

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.

ASPECT ACTUEL DU PROBLÈME THÉRAPEUTIQUE DE LA LÈPRE¹

R. CHAUSSINAND

*Service de la Lèpre, Institut Pasteur
Paris*

Grâce à l'heureuse expérimentation des sulfones, effectuée pendant la dernière guerre mondiale par Faget et ses collaborateurs, des progrès considérables ont pu être réalisés dans le traitement de la lèpre. Les résultats publiés par ces auteurs ont été confirmés par les léprologues du monde entier et, actuellement, les sulfones doivent être considérées comme la thérapeutique de choix.

En effet, la streptomycine n'a pas d'action marquée sur le bacille de Hansen et les troubles liés à sa toxicité rendent difficile son emploi prolongé.

Les résultats obtenus notamment par Lowe, en Nigéria, avec l'acide para-amino-salicylique se sont révélés très inférieurs à ceux des traitements sulfonés (1).

Seul le thiosémicarbazone (TB1) semble déterminer des améliorations cliniques satisfaisantes. Expérimenté sur une centaine de malades, depuis environ un an, par Laviron (2) à Bamako (200 mg. par jour) et par Lowe (1) à Uzuakoli (150 mg. par jour), les incidents dus à la toxicité du médicament n'ont pas paru plus fréquents, ni plus graves que ceux notés au cours des traitements aux sulfones. Toutefois, Lowe a pu observer un cas d'agranulocytose. Ces essais sont intéressants et méritent d'être continués. Mais, le TB1 ne peut pas encore être recommandé pour les traitements de masse, puisqu'il ne paraît pas plus efficace que les sulfones et que son prix de revient est environ quatre fois plus élevé que celui de la diamino-diphénylsulfone ou sulfone-mère.

L'association thiosémicarbazone (75 mg. par jour) et sulfone-mère (100 mg. par jour), employée par Lowe (1), s'est révélée

¹ Reprinted textually, with permission, from the *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* 44 (1951) 765-773.

plus toxique que l'emploi du TB1 seul (150 mg.) ou de la sulfone-mère seule (200 mg.)

On pouvait également se demander si l'association chaulmoogra-sulfone n'amènerait pas des améliorations cliniques et bactériologiques plus rapides puisque l'action de ces deux médicaments sur le bacille de Hansen semble différente (3).

Nous avons entrepris cette étude sur 60 lépreux depuis septembre 1947 (4), et nous sommes obligé de constater que les améliorations des malades lépromateux, soumis aux deux traitements, se montrent identiques à celles obtenues par les sulfones seules. Les lépreux tuberculoïdes, et peut-être les lépreux indéterminés, semblent quelquefois s'améliorer plus rapidement au point de vue cutané. Mais, il faut tenir compte du fait que ces deux formes de lèpre et particulièrement la lèpre tuberculoïde, évoluent par poussées successives, séparées par des intervalles de trêve ou de rémission, et qu'elles ont parfois tendance à une régression spontanée. L'interprétation des résultats est donc délicate surtout quand le nombre des malades traités est peu élevé. Il ressort néanmoins de notre expérimentation, poursuivie pendant quatre ans, que l'association chaulmoogra-sulfone ne paraît guère plus efficace que la médication sulfonée simple. En outre, ce traitement mixte est coûteux et nécessite un personnel médical relativement important. Aussi son emploi doit-il être déconseillé dans les léproseries.

Nous estimons d'ailleurs que la thérapeutique classique, traditionnelle, par les chaulmoogriques devrait être complètement abandonnée. Il est, en effet, démontré que ces traitements, même régulièrement suivis, n'empêchaient pas une certaine proportion de lépreux bénins—indéterminés et même tuberculoïdes—d'évoluer vers le type malin. D'autre part, tous les médecins ayant employé le chaulmoogra ont pu se convaincre que l'on n'obtenait ainsi que rarement le blanchiment des lépromateux.

