

INTERNATIONAL JOURNAL OF LEPROSY

VOLUME 21, NUMBER 4

OCTOBER-DECEMBER, 1953

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA CHIMIOETHERAPIE-
RETARD DANS LA LUTTE ANTILEPREUSE EN
AFRIQUE OCCIDENTALE FRANCAISE.

SUSPENSIONS DE DIAMINODIPHENYLSULFONE EN
INJECTIONS BIMENSUELLES.¹

P. LAVIRON, L. LAURET
Médecins du Corps de Santé Colonial

ET C. JARDIN
Pharmacien du Corps de Santé Colonial

Dans les pays peu peuplés, peu développés, peu évolués, et notamment en Afrique Noire où un seul Médecin doit parfois contrôler un territoire pouvant couvrir plusieurs dizaines de milliers de km²., il y a intérêt à utiliser pour les traitements de longue durée des thérapeutiques-retard. Seules celles-ci, du fait du rythme espacé des injections, permettent de traiter régulièrement et en plus grand nombre des malades éloignés des centres de traitement.

Nous expérimentons depuis deux ans plusieurs formules de traitement à activité retardée, et en avons étudié les valeurs respectives. Ce sont les résultats de ces recherches que nous rapportons dans ce travail.

Nous traiterons ici de deux formes utilisées couramment: (1) la suspension de DDS dans l'huile d'arachide (1 gr.,25 pour 5 cm³.); (2) la suspension de DDS dans les chaulmoogriques (1 gr.,25 pour 5 cm³.).

J. Schneider et Melle. Rayroux (1) avaient étudié les sulfonémie et sulfonurie chez des lépreux traités par la sulfonothérapie retard. Nous avons voulu poursuivre leur étude, en traçant pendant plusieurs semaines les courbes de sulfonémie et

¹ Paper presented at the VI International Congress of Leprology, Madrid, October 1953.

de sulfonurie chez certains de nos malades soumis à ces traitements. Ces malades avaient tous reçu antérieurement une médication sulfonée.

Dosage de la sulfonémie.—La sulfone-mère étant utilisée à doses très faibles, il est nécessaire d'employer pour le dosage de la sulfonémie une technique beaucoup plus sensible que celles qui sont préconisées d'habitude pour les sulfones substitués.²

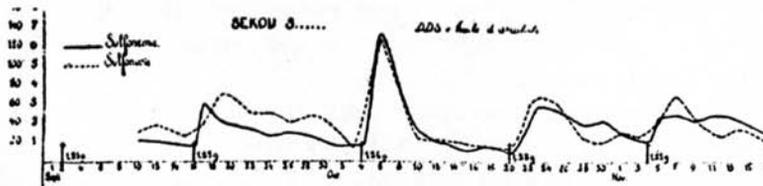
Dosage de la sulfonurie.—Ayant pratiqué les différents dosages chez des malades soumis à un traitement ambulatoire, il nous a été impossible de déterminer l'élimination urinaire par 24 heures. Nous avons dû nous contenter de la concentration par litre qui donne des vues moins précises.

* * * * *

I. ABSORPTION ET ELIMINATION DE LA DDS EN SUSPENSION DANS L'HUILE D'ARACHIDE

Le traitement s'est effectué au rythme de 2 injections par mois de 5 cc. de suspension contenant 1 gr.,25 de DDS dans l'huile d'arachide. Les résultats des dosages sont exprimés en milligrammes de DDS par litre.

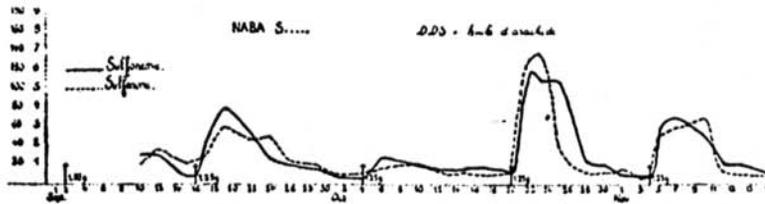
MALADE NO. 1.—Sekou S., L3. Début du traitement Mai 1951. Repos thérapeutique durant les mois de Juin et Juillet 1952. Reprise le 1er Août. La sulfonémie et la sulfonurie sont suivies pendant deux mois et demi.



