

REPRINTED ARTICLES

Articles published elsewhere which are considered by the Editorial Board to be of special interest are, with permission reprinted in full, or in condensed form, or in free translation.

CONCENTRATION SANGUINE ET ELIMINATION URINAIRE DE LA DIAMINO-DIPHÉNYL-SULFONE ("SULFONE-MÈRE") CHEZ LES LÉPREUX¹

H. FLOCH, H. DENIEL et P. DESTOMBES

L'emploi depuis plus d'un an avec de bons résultats (1) de la "sulfone-mère" dans le traitement de la lèpre nous a amené à étudier le devenir de ce produit dans l'organisme des malades soumis à cette thérapeutique.

Nous cherchions également une posologie pratique pour l'emploi de la sulfone injectable chez des malades obligatoirement soumis à des traitements de très longue durée, en espaçant notamment les injections avec augmentation des doses injectées.

Cliniquement, nous obtenons des résultats qui nous paraissent analogues lorsque les injections intramusculaires de sulfone-mère sont effectuées chaque jour à la dose de 200 mg. ou tous les 2 jours à celle de 400 mg. ou même tous les 3 jours à celle de 600 mg. (2)

Il était particulièrement intéressant d'étudier si les taux de sulfone-mère dans l'organisme, se maintenaient satisfaisants lorsque les malades étaient soumis à ces deux dernières posologies.

Un des avantages, non négligeable, de la sulfone-mère est que le produit dosé dans le sérum ou les urines est celui-là même qui est introduit dans l'organisme, ce qui n'a pas lieu lorsqu'on utilise les sulfones complexes subissant des désintégrations plus ou moins poussées aboutissant non seulement à la sulfone-mère mais aussi à bien d'autres produits intermédiaires, dans des proportions inconnues, mais intervenant dans les chiffres obtenus.

Noël Rist utilisant la sulfone-mère chez les tuberculeux estime que "70 à 80% de la sulfone-mère ingérée se retrouvent

¹ This report, from the Institut Pasteur de la Guyane Française, Cayenne, is reprinted verbatim from the *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* 43 (1950) 162-168.

dans les urines. Le reste est sans doute éliminé par l'intestin, mais il n'est pas exclu qu'il soit en partie stocké" (3).

D'autre part avec J. Cottet, le même auteur écrit "le taux de sulfone-mère toléré par le lapin et le cobaye est de 4 mg. pour 100 cm.³ Chez l'homme il est de 0,5 à 1 mg. pour 100 cm.³ Or le taux qui inhibe la multiplication du bacille de Koch est de 2 mg. pour 100 cc³, *in vitro* comme chez le cobaye" (4).

La méthode que nous avons utilisée par le dosage de la diamino-diphényl-sulfone est celle de Marshall, à l'aide du réactif IV de Thérapiex.

Nous résumons dans les tableaux suivants les résultats de ces dosages.

SULFONE-MÈRE ADMINISTRÉE PAR VOIE BUCCALE

I. *Concentration sanguine* (en mg. de DDS pour 100 cm³ de sang).—

1. Malades recevant 200 mg. de sulfone-mère par jour :

	200	200	Moyenne
Malade 1	0,5	0,6	0,55
Malade 2	0,6	0,6	0,6
Malade 3	0,5	0,6	0,55
Malade 4	0,5	0,6	0,55
Malade 5	0,4	0,6	0,50

Un malade recevant journellement 200 mg. de sulfone-mère *per os* présente donc une concentration sanguine en sulfone-mère pratiquement constante.

La moyenne de cette concentration calculée sur dix dosages est de 0,55 mg.

2. Malades recevant 260 mg. de sulfone-mère par jour :

	260	260	Moyenne
Malade 1	0,8	0,6	0,7
Malade 2	0,8	0,8	0,8
Malade 3	0,4	0,8	0,6
Malade 4	0,6	0,8	0,7
Malade 5	0,8	0,8	0,8

Ainsi un malade recevant journellement 260 mg. de sulfone-mère *per os*, présente une concentration sanguine en sulfone-mère pratiquement constante. Cette concentration moyenne, calculée elle aussi sur dix dosages, est de 0,72.

II. *Élimination urinaire* (en mg. de DDS dans les urines de 24 heures).—

1. Malades recevant journallement 200 mg. de sulfone-mère :

	Quantité de S. M. éliminée	Volume des urines
Malade 1	135	450 cm ³
Malade 2	150	530 cm
Malade 3	170	1,500 cm
Malade 4	180	950 cm
Malade 5	170	1,550 cm
Malade 6	110	790 cm

Un malade recevant 200 mg. de sulfone-mère *per os* et par jour, élimine dans les urines de 24 heures une moyenne de 152 mg. (calculée sur 6 dosages).

