

## ÉTAT ACTUEL DE L'EXPERIMENTATION DE NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES DE LA LÈPRE

(Thiosémicarbazone — Suspensions huileuses de D.D.S.)

J. Schneider (\*)

Lorsque Faget le premier, utilisa les sulfones dans le traitement de la lèpre, l'évolution de la thérapeutique anti-lépreuse a marqué un progrès considérable.

En France, nous avons employé, après lui, des *sulfamides* et des *sulfones*.

Dans une communication faite au Congrès de la Lèpre de la Havane en 1948, nous avons, avec P. Laviron, rapporté les excellents résultats thérapeutiques obtenus avec le Sulfathiazol et en particulier avec le dérivé cinnamylidénique de ce sulfamide.

En même temps que nous étudions l'activité de ce sulfamide, nous avons employés le Diasone et le Cimedone (Sulphetrone). Les résultats obtenus au cours de cette expérimentation ont déjà été publiés à la Société Française de Dermatologie avec A. Basset et P. Laviron.

Le progrès incontestable apporté par l'introduction des sulfones, consiste surtout dans le fait que les formes lepromateuses de la lèpre, bien souvent résistantes aux chaulmoogriques, paraissent pour la première fois réagir relativement vite au traitement. Néanmoins, un grand nombre de problèmes restent à résoudre.

Il est, à notre avis, deux problèmes surtout qui méritent de trouver une solution:

Le premier problème, idéal jusqu'à présent, est celui de la découverte du médicament qui aurait une action radicale vis-à-vis du bacille de Hansen: jusqu'à présent, les sulfones les plus actives n'ont jamais permis de faire disparaître les bacilles de façon certaine et si, dans nombre de cas, on décrit une modification morphologique de ceux-ci, rien ne permet de dire avec certitude que les malades porteurs de tels bacilles ne sont pas encore contagieux, d'autant que dans un nombre de cas non moins grand, l'aspect des bacilles et leur nombre ne sont guère modifiés.

Il est aussi un nombre de cas, certes rares, où la thérapeutique par les sulfones, comme celle par les chaulmoogriques, reste inopérante. C'est dire qu'il y a place pour d'autres médicaments et ceci explique pourquoi nous avons étudié l'activité d'un nouveau dérivé soufre qui s'est montré utilisable dans le traitement de la tuberculose et que, par analogie, nous avons tenu à étudier dans la lèpre: le *thioséncicarbazone* (T.B.1).

---

(\*) Ancien interne des Hôpitaux de Paris; Chef de clinique à la Faculté de Médecine; Médecin assistant des Hôpitaux de Paris.



Devant les premiers succès obtenus dans le traitement de la tuberculose, nous avons pensé à étudier l'action de ce nouveau dérivé de synthèse dans le traitement de la lèpre.

Notre expérimentation a commencé le 15 Septembre 1949 à Paris, au Pavillon de Malte de l'hôpital St-Louis, dans le Service du Dr. Tzanck. En collaboration avec notre ami le Dr. Basset, nous avons tout d'abord traité un malade atteint de lèpre lepromateuse évoluant depuis 1927 et qui avait été rebelle à toutes les thérapeutiques employées: tous les dérivés chaulmoogriques avaient été utilisés sans succès, puis les sulfones (Diasone. Cimédone) et même la Streptomycine.

C'est en raison de ces échecs que nous avons pu commencer un traitement par le T.B.1, que nous avons administré d'abord à la dose quotidienne de Og.100 pour atteindre ultérieurement la dose de Og.150.

Les résultats obtenus ont été particulièrement remarquables car, dès le premier mois du traitement, le malade, pour la première fois, a accusé de lui-même une amélioration considérable tant au point de vue de l'état général que des symptômes fonctionnels.

Le médicament ayant été bien toléré, nous avons poursuivi le traitement en administrant une dose quotidienne de Og.150 et, dès le deuxième mois; nous avons noté une modification très rapide des symptômes cliniques de la maladie: tout d'abord, nous avons observé une petite réaction locale qui s'est greffée sur une poussée réactionnelle lépreuse qui évoluait déjà avant le début du traitement, puis, très vite, les éléments lepromateux ont commencé à s'affaiblir et tous les éléments, extrêmement nombreux, tant sur le visage que sur le corps, ont disparu en moins de 4 mois en laissant des taches pigmentées.

Le traitement a été poursuivi sans arrêt et sans jours de repos pendant 10 mois.

À la fin du mois de Juillet 1950, une légère anémie (3.100.000 globules rouges), sans leucopénie, nous a incités à suspendre le traitement pendant quelques semaines; nous rayons ensuite repris le 3 Septembre 1950.

Cette première observation nous ayant donné très rapidement des résultats presque inespérés, nous avons étendu l'expérimentation et traité, en collaboration avec P. Laviron et L. Lauret, 13 malades à l'Institut Marchoux de Bamako, en A.O.F.

