

ACTION THÉRAPEUTIQUE ANTI-LÉPREUSE DE LA SULFONE-MÈRE ET DES SULFONES COMPLEXES (*)

H. Floch

N. Rist

Des le début de l'utilisation de le. Promin (Faget) puis de la Diasone (Muir, Faget) dans la thérapeutique de la lèpre, il fut constate que ces produits actifs dans la forme lépromateuse de la Maladie de Hansen étaient plus toxiques lorsqu'ils étaient utilisés par la voie buccale que lorsqu'ils l'étaient par la voie intraveineuse.

Ensuite ce fut le Promizole que Faget et ses collaborateurs utilisèrent. Tous ces produits (et ceux qui suivirent notamment la Sulphétrone anglaise et la Cimédone française) avaient un noyau commun, la *Diamino-diphénylsulfone*, D.D.S. où Sulfone-mère qui était indiscutablement un noyau actif dans toutes ces molécules.

La Sulfone-mère a été synthétisée par E. Fromm et J. Witmann en 1908. C'est d'une part Fourneau, Tréfouël, Nitti et Bovet ¹, et d'autre part Buttle et ses collaborateurs ² qui ont montré qu'elle était très active in vis des Streptocoques et des Pneumocoques. N. list ⁸ ensuite montra que la S.M. empêchait "in vitro" la multiplication des bacilles tuberculeux, humains, bovins et aviaires, puis qu'elle empêchait le bacille tuberculeux aviaire de se développer chez des lapins qui en avaient reçu une dose massive 4 de- puis lors cet auteur a recommandé (en signalant les bons résultats que l'on peut en obtenir) l'emploi de la S.M. en traitement local dans les ulcères tuberculeux de la peau et des muqueuses, les fistules, les abcès, les pleurésies purulentes, les méningites tuberculeuses⁵.

Les sulfones disubstitués agissent-elles directement par leur propre momateuse ne le cèdent en rien à ceux que nous avons enregistrés ou qui ont été publiés après traitement par les divers dérivés sulfonés disubstitués ⁶.

Les sulfones disubstitués agissent-elles directement par leur propre molécule ou ne sont-elles actives que dans la mesure où elles libèrent la Dia-

(*) Contribuição do Instituto Pasteur de Paris e Instituto Pasteur da Guiana Francesa; trabalho apresentado ao V.^o Congresso Internacional de Microbiologia, realizado no Rio de Janeiro, Brasil (17 a 24 de agosto de 1950).

mino-diphenyl-sulfone? De nombreux arguments plaident en faveur de leur activité indirecte par l'intermédiaire de la S.M. libérée par leur décomposition au moins partielle.

Lorsque les sulfones disubstitués sont placés "in vitro" dans des conditions favorables à leur hydrolyse (chauffage en solutions diluées ou vieillissement à l'étuve dans les milieux de culture) leur pouvoir bactériostatique augmente et se rapproche de celui de la D.D.S.; nous l'avons constaté surtout pour les sulfones disubstitués (Promin, Diasone, Sulphétrone). Cette hydrolyse explique certains paradoxes observés dans les titrages "in vitro" du pouvoir bactériostatique des sulfones. Rien ne permet de supposer que ces sulfones complexes agissent directement sur les germes pathogènes "in vitro" et "in vivo" par leur molécule sans libération de Sulfone-mère.

Les sulfones monosubstitués au contraire semblent agir "in vitro" par leurs molécules entières, mais il n'est pas exclu que dans l'organisme elles subissent également une certaine hydrolyse surtout par la voie digestive⁷.

La chromatographie sur papier montre que cette augmentation du pouvoir bactériostatique "in vitro" s'accompagne de l'apparition de D.D.S. libre qui explique cette augmentation d'activité antimycobactérienne.

D'autre part les urines de lapin ayant ingéré des sulfones disubstitués (Promin, Diasone, Cimédone) contiennent des quantités importantes de Sulfone-mère libre⁸ prouvant la décomposition de ces sulfones en D.D.S. Ici encore d'ailleurs, le comportement des sulfones monosubstitués (Sulfone Cilag ou 1500 F) est différent: toujours chez le lapin, elles ne libèrent que très peu de S.M., ou du moins on n'en trouve que très peu dans les urines de ces animaux.

