INTERNATIONAL JOURNAL OF LEPROSY

VOLUME 17, NUMBER 4

OCTOBER-DECEMBER, 1949

TRAITEMENT DE LA LÈPRE PAR LA "SULFONE-MÈRE" (DIAMINO-DIPHENYL-SULFONE)

H. FLOCH ET P. DESTOMBES

Institut Pasteur de la Guyane française Cayenne, Guyane française

GÉNÉRALITIÉS

Depuis bientôt trois ans deux dérivés sulfonés, la promin et le diasone, sont employés en Guyane française et nous donnent de très bons résultats, notamment dans la thérapeutique jusqu'ici fort décevante des formes lépromateuses de la lèpre (8); ces résultats ont d'ailleurs été obtenus par tous ceux qui ont utilisé cette médication. Notre conclusion générale, plus que jamais, est que les sulfones sont bien plus active dans la lèpre que l'huile de chaulmoogra qui l'était, au maximum, fort peu.

Cependant Faget lui-même disait bien que promin, diasone et promizole n'étaient pas des "spécifiques" de la lèpre, pour lui une voie nouvelle, pleine de promesses était ouverte. C'est bien ainsi que nous avons nous-mêmes toujours considéré la question et récemment nous écrivions à ce sujet: "les recherches dans cette voie sont à poursuivre, des produits plus actifs, moins coûteux, moins toxiques, et d'application aisée doivent être découverts" (7). Les sulfones, en effet, agissent lentement, leur mode d'administration n'est pas commode au moins dans le cas particulier de la promin (injection intra-veineuse quotidienne pendant des années) et leur prix de rivient est très élevé.

Il était particulièrement intéressant d'étudier l'activité possible de la diamino-diphényl-sulfone dans la lèpre. Il est vraisemblable en effet que les grosses molécule de la promin, diasone, du sulphetrone et même du promizole (quoique celui-ci, isomère du sulfathiazol, ne puisse libérer de sulfone-mère par simple

scission) ne sont actives que grâce à leur noyau commun, la diamino-diphényl-sulfone:

$$H_2N \longrightarrow SO^2 \longrightarrow NH_2$$

Cette sulfone-mère à été synthétisée par E. Fromm et J. Witmann en 1908. C'est d'une part Fourneau, Tréfouël, Nitti, Bovet et Mme Tréfouël (10), et d'autre part Buttle et ses collaborateurs (1) qui ont montré que ce corps était très actif vis à vis des streptocoques et des pneumocoques. Rist ensuite (11) montra que la sulfone-mère 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 (14). De leur côté, Feldman, Hinshaw et Moses (6) publiaient en 1940 leur rapport préliminaire sur l'action de la promin dans la tuberculose expérimentale. Depuis lors, Rist a recommandé (en signalant les bons résultats que l'on peut en obtenir) l'emploi de la sulfone-mère en traitement local dans les ulcères tuberculeux de la peau ou des muqueuses, les fistules, les abcès, les pleurésies purulentes, les méningites tuberculeuses (13); pour lui les sulfones disubstituées ne sont actives que par la sulfone-mère libérée de leur molécule (12).

Les sulfones disubstituées sont bien moins actives in vitro que la sulfone-mère et, in vivo, il paraît aussi que l'activité de ces différents composés varie parallèlement à leur toxicité, c'est à-dire vraisemblablement à la quantité de diamino-diphényl-sulfone libérée. Il est remarquable, par exemple, que la promin est bien moins toxique par la voie veineuse que par la voie buccale qui libère beaucoup plus de sulfone-mère. Or, la promin est, aussi, bien plus active expérimentalement per os qu'en injection (6).

D'autre part s'il peut paraître sans grande importance d'imposer à un organisme pendant quelques jours seulement l'élimination quotidienne de 6 grammes (cas du sulphetrone par exemple) d'un corps chimique étranger, il n'en est peutêtre pas de même lorsqu'il s'agit de malades devant être traités chaque jour pendant des années comme le sont les lépreux.

Les grandes quantités de sulfones disubstitutées prescrites dans la lèpre ont un autre inconvénient majeur, puisqu'il a pu être considéré comme le principal obstacle à l'extension de la thérapeutique sulfonée dans beaucoup de pays à forte endémicité lépreuse, pays en général économiquement pauvres. Cet inconvénient est le prix de revient très élevé du traitement sulfoné. Il est évident qu'à ce point de vue la sulfone-mère présente un grand intérêt puisque nous le verrons, nous considérons actuellement que pour une année de 300 jours de traitement effectif (interruptions déduites) 60 grammes de diamino-diphényl-sulfone (200 mmgrs par jour) agissent comme 300 grammes de diasone (1 gr par jour), 1 kg 500 de promin (5 grs par jour), et 1 kg 800 de promizole et de sulphetrone (6 grs par jour).

