

INTERET DE LA CHIMIOETHERAPIE-RETARD DANS LA LUTTE ANTIHANSENIENNE

L. LAURET, P. LAVIRON
P. KERBASTARD ET C. JARDIN
Institut Marchoux de Bamako
Afrique Occidentale Française

La maladie de Hansen est actuellement dans le monde l'apanage des territoires dits sous-développés qui n'ont pas encore bénéficié, aux mêmes degrés que l'Europe, de conditions favorables d'hygiène, d'habitat, d'accessibilité aux soins, de prophylaxie des endémies.

L'Afrique Occidentale Française (A. O. F.) compte actuellement 250.000 lépreux recensés. Le Service de Santé de l'A. O. F., par ses centres fixes, hôpitaux et dispensaires, et par ses équipes mobiles qui sillonnent la brousse, s'efforce d'en traiter le plus grand nombre possible. Tous les lépreux qui désirent se faire soigner en ont la possibilité, et l'exemple de l'Institut Marchoux de Bamako où se présentent chaque année des centaines de malades venant de territoires très éloignés le prouve amplement.

Cependant, dans l'intérêt matériel et moral des lépreux il est préférable de les traiter dans leur village ou le plus près possible de leur lieu de résidence. La France a répudié depuis longtemps le principe des villages de ségrégation ou des colonies agricoles. Le lépreux est un homme libre. Si nous conseillons aux lépromateux de se faire traiter dans des formations sanitaires qui leur sont réservées afin de diminuer les risques de contagion, nous n'avons pas et nous ne cherchons pas à employer des moyens de coercition pour aboutir à ce résultat.

Notre meilleure arme est la propagande que font en brousses les malades blanchis: il faut que le lépreux, indécis sur l'opportunité de se faire traiter, inquiet à l'idée de recevoir les "médicaments des Blancs," voit lui-même le bénéfice d'une telle thérapeutique.

C'est pourquoi la nécessité d'aller vers le malade est impérative. Dans ce but les équipes mobiles du S. G. H. M. P.¹ sillonnent les territoires, car le seul système rentable est celui de ces formations itinérantes qui, allant chaque jour d'un lieu à un autre, vont traiter le malade chez lui ou dans un centre proche de son domicile où il pourra se rendre à intervalles réguliers. Le prix d'un tel effort est considérable et jusqu'à ce jour la France a assuré seule en A. O. F., sans aucun concours, le financement de cette entreprise.

Quel est le système des traitements? Il en existe plusieurs selon les

¹ S. G. H. M. P. = Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie, comprenant cinq sections: Trypanosomiase, Tréponématose, Paludisme (dont les chefs de service sont à Bobo-Dioulasso), Ophtalmologie et Lèpre (qui résident à Bamako).

données géographiques. Dans certains endroits, les villes ou bourgades importantes, il est possible de convoquer les malades au dispensaire une ou deux fois par semaine; dans des régions très éloignées des centres, il est impossible de voir les malades plus d'une fois tous les 15 jours ou une fois par mois. Dans ces conditions différentes, il faut utiliser des traitements différents.

Ayant actuellement un recul de cinq ans où nous avons expérimenté et créé différentes thérapeutiques-retard de la lèpre (2-6), il nous est possible de formuler un jugement—d'autant plus qu'un certain nombre de ces traitements sont employés régulièrement en brousse depuis trois ans.

Pour des raisons pécuniaires, en Afrique Occidentale Française, les sulfones substituées ont été délaissées entièrement au profit de la sulfone-mère (D. D. S.). Le chaulmoogra, qui nécessite plusieurs injections par semaine pour être très efficace, n'est plus utilisé que dans les centres, les postes fixes; il est devenu un traitement de luxe.

Actuellement, il existe deux formes de thérapeutique-retard: les comprimés et les suspensions.

On peut tout d'abord se poser une question. Vaut-il mieux que les malades soient traités de façon à provoquer des taux constants de médicament dans le sang? C'est ce qui est provoqué, par exemple, par la prise quotidienne de comprimés de D. D. S. Ou bien, au contraire, vaut-il mieux traiter le malade de façon moins régulière, de façon à provoquer des taux de sulfonémie élevés, en clocher, suivis d'élimination massive et de taux presque nuls pendant lesquels le malade bénéficie régulièrement de repos thérapeutique? C'est le cas des injections mensuelles.