Bien qu'aujourd'hui, les léprologues compétents considèrent d'une façon unanime les sulfones comme la médication anti-lépreuse la plus active, la plupart des hanséniens sont encore soumis, dans certains pays, uniquement au traitement chaulmoogrique. Les causes suivantes sont en grande partie responsables de ce fait :

attachement routinier d'assez nombreux médecins à l'ancienne thérapeutique,
crainte des accidents dus à la toxicité des sulfones,
difficultés dans l'application de la nouvelle médication à des populations peu évoluées,

prix élevé des premières sulfones commercialisées.

Si une certaine réserve envers tout nouveau médicament paraît normale et même louable, il est, par contre, inconcevable que des malades soient privés, par esprit de routine, de la thérapeutique reconnue la meilleure. Tous les lépreux en traitement devraient de nos jours bénéficier de la médication sulfonée, qui a été minutieusement expérimentée pendant près de 10 ans et dont les résultats, indiscutablement supérieurs à ceux obtenus par le chaulmoogra, ont été confirmés par les léprologues les plus qualifiés.

Au début de l'utilisation des sulfones, certains médecins hésitaient à employer cette thérapeutique sur une vaste échelle en raison de la fréquence d'accidents plus ou moins graves, telles qu'anémies et réactions lépreuses, signalée dans les diverses publications. Ces complications, dues à la toxicité des sulfones, provenaient en grande partie du fait que la plupart des auteurs cherchaient à obtenir chez leurs malades une sulfonémie élevée, en plateau, dès la fin de la deuxième ou troisième semaine de traitement. Cette tendance était motivée par la crainte de provoquer l'apparition de souches de bacilles de Hansen sulfonorésistantes en maintenant trop longtemps une posologie faible. En outre, on espérait obtenir ainsi des améliorations plus rapides. D'autre part, au début, le traitement sulfoné était institué de préférence sur des lépromateux avancés, souvent physiquement déficients et susceptibles de présenter des réactions lépreuses graves en dehors de tout traitement.

Or, avec la posologie que nous préconisons, ces incidents ne sont pas inquiétants et se révèlent beaucoup plus rares. Dès 1947, nous avons adopté pour la plupart de nos malades une posologie faible et lentement progressive et nous avons pu constater que les améliorations se montraient équivalentes et aussi rapides que chez les sujets soumis à des doses élevées. Par contre, les anémies notées étaient très modérées et les réactions lépreuses, tout à fait exceptionnelles et de faible intensité.

A notre avis, l'apparition de sulfonorésistances n'est guère à craindre. En effet, les traitements par injections ou par prises buccales espacées déterminent des sulfonémies irrégulières, en clocher, suivies néanmoins d'améliorations cliniques comparables à celles notées chez les sujets présentant des sulfonémies élevées, en plateau. D'autre part, les trois lépreux blanchis de Carville qui ont fait des rechutes 1 à 3 ans après l'arrêt du traitement, ont vu disparaître leurs récives cliniques à la suite d'une nouvelle cure aux sulfones (Erickson (5)). D'ailleurs, parmi les dizaines

de milliers de lépreux, soumis jusqu'à présent à cette médication, il n'a été signalé, à notre connaissance, aucun cas de sulfon-résistance.

En fait, les sulfones prescrites à des doses faibles et lentement progressives donnent des résultats cliniques et bactériologiques très satisfaisants et réduisent notablement la fréquence et l'intensité des incidents dus au médicament. En procédant ainsi, la toxicité ne constitue plus une contre-indication à l'emploi généralisé des sulfones.

Une autre difficulté consistait à appliquer cette thérapeutique aux populations arriérées. L'obligation d'administrer quotidiennement le médicament à des milliers de malades, insouciants et peu évolués, vivant souvent loin des centres de traitement, paraissait un problème insoluble. Les nouveaux modes d'administration espacée, dont il sera question plus loin, ont résolu cette difficulté.