Nous voyons la confirmation de l'hydrolyse des sulfones substitués et de leur activité par l'intermédiaire de la D.D.S. dans les constatations que nous avons faites dans la thérapeutique de la lèpre par la *Diamino-diphenyl-sulfone*.

La S.M., nos résultats nous le prouvent⁹, est au moins aussi active que les sulfones disubstitués mais à doses considérablement plus faibles.

Dans une année thérapeutique 60 grs. de S.M. agissent comme 300 à 500 grs. de Diasone, 1 kgr,500 de Promin, 1 kgr,800 de Promizole, de Sulphétrone ou de Cimédone avec comme résultat que le prix de revient du traitement d'un lépreux est très inférieur à l'aide de ce produit (dix à vingt fois moindre) qu'avec les autres sulfones et ainsi un obstacle sérieux, celui qui a même été présenté comme le principal à l'extension du traitement sulfoné, disparaît.

En outre il peut ne pas paraître indifférent de n'imposer chaque année que l'élimination de quelques dizaines de grammes de produit chimique à un organisme malade au lieu de plusieurs centaines, voire de milliers de grammes.

Il est remarquable que la Promin, par exemple, agit comme nous l'avons déjà vu bien moins toxique par la voie veineuse que par la voie buccale qui libère beaucoup plus de Sulfone-mère. Or, la Promin est, aussi, plus active, expérimentalement, per os qu'en injection¹⁰. Il convient d'ailleurs de remarquer que la Promin est relativement instable en solution aqueuse, libérant la Sulfone-mère et accroissant ainsi, mais dans des proportions inconnues, son taux-bactériostatique (diversement apprécié — de 1 à 3.3 — de ce fait, suivant les auteurs) en même temps que sa toxicité.

Il y a un certain parallélisme entre doses toxiques et doses actives des différentes sulfones disubstituées et de la S.M. Cependant les doses actives de D.D.S. sont bien plus régulièrement supportées d'un malade à l'autre et chez un même malade quelquefois, que les doses actives des sulfones disubstituées: l'activité et la toxicité de celles-ci varient beaucoup suivant leur degré d'hydrolyse dans l'organisme. La S.M. au contraire agissant directement n'est guère plus toxique (Reactions léprotiques mises à part, mais nous n'y voyons pas une véritable manifestation de toxicité) par la voie buccale que par la voie intraveineuse et la dose thérapeutique que nous utilisons est 200 mgrs. par jour quelle que soit la voie d'introduction.

Cette dose thérapeutique quotidienne de 200 mgrs. que nous recommandons présente une marge de sécurité très largement suffisante et nous n'avons pas plus d'incidents, bien au contraire, en traitant la lèpre par la Sulfonemère qu'en la traitant par la Promin, la Diasone, ou la Cimédone.

La toxicité d'un médicament est, en fait, relative et fonction principale-

ment du rapport $\frac{\text{toxicité}}{\text{activité}}$. Or ce rapport est plus fixe et plus faible

avec la Sulfone-mère qu'avec les sulfones disubstituées (Promin, Diasone, Promizole, Sulphétrone ou Cimédone) puisque les doses thérapeutiques de S.M. sont mieux et plus régulièrement supportées, nous l'avons vu, que les doses thérapeutiques de ces sulfones complexes.

La prétendue grande toxicité de la *Diamino-diphenyl-sulfone* est un mythe, aux doses curatives minima évidemment, doses, qui, au surplus sont loin d'être infimes et sont fort maniabiles. Une simple adjonction de protoxolate de fer suffit en général pour éviter l'anémie dont on a beaucoup parlé... plus qu'elle ne le méritait peut-être¹¹.

La Sulfone-mère étant insoluble peut être utilisée comme Sulfone-Retard en émulsion aqueuse ou huileuse et ceci n'est pas un mince avantage¹².

L'émulsion aqueuse permet de ne faire que trois ou deux injections aux doses correspondantes de 100 ou de 600 mgrs. par semaine.

L'émulsion huileuse permet de ne pratiquer qu'une injection de 1 gr, 200 par semaine ce qui est évidemment fort apprécié des malades et est fort pratique dans beaucoup de pays d'endémicité lépreuse.