Des résultats récents nous permettent de répondre à cette question. Nous avons expérimenté à l'Institut Marchoux² pendant deux ans des injections mensuelles de 2 gr. 50 de D. D. S. dans 10 cc. de chaulmoograte d'éthyle (6). Elles ont dans l'ensemble été bien supportées. Les sulfonémies consécutives à ce traitement étaient régulières; souvent le malade avait une forte concentration qui a pu même atteindre 19 mg. 5 pour litre et que baissait rapidement pour se négativer vers le 15ème-20ème jour. D'autres malades avaient une sulfonémie plus régulière. Dans l'ensemble les résultats cliniques obtenus étaient bien inférieurs à ceux que l'on pouvait observer chez les malades à sulfonémie régulière. Notre opinion est donc que les meilleures thérapeutiques de la lèpre sont celles qui provoquent des sulfonémies constantes.

Parmi les thérapeutiques à base de sulfone-mère, une des plus classiques et qui donne de très bons résultats est la thérapeutique quotidienne

² Tous les essais thérapeutiques que nous mentionnons ont été effectués à l'Institut Marchoux de Bamako, institut de recherche pour la lèpre. Les malades, tous volontaires, n'avaient jamais été traités. Les suspensions chaulmoogriques ou gélosées de sulfones et de thiosemicarbazones, les esters et l'huile de chaulmoogra, ont été préparés dans nos laboratoires.

(sulfonémie constante). Ce n'est pas un rythme commode pour la brousse ; il devra être réservé aux centres fixes de traitements.

On peut objecter : il suffit de distribuer au malade une fois par mois ses comprimés en lui indiquant la façon de les prendre. Mais ce système est malheureusement utopique, du moins pour l'Afrique. L'expérience a prouvé que, pour obtenir des résultats thérapeutiques favorables, il était indispensable de contrôler l'absorption des comprimés sinon le malade les vendra, ou s'en servira comme fétiche, ou encore absorbera toute la dose mensuelle en une seule prise (risque d'intoxication). D'un autre côté, pour être efficace, le traitement aux comprimés de sulfone-mère doit, s'il n'est pas quotidien, être bihebdomadaire ou, à la grande rigueur, hebdomadaire.

Le problème des traitement en brousse est en fait le suivant. S'il existe des centres de traitement où les malades peuvent se rendre une fois, deux fois, par semaine, ou même chaque jour, il n'y a aucune difficulté à les traiter par les sulfones en comprimés. Mais il n'en est pas de même pour les villages éloignés des centres et qui sont visités à intervalles réguliers par des équipes mobiles. C'est ici que la thérapeutique-retard par les suspensions de sulfones prend toute sa valeur. Actuellement il est possible, par une seule injection, de maintenir pendant 15 jours ou même plus, un taux de sulfonémie suffisant, ce qu'on ne peut obtenir avec des prises massives espacées de comprimés.

Etant donné l'efficacité indéniable de l'huile de chaulmoogra, on a pensé qu'il y avait intérêt à l'utiliser au lieu d'un véhicule inerte, même si la dose injectée est peu élevée. Notons d'ailleurs que les meilleurs résultats, principalement dans les formes bénignes de lèpre, ont été obtenus par l'association des deux thérapeutiques : sulfone-chaulmoogra.

L'huile neutre de chaulmoogra (*Hydnocarpus wightiana*) a donc été essayée—mais elle fournit des suspensions trop visqueuses, difficiles à injecter. Pour cette raison nous avons rejeté dès ce moment toutes les huiles épaisses. L'huile d'arachide a été expérimentée ; les sulfonémies observées chez les malades soumis à ce traitement étaient très irrégulières (4). Par contre, les esters éthyliques de chaulmoogra, gaïacolés à 4 pour cent, fournissent une bonne suspension. Il en est de même du mélange, à parties égales, d'esters éthyliques et d'huile de chaulmoogra (l'injection d'huile est moins douloureuse que celle d'esters). Nous avons préparé des suspensions de 1 gr. 25 de D. D. S. dans 5 cm³ de ce mélange, ou de 1 gr. 25 pour 6 cm³.