Enfin, dans les traitements de masse, il était impossible d'effectuer régulièrement, chaque mois, les milliers d'exams hématologiques qui semblaient indispensables au dépistage des cas d'anémie provoquée par les sulfones. Or, le contrôle de l'anémie des lépreux traités aux sulfones selon les règles sus-indiquées avec adjonction de fer, peut être effectué par l'examen clinique. L'évaluation du taux d'hémoglobine ne devra être pratiquée au Tallquist que dans de rares exceptions et la numération globulaire sera, en général, inutile. D'ailleurs, dans certaines contrées, il n'est pas nécessaire de prescrire régulièrement du fer. Ainsi, nous avons pu nous rendre compte en Afrique noire que l'anémie ne constituait pas un problème majeur chez les autochtones traités aux sulfones, malgré leur alimentation déséquilibrée et parfois insuffisante. Nous supposons que la cause doit en être cherchée dans le fait que le sol des régions d'Afrique que nous avons visitées se révélait très ferrugineux.

Mais le facteur principal qui a freiné l'extension généralisée de la médication sulfonée réside dans les prix élevés des premiers produits commercialisés. En effet, la lèpre est un fléau social qui frappe de nos jours surtout les populations économiquement faibles des régions tropicales et subtropicales du globe. La lutte antilépreuse est donc pratiquement toujours un problème de gouvernement qui entraîne des dépenses considérables. Une vaste action ne peut être entreprise dans ces pays que si les pouvoirs publics disposent d'un médicament efficace dont le prix d'achat ne dépasse pas les possibilités budgétaires. Or, les dérivés disubstitués de la sulfone, utilisés exclusivement dans

le traitement de la lèpre jusqu'en 1948, étaient très coûteux et ne pouvaient de ce fait être appliqués sur une grande échelle.

L'expérimentation de la diamino-diphényl-sulfone (D. D. S.) ou sulfone-mère, radical commun à tous les dérivés sulfonés, a permis de reconnaître que ce produit pouvait être utilisé directement et sans danger dans le traitement de la lèpre. En effet, les travaux de Lowe, de Floch et les nôtres, ont établi que l'action de la D. D. S. administrée à la dose journalière maxima de 200 mg. se montrait comparable, au point de vue toxicité et valeur thérapeutique, à celle des dérivés disubstitués. Cette constatation, qui était à prévoir, présente un très grand intérêt, car le prix de revient de la D. D. S. est peu élevé. Il est ainsi possible, avec le même personnel et sans augmentation de crédits, de traiter efficacement environ dix fois plus de malades.

En ce qui concerne la toxicité, la D. D. S. peut être employée sans crainte. La plupart de nos malades suivent un traitement ambulatoire. Aussi, notre principale préoccupation est-elle de leur assurer une amélioration rapide tout en leur épargnant l'apparition d'anémies et surtout de réactions. Nous atteignons ce but avec la D. D. S., en commençant par une dose faible (25 ou 50 mg.) qui n'est ensuite augmentée que très lentement. Chez les lépromateux notamment, nous n'arrivons à la dose quotidienne maxima (100 à 200 mg. selon le poids du sujet) qu'au bout de 4 à 6 mois. Nous utilisons des comprimés de D. D. S. contenant du protoxalate de fer et en procédant ainsi, nous n'avons jamais été obligé de prescrire des antianémiques supplémentaires. Toutefois, pour éviter une accumulation trop forte de D. D. S. dans l'organisme, il est à conseiller de n'administrer le produit que 6 jours sur 7 et d'instituer régulièrement un repos d'une semaine après trois semaines de traitement. En suivant ces indications, les dosages périodiques de la D. D. S. dans le sang des malades pourront être entièrement supprimés.

Les observations suivantes démontrent bien que la toxicité ne constitue pas une contre-indication à l'emploi de la D. D. S. Nous avons depuis plus de 9 mois, trois lépromateux en traitement, qui nous ont été adressés par des confrères parce qu'ils ne supportaient aucun dérivé disubstitué de la sulfone (anémies et réactions graves). Ces malades, mis immédiatement à la D. D. S. *per os*, selon notre méthode, ont été améliorés rapidement sans manifester la moindre complication.

Les essais de traitements espacés à la D. D. S., effectués récemment par Lowe (1) et par Laviron (6) permettent main-

tenant d'étendre aux populations peu civilisées le bénéfice de la thérapeutique sulfonée.

