à haut module :

$$\sigma_T = 190 \text{ hectobars}$$

module 35 000-45 000 hectobars

Les principaux avantages ajoutés au carbone seront donc :

— augmentation des propriétés mécaniques ;

— possibilité d'obtenir un matériau « à la carte » en fonction de l'usage prévu (conductivité et résistance mécanique et avec valeurs désirées) ;

— la fragilité est considérablement diminuée.

EXEMPLES D'APPLICATION DES COMPOSITES CARBONE-CARBONE.

Pour le moment et parce que ce sont des pièces qui concernent notre industrie, les principales (mais non les seules) applications ont été voisines des types de pièces suivantes :

- Fig. 1 : ensemble des pièces.
- Fig. 2 : anneau de tuyère de fusée.
- Fig. 3 : tuyère monobloc.
- Fig. 4 : nez de corps de rentrée pour les charges nucléaires.
- Fig. 5 : disque de frein d'avion.

Les autres applications qui nous intéressent actuellement concernent diverses

propriétés du carbone citées plus haut : par exemple : Etudes sur les prothèses osseuses pour utiliser la compatibilité remarquable avec les tissus vivants, ainsi que l'augmentation des propriétés mécaniques du carbone : ces prothèses pourront pratiquement se ressouder à l'os.

Divers matériels destinés à fonctionner à haute température, soit sous atmosphère neutre, soit pendant un temps moyennement court (applications militaires futures).

En effet, le carbone a l'inconvénient de s'oxyder lentement à partir de 600° environ s'il n'est pas protégé par un revêtement. Il existe donc des protections possibles, par exemple, le carbure ou le nitrure de silicium, mais pour le moment, et si la température est très élevée, elles ne sont pas d'une étanchéité absolue. Nous sommes en train d'en rechercher d'autres.

On étudie aussi des applications faisant appel à la très grande inertie chimique et à la résistance aux contraintes thermiques. (Ces exemples ne sont absolument pas limitatifs).

REALISATION DES COMPOSITES CARBONE-CARBONE.

On distingue deux phases : Réalisation du squelette fibreux et Réalisation de la matrice.

1° Squelette.

On reviendra plus loin sur les précautions à prendre pour le concevoir. En ce qui concerne sa réalisation, il n'y a pas à proprement parler d'originalité par rapport aux composites résines à part le fait que, comme on n'a pas besoin d'ensimages pour accrocher la résine, on peut faire un traitement thermique final sur le substrat. Cela permet d'employer les fibres dans un état intermédiaire de fabrication qui est beaucoup moins fragile. On utilise des nappes, des tissus, des feutres et des 3 D. Exemple de machine 3 D (fig. 6 et 7).