2. Malades recevant 200 mg. de sulfone-mère par jour, après suspension du traitement :

	1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour	4 ^e jour	5 ^e jour	6 ^e jour	7 ^e jour
Arrêt	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.
Malade 1	130	110	90	40	10	traces	traces
Malade 2	110	60	40	20	10	traces	traces

Après la suspension d'un traitement de 2 mois par la sulfone-mère, *per os*, à raison de 200 mg. par jour, il s'élimine par les reins, des quantités régulièrement décroissantes de sulfone-mère pendant une semaine. Au 7^e jour, on en retrouve encore des traces dans les urines.

SULFONE-MÈRE ADMINISTRÉE PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE

I. Concentration sanguine (en mg. de DDS pour 100 cm³ de sang).—

1. Malades recevant 400 mg. de sulfone-mère tous les deux jours :

	400	—	400
Malade 1	1,0	0,3	1,0
Malade 2	0,8	0,4	0,9
Malade 3	1,0	0,6	0,9
Malade 4	0,8	0,6	0,8
Malade 5	0,8	0,6	0,9
Malade 6	0,9	0,6	1,0
Malade 7	0,6	0,5	0,8

Un malade recevant 400 mg. de sulfone-mère par la voie intramusculaire présente une heure après l'injection, une concentration sanguine de 0,87 mg. de sulfone-mère pour 100 cm³ de sang (moyenne de 14 dosages). 24 heures après cette concentration est descendue à 0,51 mg. (7 dosages).

2. Malades recevant 500 mg. de sulfone-mère tous les deux jours:

	<u>500</u>	—	<u>500</u>
Malade 1	1,0	0,8	
Malade 2	0,8	0,8	
Malade 3	1,2	0,9	
Malade 4	0,8	0,8	

3. Malades recevant 600 mg. de sulfone-mère tous les trois jours:

	<u>600</u>	—	—	<u>600</u>
Malade 1	1,0	0,5	traces	
Malade 2	1,2	0,6	traces	
Malade 3	1,2	0,6	traces	
Malade 4	1,2	0,6	traces	
Malade 5	1,2	0,6	traces	

Une heure après l'injection de 600 mg. de sulfone-mère la concentration sanguine atteint 1,16 mg. (moyenne de 5 dosages); 24 heures après elle est descendue à 0,58 mg.; 48 heures plus tard on ne retrouve que des traces du produit.

II. *Elimination urinaire* (en mg. de DDS dans les urines de 24 heures).—

1. Malades recevant 600 mg. de sulfone-mère tous les trois jours:

	<u>600</u>	—	—
Malade 1	150	160	125
Malade 2	140	144	150

L'élimination urinaire décroît lentement au cours des 72 heures séparant les 2 injections de 600 mg. La veille de l'injection, la quantité de sulfone-mère éliminée est encore de 137 mg. par 24 heures en moyenne.

2. Malades recevant 400 mg. de sulfone-mère tous les deux jours:

	<u>400</u>	—	<u>400</u>	—
Malade 1	120	150	135	150
Malade 2	130	120	120	140

L'élimination urinaire de sulfone-mère est en moyenne de 126 mg. dans les 24 heures qui suivent l'injection, lors des 24 heures suivantes, elle atteint 140 mg.

3. Malades recevant 200 mg. de sulfone-mère tous les jours:

Malade 1	120	130	130	110
Malade 2	130	110	130	120

L'élimination urinaire chez un malade recevant journellement 200 mg. de sulfone-mère est pratiquement constante; sa valeur moyenne est de 116 mg. par jour (8 dosages).

CONCLUSIONS

Nous avons pratiqué des dosages de diamino-diphényl-sulfone dans le sang et les urines d'un certain nombre de nos malades soumis à la thérapeutique sulfonée par la sulfone-mère.

Un des intérêts que présente la diamino-diphényl-sulfone est que, contrairement à ce qui se produit avec les sulfones disubstitués, l'on sait exactement ce que l'on dose dans le sérum et les urines des malades en traitement: le produit actif lui-même, de toxicité relativement faible, et non des dérivés peu connus ou totalement inconnus plus ou moins actifs et de toxicité très variable.