Lowe a en effet étudié l'administration hebdomadaire et bihebdomadaire de la D. D. S. par voie buccale :

Une prise par semaine: Commencer chez l'adulte par une seule prise hebdomadaire de 50 ou de 100 mg. qui est augmentée lentement pour arriver vers la dixième semaine à la dose hebdomadaire unique de 600 mg. La sulfonémie est alors d'environ 1 mg. 5% le premier jour, puis elle baisse progressivement jusqu'à 0 mg. 1 ou 0 mg. 2 le septième jour. Pas de repos ou repos d'une à deux semaines tous les six mois.

Deux prises par semaine: Débuter par 50 ou 100 mg. deux fois par semaine et augmenter les doses de 100 mg. toutes les quatre semaines. Vers la 10^e semaine, on atteindra ainsi, la dose bihebdomadaire maxima de 400 mg. La sulfonémie sera de 1 mg. 2 le premier jour puis, elle descendra à environ 0 mg. 3 le jour de la deuxième prise. Pas de repos ou repos d'une à deux semaines tous les six mois.

Les améliorations cliniques obtenues par ces traitements espacés et particulièrement après les prises bihebdomadaires, sont, selon Lowe, sensiblement identiques à celles constatées dans le traitement quotidien *per os*.

Laviron a démontré, d'autre part, sur une centaine de malades, que la D. D. S., en suspension à 25% dans les esters éthyliques de chaulmoogra ou dans l'huile d'arachide, pouvait être administrée par injections intramusculaires bimensuelles.

On commence par une injection de 0 cm³ 5 ou 1 cm³ (125 ou 250 mg. de D. D. S.) et on augmente progressivement la dose toutes les deux semaines pour arriver chez l'adulte à 5 cm³ (1 g. 250 de D. D. S.). Pas de repos ou une semaine de repos tous les trois ou quatre mois.

Ce mode d'administration détermine selon Laviron, après 20 mois d'observation, des améliorations semblables à celles notées chez les malades traités par voie buccale. Toutefois, les réactions lépreuses se montrent bien plus fréquentes que chez nos malades traités *per os*. En nous basant sur nos essais, effectués à Paris, nous donnons la préférence à la suspension de D. D. S. dans l'huile d'arachide, qui est plus économique et dont l'injection se révèle facile et indolore. Car il est illusoire d'espérer que 10 cm³ d'esters de chaulmoogra, injectés mensuellement comme excipient de la D. D. S., puissent avoir une action synergique appréciable.

Ces nouveaux modes d'administration de la D. D. S. per-

mettent maintenant de soigner régulièrement les malades des populations dispersées et peu évoluées auxquelles il est impossible de confier le médicament nécessaire même à quelques jours de traitement. En Afrique noire, par exemple, les lépreux hospitalisés peuvent absorber, en une seule fois, leur dose journalière de D. D. S. sous le contrôle du médecin ou d'un infirmier consciencieux. Dans les grandes léproseries, une partie des malades sera mise au traitement buccal hebdomadaire, ou mieux, bihebdomadaire, toujours surveillé par un médecin ou par un infirmier. Pendant la période des plantations, on emploiera les injections intramusculaires bimensuelles. Ces posologies espacées faciliteront également le traitement dans les centres fixes de brousse et au cours des tournées hebdomadaires ou bimensuelles, effectuées par des médecins ou des infirmiers itinérants. Ainsi, avec le personnel médical actuel et sans dépenses supplémentaires, l'utilisation de la D. D. S. permet de faire bénéficier d'une médication efficace un nombre beaucoup plus important de lépreux. Nous estimons toutefois qu'il y aurait intérêt à augmenter les doses encore plus lentement que ne le proposent Lowe et Laviron.