8 de ces malades ont été mis en traitement dès le mois de Novembre 1949 et sont donc traités depuis 9 mois. 5 autres ne sont en traitement que depuis 3 mois.

#### *Posologie*

Dans tous les cas, nous avons utilisé la posologie suivante:

- 1<sup>ère</sup>. semaine, Og.100 par jour.
- 2<sup>ème</sup>. semaine, Og.150 par jour.
- 3<sup>ème</sup>. semaine, Og.200 par jour.

Le médicament a été administré 6 jours sur 7. Jusqu'à présent, nous n'avons pas envisagé de périodes de repos, cependant, nous pensons mainte-

nant instituer, pour la poursuite du traitement, une période de repos thérapeutique de trois semaines tous les 3 à 4 mois, comme nous le faisons pour les sulfones.

### Résultats d'ensemble

Après 11 mois de traitement pour 1 malade — 9 mois pour 8 malades — et 3 mois pour 5 autres, nous pouvons ainsi resumer les résultats:

*Cliniquement* — On observe:

- a) la régression de toutes les lésions cutanées: leprômes, nappes, infiltrations, macules, etc.;
- b) une amélioration considérable des lésions muqueuses: libération de la respiration nasale, arrêt des épistaxis;
- c) enfin, une action certaine sur les troubles trophiques: cicatrisation des maux perforants. Cette action s'accompagne très souvent d'une récupération de la sensibilité superficielle.

Les documents photographiques que nous apportons ici confirment les résultats cliniques.

*Bactériologiquement* — Ici, comme avec les sulfones, les résultats sont beaucoup moins démonstratifs: en effet, au cours d'examen répétés du mucus nasal, si parfois on retrouve une diminution du nombre des bacilles de Hansen, bien souvent il n'y a aucune modification notable et, par contre, comme pour les sulfones, on observe une modification de la morphologie des bacilles qui revêtent un aspect granuleux, voire fragmentaire.

### Tolérance

Avec la posologie que nous avons employée, nous n'avons jamais observé d'incidents ayant entraîné l'arrêt du traitement; nous devons signaler cependant, dans quelques cas, une céphalée habituellement transitoire, dans deux cas, du prurit, et, dans un cas, des vomissements. Ces incidents ont toujours cédé, soit spontanément, soit après administration du bicarbonate de soude.

Au point de vue hématologique, si, après 10 mois de traitement, nous avons, dans un cas, observé une légère anémie, pour les 13 autres malades nous n'avons jamais constaté rien de tel jusqu'à présent.

Nous remarquerons enfin que dans les 14 cas envisagés nous n'avons jamais observé de modifications du nombre des globules rouges ni de la formule leucocytaire.

Par contre, dans quelques cas, nous avons constaté des albuminuries, habituellement transitoires mais qui ont persisté un certain temps chez 4 malades, sans s'accompagner d'autres symptômes d'insuffisance rénale.

Enfin, si quelques malades ont présenté des réactions lépreuses au cours du traitement, celles-ci ont toujours été extrêmement peu sévères et n'ont jamais commandé l'arrêt de la thérapeutique.

## CONCLUSION

Nous avons observe des résultats cliniques presque aussi favorables avec le thiosemicarbazone qu'avec les sulfones.

Sans vouloir tirer de conclusion definitive sur un trop petit nombre de cas observes pendant une periode de quelques mois seulement, sur des sujets tous de race noire, nous tenons à souligner le fait que le T.B.1 doit prendre une place parmi les medications de la lèpre: en effet, il paraît avoir une action nette dans le traitement des lésions muqueuses et nerveuses de la maladie et agir presque aussi bien que les sulfones sur les manifestations cutanees.

De plus, il s'est montré actif dans un cas où toutes les therapeutiques anterieures, y compris les sulfones, avaient echoue et ce fait, il lui seul, justifierait l'introduction de cette nouvelle therapeutique qui, à notre avis, doit prendre une place à côté des autres medications de la lèpre.

Nous rappellerons enfin que le T.B.1 est administré à des doses faibles ne dépassant pas 200 mg. par jour et que, par consequent, la consommation mensuelle de medicament ne depasse pas 6 grammes.

II — ESSAIS DE TRAITEMENT DE LA LÈPRE PAR DES INJECTIONS ESPACÉES  
DE SUSPENSIONS DE DIAMINODIPHENYLSULFONE DANS LE  
CHAULMOGRATE D'ÉTHYLE

A. — *Études de laboratoire et posologie*

L'introduction des sulfones dans la therapeutique de la lèpre a marqué une date dans le traitement de cette maladie.

Jusqu'à présent, on a utilise surtout les sulfones, soit par injections (Promine), soit par voie bucale (Diasone, Sulphetrone, Cimedone, Disulone, etc.) dans des leproseries ou dans des hôpitaux où il était facile de faire prendre tous les jours aux malades la dose quotidienne jugée utile.