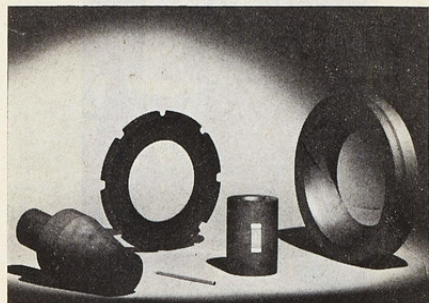


Fig. 1. — Ensemble des pièces

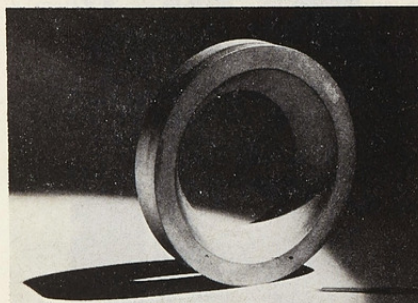


Fig. 2. — Anneau de tuyère de fusée

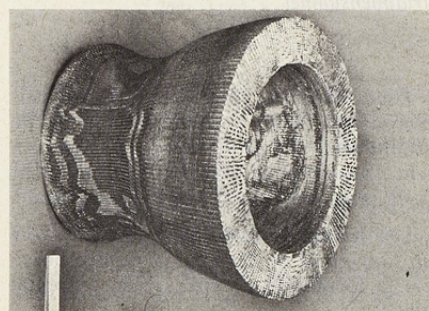


Fig. 3. — Tuyère monobloc

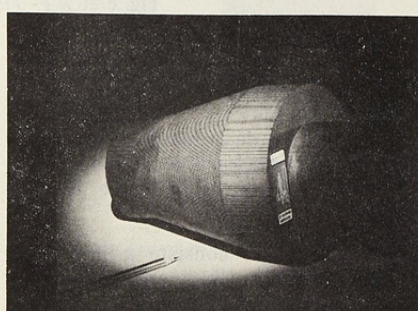


Fig. 4. — Nez de corps de rentrée pour les charges nucléaires

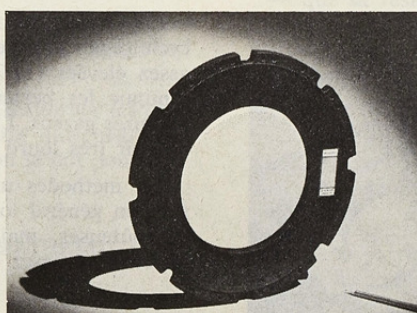


Fig. 5. — Disque de frein d'avion

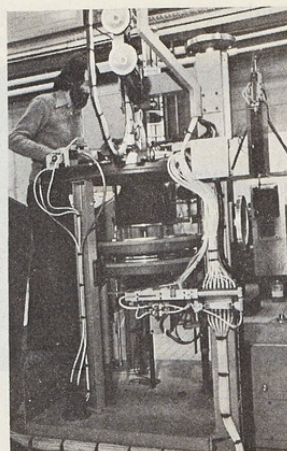
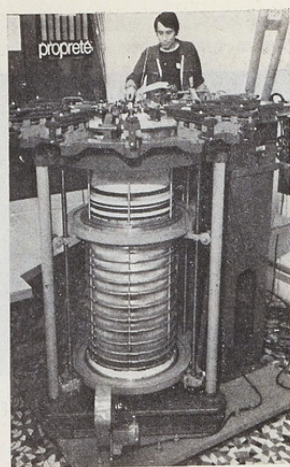


Fig. 6 et 7. — Tissage tridimensionnel

2° Matrice.

La réalisation de la matrice en carbone peut s'effectuer selon 2 techniques fondamentales: la voie liquide et la voie gazeuse.

La voie liquide consiste à imprégner le substrat par un liquide organique qui est ensuite carbonisé pour ne laisser que son squelette de carbone (fig. 8).

Pour obtenir des densités élevées de matrice, l'opération d'imprégnation-carbonisation doit être réalisée de 4 à 6 fois de suite.

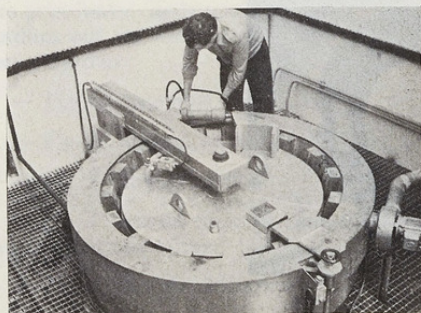


Fig. 8. — Etuve d'imprégnation 100/150°, 150 bars

Pour favoriser l'imprégnation, les carbonisations sont, en général, suivies de graphitisation à 2 500/2 800 °C qui augmentent l'accessibilité par un accroissement de la taille des cristallites à densité égale.

Les liquides organiques doivent avoir un taux élevé de carbone et rendre possible la formation de cokes bien graphitables.

Après avoir beaucoup utilisé certaines résines, les fabricants s'orientent pratiquement tous vers des brais présentant une mésophase intéressante (cristal liquide bon précurseur du graphite).

L'opération de carbonisation à chaque cycle gagne à être effectuée sous pressions assez élevées (100 à 1 000 bars), ce qui diminue les pertes sous forme d'hydrocarbures gazeux. L'appareillage peut alors devenir très lourd (fig. 9).

Les méthodes utilisant la voie liquide sont en général longues (plusieurs mois) et coûteuses, mais elles sont faciles à effectuer et assez bien reproductibles.

La voie gazeuse consiste à effectuer le craking d'hydrocarbures gazeux au contact des fibres d'un substrat porté aux environs de 1 000 °C, afin d'aboutir à un dépôt de carbone pyrolytique autour de ces fi-

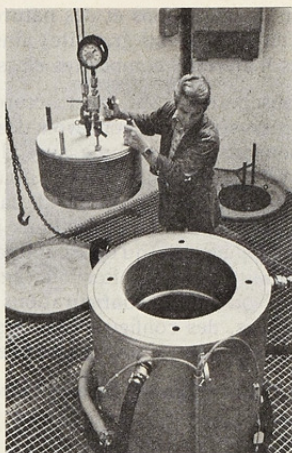


Fig. 9. — Hyperclave
700° 1 000 bars

bres. Cette densification peut se poursuivre tant qu'il reste, bien sûr, localement de la place disponible, mais également une possibilité d'accès des gaz.

Les gaz utilisés contiennent en général une forte prédominance de méthane.

L'appareillage consiste en des fours pouvant fonctionner sous faible pression.

Cette méthode est relativement rapide (3 à 4 semaines) et économique, mais elle est plus délicate que la méthode par voie liquide pour la mise au point et la reproductibilité.

On peut obtenir par les deux méthodes des densités allant jusqu'à 1,9 à 2 g/cm³ (densité théorique 2,26).

Enfin, il est possible d'alterner les deux procédés, dans n'importe quel ordre sur le même matériau, selon le but poursuivi.

CONCEPTION D'UN MATERIAU CARBONE-CARBONE.

Concevoir un carbone-carbone consiste à imaginer une architecture interne appropriée d'une part aux fonctions désirées, d'autre part au procédé choisi pour réa-

liser la matrice. On ajoute cette difficulté par rapport à la conception des matériaux à matrices en résine car le carbone est une matrice plus délicate.

Pour comprendre les problèmes d'obtention d'une bonne matrice, regardons l'aspect schématique de la structure microscopique interne des carbone-carbone (fig. 10).