La plus forte concentration sanguine observée est de 6 mg.,80 par litre le troisième jour de l'injection, la plus faible de 0 mg.,50 au 14ème jour. L'absorption et l'élimination de la DDS sont irrégulières.

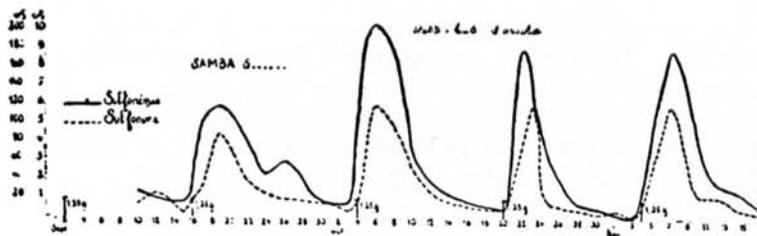
MALADE NO. 2.—Naba S., L3. Début traitement Mars 1951. Repos en Juin et Juillet 1952. Reprise le 2 Août.

² The technique of these determinations were included in the original paper, but for considerations of space are omitted here. They will doubtless be included in the transactions of the Congress. The method applied to the blood is said to be that of Brownlee (*Lancet* **2** (1948) 131-134) and of Simpson (*Internat. J. Leprosy* **17** (1940) 208-210), modified by J. Rayoux and C. Jardin. That applied to the urine is said to be that of F. Dubost, supplied by Rayoux and modified by C. Jardin.



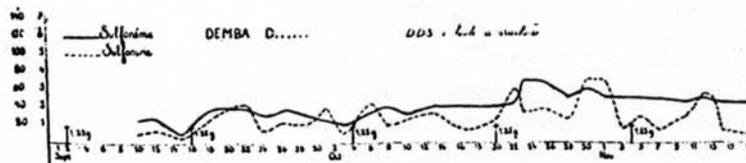
Les courbes sont semblables à celles du malade précédent. La sulfonémie varie entre 6 mg. et 0 mg.,30.

MALADE NO. 3.—Samba S., T2. Début traitement Mars 1952. Repos thérapeutique pendant la lère quinzaine du mois d'août. Reprise le 18 Août.



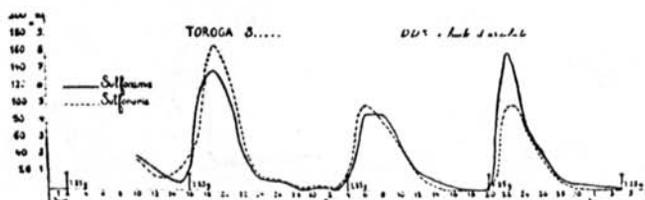
Les courbes de sulfonémie et de sulfonurie représentent ici typiquement les variations extrêmes que l'on peut obtenir avec la suspension à 1 gr.,25 dans l'huile d'arachide: concentration sanguine et élimination optima les 3ème et 4ème jours de l'injection (sulfonémie jusqu'à 10 mg.,5 par litre). Du 11ème au 15ème jour, il ne subsiste plus que des traces.

MALADE NO. 4.—Demba D., L3. Traité depuis Février 1951. Repos en Juillet 1952. Reprise le 2 Août.



L'absorption est progressive et régulière pendant 2 mois ½. Le taux sanguin de DDS est presque constant du 1er au 15ème jour. La concentration sanguine est satisfaisante (2 à 3 mg. par litre).

MALADE NO. 5.—Toroga S., L3. Début traitement en Mars 1951. Repos thérapeutique en Juillet 1952. Reprise le 2 Août.



Ici encore nous observons une courbe sulfonémique en clocher consecutive à l'injection. Une semaine après le jour du traitement, la concentration sanguine devient insuffisante.