Il suffit de faire une injection intramusculaire profonde (aiguille de 10/10 mm.³) tous les 15 jours pour obtenir des résultats thérapeutiques excellents, principalement dans les formes de lèpre avancées. Les réactions

³ Le diamètre de cette aiguille serait plus grand que celui du calibre (gauge) 19, qui est identique au calibre de l'aiguille 10/10, selon Mr. G. M. Newland, Becton, Dickinson and Company, Rutherford, New Jersey.

lépreuses consécutives aux traitements par suspensions injectables sont moins importantes et moins fréquentes que dans les traitements aux comprimés. Nous avons observé en 1954, sur une série de 64 malades, 4 pour cent seulement de réactions lépreuses; en 1955, 7 pour cent sur une série de 70 lépreux; alors que les traitements aux comprimés provoquaient de 20 à 40 pour cent de réactions lépreuses. Cette constatation n'est pas négligeable pour la thérapeutique de brousse ou, répétons-le, le malade ne peut être contrôlé en dehors des jours de l'injection. Les résultats cliniques confirment les résultats chimiques: absorption et élimination régulières (4, 5, 7).

Une autre thérapeutique de choix, qui a été expérimentée à l'Institut Marchoux sur 266 malades (124 lépromateux, 96 tuberculoïdes, 46 indifférenciés), se rapproche de la précédente. Elle consiste en une injection hebdomadaire de 600 mg. de D. D. S. en suspension dans 5 cm³ de mélange (1-1) esters éthyliques et huile de chaulmoogra. Ce rythme de traitement est sans doute moins commode pour la brousse, mais les résultats obtenus chez les malades tuberculoïdes ou indifférenciés sont supérieurs à ceux que l'on observe avec le traitement bimensuel. La dose de chaulmoogra injectée est en effet doublée par rapport à l'autre traitement et on a pu observer, après deux ans de traitement, avec cette suspension:

99% de lépromateux améliorés, 62% de façon spectaculaire;
94% de tuberculoïdes améliorés, 51% de façon spectaculaire;
100% d'indifférenciés améliorés, 50% de façon spectaculaire.

Cette forme de traitement est actuellement en cours d'expérimentation en brousse.

Nous avons expérimenté également, comme véhicule, le sérum physiologique gélosé à 2 pour mille (1). Il semble que la gélose ait un effet retard très net, même plus important que les esters de chaulmoogra. Nous pensons d'ailleurs parvenir bientôt à un traitement mensuel par ce moyen. Mais dans l'état actuel des choses nous n'avons pas encore eu à notre disposition de suspension gélosée stable. C'est une erreur de mettre une solution colloïdale du type eau-gélosée en contact avec une substance ionisable (chlorure de sodium); il est bien connu que les ions favorisent la floculation des colloïdes. C'est ce qu'on observe généralement après quelques mois: il se forme un coagulum irréversible, que la suspension soit conservée à la lumière ou non, et, actuellement, nous avons dû interrompre tous nos traitements à la D. D. S. en suspension gélosée: il devenait impossible de les injecter. Cette question de conservation des solutions gélosées, dans différentes conditions, est à l'étude au laboratoire. Mais pour la raison décrite, il n'est pas actuellement possible d'envisager des traitements de brousse par la suspension gélosée.

Nous avons étudié le problème de la dimension des cristaux de D. D. S. en suspension dans le chaulmoograte d'éthyle. Les résultats détaillés seront publiés plus tard. En ce qui concerne les suspensions gélosées, l'expérimentation n'est pas encore terminée. Nos premières conclusions

sont que, sans tenir compte du véhicule, les gros cristaux (250 μ) s'absorbent beaucoup plus lentement que les fins (2 à 5 μ) et qu'ils provoquent une sulfonémie plus régulière et plus durable. Mais d'un autre côté, on est nettement limité par le diamètre de l'aiguille servant à l'injection. Nous utilisons couramment les aiguilles de de 10/10 mm. Pour les suspensions de cristaux de 250 μ , il a fallu utiliser des aiguilles de 12/10 mm. celles-ci provoquent des injections douloureuses et le produit est difficile à injecter. Nous conseillons donc, comme moyen terme, d'employer des cristaux passés au tamis 150 et repassés au tamis 180 (dimension des mailles: 85-95 microns). Les suspensions de ces cristaux sont aisément injectables et se résorbent facilement; le malade présente pendant 48 heures une légère douleur au lieu d'injection.