De plus, l'administration de sulfone-mère (per os) permet d'obtenir une concentration sanguine plus constante en produit actif que ne le permet toute autre sulfone déjà employée en thérapeutique anti-lépreuse. En effet la libération de la diamino-diphényl-sulfone dans l'organisme à partir de ces sulfones composées est soumise à bien des facteurs individuels ou passagers la rendant irrégulière.

Lorsqu'on dose la sulfone-mère (dans le sérum ou dans les urines) chez des malades absorbant ce produit lui-même on sait a quoi correspondent les chiffres obtenus. Il n'en est pas de même en général lorsque le malade est traité à l'aide de sulfones disubstituées. Quelle est la part qui revient à la diamino-diphényl-sulfone active et celle qui revient à la sulfone composée dans ces cas? Il convient d'ailleurs de remarquer que la promin est relativement instable en solution aqueuse, libérant alors la sulfone-mère, 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.

Nous avons utilisé la sulfone-mêre par la voie buccale (en comprimés) et par la voie intra-musculaire. Les comprimés sont dosés à dix et vingt milligrammes de diamino-diphényl-sulfone. La solution injectable est présentée en suspension en eau physiologique et subtosan à deux concentrations: au vingtième et au dixième.

POSOLOGIE

Nous avons, au début, été prudents dans la progression des doses quotidiennes, commençant chez l'adulte par 40 milligrammes (voie buccale) chaque jour en quatre prises et n'augmentant que de 20 milligrammes par semaine. Mais nous nous sommes vite rendu compte que, d'une part, la progression pouvait être bien plus rapide, et que, d'autre part, la dose journalière pouvait être absorbée en trois prises à chacun des trois repas,

la plus importante le soir. De même pour la sulfone-mère injectable, nous avons pu, devant la bonne tolérance du médicament, activer la progression des doses.

En règle générale nos malades ont été traités six jours de la semaine sur sept, et ont eu une semaine de repos thérapeutique après deux mois de traitement. Ces interruptions hebdomadaires et bi-mensuelles semblent sans grand risque au point de vue développement d'une chimio-résistance chez les bacilles de Hansen soumis à l'action sulfonée. En effet l'élimination urinaire de la sulfone-mère (étudiée avec le concours du Pharmacien Commandant Deniel) chez plusieurs malades recevant quotidiennement par la voie buccale 200 milligrammes de diamino-diphényl-sulfone est en moyenne de 161 mmg par jour (80%). Après interruption on note une élimination de 100 mmg le premier jour, cette élimination se poursuivant en décroissant jusqu'au 7ème jour ou on retrouve encore dans les urines des traces de sulfone-mère.

En règle générale, nous atteignons la dose active de 200 mmgs par jour à la cinquième semaine de traitement, la dose initiale étant de 60 mmgs et la progression hebdomadaire de 40 Chez l'enfant la dose active est habituelement de 4 mmgs par kilo de poids. Ce schéma n'a rien d'absolu et nous continuous d'ailleurs à le modifier surtout dans le sens d'une augmentation de la dose maxima que nous n'avons pas atteinte. C'est ainsi que plusieurs de nos malades supportent remarquablement per os la dose quotidienne de 260 mmgs. Au point de vue sulfone injectable nous n'avons pas non plus atteint la dose maxima tolérée; certains malades prennent 250 mmgs quotidiens et nous administrons maintenant à la plupart d'entre eux 400 mmgs tous les deux jours. L'élimination urinaire indique que l'absorption de la sulfone-mère injectée dans le muscle est suffisament lente pour permettre cette dernière posologie, qui est evidemment fort pratique et représente un grand progrès dans la thérapeutique sulfonée; nous avons même quelques malades qui reçoivent deux injections par semaine, de 600 mmgs de sulfone-mère chacune.

Nous tenons aussi à souligner que les repos hebdomadaires et bi-mensuels ne sont pas obligatoires. Nous avons des malades qui ont été traités durant quatre mois, sans un jour d'arrêt et sans plus de manifestations toxiques que ceux chez qui l'administration de la sulfone-mère était interrompue.