Bien que les sulfones constituent actuellement le traitement le plus actif et modifient entièrement le pronostic de la maladie de Hansen, il serait erroné de croire que leur emploi ait résolu le problème de la thérapeutique antilépreuse. En effet, l'amélioration bactériologique se révèle bien plus lente chez les malades traités aux sulfones que la régression des lésions muqueuses et même cutanées. D'assez nombreux lépromateux avancés présentent encore des examens bactériologiques positifs après 4 à 5 ans de soins. Ces malades devront vraisemblablement être soumis, toute leur vie, à la médication sulfonée. D'autre part, la régression spontanée des lésions névritiques, particulièrement chez les lépreux tuberculoïdes, est le plus souvent déterminée par une sclérose des nerfs atteints. Or, l'action des sulfones semble accélérer ce processus naturel de guérison, qui entraîne fréquemment des déformations et des mutilations devant lesquelles le médecin est impuissant. Nous partageons entièrement l'avis de Cochrane (7) lorsqu'il demande que soit intensifiée l'étude de la physiothérapie, de la chirurgie et de l'orthopédie en ce qui concerne la lèpre. Enfin, au cours des premières années de traitement, les sulfones n'empêchent pas l'apparition des réactions épreuses et, administrées à des doses trop fortes, peuvent même les provoquer. Or, jusqu'à présent, on ne connaît aucune thérapeutique régulièrement active contre cette complication

toujours pénible et parfois fatale. L'emploi de divers médicaments, entre autres, des antihistaminiques, s'est montré décevant. Seules, les injections intraveineuses d'émétique, associées aux alcalins, donnent des résultats valables, mais inconstants. Les essais récents entrepris avec la vitamine B₁₂ par Muir (8), avec la Cortisone par Erickson (9) et avec l'ACTH par Roche (10) paraissent intéressants et permettront peut-être d'intervenir plus efficacement contre les réactions lépreuses graves.

RÉSUMÉ

L'utilisation de la streptomycine et de l'acide para-aminosalicylique dans la thérapeutique de la lèpre n'a pas présenté l'intérêt que l'on a cru pouvoir attribuer à ces deux médicaments. D'autre part, l'activité insuffisante du chaulmoogra, même associé aux sulfones, permet d'en conseiller l'abandon.

Bien que les sulfones constituent indiscutablement la médication antilépreuse la plus efficace, l'extension de leur emploi s'est trouvée limitée par le prix élevé des premiers produits commercialisés et par les difficultés de leur application aux populations peu civilisées.

L'expérimentation de la diamino-diphényl-sulfone (D. D. S.) a démontré que ce radical commun à tous les dérivés sulfonés pouvait être utilisé directement et sans danger dans le traitement de la lèpre. Le prix de revient de la D. D. S. étant faible, il est actuellement possible de soigner efficacement, sans augmentation des dépenses, environ dix fois plus de malades.

D'autre part, les nouveaux modes d'administration espacée de la D. D. S. permettent maintenant de traiter régulièrement les lépreux des populations dispersées et peu évoluées auxquelles il est impossible de confier le médicament nécessaire même à quelques jours de traitement.

Les doses faibles lentement progressives, avec adjonction de fer, réduisent notablement la fréquence et l'intensité des incidents dus à la toxicité de la D. D. S., qui ne constitue plus une contre-indication à son emploi généralisé. En outre, les examens hématologiques et les dosages de la sulfonémie deviennent ainsi pratiquement inutiles. L'utilisation prolongée de ces doses faibles de D. D. S. donne des résultats cliniques et bactériologiques très satisfaisants et n'entraîne nullement l'apparition de sulfonorésistances.

Le thiosémicarbazone (TB1), expérimenté depuis plus de deux ans, semble pouvoir être placé au point de vue efficacité et toxicité sur le même plan que les sulfones. Mais son prix,

environ quatre fois plus élevé que celui de la D. D. S., en limite l'emploi dans les traitements de masse.