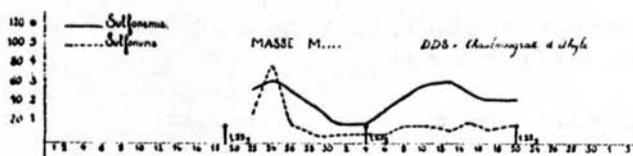
De l'étude de ces différentes courbes, il ressort qu'il y a pour chaque malade traité à la suspension arachi de un facteur personnel important d'absorption. Dans un seul cas chez le malade No. 4 il existe une absorption progressive et régulière pendant 2 mois $\frac{1}{2}$. Dans tous les autres cas les courbes sont très irrégulières.

II. ABSORPTION ET ELIMINATION DE LA DDS EN SUSPENSION DANS UN VEHICULE CHAULMOOGRIQUE

A. SUSPENSION DE 1 GR.,25 DE DDS DANS LE CHAULMOOGRATE D-ÉTHYLE GAIACOLÉ A 4 %

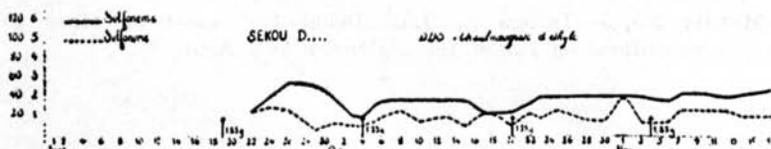
Chaque malade reçoit une injection tous les quinze jours.

MALADE No. 6.—Masse M., L2. Début du traitement: Mars 1951. Repos thérapeutique en Juin 1952. Reprise le 1er Juillet.



L'absorption et l'élimination n'ont pu être suivies que pendant 1 mois. La sulfonémie ne dépasse pas 3 mg.,30 par litre, mais ne descend pas au-dessous de 1 mg. L'élimination urinaire est à peu près constante pendant les 2 semaines qui suivent l'injection.

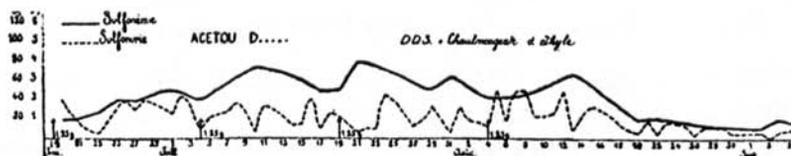
MALADE No. 7.—Sekou D., L3. Début traitement: Mars 1950. Dernier repos thérapeutique en Juin 1952. Reprise en Juillet.



Ce malade a pu être suivi pendant 2 mois. Pendant la première quinzaine, nous trouvons une sulfonémie maximum de 2 mg.,80 et un minimum de 1 mg. Nous voyons ici, chose remarquable, à partir de la

2ème quinzaine, une sulfonémie en plateau, située à 1 mg.,80 par litre, puis 2 mg. à la 3ème quinzaine et 2 mg.,20 à la 4ème. Le taux de sulfonémie se maintient très régulièrement pendant la quinzaine. On peut constater que l'accumulation est très faible (0 mg.,20 environ par litre tous les 15 jours).

MALADE No. 8.—Acetou D, L3. Début traitement en Octobre 1950. Pas de repos thérapeutique en 1952.



Ici encore, nous obtenons une courbe régulière, la sulfonémie variant entre 4 mg. et 2 mg. par litre pendant le traitement. Nous avons pu suivre la sulfonémie de la malade, après arrêt du traitement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de traces de DDS dans les urines ni dans le sang. 15 jours après la dernière injection le taux est encors de deux mge., la DDS étant entièrement éliminée au bout de cinquante jours.