Mais le nombre des lèpreux dans le monde est tres eleve et les possibilites d'hospitalisation tres restreintes, aussi les traitements qui necessitent une administration quotidienne du medicament ne peuvent-ils être reserves qu'à une tres faible minorite; par ailleurs, il est difficile de pouvoir confier à tous les lèpreux une provision de medicaments destinée à être fractionnée régulièrement.

Ces raisons ont conduit certains leprologues à utiliser des suspensions de sulfones permettant d'espacer les injections. C'est ainsi que plusieurs auteurs ont employe des suspensions huileuses de sulfones: parmi eux, nous citerons Cochrane qui, dans un important travail consacré au traitement de la lèpre par les sulfones, rapporte des essais de traitement avec des injections de suspensions de diaminodiphénylsulfone (D.D.S.) ou de Sulphetrone et Floch et Destombes qui ont utilise des suspensions huileuses de D.D.S. et de 1.500 F.

De nombreux auteurs ont, par ailleurs, essaye de preciser par des dosages dans le sang et dans les urines, la concentration minima active de sulfones dans le sang et leur

Ces recherches ont surtout été faites par Brownlee pour le Sulphetrone, Rist pour la D.D.S., Lowe et Smith, Molesworth, Smith pour la D.D.S., le Diasone et le Sulfetrone.

Nous nous sommes proposes, deuis la fin de l'année 1949, de mettre au point des suspensions de sulfones qui seraient utilisables pour le traitement de masse des lèpreux.

Le but de notre recherche etait de pouvoir utiliser une suspension s'eliminant lentement et permettant de maintenir une concentration suffisante de sulfones dans le sang circulant pendant une periode minimum d'une semaine. Nous avons, pour ce faire, etudie au Pavillon de Malte de l'hôpital St-Louis, en collaboration avec Mlle. Rayroux, les concentrations sanguines obtenues avec diverses sulf ones.

Dans un premier temps, nous avons effectue des dosages de sulfones dans le sang de plusieurs malades traites deuis plusieurs mois, soit par le Cimedone (Sulphetrone), soit par la D.D.S.

Ces dosages ont été effectues chez des malades tous ameliores par la therapeutique au cours de traitements où ils recevaient des doses quotidiennes, soit de D.D.S. allant de Og.06 à Og.20, soit de Cimedone de 2 à 3 g. Le dosage des sulf ones dans le sang a été fait selon la technique de Brown-lee et nous avons complété cette etude par celle de l'elimination urinaire, selon la technique de Marshall et Bratton.

Les résultats de ces recherches preliminaires nous ont montre qu'une sulfonemie moyenne de 2 mg. par litre exprimee en D.D.S. etait suffisante pour obtenir une action therapeutique satisfaisante.

Dans un deuxieme temps, nous avons essaye de maintenir pendant plusieurs jours une sulfonemie de meme importance, en utilisant des injections espacées de sulfones en suspension huileuse. Dans ce but, nous avons employe des suspensions à 25% de D.D.S. ou de Cimedone, soit dans l'huile d'arachide, soit dans le chaulmoograte d'ethyle.

Des le debut de notre expérimentation, nous avons constate que, quelle que soit l'huile employée, l'elimination des deux produits etait très differente: le Cimedone s'eliminau toujours tres rapidement et complètement, alors que la D.D.S. s'eliminau lentement et incomplètement.

Etant donne l'objectif que nous nous etions propose: espacement des injections, nous avons reténu, pour nos essais ultérieurs, les suspensions de D.D.S.

Dans une note présentée, avec Mlle. Rayroux, le 10 Mai 1950 à la Société de Pathologic Exotique a Paris, nous avons rapporte le detail des résultats obtenus. Nous ne ferons ici que donner les conclusions de cette note qui sont les suivantes:

- 1 — La D.D.S. en suspension huileuse s'elimine progressivement et permet de maintenir une sulfonemie constante pendant plus d'une semaine lorsqu'elle est injectee à doses suffisantes.
- 2 — Nous avons obtenu une action retard tres legerement superieure par rapport aux suspensions dans l'huile d'arachide, lorsque les suspensions etaient dans le chaulmoograte d'ethyle.

Cette légère difference, associee au fait que nous avons pu associer dans une meme injection la D.D.S. et un chaulmoogtique dont l'action therapeutique ne peut être négligeable nous a fait

donner la preference aux suspensions de D.D.S. dans le chaulmoograte d'éthyle.

- 3 — Les résultats des essais et de ces dosages nous ont permis de fixer la posologie suivante: injection bi-mensuelle d'une suspension de lg.25 de D.D.S. dans 5 cc. de chaulmoograte d'éthyle et c'est ainsi que nous avons commence des essais therapeutiques sur une assez grande echelle, en collaboration avec P. Lavirus et L. Lau- ret à l'Institut Marchoux de Bamako.

#### *B. — Premiers résultats cliniques*

Cette expérimentation a commence en Fevrier 1950 et il nous est impossible a l'heure actuelle de donner plus que des résultats preliminaires.

Deuis le debut de nos essais, 35 malades ont été mis au traitement: 25 ont été traites pendant plus de 3 mois, et certains pendant plus de 6 mois à la date du 20 Août 1950 — 10 autres malades ont moins de 3 mois de traitement.