La Sulfone-mère étant le noyau actif des sulfones disubstituées par l'adjonction à la D.D.S. de chaînes elles-mêmes actives contre les mycobactéries on devrait pouvoir à la fois diminuer la toxicité de celle-ci et augmenter son activité.

Or avec les dérivés disubstitués actuellement utilisés si le premier de ces buts a été atteint, le second ne l'a pas été comme Smith le constate ¹³.

Il nous paraît effectivement que les sulfones employés actuellement ne présentent aucun avantage véritable sur la S.M. Leur solubilité cependant peut être considérée à certains points de vue comme bénéficielle mais à l'opposé nous considérons que l'insolubilité de la S.M. est pour elle un avantage sérieux (Sulfone retard).

On sait que lorsqu'on substitue à un atome d'hydrogène de l'amide du *paraaminophenylsulfamide* des noyaux variés (tels que thiazol, pyrimidine) on obtient des composés plus actifs et moins toxiques que le produit de base, mais lorsque l'on bloque l'amine libre on obtient des corps inactifs qui ne deviennent actifs que par la libération de l'amine après hydrolyse. Il était théoriquement vraisemblable que des résultats analogues devaient être obtenus par le blocage des deux amines de la *Diaminodiphenylsulfone* par des chaînes non actives par elles-mêmes.

Ainsi donc les sulfones disubstituées n'aboutissent pratiquement qu'à une sorte de "dilution" du produit actif au sein d'une grosse molécule d'où leur apparence de moindre toxicité accompagnée de moindre activité (nécessite de fortes doses par rapport à celles de la S.M.) ; en outre comme l'hydrolyse est fort variable la libération du produit actif et toxique est irrégulière ce qui est un sérieux inconvénient.

Théoriquement on peut se demander si les sulfones monosubstituées ne peuvent agir par leurs molécules elles-mêmes, puis qu'elles ont encore une amine libre et si avec elles on ne peut espérer obtenir des dérivés à la fois aussi actifs ou plus actifs, et moins toxiques que la D.D.S.

Smith, du point de vue expérimental, pense que la sulfone monopropylée et surtout la sulfone hydroxyéthylée agissent directement par leurs molécules.

C'est aussi notre conclusion au sujet du 1500 F ou *Succinyl-diaminodiphenyl-sulfone* que nous utilisons dans le traitement de la lèpre depuis Février 1949 chez une soixantaine de malades ¹⁴. Pour nous le 1500 F, sulfone monosubstituée doit ses propriétés antimycobactériennes, "in vivo":

- 1.° — A l'action de sa molécule elle-même d'abord;
- 2.° — A l'action de la D.D.S. libérée par hydrolyse partielle dans l'organisme ensuite;
- 3.° — A l'action d'un produit sulfone élaboré par l'organisme à partir de la sulfone monosubstituée éventuellement.

Nous n'avons pu aboutir à ces conclusions que parce que nous avons étudié parallèlement l'action thérapeutique de la Sulfone-mère et que nous avons pu la comparer à celle des sulfones disubstituées.

L'intérêt de la D.D.S. réside donc aussi en ce que, connaissant son activité propre, directe, expérimentalement "in vitro" et "in vivo" comme en thérapeutique à est aisé d'étudier par comparaison de nouveaux dérivés de ce corps parmi lesquels les sulfones monosubstituées nous paraissent particulièrement intéressantes.

Nous nous résumerons en disant que:

Les sulfones disubstituées s'hydrolysent dans certaines conditions (vieillessement à l'étuve des milieux de culture, chauffage des solutions diluées) libérant de la S.M. qui augmente leur activité "in vitro"; cette libération de S.M. est prouvée par la chromatographie sur papier "in vitro" et "in vivo".

En clinique dans les formes lépromateuses de la lèpre la D.D.S. est active à des doses bien inférieures à celles des sulfones disubstituées.