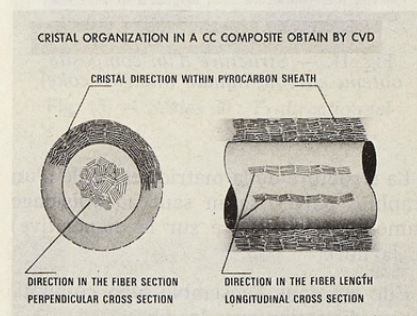


Fig. 10. — Structure d'un composite obtenu par voie gazeuse (CVD)

On voit respectivement l'allure des structures des fibres et de la matrice.

Il résulte de la structure de la matrice :

- que la gaine qu'elle constitue autour des fibres participe à la résistance de celle-ci de manière optimale dans le sens longitudinal ;

- que sa résistance est grande axialement et circonférentiellement et qu'elle est faible radialement ;

- qu'il n'y a pas compatibilité de dilatation avec la fibre dans le sens radial ;

- qu'il est nécessaire que la gaine forme un tube complètement fermé pour être résistant mécaniquement.

Par conséquent, le substrat optimal doit être d'une part très bien réparti car s'il y a des manques de fibres, il y aura forcément des manques de matrice, et d'autre part, sa densité ne doit pas dépasser une valeur de 25 à 30 % en volume pour permettre la formation de la matrice sous forme de tubes bien fermés (fig. 11).

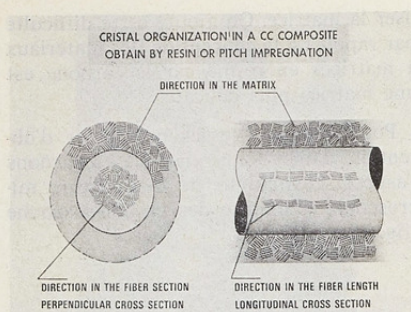


Fig. 11. — Structure d'un composite obtenu en voie liquide (matrice coke)

La structure de la matrice est celle d'un graphite polycristallin sauf au voisinage immédiat (non figuré sur la diapositive) de la fibre.

Elle est dans l'ensemble bien compatible en dilatation avec les fibres.

La matrice ayant une résistance négligeable par rapport aux fibres et étant isotrope, les propriétés ne seront dues qu'aux fibres mais on pourra atteindre dans ce cas un volume de substrat de 50 à 60 % du total.

S'il y a des trous dans le substrat, le coke se formera quand même.

On observe souvent des fissurations dans la matrice à échelle d'un groupe de fibres (fil) qui se produisent pendant l'opération de carbonisation de la matrice. On a donc intérêt dans ce cas à réduire la maille des groupements de fibres dans les substrats (pas fins).

Pour revenir au premier aspect de la conception de l'architecture du matériau, les propriétés mécaniques et thermiques que devra posséder le matériau seront

fonction des directions et des natures des fibres (de carbone ou graphite) ainsi que dans les matériaux composites classiques.

Les observations sur la structure cristalline permettront de concevoir des substrats donnant par exemple avec des dépôts CVD des coefficients de dilatation variables d'un point à l'autre, de la pièce si on le désire, des configurations isolantes thermiquement (qu'on couplera avec la possibilité de graphiter ou non l'ensemble), ou des configurations très conductrices, des configurations résistant très bien aux contraintes thermiques, etc.

Il s'agira bien, en un mot de matériaux « à la carte ».

GAMME ACTUELLE DES MATERIAUX AEROLOR.

Fig. 12 : séries 00 : fibres aléatoires.

Fig. 13 : séries 10 : fibres monodirectionnelles.

Fig. 14 : séries 20 : tissus superposés.

Fig. 15 : séries 30 : tridirectionnel.

Fig. 16 : séries 40 : nappes superposées aiguilletées.

Cette gamme n'est pas limitative.

PROPRIETES DES COMPOSITES CARBONE-CARBONE AEROLOR.

Fig. 17 à 21.

Les traits verticaux ne représentent pas une dispersion mais l'enveloppe des propriétés des diverses nuances de la même série.

Ces valeurs s'améliorent régulièrement car la gamme est très jeune.