*Doses* — Les malades ont rev deux fois par mois, par voie intramusculaire, une injection d'une suspension de lg.25 de D.D.S. dans 5 cc. de chaulmoograte d'éthyle.

*Tolerance* — Les injections ont été parfaitement tolerees au point de vue local et ne Font pas douloureuses.

Aucune modification hematologique n'a encore été observee et c'est la raison pour laquelle nous n'avons pas encore institue de periodes de repos.

*Résultats* — La plupart des malades traites n'avaient encore rep aucun traitement, certains, cependant, avaient été precedemment traites, sans succès.

Nous nous sommes adresses it des malades présentant des formes typiques, soit lepromateuses, soit tuberculoides, chez lesquels les lésions pouvaient être facilement observees et Faction therapeutique jugee.

Dans l'ensemble, les premiers signes d'amelioration, pour tous les malades, ont été observees à partir du deuxieme mois.

Les 25 premiers malades traites deuis plus de 3 mois se répartissent ainsi: lépromateux — 18; tuberculoides — 7.

1 — *Lépromateux* — Une première constatation a été celle de l'action tres rapide et constante du traitement sur la rhinite lépreuse, s'accompagnant d'un arrêt des epistaxis lorsque celles-ci existaient avant le traitement.

L'action sur les léprômes, en nappes ou circonscrits, est extremement nette; l'infiltration lepromateuse disparaît, les léprômes s'afaissent, diminuent et certains ont déjà disparu.

Les troubles trophiques des extremités ont toujours été ameliores, mais aucun de nos malades ne présentant de maux perforants, nous n'avons pas pu constater Faction de la therapeutique sur ceux-ci.

Sur les 18 lepromateux en traitement, il en est 4 pour lesquels une grande amelioration a déjà été notée; ceux-ci sont traites deuis plus de 4 mois (8 injections). Par 1 des malades, une reaction lépreuse a été observee au troisieme mois du traitement.

*Résultats bactériologiques* - Sur les 18 malades lepromateux, nous n'avons noté que peu de modifications du nombre des bacilles de Hansen dans le mucus nasal: Dans 9 cas, une diminution de leur nombre — dans 3 cas, aucun changement — dans 1 seul cas une négativation.

Comme nous l'avons déjà constate avec les autres sulfones, nous avons constate ici encore des modifications morphologiques des bacilles qui, tres souvent, se présentaient fragmentes ou en amas de granulation.

2 — *Tuberculoides* — Sur les 7 malades atteints de lèpre tuberculoïde actuellement en traitement, 5 le sont deuis plus de 5 mois — 1 deuis 3 mois — le dernier deuis 2 mois.

Dans 6 cas, nous avons constate rapidement une regression des signes d'activité des taches, un affaissement de leur bordure érythemateuse, et meme, la disparition de certaines lésions. Dans un cas cependant, nous n'avons pas note de modifications nettes.

#### CONCLUSION

En employant des injections espacees de suspensions de D.D.S. (2g.50 par mois en 2 injections de 1g.25 en suspension dans 5 cc. de chaulmoograte d'éthyle), nous avons acquis la certitude de pouvoir maintenir une sulfonemie considerée comme suffisant sur le plan theorique, et constate déjà des ameliorations cliniques incontestables.

Les injections ne sont pas douloureuses et parfaitement tolérées.

Le temps de recul d'observation n'est certes pas suffisant pour nous permettre de formuler des conclusions definitives, mais les résultats preliminaires obtenus nous paraissent très comparables à ceux que l'on obtient pendant une meme periode de temps, en administrant par voie buccale. tons les jours, Og.200 de D.D.S. ou 3g. de Cimédone.

