

ACTIVITÉ D'UNE SULFONE MONOSUBSTITUÉE LA SUCCINYL-DIAMINO-DIPHÉNYL-SULFONE DANS LA LÈPRE

H. FLOCH ET P. DESTOMBES
Institut Pasteur de la Guyane Française
Cayenne, Guyane Française

Les sulfones disubstitués ayant fourni la preuve de leur efficacité dans le traitement des formes lépromateuses de la lèpre, et la Sulfone-mère (Diamino-diphényl-sulfone) ayant été reconnue comme l'agent actif de ces produits, c'est du moins à notre opinion, il était fort intéressant d'étudier les corps sulfonés présentant une amine libre, c'est-à-dire les sulfones monosubstitués qui étaient susceptibles d'agir directement par leur molécule elle-même. Depuis deux ans nous avons dirigé nos recherches (en même temps que nous utilisons sur grande échelle la DDS (1)) vers ces dérivés monosubstitués et avons utilisé dans cette série la Succinyl-diamino-diphényl-sulfone ou 1500F¹ pour le traitement d'une soixantaine de lépreux (2).

Très rapidement ce corps nous est apparu extrêmement actif au point de vue thérapeutique. Il s'est avéré, de plus, que cette activité se manifeste à des doses très faibles, de l'ordre de celles de la Sulfone-mère. Ce fait est en faveur d'une activité directe, sans intervention de la libération préalable de Sulfone-mère. Par ailleurs des dosages sanguins et urinaires nous ont apporté la confirmation de l'action directe de cette sulfone monosubstituée.

* * *

Par voie buccale, la dose habituelle est de 1 gr. par jour. Cependant, répétons-le, des doses inférieures sont efficaces. Plusieurs de nos malades n'ont absorbé qu'un seul comprimé par jour (200 mgrs) depuis 10 mois, et l'amélioration obtenue chez eux est très marquée. Bien plus, un de ces malades présentant des réactions léprotiques extrêmement intenses, tant au Diasone qu'à la Sulfone-mère ou au 1500, ayant finalement supporté la dose de cent milligrammes par jour de Succinyl-diamino-diphényl-sulfone de fin Avril à Décembre 1950 était alors considérablement amélioré.

On constate de plus des variations assez importantes dans la

¹ Exosulfonyl de Théraplix.

tolérance du 1500, variations nettement plus marquées que celles que nous avons constatées avec la Sulfone-mère. Pour bien des malades lépromateux il existe, au moins dans les premiers mois de la thérapeutique sulfonée, une dose maxima active non réactogène qu'il faut rechercher. Nous disposons avec la Succinyl-diamino-diphényl-sulfone d'un agent thérapeutique extrêmement efficace, mais certainement plus délicat à manier que la DDS quoique théoriquement moins toxique que celle-ci; il en est en réalité de même au point de vue toxicité avec tous les dérivés de la Sulfone-mère.

Par voie intraveineuse la dose thérapeutique habituelle est de 4 cc par jour de la solution à 25 pour cent du sel de la Diethanol amine de la Succinyl-diamino-diphényl-sulfone. Il ne s'agit cependant pas là de la dose maxima tolérée car nous l'avons largement dépassée chez beaucoup de nos malades; ainsi l'un d'entre eux a reçu, pendant six mois et demi, 10 cc par jour par la voie intraveineuse sans le moindre trouble.

Par ailleurs nous avons utilisé le 1500 en association avec la Sulfone-mère, obtenant des résultats fort intéressants, compréhensibles du fait que les molécules réellement actives lors des traitements par la Sulfone-mère (molécule de DDS) et par le 1500 (molécule de Succinyl DDS), différentes, peuvent additionner leur action lorsqu'elles sont employées simultanément comme le font dans des associations analogues celles des divers sulfamides (Thérapeutique polysulfamidée) (3).

En Guyane française 56 malades sont traités très régulièrement par le 1500F depuis 17 à 22 mois par les voies buccale ou intraveineuse: 42 lépromateux, 6 indifférenciés et 8 tuberculoïdes. En outre un certain nombre d'autres patients a reçu incidemment du 1500, par voie intraveineuse en particulier, au cours de réactions léprotiques; c'est là en effet, pour nous, une des principales indications particulières de la Succinyl-diamino-diphényl-sulfone employée par la voie intraveineuse.

* * *

Les résultats que nous avons obtenus dans les formes lépromateuses de la lèpre sont excellents. Après 12 mois nous avons déjà enregistrés 100 pour cent d'améliorations qui toutes se maintiennent et s'accroissent depuis lors. Les constatations favorables s'observent souvent dès le deuxième mois de traitement, mais, comme d'ordinaire, les formes qui répondent le mieux à la thérapeutique sont les formes d'apparition récente. Dans les formes nodulaires, anciennes, les résultats sont plus lents à apparaître. Ils sont tout à fait comparables, dans

l'ensemble, à ceux enregistrés lors de l'emploi de la DDS ou des sulfones disubstituées (Promin, Diasone, Cimédone).

Dans les formes tuberculoïdes, la régression des signes d'activité des bordures est le plus souvent rapidement obtenue, en général en moins de deux mois. Par contre l'action sur les névrites est très inconstante comme cela s'observe avec les autres sulfones.