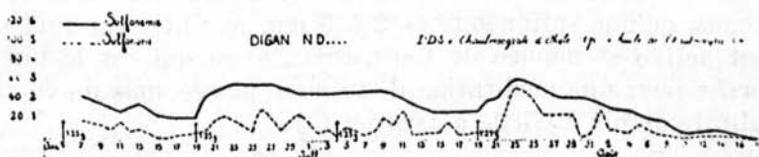
B. SUSPENSION DE 1 GR.,25 DE DDS DANS UN MÉLANGE D'HUILE DE CHAULMOOGRA ET DE CHAULMOOGRATE D'ÉTHYLE GAIACOLÉ

Le chaulmoograte d'éthyle étant assez douloureux, et l'huile de chaulmoogra seule trop visqueuse pour servir de support commode à une suspension, nous avons cherché à atténuer ces deux inconvénients avec les 2 préparations suivantes:

- | | | |
|----|-----------------------------|-----------|
| A) | Chaulmoograte d'éthyle | 1 partie |
| | Huile neutre de chaulmoogra | 3 parties |
| B) | Chaulmoograte d'éthyle | 1 partie |
| | Huile neutre de chaulmoogra | 1 partie |

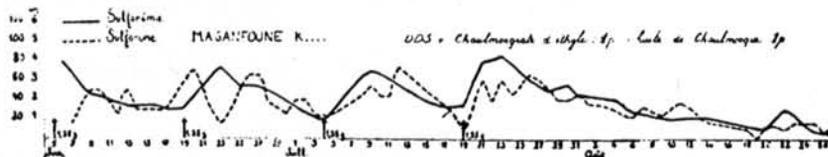
Ces mélanges sont gaiacolés à 4%.

MALADE No. 9.—Digan N'D., L3. En traitement depuis Avril 1950. Dernier repos thérapeutique Décembre 1951. Passe au traitement à la suspension "A" le 5 Juin 1952.



Sa sulfonémie varie principalement entre 2 et 3 mg. par litre. Elle est voisine de celle des malades traités au chaulmoograte d'éthyle-DDS. La sulfonémie est de 2 mg. au 16ème jour après la dernière injection. La DDS est éliminée au bout d'un mois.

MALADE NO. 10.—Magapoune K., T3. En traitement depuis Septembre 1950. Dernier repos thérapeutique en Décembre 1951. Passe au traitement à la suspension "B" le 5 Juin 1952.



Sa sulfonémie est également comparable à celle des malades traités au chaulmoograte d'éthyle-DDS. Elle varie entre 1 et 4 mg. par litre. 18 jours après la dernière injection la sulfonémie est de 2 mg. et l'élimination complète après 50 jours.

Au cours de l'étude de la sulfonémie nous avons pu observer que pour des malades n'ayant eu aucun repos thérapeutique pendant 6 mois l'accumulation était extrêmement faible. Leurs courbes sont semblables à celles des malades soumis au rythme trois mois de traitement, un mois de repos.

L'absorption et l'élimination de la DDS en suspension dans les mélanges huile de chaulmoogra-chaulmoograte d'éthyle étant comparables à celles de la suspension dans le chaulmoograte d'éthyle seul, nous avons retenu le mélange à parties égales comme étant le plus fluide, le plus commode à injecter, et le moins douloureux.

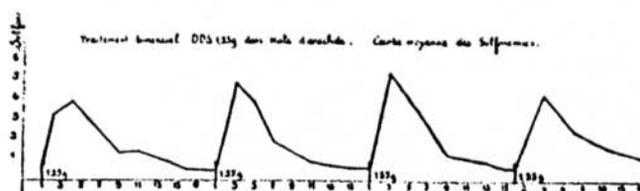
CONCLUSIONS

Ces différentes courbes nous montrent—comme l'avait constaté Floch (2)—que, dans le cas des injections bimensuelles de DDS dans l'huile d'arachide, l'absorption est très irrégulière, les limites extrêmes de sulfonémie étant de 10 mg.,5 et de 0 mg. par litre. L'injection est souvent suivie d'un clocher sulfonémique élevé entraînant une forte élimination urinaire de DDS. De ce fait la sulfonémie est trop faible au cours de la 2ème semaine qui suit l'injection, car nous estimons avec Schneider, et d'après les résultats cliniques que nous avons obtenus, qu'une sulfonémie de 2 à 3 mg. par litre est suffisamment active et dénuée de toute toxicité, ce qui est le but recherché pour une médication de brousse placée sous un contrôle médical parfois difficile à assurer (3).