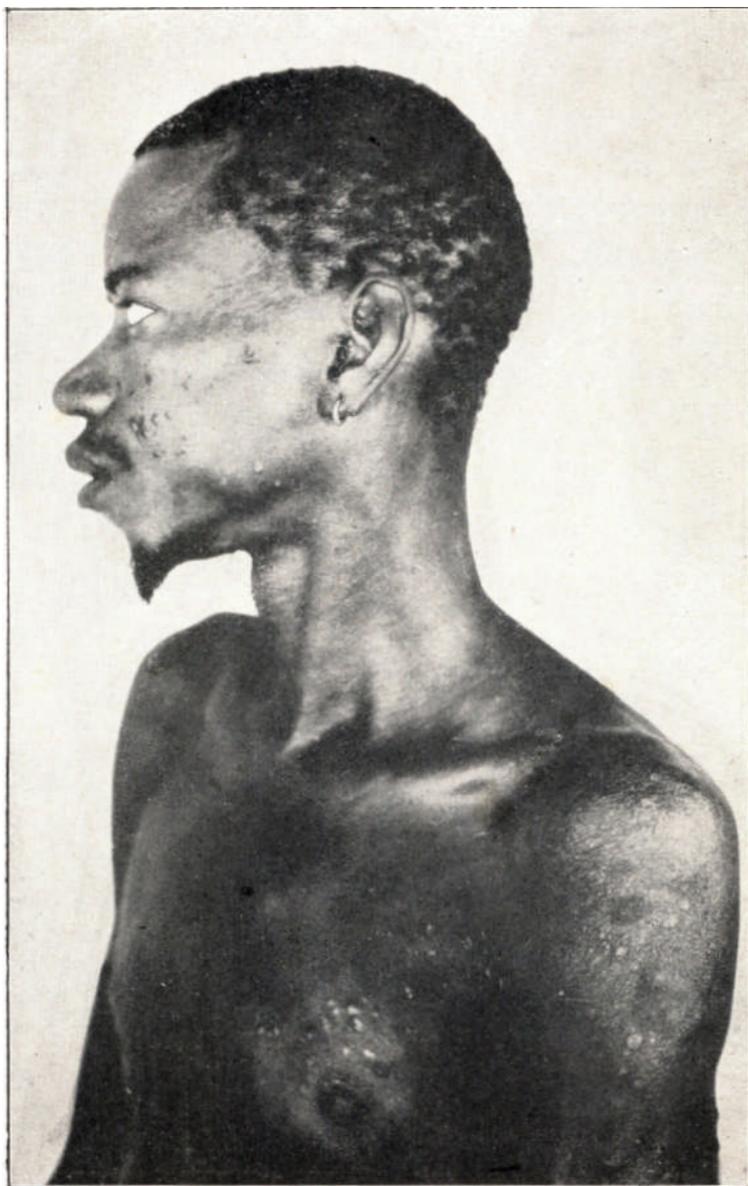
Si ce mode d'utilisation des sulfones ne présente pas une superiorité quant au resultat therapeutique, il présentera l'avantage incontestable, si nos résultats preliminaires se confirment, de permettre de traiter des malades avec une seule injection bi-mensuelle.

Cette considération nous parait de premiere importance lorsque l'on envisage le problème du traitement de masse de la lèpre et nous encourage poursuivre une expérimentation dont les premiers résultats nous ont paru devoir être "apportés des à présent afin de permettre à d'autres leprologues d'étudier ce mode de traitement et d'indiquer les avantages ou les inconvenients qu'ils lui reconnaîtront, et les perfectionnements qu'ils pourront proposer.

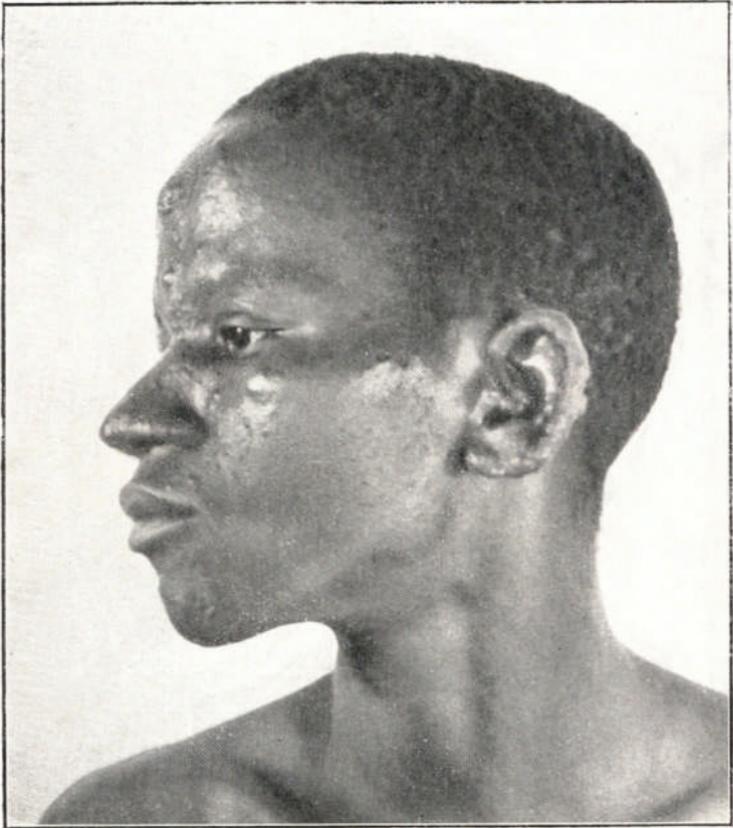
En resume: Nous avons rapporte au cours de cette travail quelques indications préliminaires sur les résultats que nous venons d'obtenir récemment en etudiant dans la therapeutique de la lèpre:

- 1 — L'action du thiosemicarbazone, qui parait devoir prendre une place côte des autres medications antilèpreuses.
- 2 — L'emploi d'injections espacees de suspensions de D.D.S. dans le chaulmoograte d'éthyle, qui doivent permettre d'envisager la possibilité du traitement de masse de la lèpre.

