De l'arme chimique à l'arme thérapeutique

C. Monneret

Résumé

La naissance de la chimiothérapie des cancers date de la fin des années 1940, cinq ans après la fin de la Seconde Guerre mondiale. Deux mille bombes chargées d'ypérite sont entreposées dans les cales d'un navire des forces alliées, le *John Harvey*, amarré dans le port de Bari en Italie, lorsque l'aviation allemande attaque par surprise ce port, le 2 décembre 1943. Le *John Harvey* explose, libérant du même coup sa cargaison d'ypérite liquide, dans les airs et dans l'eau du port, causant beaucoup de dégâts physiques parmi les troupes cantonnées à Bari. Le lieutenant-colonel Stewart Francis Alexander, un expert des armes chimiques, est dépêché sur les lieux par l'adjoint du chef du Service de santé de l'armée de Terre américaine. Alexander identifie l'agent responsable, l'ypérite, aussi dénommé gaz moutarde, déjà utilisé durant la première guerre mondiale, sous l'impulsion de Fritz Haber. Parallèlement, deux médecins de l'université de Yale étudient, sous couvert de secret militaire, les effets de ce composé sur la moelle osseuse. Ajoutées aux observations de Francis Alexander, il est apparu que ce type de composé pouvait être utilisé, après quelques modifications structurales, pour traiter les cancers du système lymphatique, les lymphomes. Cette nouvelle molécule est dénommée chlorméthine et reçoit l'agrément de la FDA en 1949 sous le nom de Mustagen®. Ironie du sort, l'ypérite a donné, en quelque sorte, naissance au premier médicament contre le cancer.

Mots-clés : Bari. Chlorméthine. Gilman et Goodman. Lymphome. Ypérite.

Abstract

FROM CHEMICAL TO THERAPEUTIC WEAPON.

The era of cancer chemotherapy began at the end of the 1940's, shortly after World War II. Two thousand sulfur mustard bombs were loaded onto the USS John Harvey, which was waiting to unload in Bari, Italy when German planes attacked on December 2, 1943. The John Harvey exploded, spreading liquid sulfur mustard across the harbor in the air and water. Lieutenant-Colonel Stewart Francis Alexander, an expert on chemical warfare, was sent by the Deputy Surgeon General of the US Army to figure out what had happened. After running numerous tests, he was able to determine that the agent was sulfur mustard, already used during the First World War under the impulse of Fritz Haber. Based on Dr. Alexander's field work, two pharmacologists from Yale University, Louis S. Goodman and Alfred Gilman, who were hired by the military to study the possible uses for sulfur mustard, developed the first anti-cancer chemotherapy drug, chlormethine, to treat lymphoma. This drug was approved in 1949 by the FDA, under the name of Mustagen®. Thus, ironically, sulfur mustard yielded the first drug approved against cancer.

Keywords : Bari. Chlormethine. Lymphoma. Gilman and Goodman. Sulfur mustard.

Introduction

Si la chimiothérapie des cancers est indubitablement née dans les années 1950 avec les agents alkylants, on peut dire que le précurseur insoupçonné de ces agents date de la Guerre 14-18 et est dû à l'inventivité d'un chercheur allemand, un homme à double face, susceptible de pratiquer le bien comme le mal, Fritz Haber. Haber, c'est une sorte de Dr Jekyll et Mr Hyde qui va mettre ses qualités de chimiste au service du mal. Ainsi, dès le début de la Guerre 14-18, comme Haber est trop âgé pour entrer dans le Service militaire d'active et inéligible pour celui de réserves, il se met au service de l'armée et il propose d'utiliser les gaz toxiques, comme le chlore, pour vaincre l'ennemi. Cette idée est en violation avec les conventions de la Haye de 1899 et de 1907 mais il n'en a cure, soulignant que les Français en avait fait autant, auparavant. Ainsi, le 22 avril 1915, Haber et son *Pioneerkommando* font libérer, de leurs cylindres, d'énormes quantités de chlore (170 tonnes sur une ligne d'environ 6 km qui, grâce aux vents dominants, vont aller asphyxier les soldats français des 73e, 74e, 76e, 79e et 80e RIT et le 1er régiment de tirailleurs algériens postés en face, près de Ypres en Belgique. Poussé par le vent, le nuage dériva vers les lignes alliées qui comprenaient également des Belges