Les avantages de la Sulfone-mère sont multiples: contrôle plus sûr de la toxicité (celle-ci étant prévisible tandis que (l'hydrolyse avant l'injection et dans l'organisme des sulfones disubstituées rend leur toxicité irrégulière); vérification aisée des taux de concentration et d'excrétion du produit actif et toxique (du fait qu'avec la D.D.S. on sait exactement ce que l'on dose); régularité de l'activité aux mêmes doses thérapeutiques chez des malades différents; activité et toxicité sensiblement égales pour des voies d'introduction différentes (buccale et intramusculaire); possibilité d'administration à un malade du même produit aux mêmes doses, en utilisant ces deux voies d'administration; insolubilité du produit qui rend possible son utilisation comme "Sulfone-retard": trois ou même deux injections par semaine en émulsion en eau physiologique, aisément injectable et mieux supportée que l'émulsion huileuse mais celle-ci nous permet de traiter nos malades à l'aide d'une seule injection par semaine de 1gr,200 de Sulfone-mère; administration de faibles quantités totales du produit médicamenteux; prix de revient de dix à vingt fois moindre que celui des sulfones disubstituées (ce qui permet la généralisation du traitement sulfoné dans la lèpre); facilite enfin pour la comparaison de l'activité et de la toxicité de nouvelles sulfones éventuelles avec l'activité et la toxicité de la "Sulfone de base", comparaison qui a déjà montré l'intérêt des sulfones monosubstituées, notamment de la *Succinyl-diamino-diphényl-sulfone* en thérapeutique antilépreuse.

REFERENCES

1. Fourneau, E., Tréfouël, J. Nitti, F., Bovet, D., et Tréfouël, Mme. — Activité antistreptococcique des dérivés sulfurés organiques. Comp. Rend. Acad. des Sc. 204:1763, 1937.
2. Buttle, G., Smith, Y. et Foster, G. - Traitement of streptococcal infections in mice with 4:4'diamino-diphényl-sulphone. Lancet, 1:133, 1937.

3. Rist, N. — Action du p.aminophenylsulfamide et de la p.diaminodiphenyl-sulfone sur les cultures des bacilles tuberculeux des mammifères et des oiseaux. C. R. Soc. Biol. 130:972, 1939.
4. Rist, N., Bloch, F., Hamon, V. — Action inhibitrice des sulfamides et d'une sulfone sur la multiplication "in vitro" et "in vivo" du bacille tuberculeux aviaire. — Ann. Inst. Pasteur, 64:203, 1940.
5. Rist, N. — Le traitement local des lésions tuberculeuses par les sulfones — Journal Suisse de Médecine, 10:224, 1948.
6. Floch, H., Destombes, P. — Traitement de la lèpre par la sulfone-mère, diamino-diphenyl-sulfone. — Int. J. Leprosy, 17:367, 1949.
7. Boyer, F., Rist, N., Saviard, M. — Recherches sur le mode d'activité des sulfones combinées. I. Activité bactériostatique "in vitro". Ann. Inst. Pasteur. 77:680, 1949.
8. Boyer, F., Troestles, N., Rist, N., Tabone. — Recherches sur le mode d'activité des sulfones. II. Etude analytique. Ann. Inst. Pasteur, 78:140, 1950.
9. Floch, H., Destombes, P. — Supériorité pratique de la diamino-diphenyl-sulfone (L.358 F.) sur les sulfones disubstitués dans le traitement de la lèpre. — Ann. Inst. Pasteur 78, n.° 5, 1950.
10. Feldmann, W. H., Hinshaw, H. C., Moses, H. E. — Effect of Promin on experimental tuberculosis; preliminary report. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 15:695, 1940.
11. Floch, H., Destombes, P.—Traitement de la lèpre par la diamino-diphenyl-sulfone (L.358 F.). Publication n° 190 de l'Institut Pasteur de la Guyane, Avril de 1949.
12. Floch, H., Destombes, P. — Emploi de la sulfone-mère et du 1500 F. par voies buccale et injectable (Sulfone-retard) dans le traitement de la lèpre en Guyane française. Publication n.º 206 de l'Inst. Pasteur de la Guyane, Mars 1950.
13. Smith, M. I., Jackson, E. L., Junge, J. M., Bhattacharyas, B. H. — The pharmacologic and chemotherapeutic action of some new sulfones and streptomycin in experimental tuberculosis. Am. Rev. Tuberc. 60:62, 1949.
14. Floch, H., Destombes, P. — Intérêt de la succinyl sulfone (1500 F.) et des sulfones monosubstitués en général dans le traitement de la lèpre d'après les résultats obtenus en Guyane Française. Publication n.º 21 de l'Inst. Pasteur de la Guyane, Juin, 1950.