Les enfants ont été traités parfois aux suspensions de sulfones à raison de 1 cm³ par 10 kg. de poids. Mais dans l'ensemble ils sont de préférence traités par les comprimés à un rythme bihebdomadaire.

En Afrique, nous ne donnons pas de composés ferreux aux malades. Le sol latéritique, les eaux ferrugineuses, s'opposent à toute carence martiale.

Les posologies que nous avons adoptées (1 gr. 25 tous les 15 jours ou 600 mg. par semaine) sont des doses moyennes qui, expérimentées depuis cinq ans, se sont montrées absolument atoxiques et efficaces chez des sujets de taille et de poids variable. Ce sont des doses standard, applicables à tous sans aucun danger de surdosage. Nous n'observons pratiquement jamais d'abcès.

En 1954, 28.000 malades en A. O. F. ont bénéficié de la thérapeutique par injections bimensuelles de sulfone-mère, et 36.000 en 1955. Le prix de revient du traitement est plus élevé qu'avec les comprimés. Il est de: 22 X 18 = 396 francs C. F. A. par an; soit approximativement \$2 par malade, alors que le traitement aux comprimés de D. D. S. bihebdomadaire coûte trois fois moins cher. Dans les léproseries, dans les centres de traitement, cette thérapeutique présente assez peu d'intérêt. Elle n'est pas supérieure aux autres; n'oublions pas que les résultats seront d'autant meilleurs que le malade sera traité plus fréquemment. En léproserie, les meilleurs résultats que nous ayons enregistrés (notamment dans les formes tuberculoïdes et indifférenciées), ont été obtenus en traitant les malades deux fois par semaine par 300 mg. de comprimés de D. D. S. et 5 cm³ d'huile de chaulmoogra (prix de revient de ce traitement: approximativement 400 francs C. F. A. par an).

Nous avons expérimenté aussi des suspensions de T. B. 1 (acétylamino-benzaldéhyde thiosémicarbazone) dans le chaulmoograte d'éthyle, tout d'abord aux doses de 600 mg. par semaine (3) et ensuite 900 mg. par semaine. Ce second dosage est très favorable pour le traitement des formes tuberculoïdes et indifférenciées: tous les malades sont améliorés, et 60 pour cent de façon importante. Malheureusement, les réactions lépreuses sont nombreuses chez le lépromateux. Nous avons donc réduit la dose, actuellement à 750 mg. de T. B. 1 par semaine. Le traitement au

T. B. 1 est très onéreux; il pourrait être réservé aux malades sulfonorésistants ou intolérants.

CONCLUSIONS

Les principes généraux pour les traitements de brousse en Afrique Occidentale Française sont les suivants :

1°). Les injections bimensuelles de suspension-retard de 1 gr. 25 de D. D. S. dans le chaulmoograte d'éthyle sont actuellement la forme de traitement de brousse la plus pratique. Elle est efficace, et particulièrement dans les formes lépromateuses; elle est sans danger, même pour les formes lépromateuses avancées qui réagissent d'habitude vivement au médicament; elle est commode d'application, car le malade peut n'être vu que deux fois par mois. Nous envisageons également une thérapeutique mensuelle qui nécessite encore une mise au point.

2°). Si le malade peut être vu plus souvent (une fois ou deux fois par semaine), on donnera la préférence aux traitements suivants: *toutes formes* de lèpre, injection hebdomadaire de 600 mg. de DDS dans le chaulmoograte d'éthyle (6 cm³ de suspension); ou bien, *formes lépromateuses*, traitement hebdomadaire, 600 mg. en une prise, ou mieux bihebdomadaire (deux prises de 300 mg.) par des comprimés de D. D. S.; *formes tuberculoïdes et indifférenciées*, même traitement associé à un traitement chaulmoogrique (2 ou 3 injections de 5 cc. d'huile par semaine, par voie sous-cutané, intramusculaire, ou intraveineuse).

3°). Il ne faut pas perdre de vue que le malade devra être traité d'autant moins brutalement qu'il sera plus atteint. Par contre, les lèpres bénignes peuvent être traitées par des doses plus fortes sans danger.