C. MONNERET, Directeur de recherche émérite CNRS, Institut Curie.
Correspondance : Monsieur C. MONNERET, Directeur de recherche émérite CNRS, Institut Curie, 85 rue de la Plaine – 75020 Paris.
E-mail : claude.monneret@curie.fr

et des Canadiens. Chez les Français, essentiellement les Bretons et Normands du 10e CA, c'est la débandade, les corps de centaines de soldats asphyxiés se mêlant aux milliers d'agonisants (voir Delacour, et al. dans ce numéro). Les Allemands n'en resteront pas là car la dispersion du chlore ainsi libéré à partir de cylindres de gaz reste aléatoire, car fonction du vent. Restait donc à développer des gaz toxiques susceptibles d'être disséminés au sein des troupes alliées par l'envoi de projectiles. D'autres gaz de combat vont ainsi voir le jour comme le phosgène et le diphosgène, en décembre 1915, dirigés contre les soldats britanniques (voir Renard, et al. dans ce numéro). Par la suite, le 12 juillet 1917, toujours dans la région d'Ypres, les Allemands rivalisant d'imagination utilisent un nouveau toxique, le sulfure d'éthyle dichloré que l'on désignera sous le nom d'ypérite, une redoutable arme d'attrition contaminant le sol et les matériels. Le taux de mortalité de l'ypérite, aussi dénommé gaz moutarde est faible (2 à 3 %) mais les effets dévastateurs chez l'homme sont énormes. Il s'agit d'un liquide incolore qui pénètre au travers des tissus et même du cuir. Il produit une vapeur toxique qui s'attaque aux yeux, au nez, à la gorge et surtout pénètre les poumons. La peau y est également sensible. De plus ce gaz a un effet toxique à long terme, parfois sur plusieurs années comme le développement de kératites et de conjonctivites chroniques mais surtout de bronchites chroniques, fibrose pulmonaire et asthme (voir Dorandeu, et al. dans ce numéro). Ce sont les conséquences inattendues d'une dispersion accidentelle d'ypérite en 1943 qui sont relatées dans cet article.

La Seconde Guerre mondiale et l'incident de Bari

L'ypérite tombera dans l'oubli jusqu'à la Seconde Guerre mondiale, très exactement lors du bombardement des forces alliées dans le port de Bari sur l'Adriatique, au sud-est de l'Italie, début décembre 1943 (1). Ce port est alors sous le contrôle militaire des Britanniques comme base logistique de la 8e armée du général Montgomery et de la 15e *Air force* Américaine. Outre le lieu d'un stockage de matériel de guerre usuel, de nombreux navires, dont le *John Harvey*, sont amarrés dans ce port, loin de se douter d'une éventuelle attaque aérienne allemande. De ce fait, en ce début décembre 1943, le port de Bari est extrêmement encombré et plein de mouvements de troupes.

Du côté allemand, le raid sur Bari est suggéré par le *Feldmarschall* Wolfram Von Richthofen, commandant de la *Luftflotte 2*. C'est un officier expérimenté qui a servi auparavant en Pologne et en Union soviétique puis durant la bataille d'Angleterre. Richthofen pense que la paralysie du port serait de nature à ralentir l'avance de la XIIIe armée et que la 15e Air force naissante serait anéantie du même coup. Les seuls appareils disponibles pour cette mission sont des bombardiers Ju-88 A4 mais avec de la chance, il a pu en rassembler 150 pour le raid. Les Ju-88 descendent sur Bari comme de gigantesques oiseaux de proie et les premières bombes frappent la cité elle-même, puis c'est le tour du port. La surprise est totale lors de cette attaque aérienne de la *Luftwaffe*, à 7 h 20 le matin du 2 décembre. Tour à tour, 17 navires dont le *Joseph Wheeler*, le *John Motley*, le *John Bascom* sont victimes du largage des bombes (2). C'est ensuite le *John Harvey* qui explose et dégage des nuages de fumée. Immédiatement se répand une odeur d'ail et de raifort. Nombre de marins rescapés sortent de l'eau, crasseux et huileux, les yeux gonflés et fermés. Comme beaucoup d'autres victimes de ce raid (ils seront 628 au total), ils se présentent rapidement à l'hôpital souffrant de brûlures, de cécité totale ou partielle, ayant les parties génitales gonflées et présentant des troubles respiratoires. Quatre-vingt-trois d'entre eux décèdent dans la semaine (3) qui suit, ce qui conduit les médecins à suspecter, comme cause de ces décès, un gaz toxique qui aurait été lâché par les aviateurs allemands lors du bombardement. Le général Dwight Eisenhower dépêche sur les lieux le lieutenant-colonel Stewart F. Alexander du *Chemical Warfare Medicine* de l'État-major allié à Alger, un spécialiste des effets des vésicants. Celui-ci confirme qu'il s'agit bien d'un toxique, l'ypérite. Les médecins remarquent que les globules blancs ont pratiquement disparu chez les hommes et les femmes ayant succombé à leurs blessures.