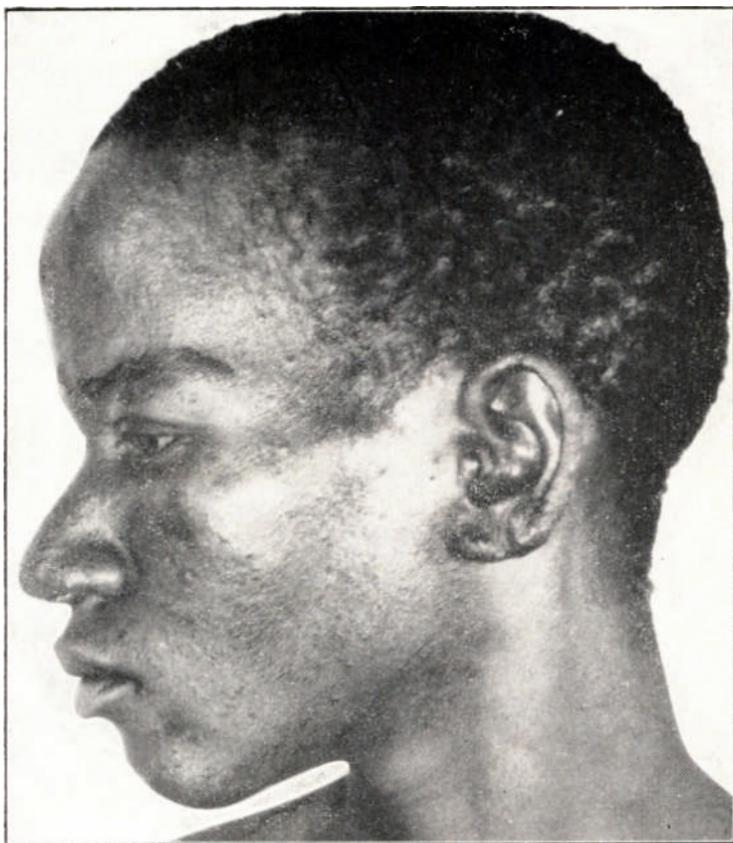
T. B<sub>1</sub> — Mai 1950



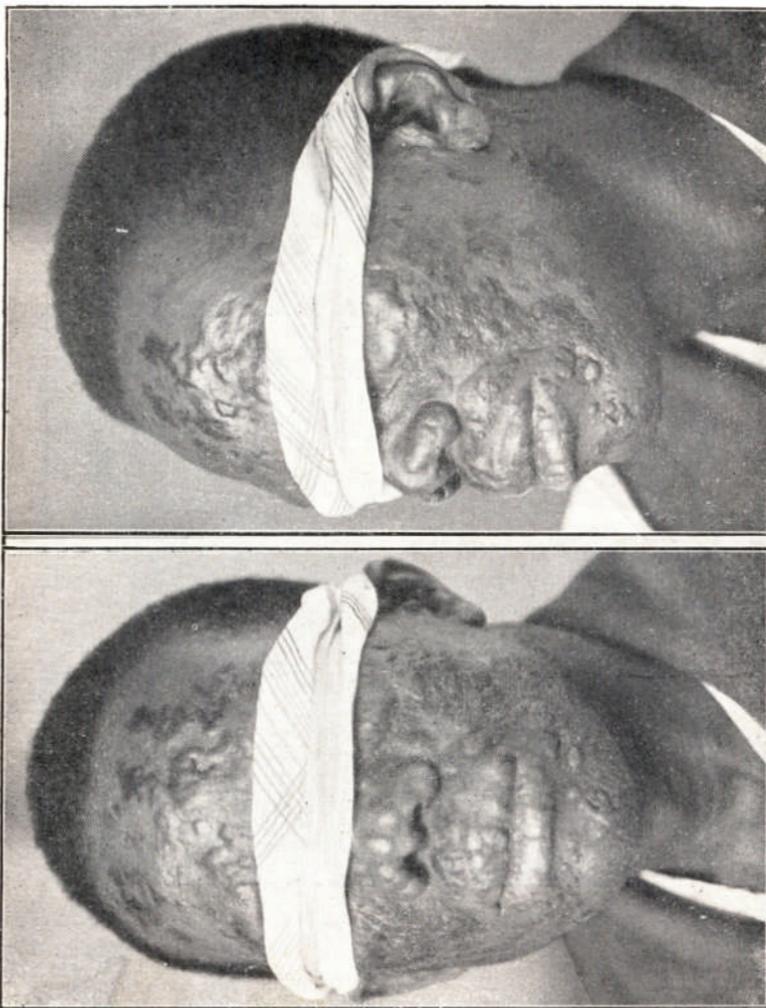
T. B<sub>1</sub> — Août 1950



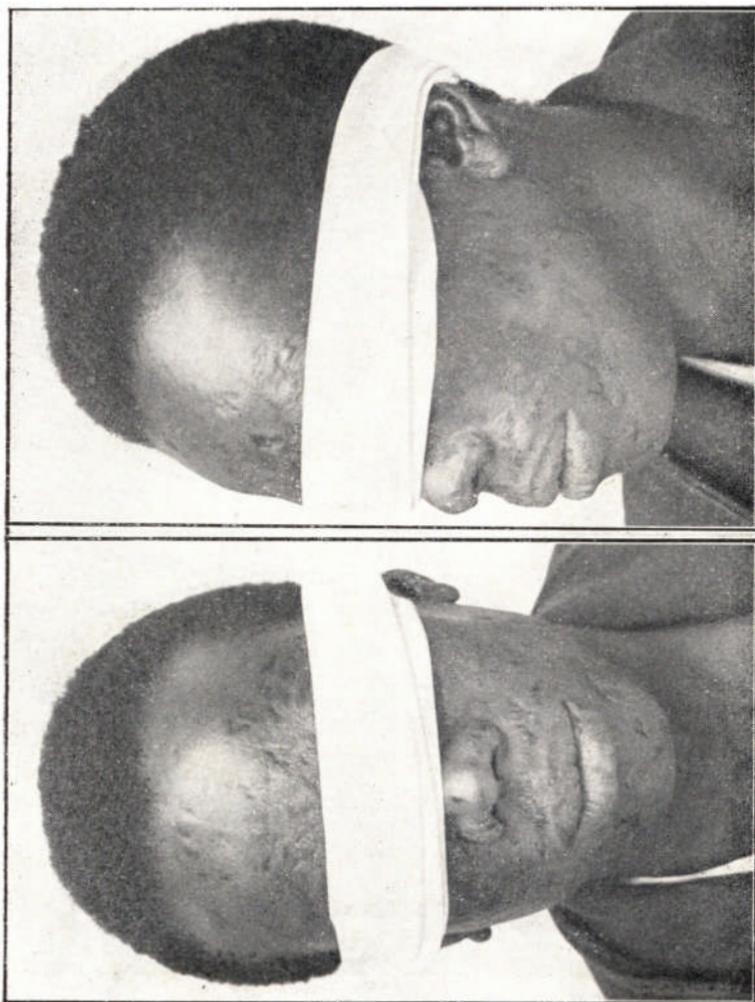