Les doses totales atteintes chez nos malades ambulatoires,

traités depuis 6 à 7 mois, oscillent de 20 à 30 grammes mais nos malades couchés ont reçu en quatre mois 22 grammes.

EXAMENS DE CONTROLE ET DE SURVEILLANCE

Comme nous l'avons fait pour la promin et le diasone, des examens réguliers ont été pratiqués sur nos malades pour suivre l'état de leur sang (numération globulaire, taux d'hémoglobine, formule leucocytaire) afin de traiter, le cas échéant, les anémies, puisque c'est la seule manifestation toxique du produit que nous ayons constaté comme avec les diverses sulfones. Les urines ont été régulièrement controlées pour dépister des lésions rénales possibles.

L'examen du mucus nasal des lépromateux permet de rechercher les éventuelles modifications du nombre et de la morphologie des bacilles. Des biopsies ont été pratiquées avant et au cours du traitement.

RÉSULTATS STATISTIQUES

Au total 101 malades ont été mis au traitement par la sulfonemère, 80 d'entre eux par la voie buccale et 21 par la voie intramusculaire depuis Novembre 1948. En général tous n'ont reçu préalablement qu'un traitement, fort irrégulier et sans succés, à base d'huile de chaulmoogra.

Comme nous l'avons déja fait avec la promin et le diasone, nous avons tenu à mettre en traitement à côté des malades lépromateux (au nombre de 52), des indifférenciés (23) et des tuberculoïdes (26). La durée des traitements était au 15 Juillet 1949: 7 mois, 8 malades; 6 mois, 18 malades; 5 mois, 23 malades; 4 mois, 31 malades; 3 mois, 7 malades; moins de 3 mois 14 malades.

Pour pouvoir comparer l'activité de la sulfone-mère à celle de la promin et du diasone, nous envisagerons en premier plan les résultats obtenus chez les malades lépromateux, que nous n'avons pas spécialement sélectionnés et dont les lésions étaient souvent très avancées, nous tenons à la signaler, parce que les résultats du traitement sulfoné sont plus rapidement favorables lorsqu'il s'agit de lépromateux récents. Le tableau suivant (No. 1) résume nos constatations sur ces malades. Nous n'y prenons pas en considération les malades dont la durée du traitement est inférieure à trois mois.

TABLE 1.—Résultats obtenus chez 46 malades lépromateux traités a la sulfone-mère de 3 à 7 mois.

Forme	Traités	Améliorés	Stationnaires	Aggravés
Comprimés	35	26 (74%)	8	1
Injectables	11	10 (91%)	0	1
Total	46	36 (78%)	8	2

Cliniquement nous constatons que pratiquement la sulfonemère agit de façon sensiblement égale quelle que soit la voie d'introduction; ainsi nous considérer comme indice de l'activité de la sulfone-mère le pourcentage général d'amélioration de 78. Ce pourcentage est, au moins, analogue à celui que nous avons enregistré à l'aide de la promin et du diasone après la même durée de traitement. Il ne le cède en rien à ceux obtenus par les auteurs appliquant le traitement sulfoné. Faget (3) écrivait que "les améliorations nettes, objectives, en règle générale, se manifestent rarement avant 6 mois de traitement"; il s'agit des résultats obtenus à l'aide de la promin, du diasone et du promizole. Cependant il faut ajouter que le même auteur avec Pogge (4, 5) obtint 25.6 pour cent d'améliorations sur 38 malades traités moins de 6 mois à la promin, et 68,7 pour cent d'améliorations chez d'autres malades après 3 à 6 mois de traitement au diasone. Par ailleurs, Davey (2) à obtenu 15 améliorations ou 88 pour cent, après 5 mois et demi à 10 mois de traitement (nettement plus prolongé que le nôtre par conséquent) sur 17 malades traités par le sulphetrone.

Il est donc évident que la sulfone-mère donne des résultats statistiques cliniques au moins comparables à ceux donnés jusqu'ici par la promin, le diasone, le promizole et le sulphetrone dans le traitement des formes lépromateuses de la lèpre.

Ajoutons que nous n'avons pas observé de différences notables dans l'action de la sulfone-mère en relation avec la race de nos malades, qui à ce point de vue se répartissent comme suit: Créoles, 83; Européens, 9; Arabes, 5; et Chinois, 4.