Chez les malades absorbant quotidiennement de la sulfone-mère par la voie buccale, la concentration sanguine est pratiquement constante. Elle est de 0,55 mg. de sulfone-mère pour 100 cm³ de sang si le malade reçoit 200 mg. de diamino-diphényl-sulfone par jour et s'élève à 0,72 mg. pour la dose journalière de 260 mg.

Les patients n'éliminent pas par les urines une quantité égale à la dose absorbée chaque jour; il y a rétention du produit. Un malade recevant quotidiennement 200 mg. de sulfone-mère en élimine, en moyenne, 152 pendant la même période de temps.

La DDS accumulée dans les tissus à la suite d'un traitement continu de deux mois environ (traitement comportant un jour de repos par semaine) s'élimine régulièrement après suspension de celui-ci, en une semaine.

Lorsqu'on emploie la voie intramusculaire, la concentration sanguine en sulfone-mère paraît plus variable. Les taux trouvés sont de 0,84 mg. le jour de l'injection et de 0,51 mg. le lendemain, si le malade reçoit 400 mg. tous les deux jours. Ce taux est de 0,95 mg. le jour de l'injection et de 0,82 le lendemain quand la dose est de 500 mg. les deux jours.

Lorsqu'on administre au malade 600 mg. tous les trois jours, les concentrations sanguines sont élevées le premier jour: 1,16 mg. en moyenne; le lendemain la moyenne est de 0,58 mg.; le troisième jour on ne décèle plus que des traces du produit.

La sulfone-mère s'élimine, semble-t-il, plus lentement par les urines si elle est introduite par la voie intramusculaire que si elle l'est par la voie buccale. La quantité totale moyenne excrétée est alors de 116 mg. par jour le malade recevant 200 mg. quotidiennement. A la dose de 400 mg. tous les deux jours, l'élimi-

nation est plus forte de la 24^e à la 48^e heure que dans les premières 24 heures.

Soulignons qu'à la chute relativement rapide du taux de la sulfone-mère dans le sang, ne correspond pas immédiatement celle de l'excrétion urinaire qui est encore assez importante pendant quelques jours. Ceci confirmerait les vues de Egger (5) suivant lesquelles es sulfones s'accumuleraient dans les reins.

Nos dosages montrent que l'administration de 400 mg. de sulfone-mère tous les deux jours est entièrement justifiée, le sang restant riche en sulfone le lendemain de l'injection. La dose de 500 mg. toutes les 48 heures, parfaitement tolérée, donne des résultats analogues à ce point de vue.

La technique d'emploi de la sulfone-mère à raison de 600 mg. tous les jours amène, elle, des clochers dans la concentration sanguine, le jour de l'injection, suivie d'une chute brutale.

Ces deux méthodes d'administration ont cependant procuré aux malades des améliorations intéressantes ce qui tendrait à prouver qu'il ne faut peut-être pas trop s'obnibuler sur le taux de concentration du produit actif dans le sang. Certaines constatations récentes paraissent le prouver notamment en ce qui concerne la pénicilline, comme aussi, pour en revenir aux sulfones, le fait indiscutable de l'activité de la Promin employée par la voie intraveineuse (clochers importants de concentration sanguine puis élimination très rapide).

Le repos d'un jour par semaine est tout à fait acceptable, la concentration sanguine en sulfone-mère restant alors suffisamment élevée. Celui d'une semaine tous les deux mois est justifié, lui aussi, en raison de l'élimination lente du produit; l'organisme au moment de la reprise de la série suivante conserve certainement de la diamino-diphényl-sulfone dans certain tissus (reins et peau notamment).

BIBLIOGRAPHIE

1. FLOCH, H. et DESTOMBES, P. Traitement de la lèpre par la diamino-diphényl-sulfone. *Publication de l'I. P. de la Guyane* n° 190, 1949.
2. FLOCH, H. et DESTOMBES P. Traitement de la lèpre par la DDS. *C. R. Acad. Méd.*, 1949, **135** nos 29-30, 568-571.²
3. RIST, N. Le traitement local des lésions tuberculeuses par les sulfones. *Journal Suisse de Médecine*, 1948, n° 10, 224.
4. RIST, N. et COTTET, J. Les sulfones en thérapeutique. *Presse médicale*, 1949, 743.
5. EGGER, PAUL. Die Bedeutung der Serumeiweisskörper für die Verteilung der Sulfonamid im organismus. *Helvet. Med. Acta*, 1945, **12**, nos 4-5, 667-672.

² Also published in THE JOURNAL 17 (1949) 367-377.—EDITOR.