T. B<sub>1</sub> — Novembre 1949



T.B<sub>1</sub>— Août 1950



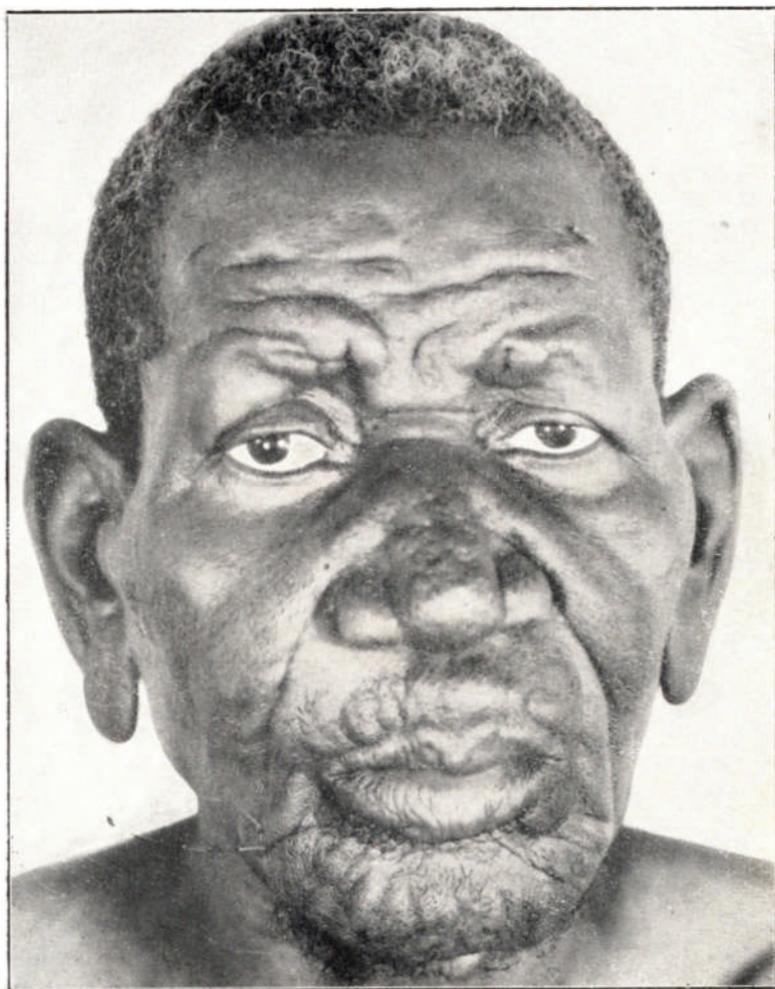
T. B. — Septembre 1949



T. B<sub>1</sub> — Septembre 1950



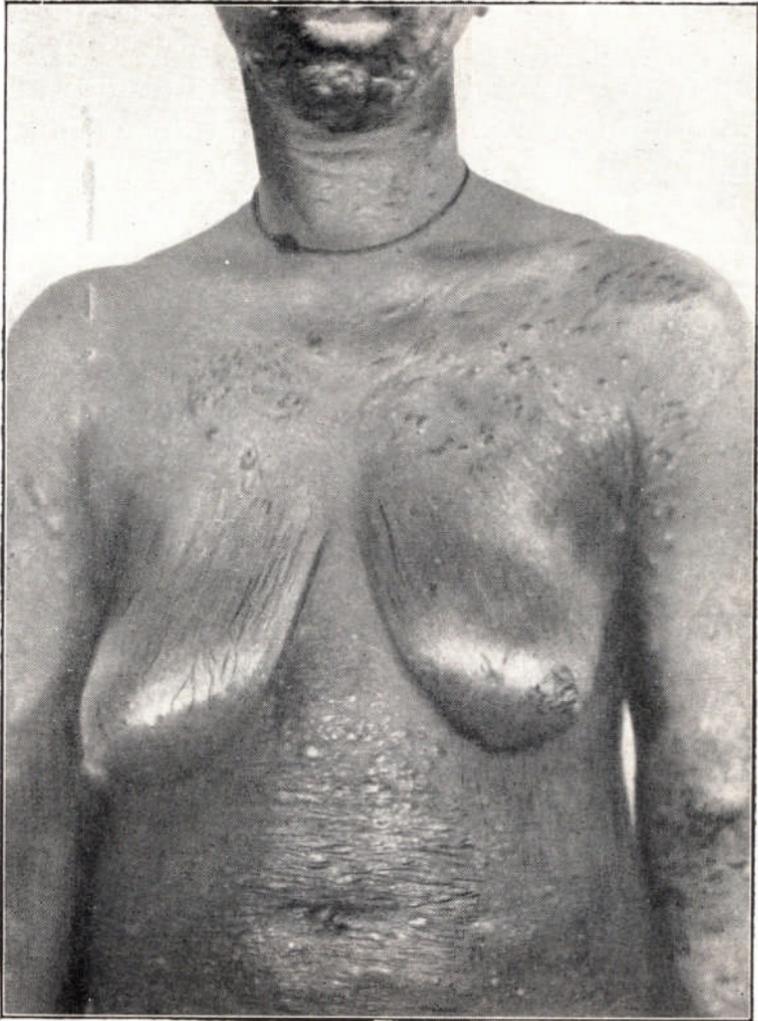