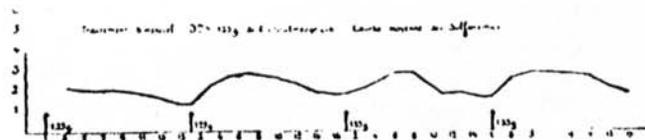
Par contre dans le traitement par la DDS en véhicule chaulmoogrique (chaulmoograte d'éthyle ou mélange chaulmoograte-huile de chaulmoogra) l'absorption a lieu régulièrement sans clocher, les limites extrêmes de sulfonémie étant de 5 mg. et 1

mg. par litre. L'élimination est plus lente, on trouve encore fréquemment vers le 13ème ou 14ème jour une sulfonémie importante sans jamais rencontrer les taux dérisoires que l'on peut observer après le traitement par la suspension arachide.

Pour avoir une vue d'ensemble encore plus précise nous avons tracé une courbe moyenne des sulfonémies pour chaque série de malades.



La courbe ci-dessus qui concerne la suspension dans l'huile d'arachide (traitement bimensuel; DDS 1gr.,25 dans 5 cc. de suspension), est la courbe moyenne des sulfonémies de 5 malades pour les trois premières quinzaines et de 4 malades pour la quatrième quinzaine. Les chiffres extrêmes de ces moyennes sont de 5 mg.,40 et de 0 mg.,55 de DDS par litre.



Cette deuxième courbe, ci-dessus, obtenue avec des suspensions dans un véhicule chaulmoogrique, a été établie d'après les sulfonémies de 5 malades pour les deux premières quinzaines, et de 4 malades pour les deux autres. Nous nous sommes permis de la tracer d'après des sulfonémies de malades traités depuis plus ou moins longtemps, après avoir observé qu'il y avait très peu de différence entre la teneur du sang en DDS au début du traitement et immédiatement avant la période de repos. Les moyennes sulfonémiques varient entre 2 mg.,90 et 1 mg.,30 de DDS.

Plusieurs facteurs semblent intervenir dans cette absorption. Il est certain que la sulfone-mère, substance extrêmement peu soluble dans les milieux biologiques, est absorbée assez lentement étant injectée sous forme microcristalline. La dimension des cristaux de DDS joue probablement un rôle dans la rapidité de l'absorption qui devrait être inversement proportionnelle à leur taille. Dans notre expérimentation nous avons utilisé la

DDS tamisée 120 (cristaux de 200 μ de longueur maximum). De plus le facteur individuel d'absorption est important et variable.

L'huile d'arachide ne semble pas apporter un retard appréciable dans l'absorption des microcristaux si l'on considère la grande irrégularité des sulfonémies observées. Par contre, les molécules des acides gras antilépreux paraissent s'opposer à la résorption brusque des cristaux de DDS et agir en tant que substance retard. Il est d'ailleurs logique de penser que l'huile d'arachide contenant des glycérides d'acides gras semblables à ceux de l'organisme, ceux-ci sont résorbés beaucoup plus rapidement que les chaulmoogrine et hydnocarpine qui ne sont assimilées qu'après une période de défense.

On a reproché au traitement bimensuel par le chaulmoograte d'éthyle-DDS d'apporter une quantité insuffisante de chaulmoogra pour qu'on puisse parler d'une association ou d'une synergie thérapeutiques, une dose de 5 cc. de chaulmoogriques tous les quinze jours ne pouvant produire à elle seule d'améliorations cliniques suffisantes. Cependant il est rationnel d'utiliser dans la suspension de DDS, de préférence à un véhicule inerte, un support jouant un rôle retard et thérapeutique. Dans le cas où un traitement hebdomadaire est possible on pourra combiner la sulfonothérapie retard avec un traitement chaulmoogrique, réalisant ainsi une association médicamenteuse effective.