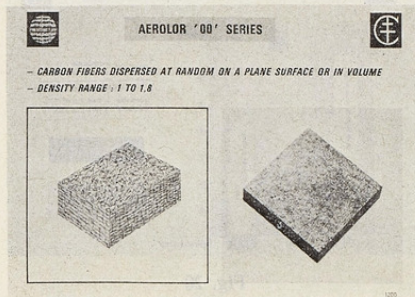


Fig. 12. — Série 00 : Fibres aléatoires

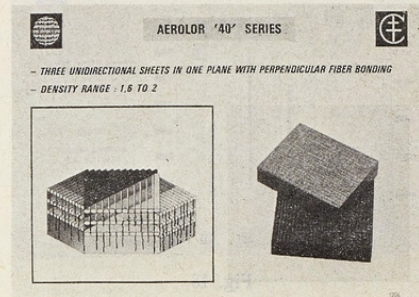


Fig. 15. — Série 30 : Tridirectionnel

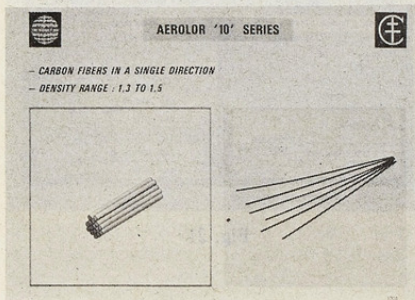


Fig. 13. — Série 10 : Fibres monodirectionnelles

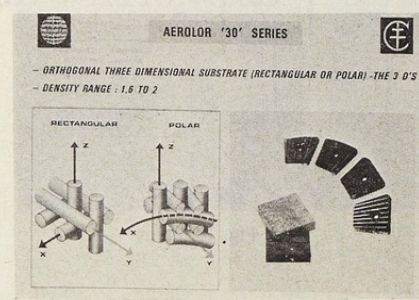


Fig. 16. — Série 40 : Nappes superposées aiguilletées

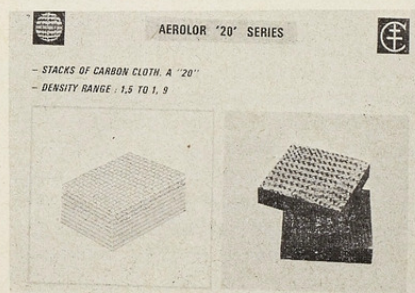


Fig. 14. — Série 20 : Tissus superposés

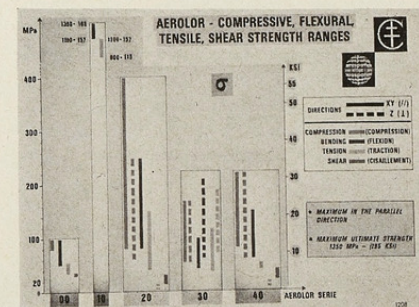


Fig. 17

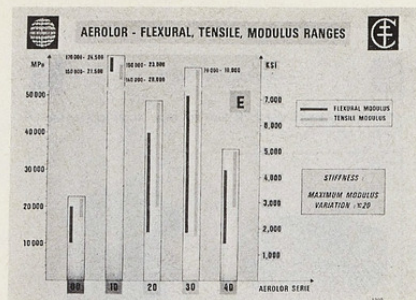


Fig. 18

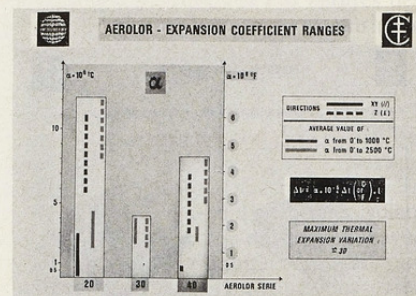


Fig. 20

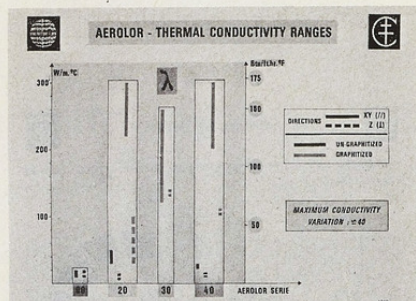


Fig. 19

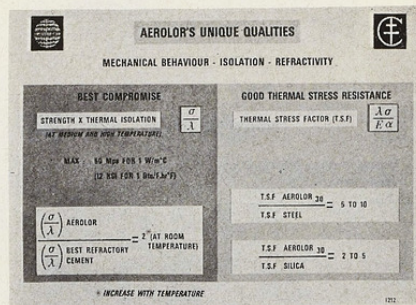


Fig. 21

COMPLÉMENT A LA
CÉRÉMONIE DE REMISE DES PRIX ET MÉDAILLES
DU 13 OCTOBRE 1979
AU TITRE DE L'ANNÉE 1978

Acte Souverain de la Médaille Dumas à M. Georges Laurent
sur rapport de M. le P. Jean Burt, Président de la Société
Membre du Comité de l'Agriculture

**ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ D'ENCOURAGEMENT
POUR L'INDUSTRIE NATIONALE**

Fut une surprise lorsqu'un des Vice-Présidents de notre Société a proposé M. Georges Laurent comme candidat à la Médaille Dumas.

Je connaissais depuis longtemps M. G. Laurent qui occupe un poste important dans une grande entreprise du Nord de la France et je pensais que, comme la plupart des cadres, il avait sa vie personnelle à de sérieuses études d'ingénieur.

Notre Médaille Dumas étant une grande récompense spéciale créée en faveur des ouvriers qui se sont peu à peu élevés jusqu'à la tête d'un Service important dans le même établissement industriel ou agricole, j'ai pris grand intérêt à découvrir les étapes de la carrière de M. Georges Laurent.

Né en 1926, en Saint-Etienne, après des études techniques sommaires il débute à 16 ans comme apprenti dans un moulin de sa région natale.