RÉSULTATS CLINIQUES

Comme avec les autres sulfones nous avons enregistré les résultats les plus favorables dans les formes lépromateuses. Les premiers signes d'amélioration ont porté sur les lésions muqueuses, rhinite en particulier; la gêne respiratoire diminue progressivement, les épistaxis s'espacent et disparaissent. Après deux à trois mois de traitement on asiste souvent à la désinfiltration des lépromes et des nappes lépromateuses; les lésions s'affaissent, la peau se ride, desquame quelquefois, et on note une pigmentation cutanée ardoisée caractéristique à leur niveau. Cette fonte des lésions lépromateuses est souvent spectaculaire. Les lépromes qui paraissent régresser le plus lentement sont ceux situés aux ailes du nez et des oreilles.

Les troubles trophiques des membres sont souvent améliorés; l'oedème des extrémités diminue ou disparaît; les ulcérations, y compris les ulcères plantaires, se cicatrisent fréquemment et rapidement. L'action sur les névrites, par contre, est irrégulière. Nous avons cependant quelques observations favorables, notamment celle d'un malade qui, alité depuis quelques années, s'est tellement amélioré après deux mois de traitement qu'il peut désormais sortir de chez lui.

L'état général des malades est fréquemment amélioré; reprise de l'appétit et du poids, regain des forces. Evidemment leur psychisme est excellent, les améliorations manifestes les frappent et les vieux lépromateux, lassés de l'huile de chaulmoogra et de toutes les tentatives thérapeutiques malheureuses antérieures reprennent espoir.

Il est intéressant de signaler que l'amélioration peut apparaître relativement rapidement après le début du traitement. C'est ainsi, à titre d'exemple, que chez nos 36 malades améliorés, les modifications favorables franches se sont manifestées: 3 fois au cours du 2ème mois, 15 fois au cours du 3ème mois, 17 fois au cours du 4ème mois, 1 fois au cours du 6ème mois de traitement.

Dans les formes tuberculoïdes et indifférenciées la sulfonemère agit dans les limites de temps que nous envisageons exactement comme les sulfones disubstituées. L'action est bien moins rapide et bien moins spectaculaire que dans les formes lépromateuses. Il est souvent difficile de faire la part, dans ces cas, de ce qui revient à l'évolution spontanée de l'affection. Nous sommes d'ailleurs persuadés que l'action médicamenteuse est encore efficace dans ces cas. Cette question est de première importance pour la prophylaxie de la lèpre en pays endémique aussi mérite-t-elle une étude spéciale.

Incidents au cours du traitement.—Au cours du traitement nous avons observé les incidents suivants:

(1) Une anémie isochrome avec asthénie, facilement curable par la médication ferrique (protoxalate de fer à 0,20 gr par jour). Ces anémies auxquelles nous étions habitués avec les

sulfones disubstituées n'ont jamais revêtu de caractère de gravité.

- (2) Des phénomènes digestifs banaux: pesanteur gastrique, rarement nausées, très rarement vomissements; les alcalins en viennent facilement à bout. Ils sont indiscutablement, aux doses employées, plus bénins que ceux que nous avons enregistrés avec le diasone à la dose de 1 gr par jour.
- (3) Une fois des phénomènes d'intolérance à type urticarien survenant une heure après l'injection de sulfone-mère. La désensibilisation par les anti-histaminiques n'ayant rien donné, le malade à été mis au traitement per os à doses prudemment croissantes et, jusqu'ici, le supporte sans incidents.
- (4) Chez nos lépromateux en traitement par les comprimés, huit fois ont apparu des phénomènes aigus de réaction léprotique (23% des malades traités). Ces incidents sont observés par tous les auteurs utilisant les sulfones. Lauro de Souza Lima les observe chez 40 pour cent de ses malades et Fernandez dans 60 pour cent. Nous les avons nous-même enregistrés à l'aide des dérives disubstitués (9). Ils sont, sans aucun doute, les témoins de l'activité du médicament, se produisent en général au cours des premiers mois de traitement, ne contreindiquent pas en général sa continuation, s'espacent et s'affaiblissent avec le temps.

Il faut distinguer d'ailleurs dans ce groupe les réactions léprotiques vraies et les pseudo-exacerbations de la lèpre ou la réaction rappelle cliniquement et histologiquement le type tuber-culoïde réactionnel et témoigne d'une modification favorable du terrain (15).