Grâce aux sulfones, des progrès thérapeutiques considérables ont pu être réalisés qui ont entièrement modifié le pronostic de la maladie de Hansen. Il serait cependant erroné de croire qu'elles aient résolu le problème du traitement de la lèpre. L'amélioration bactériologique se révèle bien plus lente que la régression des lésions muqueuses et même cutanées. D'assez nombreux lépromateux avancés devront, vraisemblablement toute leur vie, être traités aux sulfones. En outre, cette nouvelle médication n'a qu'une action restreinte sur les lésions des nerfs et n'empêche que rarement l'apparition de déformations et même de mutilations devant lesquelles le médecin est impuissant. Aussi devrait être intensifiée l'étude de la physiothérapie, de la chirurgie et de l'orthopédie en ce qui concerne la lèpre. Enfin, au cours des premières années de traitement, les sulfones n'empêchent pas les réactions lépreuses et, administrées à trop fortes doses, peuvent même les provoquer. La vitamine B₁₂, la Cortisone et l'ACTH, utilisés tout récemment, permettront peut-être d'intervenir avec plus de succès contre cette complication toujours pénible et parfois inquiétante.

ABSTRACT

Streptomycin is held to have little value, and PAS to be inferior to the sulfones. Thiosemicarbazone (TB-1) gives satisfactory clinical results but not better than the sulfones; it cannot be recommended for mass treatment, and its cost is four times that of DDS. The combination of those two drugs has been found toxic (Lowe). The author has treated 60 cases with a combination of chaulmoogra and sulfone with results identical with that of sulfone alone, except that—perhaps fortuitously—tuberculoid and indeterminate cases sometimes seem to respond better; but this treatment is relatively expensive in application. Chaulmoogra, it is advised, should be abandoned completely; it does not prevent benign cases from turning lepromatous, and only rarely is cure effected in lepromatous cases. The sulfones are the drugs of choice. They cause less trouble from toxicity with the present dosage schedules than with those first used; periodical laboratory examinations of the blood are no longer necessary, clinical observations usually sufficing; no evidence has been seen that the bacilli become sulfone-resistant; and relapsed cases reported (from Carville) cleared up again on resumption of the treatment. The proprietary sulfone derivatives, however, are expensive, often prohibitively so, but the mother substance, DDS, is effective and relatively cheap and its use has been proved entirely practicable. This is discussed in some detail.

REFERENCES

1. LOWE, J. Communication verbale (août 1951).
2. SCHNEIDER, J., LAVIRON, P., LAURET, L., et BASSET, A. Traitement de la lèpre par le thiosémicarbazone (TB1). Résultats d'une première expérimentation de 11 mois. *Bull. Soc. Path. exot.* **43** (1950) 733-739. LAVIRON, P. Communication verbale (mars 1951).
3. CHAUSSINAND, R. Modifications morphologiques du bacille de Hansen observées au cours des traitements antilépreux. 5^e Congrès Intern. Microbiologie, Rio de Janeiro, 1950 *et Rev. brasileira Leprol.* **19** (1951) 1-3.
4. CHAUSSINAND, R. A propos des nouveaux traitements antilépreux par les sulfones. *Mém. 5^e Congrès Intern. Lèpre Habana 1948*, pp. 824-825.
5. ERICKSON, P. T. Relapse following apparent arrest of leprosy by sulfone therapy. *Publ. Health Rep.* **65** (1950) 1147-1157.
6. LAVIRON, P., LAURET, L. et SCHNEIDER, J. Traitement de la lèpre par des injections espacées de D. D. S. dans le chaulmoograte d'éthyle. *Bull. Soc. Path. exot.* **44** (1951) 285-289. LAVIRON, P. Communication verbale (mars 1951).
7. COCHRANE, R. G. A critical review of the present position of sulphone therapy in leprosy. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.* **44** (1950) 259-270. *Chemotherapy in leprosy. Practitioner* **166** (1951) 373-381.
8. MUIR, E. Communication verbale (juillet 1951).
9. ERICKSON, P. T. The treatment of leprosy. *Ann. New York Acad. Sci.* **54** (1951) 115-126.
10. ROCHE, M., CONVIT, J., MEDINA, J. A. et BLOMENFELD, E. The effects of adrenocorticotropic hormone (ACTH) in lepromatous lepra reaction. *Internat. J. Leprosy* **19** (1951) 137-145.