Très vite on apprend qu'en réalité ce toxique était contenu dans les cales du *John Harvey*, lequel transportait une cargaison de 2 000 bombes de « gaz moutarde ». En effet, le président Roosevelt ayant eu vent que les forces de l'Axe, non seulement disposent d'importants stocks d'armes chimiques, mais s'apprêtent également à en faire bientôt usage, a autorisé l'expédition d'armes chimiques contenant du « gaz moutarde », sur le théâtre militaire méditerranéen. Embarrassé par cette affaire et de façon à éviter toute propagande victorieuse de la part des Allemands, le secret de cette catastrophe est momentanément bien gardé, de sorte qu'il y a eu probablement bien d'autres victimes, en particulier chez les civils.

Étude des effets toxiques du gaz moutarde

Pendant plus d'un an, le lieutenant-colonel Alexander poursuit ses investigations sur les effets du « gaz moutarde ». Après plus de 617 autopsies, il en arrive à la conclusion que ce toxique détruisant la plupart des globules blancs doit s'attaquer, tout particulièrement, à la moelle osseuse. De là, il émet l'hypothèse que, si ce toxique affecte la division des globules blancs, il peut également retarder la division des cellules cancéreuses. Alexander va donc recommander l'utilisation de tels composés pour le traitement de certains cancers. Ainsi par ironie du sort, les traitements de chimiothérapie, qui sauveront ultérieurement bien des vies, tireront leur origine du « gaz moutarde » (4).

En réalité, l'observation d'Alexander a déjà été signalée une trentaine d'années plus tôt, par un couple d'anatomopathologistes, Edward et Helen Krumbhaar. Ils ont étudié les effets de l'ypérite sur les survivants de l'offensive allemande près d'Ypres le 12 juillet 1917 et remarqué que ceux-ci présentent tous les signes d'une

cl. monneret

atteinte de la moelle osseuse : anémie, taux de globules blancs bas. Les victimes doivent être transfusées une fois par mois sous peine de contracter toutes les infections imaginables. La publication de ce couple, en 1919, dans la revue *Journal of Medical Research* (5) passe complètement inaperçue aux yeux de leurs confrères médecins. Il faut dire que ceux-ci, comme la plupart des êtres humains de l'époque sont encore sous le choc des horreurs de la guerre des tranchées et ses millions de morts, et ne demandent qu'une chose, oublier, oublier…

Vers un traitement des lymphomes

Un an avant la tragédie de Bari, soit en 1942, deux pharmacologues de l'université Yale, Louis Goodman et Alfred Gilman (fig. 1), sous couvert du secret militaire, perçoivent un financement de la *Chemical Warfare Unit* pour étudier le mécanisme d'action du « gaz moutarde ».



Figure 1. Goodman (à gauche) et Gilman (à droite). (photos tirés de https ://www.aspet.org/awards/aspet/goodman-gilman/).

Ce qui les intéresse, c'est la capacité de ces moutardes à décimer les globules blancs du sang et la question, sous-jacente, est de savoir si l'on peut, en préparant des analogues moins toxiques, détruire spécifiquement les globules blancs, de type leucémique (6-8).