RÉSULTATS BACTÉRIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES

La sulfone-mère provoque dans les tissus lépromateux des modifications bactériologiques du même ordre que celle qui sont obtenues par la promin et le diasone (8). Ces modifications sont quantitatives et qualitatives.

Le nombre des bacilles diminue progressivement avec la durée du temps de traitement. Nous n'avons pas obtenu de négativation bactériologique; ce n'est qu'après quelques années que ce résultat doit vraisemblablement pouvoir être obtenu, en règle générale, comme avec les sulfones disubstituées. Les modifications qualitatives montrent que du stade bacillaire normal on passe aux bacilles granuleux puis aux granulations acido-alcoolorésistantes isolées. Ces résultats s'observent aussi bien sur les coupes de biopsies cutanées que dans le mucus nasal.

Cette action sur le bacille de Hansen facilement constatable dans les lésions lépromateuses est souvent impossible à mettre en évidence dans les formes paucibacillaires (indifférenciées ou tuberculoïdes). Elle n'en existe pas moins dans ces formes et ces malades bénéficient aussi, à longue échéance du traitement sulfoné.

L'histologie des lésions lépromateuses traitées par la sulfonemère se ramène au type de la "lésion lépromateuse en régression" de Rath de Souza et Alayon: vacuolisation intense donnant un aspect troué au niveau du granulome lépromateux. Dans ces cavités existent de rares bacilles, le plus souvent granuleux. Les résultats histo-pathologiques sont ceux obtenus à l'aide des sulfones disubstituées.

Nous avons aussi observé dans un cas de lésion lépromateuse en régression la formation de nombreuses cellules géantes, à noyaux épars ou même en couronne au contact des cavités vacuolaires et dont le cytoplasme acidophile était pourvu des enigmatiques "corps astéroides" de Villanova ("corps stellaires" de Rath de Souza).

CONCLUSIONS

Depuis le mois de Novembre 1948, nous avons employé la diamino-diphényl-sulfone (1358 F), la "sulfone-mère," dans le traitement de 101 lépreux avec des résultats extrêmement favorables, nullement inférieurs à ceux obtenus par les différents auteurs et par nous-mêmes à l'aide des sulfones complexes (promin, diasone, promizole, sulphetrone).

La sulfone-mère peut-être employée par la voie buccale et par la voie intramusculaire avec une efficacité sensiblement égale dans les deux cas, pour une même dose. Ce fait n'est pas constaté avec les sulfones complexes et vient à l'appui de l'appui de l'hypothèse que celles-ci n'agissent que par la diamino-diphényl-sulfone que leurs molécules libèrent.

La dose de 200 mmgrs par jour est active et non toxique chez les adultes par la voie buccale. Ce n'est pas là la dose maxima tolérée; plusieurs de nos malades supportent facilement 260 mmgrs par jour. Nous avons aussi employé cette même dose quotidienne de 200 mmgrs par jour en injections intramusculaires (suspension en eau physiologique et subtosan). L'insolubilité de la sulfone-mère permet une résorption lente, et l'élimination urinaire est analogue chez les malades recevant 200 mmgrs chaque jour et chez ceux recevant 400 mmgrs tous les deux jours. C'est la posologie (très pratique évidemment) que nous appliquons en règle générale actuellement. Nous injectons même à quelques malades 600 mmgrs deux fois par semaine. La dose quotidienne de 200 mmgrs par la voie intramusculaire n'est pas non plus la dose maxima; certains de nos malades reçoivent maintenant 250 mmgrs chaque jour.

Le fait que la sulfone-mère est directement active sur le bacille de Hansen et commande en même temps la toxicité des diverses sulfones, rend grande sa maniabilité en thérapeutique. Les réactions toxiques se réduisent pratiquement à l'anémie habituelle (vraiment bénigne, évitable par le protoxalate de fer et n'ayant jamais nécessité, chez nos malades, l'interruption du traitement), et à des troubles gastriques (voie buccale) nettement plus légers que ceux que nous avons enregistrés avec le diasone.

La sulfone-mère étant bien plus active que les sulfones complexes (dans une année thérapeutique 60 grs de diamino-diphényl-sulfone agissent comme 300 grs de diasone, 1 kg 500 de promin, 1 kg 800 de promizole et de sulphetrone), le prix de revient du traitement d'un lépreux est bien plus bas à l'aide de ce produit; et ainsi un obstacle sérieux à l'extension du traitement sulfoné disparaît.

De plus, 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 de produits même peu toxiques apparemment.