D. D. S. — Fevrier 1950



D. D. S. — Août 1950



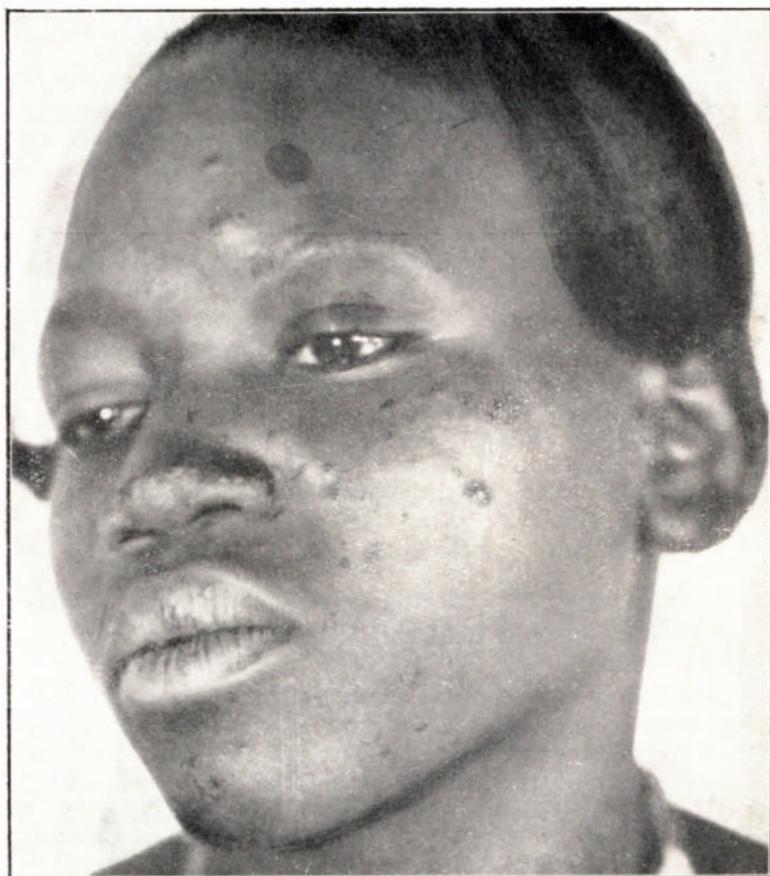
D. D. S. — Fevrier 1950



D. D. S. — Août 1950



D. D. S. — Fevrier 1950



D. D. S. — Août 1950