À 18 ans, il s'engage dans la 1^{re} armée (1944-1945) et après la fin de la guerre, en 1946, à 20 ans, il commence sa carrière aux Grands Moulins de Paris, comme manœuvre à l'usine de Paris.

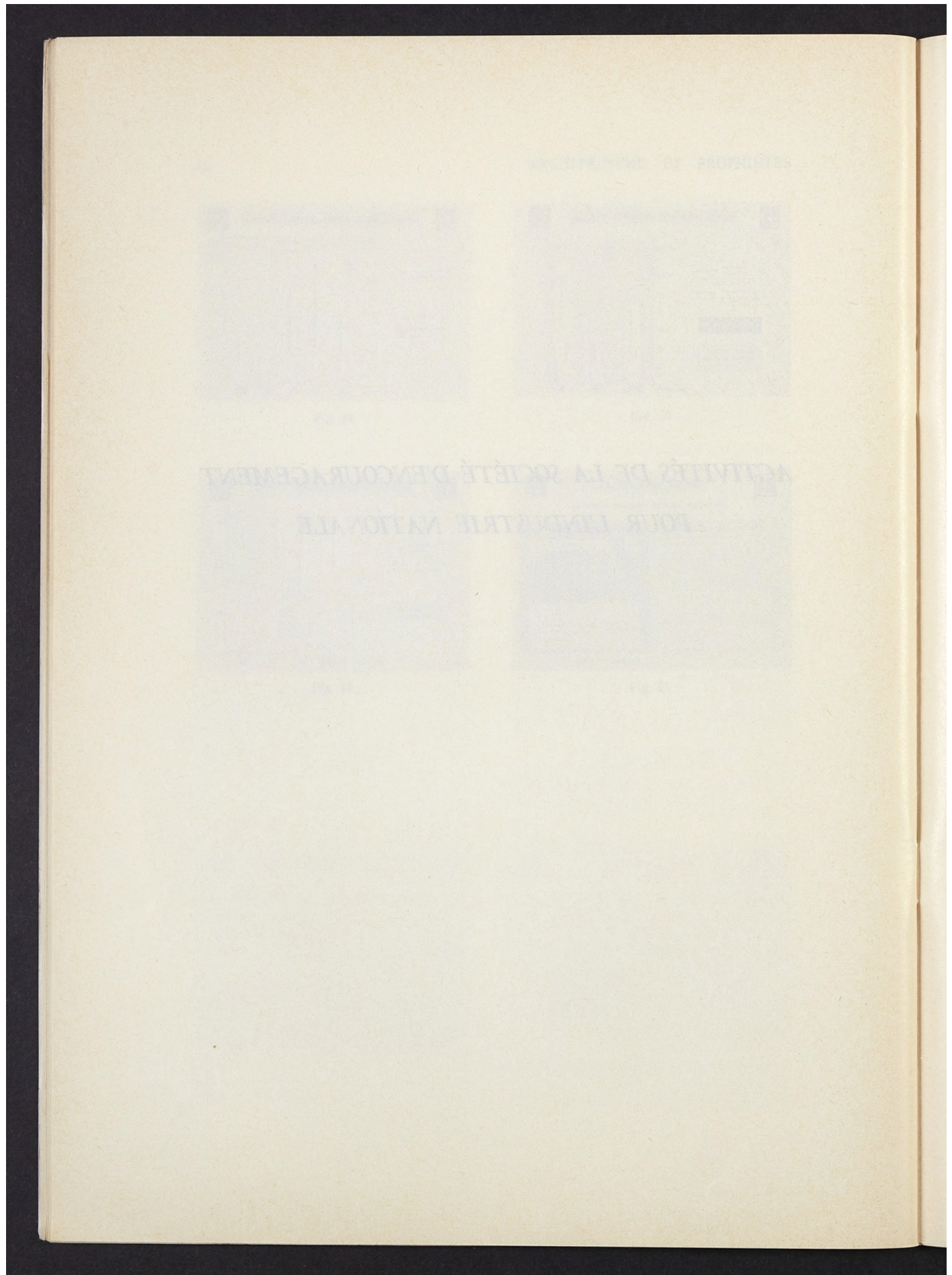
Son travail, son dynamisme, son caractère se font immédiatement remarquer et de 1946 à 1962, il est orienté dans diverses unités du Groupe en Algérie, au Congo, au Maroc où il se fonde aux difficultés

techniques de l'entretien des usines et où son esprit d'initiative lui fait gravir les échelons jusqu'à avoir la responsabilité technique de trois unités du Maroc, en 1962.

Son mariage, à 25 ans, lui ouvre sa chance car il se met à étudier avec sa femme et sa volonté d'apprendre est si grande que son dynamisme au travail.

En 1962, les Grands Moulins de Paris le rappellent pour être responsable des fabrications de leur grande usine du Nord dont il a actuellement la responsabilité technique.