Au sujet de nos malades, atteints de forme indifférenciée nous pouvons dire seulement que, jusqu'ici, aucun d'entre eux n'a évolué vers la forme lépromateuse.

* * *

L'aspect histologique et bactériologique des formes traitées par le 1500F est celui, classique, des "lésions lépromateuses en régression" (Rath de Souza et Alayon).

Dans un premier temps, les cellules de Virchow, de petite taille et extrêmement riches en bacilles, prennent un aspect nettement spumeux; les vacuoles cytoplasmiques se multiplient, confluent, et le noyau, rejeté à la périphérie, entre fréquemment en pycnose. On sait que les cellules de Virchow sont alors chargées de lipides spéciaux se colorant électivement par l'écarlate. Au Ziehl-Neelsen les bacilles diminuent en nombre tout en prenant d'abord l'aspect de bacilles granuleux.

Dans un second temps, c'est l'enserrement des lésions histologiques par la sclérose—sclérose jeune, active, à fibroblastes nombreux, qui s'observe. Parallèlement les lésions elles-mêmes se surchargent en lymphocytes. Les bacilles deviennent de plus en plus granuleux se divisent en granulations acido-résistantes et continuent à diminuer en nombre avant de disparaître.

Nous avons retrouvé chez trois de nos malades traités au 1500 un aspect histologique particulier, c'est celui de la lésion lépromateuse à gigantocytes vacuolaires. Bien que ce type de structure puisse s'observer en dehors de tout traitement, nous le constatons plus volontiers chez certains malades actuellement traités par les sulfones. Cette organisation, tout à fait spéciale, frappe au premier coup d'oeil dès le faible grossissement. Le granulome est semé de cavités arrondies. Chacune de ses cavités est sur un côté pourvu d'un plasmode, dont le cytoplasme enferme souvent un "corps stellaire." L'ensemble de cette structure rappelle celle du paraffinome.

* * *

En conclusion, nous estimons, par comparaison avec l'action des sulfones disubstituées, ou même avec celle de la Sulfonamide, que la Succinyl-diamino-diphényl-sulfone et les sulfones

monosubstituées en général sont des agents très actifs contre le bacille de Hansen, qui agissent directement par leur molécule elle-même sans avoir à être désintégrée préalablement en la Sulfone-mère.

Il est vraisemblable que la greffe d'une seule chaîne, elle-même active contre le bacille de Hansen, sur une des amines de la Diamino-diphényl-sulfone permettrait l'obtention d'un dérivé monosubstitué présentant avec une activité spécifique multipliée les avantages déjà acquis par le 1500F: diminution de la toxicité bien plus grande que ne l'est la diminution de l'activité, contrairement à ce que l'on constate avec les sulfones disubstitués.

329 ABSTRACT

The authors, who regard the mother sulfone (DDS) as the active agent of the disubstituted derivative, have tried a monosubstituted product, succinyldiaminodiphenyl sulfone (1500F), in part to see if it would act as the whole molecule by means of its free amine.

This drug has proved therapeutically active. The usual dose by mouth has been 1 gm. per day, but many cases have taken as little as 200 mgm. with marked improvement. Tolerance varies widely, more so than with DDS. Intravenously the usual dosage has been 4 cc. per day of a 25 per cent solution of the diethanolamine salt, although many patients have received 10 cc. per day without trouble. Combined treatment with 1500F and DDS has shown an additive effect.

This new drug has been used regularly in 56 cases (42 lepromatous, 8 tuberculoid, and 6 undifferentiated) for from 17 to 22 months, and in other cases especially for lepra reaction, in which it is particularly beneficial. The results have been excellent in the lepromatous cases. In the tuberculoid cases, regression of the signs of activity usually occurs rapidly, in one or two months, but the effect on neuritis is very inconstant. Regarding the few indeterminate cases, it can only be said that as yet none has changed to lepromatous.

Histologically and bacteriologically the lesions of the treated cases are typical of lepromata in regression, first with lipid changes of the lepra cells and granulation and diminution of the bacilli, and later with fibroblast proliferation, accumulation of lymphoid cells, and progressive changes and final disappearance of the bacilli. In some instances vacuolated giant cells became prominent, with stellate bodies.

It is concluded that the monosubstituted sulfones, as represented by the one used, are active therapeutic agents in leprosy which act directly without preliminary degradation to the mother substance.

BIBLIOGRAPHIE

1. FLOCH, H. et DESTOMBES, P. Traitement de la lèpre par le Diamino-diphényl-sulfone (1358F). Publication No. 190 de l'Institut Pasteur de la Guyane, Avril 1949.

19,2 *Floch, Destombes: Succinyl-diamino-diphenyl-sulfone* 151

2. FLOCH, H. et DESTOMBES, P. Utilisation d'une sulfone monosubstituée, la Succinyl-diamino-diphényl-sulfone ou 1500F dans le traitement de la lèpre. Publication No. 200 de l'Institut Pasteur de la Guyane, Novembre 1949.
3. FLOCH, H. et DESTOMBES, P. Traitement de la lèpre par les associations sulfonées. Publication No. 214 de l'Institut Pasteur de la Guyane, Septembre 1950.