L'intérêt de l'activité et de l'emploi de la sulfone-mère résidue aussi en ce que, partant de cette molécule active, il sera aisé de comparer la valeur des nouveaux dérivés de la diamino-diphényl-sulfone qui seront obtenus par le bloquage de ses deux amines libres (ou plus logiquement d'une seule de ces amines) par une chaine elle-même active sur le bacille de Hansen.

Pour terminer nous dirons que la diamino-diphényl-sulfone répond aux conditions essentielles pour l'utilisation d'un produit antilépreux posées par le congrés de la Havane: (a) preuves directes ou indirectes de son action antibactérienne dans les maladies à mycobactéries; (b) possibilité d'utilisation à des doses thérapeutiques efficaces sans effets toxiques ou modifications physiologiques irréversibles; (c) tolérance aisée; et (d) preuves cliniques et bactériologiques d'activité obtenues en moins de douze mois.

Note: After this article was set in type it was learned that the same material, in a different and abbreviated form, has already appeared in the Bulletin de la Société de Pathologie exotique 42 (1949) 434-439. In discussion of it, M. J. Schneider remarked that diaminodiphenyl sulfone

was not used from the outset, but only substituted derivatives, because of toxic accidents observed when it was first tried out. He expressed the opinion that the dosage should be studied carefully, and that experimentation should be continued on a certain number of cases for more than one year, to permit the drawing of definite conclusions regarding both its innocuousness and its efficacy.—Editor.

BIBLIOGRAPHIE

- BUTTLE, G., STEPHENSON, D., SMITH, T. and FOSTER, G. Treatment of streptococcal infections in mice with 4:4'diaminodiphenylsulphone. Lancet 1 (1937) 133.
- DAVEY, T. F. The treatment of leprosy with sulphetrone. Lep. Rev. 19 (1948) 54-61.
- FAGET, G. H. Chemotherapy of leprosy. Internat. J. Leprosy 15 (1947) 7-14.
- FAGET, G. H. and POGGE, R. C. Treatment of leprosy with diasone. A preliminary report. New Orleans Med. & Surg. J. 98 (1945) 145-150.
- FAGET, G. H. and POGGE, R. C. The therapeutic effect of promin in leprosy. Pub. Health Rep. 60 (1945) 1165-1171.
- FELDMAN, W. H., HINSHAW, H. C. and Moses, H. E. Effect of promin (sodium salt of p.p'-diamino-diphenyl-sulfone-n,n'-dextrose sulfonate) on experimental tuberculosis; preliminary report. Proc. Staff Meet., Mayo Clinic 15 (1940) 695-699.
- Floch, H. Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane. Title IV. Lèpre. Publication No. 188 de l'Institut Pasteur de la Guyane, Mars 1949.
- FLOCH, H. et CAMAIN, R. Traitement de la lèpre par les sulfones (Promin et Diasone) en Guyane française. Bull. Acad. Nat. Méd. 132 (1948) 606-610.
- FLOCH, H. et CAMAIN, R. Sur le traitement de la lèpre par les sulfones en Guyane française. Publication No. 179 de l'Institut Pasteur de la Guyane française, Sept. 1948.
- FOURNEAU, E., TRÉFOUEL, J., NITTI, F., BOVET, D. B. et TRÉFOUEL, MME. Action antistreptococcique des dérivés sulfurés organiques. Compt. rend. Acad. Sci. 204 (1937) 1763-1766.
- RIST, N. Action du p-aminophénylsulfamide et de la p-diaminodiphényl-sulfone sur la culture des bacilles tuberculeux des mammifères et des oiseaux. Compt. rend. Soc. Biol. 130 (1939) 972-975.
- RIST, N. Chimiothérapie sulfamidée et tuberculose expérimentale. J. Méd. Leysin (1945) No. 6, Nov.-Dec.
- Rist, N. Le traitement local des lésions tuberculeuses par les sulfones.
 J. Suisse Méd. (1948) No. 10, p. 224.
- RIST, N., BLOCH, F. et HAMON, V. Action inhibitrice du sulfamide et d'une sulfone sur la multiplication in vitro et in vivo du bacille tuberculeux aviaire. Ann. Inst. Pasteur 64 (1940) 203-237.
- Souza Lima, L. Relatorio as Sociedades Paulista e Mineira de Leprologia sobre o estado atual da Sulfonoterapia na lepra. Arq. mineiros Leprol. 8 (1948) 3-11.