A tous les échelons de sa carrière, M. G. Laurent enseignait et aide à apprendre à ceux qui cherchent sous ses ordres les règles techniques qu'il avait dû lui-même découvrir seul. Depuis 10 ans, à l'âge où l'on s'occupe avec passion dans la Fonction, il continue de progresser techniquement. Les deux importants éléments du succès, qui sont créés par son expérience, son savoir-faire, ainsi que sa valeur humaine qui est aussi remarquable. La découverte de la carrière de M. Georges Laurent a encore accru l'estime que je lui portais et je suis heureux que le Comité de l'Agriculture ait retenu sa candidature pour l'attribution de la Médaille Dumas, pour honorer à la fois le travailleur et l'homme.



**COMPLÉMENT A LA
CÉRÉMONIE DE REMISE DES PRIX ET MÉDAILLES
DU 13 OCTOBRE 1979
AU TITRE DE L'ANNÉE 1978**

Attribution de la Médaille Dumas à M. Georges Laurent
sur rapport de M. le Pr Jean Buré, Président de la Société,
Membre du Comité de l'Agriculture

La Médaille Dumas est attribuée à M. G. Laurent qui, après avoir commencé comme manœuvre au Grands Moulins de Paris, s'est élevé grâce à son courage et à son dynamisme, à la fonction de responsable de la fabrication dans une grande usine du Nord de cette Société.

J'ai été surpris lorsqu'un des Vice-Présidents de notre Société a proposé M. Georges Laurent comme candidat à la Médaille Dumas.

Je connaissais depuis longtemps M. G. Laurent qui occupe un poste important dans une grande minoterie du Nord de la France et je pensais que, comme la plupart des cadres, il devait sa situation actuelle à de solides études d'ingénieur.

Notre Médaille Dumas étant une grande récompense sociale créée en faveur des ouvriers qui se sont peu à peu élevés jusqu'à la tête d'un Service important dans le même établissement industriel ou agricole, j'ai pris grand intérêt à découvrir les étapes de la carrière de M. Georges Laurent.

Né en 1926, en Saône-et-Loire, après des études techniques sommaires il débute à 16 ans comme apprenti dans un moulin de sa région natale.

A 18 ans, il s'engage dans la 1^{re} armée (1944-1945) et après la fin de la guerre, en 1946, à 20 ans, il commence sa carrière aux Grands Moulins de Paris, comme manœuvre à l'usine de Paris.

Son travail, son dynamisme, son caractère le font immédiatement remarquer et de 1946 à 1962, il est orienté dans diverses usines du Groupe en Algérie, au Congo, au Maroc où il se rode aux difficultés

techniques de la marche des usines et où son esprit d'initiative lui fait gravir les échelons jusqu'à avoir la responsabilité technique de trois usines du Maroc, en 1962.

Son mariage, à 25 ans, fut aussi sa chance car il se met à étudier avec sa femme et sa soif d'apprendre était aussi grande que son dynamisme au travail.

En 1962, les Grands Moulins de Paris le rappelle pour être responsable des fabrications de leur grande usine du Nord dont il a actuellement la responsabilité technique.

A tous les échelons de sa carrière, M. G. Laurent enseignait et aidait à apprendre à ceux qui étaient sous ses ordres les règles techniques qu'il avait dû souvent découvrir seul. Depuis 10 ans, à Lille, il s'est lancé avec passion dans la Formation Continue du personnel technique du Groupe des Grands Moulins de Paris ; les deux imposants volumes du cours qu'il a créé révèlent sa longue expérience du métier ainsi que sa valeur humaine qui est autant remarquable. La découverte de la carrière de M. Georges Laurent a encore accru l'estime que je lui portais et je suis heureux que le Comité de l'Agriculture ait retenu sa candidature pour l'attribution de la Médaille Dumas, pour honorer à la fois le travailleur et l'homme.

COMPLÉMENT A LA CÉRÉMONIE DE REMISE DES PRIX ET MÉDAILLES DU 13 OCTOBRE 1978 AU TITRE DE L'ANNÉE 1978

Attribution de la Médaille Dumas à M. Georges Laurent
sur rapport de M. le P. Jean-Baptiste, Président de la Société
Membre du Comité de l'Agglomération

La Médaille Dumas est attribuée à M. G. Laurent qui, après avoir travaillé comme
manœuvre au Grand Moulin de Paris, s'est élevé grâce à son courage et à son élan
jusqu'à la position de responsable de la fabrication dans une grande usine du Nord de
cette Société.

techniques de la machine des usines et on
son esprit d'initiative lui fait gravir les
échelons jusqu'à avoir la responsabilité
technique de très nombreuses usines, en
1967.

Son mariage à 25 ans, lui ouvre de
nouveau car il se met à étudier avec sa
femme ce qui d'abord était une simple
grande que son dynamisme au travail.

En 1967, les Grands Moulins de Paris le
rappelle pour être responsable des fabri-
cations de leur grande usine du Nord dont
il a actuellement la responsabilité tech-
nologique.