Est-il préférable d'obtenir une sulfonémie régulière, moyenne et prolongée, à une sulfonémie élevée et transitoire?

Pour répondre à cette question choisissons un exemple dans lequel la sulfonémie est très élevée, supérieure même à celle obtenue par les injections de DDS dans l'huile d'arachide, sulfonémie s'étalant de 15 mg. à 1 mg. par litre (4). C'est le cas du traitement de Lowe par la DDS buccale hebdomadaire à la dose de 600 mg. Nous avons observé avec cette posologie des améliorations de l'ordre de 95%, mais leur qualité était cependant bien inférieure à celles obtenues avec des prises quotidiennes de DDS, ou avec des injections bimensuelles de suspension dans le chaulmoograte d'éthyle qui donnent des sulfonémies régulières et prolongées. D'ailleurs Lowe préfère un traitement bihebdomadaire et même quotidien dans lequel la sulfonémie est moins élevée et plus régulière.

L'absorption retardée et l'activité thérapeutique nous incitent à donner notre préférence à la suspension de DDS en véhicule chaulmoogrique. La dose bimensuelle de 1 gr.,25 nous

paraît suffisante, non toxique pour l'Africain (5). Avec les sulfonémies que nous obtenons par le traitement bimensuel nous n'avons pas observé un seul cas de sulfonorésistance chez les malades que nous suivons depuis 3 ans $\frac{1}{2}$. Cette méthode présente en outre l'avantage de pouvoir être utilisée largement et sans inconvénient pour un traitement de masse.

Le but que nous recherchons est avant tout de mettre au point des techniques de traitement de brousse, simples, actives, applicables partout sans danger et ne nécessitant qu'un contrôle médical minimum.

ABSTRACT

In French West Africa, where each medical officer has to cover a very large area, the number of leprosy cases that can be treated is the greater the less frequent the treatments, and efforts have been made to develop a satisfactory deposit (*retard*) method that calls for injections only once in two weeks. It is shown that when DDS in fine crystalline form is suspended in peanut oil—the dose 1.25 gm. in 5 cc.—there is rapid absorption, with correspondingly high blood and urine levels for a few days and only traces in the latter part of the period. When chaulmoogra preparations are used, however, there is a more satisfactory deposit effect, with slower absorption of the drug and prolonged maintenance of a useful blood level. The ethyl esters (with 4% guioicol) are rather painful, while chaulmoogra oil itself is too viscid for convenience, so in practice a mixture of equal parts of the two is used. The results obtained have been more satisfactory than with other methods of administering DDS. Too little chaulmoogra is used to regard the treatment as one of therapeutic "association" or "synergy," but it is nevertheless regarded as rational to use it rather than an inert vehicle. It would be possible to combine the deposit sulfone therapy with chaulmoogra treatment, "thus realizing an effective association of medicaments."

BIBLIOGRAPHIE

1. SCHNEIDER, J. & RAYROUX, J. Traitement de la lèpre par les sulfones. Concentration sanguine et élimination urinaire de la D.D.S. et d'un de ses dérivés après injections espacées de suspensions huileuses. Bull. Soc. Path. exot. **43** (1950) 452-462.
2. FLOCH, H., DESTOMBES, P. & LECUILLER, A. Sur l'emploi de la sulfone-mère en suspension huileuse. Bull. Soc. Path. exot. **44** (1951) 103-110.
3. LAVIRON, P., LAURET, L. & 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.
4. CHAUSSINAND, R. Aspect actuel du problème thérapeutique de la lèpre. Bull. Soc. Path. exot. **44** (1951) 765-773.
5. BROUET, G. & MARCHE, S. Accidents thérapeutiques liés à l'emploi des sulfones. *Thérapie* **6** (1951) 332-338 (No. 4 bis).