Goodman et Gilman demandent à leur collègue, Thomas Dougherty, d'examiner l'influence que peut avoir ce composé vis-à-vis de tumeurs lymphoïdes, transplantées chez la souris. Sitôt l'administration de ce composé sous forme de deux injections, la tumeur devient moins agressive et même régresse, jusqu'à disparaître. Durant le mois suivant, rien ne se passe puis la tumeur réapparaît. Une seconde série d'injections est moins efficace que la première, et in fine la souris meurt au bout de 84 jours. C'est un résultat inédit car de précédentes expériences ont, certes parfois pu prolonger la vie de souris porteuses de tumeurs mais jamais sur un tel laps de temps.

Ces études, basées sur ces modèles animaux, leur ont permis de mettre en lumière qu'un de ces analogues, moins toxique que l'ypérite elle-même, la méchlorétamine ou chlorméthine, équivalent du « gaz moutarde » au sein duquel le soufre a été substitué par un atome d'azote, tue efficacement les cellules anormales. Les observations du lieutenant-colonel Alexander après la catastrophe de Bari ont apporté de l'eau à leur moulin et les essais cliniques ultérieurs ont fait montre d'un certain succès chez des patients atteints de cancer, en particulier de lymphomes.

Un premier malade, âgé de 48 ans, porteur d'un lymphome résistant au traitement par irradiation, a été traité en août 1942 au *New Haven Hospital*, par ce qui sera la chlorméthine, mais à des doses trop élevées, ce qui a provoqué une atteinte de ses cellules de la moelle osseuse. Néanmoins il survit et au bout de deux semaines, sa tumeur semble avoir disparu, tandis que ses cellules de moelle osseuse se régénérèrent. Hélas, après une troisième série d'injections, la tumeur réapparaîtra. Six autres patients en phase terminale seront traités par la chlorméthine au sein du même hôpital avant que ne débute le premier essai de grande envergure.

Conclusion de l'histoire

Toujours pour cause de secret militaire, Goodman et Gilman ne publieront leurs résultats qu'en 1946 (9). Ainsi, comme on le saura plus tard, un premier essai incluant 67 patients avait été conduit dans quatre hôpitaux sous leur direction (New Haven Hospital), mais aussi sous celles de MM Wintrobe et Margaret McLennan (Salt Lake Hospital), de W Dameshek (Boston) et MJ Goodman (Portland Oregon). Les patients ainsi traités étaient principalement des patients atteints de la maladie d'Hodgkin et de lymphosarcomes. En dépit de quelques échecs et de rechutes, les médecins notèrent que, même si la marge de sécurité de ces moutardes à l'azote était très étroite, divers patients avaient vu leur état de santé s'améliorer de façon très nette.

La chlorméthine, ou Mustargen® (Caryolysine™) sera le premier médicament anticancéreux approuvé par la FDA en 1949 (10). Elle reste indiquée dans le traitement de la maladie de Hodgkin en polychimiothérapie, le traitement de lymphome cutané et le traitement local du psoriasis de l'adulte.

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt avec les données présentées dans cet article.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Saunders DM. The Bari incident. United States naval institute proceedings 1967.
2. http://www.laroyale-modelisme.net/t12235-lattaque-du-port-de-bari-par-la-lufwaffe-1943
3. Faguet GB. The War on cancer : an anatomy of failure, a blue print for the future, Springer New York 2005.
4. Hirsch J. An anniversary for cancer chemotherapy. The Journal of the American medical association 2006 ; 296 (12) : 1518-20.
5. Krumbhaar EB, Krumbhaar HD. The blood and bone marrow in yellow cross gas (Mustard Gas) Poisoning J Med Res. 1919 ; 40 (3) : 497-508.
6. Gilman A. Therapeutic applications of chemical warfare agents. Federation proceedings 1946 ; 5 : 285-92.
7. Gilman A, Philips FS. The biological actions and therapeutic applications of the b-chloroethyl amines and sulfides. Science 1946 ; 103 (2675) : 409-36.
8. Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics, 3rd New York, NY : Macmillan Publishing Co. 1965.
9. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Nitrogen mustard therapy ; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. The Journal of the American Medical Association 1946 ; 132 : 126-32.
10. Burchenal JH, Myers W, Craver LF, Karnofsky DA. The nitrogen mustards in the treatment of leukemia. Cancer 1949 ; 2 (1) : 1-17.