A tous les échelons de sa carrière, M.
G. Laurent enseignait et aidait à apprendre
les autres qui étaient sous ses ordres les
régions techniques qu'il avait dû parcourir
depuis 10 ans à l'étranger.
Il est donc avec passion dans la formation
des hommes du personnel technique du
Groupe des Grands Moulins de Paris. Les
deux importants volumes de cours qu'il a
créés témoignent de son expérience et de
son intérêt pour sa vocation humaine qui
est avant tout responsable. La découverte de
la carrière de M. Georges Laurent a encore
accru l'estime que je lui porte et je suis
heureux que le Comité de l'Agglomération ait
retenu sa candidature pour l'attribution
de la Médaille Dumas pour honorer à la
fois le travailleur et l'homme.

L'ont été depuis lors, sous la Vice-Pré-
sidence de notre Société, le président M.
Georges Laurent comme candidat à la
Médaille Dumas.

Je connais depuis longtemps M. G.
Laurent qui occupe un poste important
dans une grande entreprise du Nord de la
France et je pense que, comme la plu-
part des cadres, il devait sa situation
actuelle à de solides études d'ingénieur.
Notre Médaille Dumas étant une grande
récompense sociale créée en faveur des
ouvriers qui se sont peu à peu élevés
jusqu'à la tête d'un service important
dans la même établissement industriel ou
agricole, j'ai une grande envie de découvrir
les étapes de la carrière de M. Georges
Laurent.

Né en 1926, en Seine-et-Marne, après des
études techniques sommaires, il débute
à 16 ans comme apprenti dans un moulin
de sa région natale.

A 18 ans, il s'engage dans la 1^{re} armée
(1944-1945) et après la fin de la guerre en
1946, à 20 ans, il commence sa carrière
aux Grands Moulins de Paris comme
manœuvre à l'usine de Paris.

Son travail, son dynamisme, son carac-
tère le font immédiatement remarquer et
de 1946 à 1967, il est nommé dans diverses
usines du Groupe en Algérie, au Congo,
au Maroc où il se trouve aux difficultés

ANNÉE 1979
NOTICE NÉCROLOGIQUE

La SOCIÉTÉ D'ENCOURAGEMENT POUR L'INDUSTRIE NATIONALE a le devoir de rendre à la mémoire des Membres qui l'ont quittée, cette année, un hommage de respect et de gratitude :

à M. Jean-Henri ADAM : Membre depuis 1926.

à M. Achille BRIZON : Industriel, Ingénieur des Arts et Métiers, Membre depuis 1948.

à M. Marcel BRUYERE : Ancien Directeur de l'Aéronautique à la SNECMA-HISPANO.

à M. Georges DARRIEUS : Membre de l'Institut, Président de la Société de 1955 à 1958.

à M. Jean FRESSINET : Architecte Décorateur, Ancien Directeur de l'Ecole des Arts Appliqués à l'Industrie, Vice-Président de la Société de 1968 à 1970 et de 1974 à 1977, Président du Comité des Constructions et Beaux-Arts de 1969 à 1979.

à M. GERVAIS de ROUVILLE : Ingénieur Général Honoraire des Ponts et Chaussées, Vice-Président de la Société de 1965 à 1967 et de 1971 à 1973, Membre du Comité des Constructions et Beaux-Arts depuis 1953.

à M. Henri HURE : Industriel, Membre depuis 1938.

à M. Jean LECOMTE : Membre de l'Institut, Président de la Société de 1961 à 1967.

à M. René THERY : Ingénieur Général du Génie Maritime, Membre depuis 1967.

ANNÉE 1970

NOTICE NÉCROLOGIQUE

La SOCIÉTÉ D'ENCOURAGEMENT POUR L'INDUSTRIE NATIONALE a le regret de rendre à la mémoire des Membres qui l'ont quittée, cette année, un hommage de respect et de gratitude.

à M. Jean-Henri ADAM : Membre depuis 1936.

à M. Achille BRIZON : Industriel, Ingénieur des Arts et Métiers, Membre depuis 1948.

à M. Michel BRUYÈRE : Ancien Directeur de l'Armement à la SNECMA-HIS-PANO.

à M. Georges DARRIUS : Membre de l'Institut, Président de la Société de 1955 à 1957.

à M. Jean FRESSINET : Architecte Décorateur, Ancien Directeur de l'Ecole des Arts Appliqués à l'Industrie, Vice-Président de la Société de 1968 à 1970 et de 1974 à 1977, Président du Comité des Constructions et Baux-Arts de 1969 à 1970.

à M. Gervais de ROUVILLE : Ingénieur Général Honoraire des Ponts et Chaussées, Vice-Président de la Société de 1965 à 1967 et de 1971 à 1977, Membre du Comité des Constructions et Baux-Arts depuis 1957.

à M. Henri HURE : Industriel, Membre depuis 1953.

à M. Jean LECOMTE : Membre de l'Institut, Président de la Société de 1961 à 1967.

à M. René THERY : Ingénieur Général du Génie Maritime, Membre depuis 1957.

TABLE DES MATIÈRES

Année 1979

1°) Conférences

- Les mécanismes d'hydratation et de durcissement des ciments, par
P. BARRET n° 1, p. 3
- Données expérimentales sur le chauffage solaire actif des habitations.
Généralités sur le chauffage solaire passif, par F.-A. MISSENARD n° 2, p. 3
- Aménagement hydro-électrique de la chute Arc-Isère par G. BALVAY . n° 2, p. 27
- Architecture et propriétés des matériaux carbone-carbone. Exemples de
réalisations, par J.-L. CHAREIRE n° 4, p. 57
- Les Analogues de nucléosides en chimiothérapie antivirale (38^e Confé-
rence Carrion), par J. DE RUDDER n° 4, p. 3

2°) Divers

- Table des matières - Année 1977 n° 1, p. 43
- Index des Auteurs des Conférences publiées - Année 1977 n° 1, p. 44
- Cérémonie de Remise des Prix et Médailles - RAPPORTS au titre de
l'année 1978 n° 3, p. 3

INDEX DES AUTEURS DES CONFÉRENCES PUBLIÉES

Année 1979

BARRET Pierre	n° 1, p. 3	MISSENARD F.-A.	n° 2, p. 3
BALVAY Georges	n° 2, p. 27		
CHAREIRE J.-L.	n° 4, p. 3	DE RUDDER Jean	n° 4, p. 3

TABLE DES MATIÈRES

Année 1979

1) Conférences

— Les mécanismes d'hydratation et de durcissement des ciments par	no 1, p. 3
P. BARRET	
— Données expérimentales sur le chauffage sélectif des habitations :	no 2, p. 3
Généralités sur le chauffage solaire passif par F.-A. MISSENAARD	
— Aménagement hydro-électrique de la chute Arles-sur-G. BALVAY	no 3, p. 27
— Architecture et propriétés des matériaux composites. Exemples de	no 4, p. 57
réalisations par J.-L. CHARRIERE	
— Les Analogues de nucléosides en chimiothérapie anticancéreuse. Condi-	no 5, p. 3
tionnement par J. DE RUDDER	

2) Divers

— Table des matières - Année 1979	no 1, p. 43
— Index des Auteurs des Conférences publiées - Année 1979	no 1, p. 44
— Cérémonie de Remise des Prix et Médailles - RAPPORTS au titre de	no 3, p. 3
l'année 1978	

INDEX DES AUTEURS DES CONFÉRENCES PUBLIÉES

Année 1979

BARRET Pierre	no 1, p. 3	MISSENAARD F.-A.	no 2, p. 3
BALVAY Georges	no 3, p. 27	DE RUDDER Jean	no 4, p. 3
CHARRIERE J.-L.	no 4, p. 57		

Imprimerie Tardy-Quercy (S.A.) Cahors. — 00006. — Dépôt légal : I-1980
Commission paritaire n° 57497

Droits réservés au [Cnam](#) et à ses partenaires

SOCIÉTÉ D'ENCOURAGEMENT POUR L'INDUSTRIE NATIONALE

Fondée en 1801

Reconnue d'Utilité Publique en 1824

4, place St-Germain-des-Prés, 75006 PARIS

Tél. : 548-55-61 - C.C.P. 618-48 Paris



HISTORIQUE

La « SOCIÉTÉ D'ENCOURAGEMENT POUR L'INDUSTRIE NATIONALE » fondée en l'AN X de LA RÉPUBLIQUE (1801) par NAPOLEON-BONAPARTE, Premier Consul et CHAPTAL, Ministre de l'Intérieur et premier Président de la Société, assistés de Berthollet - Brongniart - Delessert - Fourcroy - Grégoire - Laplace - Monge - Montgolfier - Parmentier... et de nombreux autres savants, ingénieurs, et hommes d'État,

RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE EN 1824,

a poursuivi son action pendant tout le XIX^e siècle, sous la présidence de Thénard - J.-B. Dumas - Becquerel et de leurs successeurs. On la voit encourager tour à tour Jacquard - Pasteur - Charles Tellier - Beau de Rochas.

Ferdinand de Lesseps - Sainte-Claire-Deville - Gramme - d'Arsonval furent titulaires de sa Grande Médaille.

BUT

LA SOCIÉTÉ S'EST PRÉOCCUPÉE PARTICULIÈREMENT, CES DERNIÈRES ANNÉES, DE DONNER AUX MILIEUX INDUSTRIELS DES INFORMATIONS EXACTES LEUR PERMETTANT DE SUIVRE LES DERNIERS DÉVELOPPEMENTS DE L'ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE.

ACTIVITÉS

- ELLE DÉCERNE DES PRIX ET MÉDAILLES aux auteurs des inventions les plus remarquables et des progrès les plus utiles ainsi qu'aux ouvriers et contre-maîtres qui se sont distingués par leur conduite et leur travail. Elle organise des CONFÉRENCES d'actualité scientifique, technique et économique.

Elle publie une REVUE TRIMESTRIELLE : « L'INDUSTRIE NATIONALE ».

RECRUTEMENT

La Société recrute, en fait, ses Membres (Sociétés ou Individus) parmi ses anciens Conférenciers ou Lauréats. Ils ne sont soumis à aucune obligation particulière en dehors du paiement d'une cotisation annuelle de QUARANTE FRANCS pour les Personnes ou de CENT CINQUANTE FRANCS pour les Sociétés.