ABSTRACT

Leprosy control work in French West Africa, where there are 250,000 cases, is based on treatment, the principle of segregation of lepromatous cases in special villages or agricultural colonies having been rejected. Patients are treated at fixed establishments (hospitals and dispensaries) in the larger towns and by mobile units which reach those in the bush, the latter a relatively expensive but necessary method. In either case DDS is used, sulfone derivatives being too expensive.

The method of treatment varies with these circumstances. At the fixed units, where patients can come once or twice a week, the drug is usually given by mouth; and chaulmoogra injections (*un traitement de luxe*) are regarded as a valuable adjunct especially for tuberculoid and indeterminate cases. In the field, where the patients are seen every two weeks or once a month, the DDS is given by intramuscular injection, for it would be impractical—and unsafe—to give out tablets for such long intervals; and here is where *retard* therapy has its place.

Chaulmoogra, having an "undeniable efficacy," is used as the menstruum. The neutral oil is too thick and difficult to inject, so the ethyl esters (with 4% guaiacol) have been the vehicle of choice. (A mixture of equal parts of oil and esters is also good, and more bland than the esters alone.) The preparation is made to contain 1.25 gm. of DDS in 5 or 6 cc. A single injection will maintain an adequate sulfone blood level for 15 days or more.

Treatment at 15-day intervals gives excellent therapeutic results, especially in advanced forms of the disease. Reactions are less important and less frequent than

with oral treatment, which is an important matter for field treatment. In 1954, 28,000 patients received semimonthly injections, and 36,000 patients in 1955.

Experiments with Floch's suspension in 0.2 per cent agar-saline have shown that it gives an even better *retard* effect than the chaulmoogra esters, and with it monthly intervals might be possible. However, the salt has a flocculating effect on the agar, and after some months there is formed an irreversible coagulum which is impossible to inject. For the present, therefore, the agar suspension is not practical for use in the bush.

The matter of crystal size has also been studied, in the chaulmoogra esters preparation. Large crystals (250 μ) are absorbed much more slowly than fine ones, but the suspension is difficult to inject even with a large needle. More practical is a medium-sized crystal (85-95 μ); the suspension is easily injected, and the patient has only slight pain for 48 hours at the injection site.

It is concluded that the semimonthly injection of 1.25 gm. of DDS in chaulmoogra ethyl esters constitutes the most practical treatment in the bush. It is effective, especially in lepromatous cases; it is without danger, and is easy of application. It may be possible to extend the interval between treatments to a month. Other treatment schedules are preferred when patients can be seen more frequently, and details of these are given.

BIBLIOGRAPHIE

1. FLOCH, H. et GÉLARD, A. Il est possible en thérapeutique antilépreuse de ne pratiquer qu'une injection intramusculaire toutes les trois semaines de 1 gr. 50 de D. D. S. en eau gélosée. Arch. Inst. Pasteur Guyane et Terr. Inini. Publ. No. 312, 1953.
2. 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.
3. LAVIRON, P., LAURET, L. et JARDIN, C. Traitement de la lèpre par des injections hebdomadaires de suspension de T. B. 1. (Note préliminaire.) Bull. Soc. Path. exot. **46** (1953) 886-889.
4. LAVIRON, P., LAURET, L. et JARDIN, C. Contribution à l'étude de la chimiothérapie-retard dans la lutte antilépreuse en Afrique Occidentale Française. Suspensions de diaminodiphénylsulfone en injections bimensuelles. Internat. J. Leprosy **21** (1953) 427-435.
5. LAVIRON, P., LAURET, L. et JARDIN, C. Résultats après 3 ans du traitement de la lèpre par les injections espacées de D. D. S. dans le chaulmoograte d'éthyle. Mem. VI Congr. Internac. Leprol., 1953; Madrid, 1954, pp. 224-226.
6. LAVIRON, P., LAURET, L., KERBASTARD, M. et JARDIN, C. Le traitement de la lèpre par des injections mensuelles de 2,50 de diamino-diphényl-sulfone. (Note préliminaire.) Bull. Soc. Path. exot. **48** (1955) 126-128.
7. MONTESTRUC, E., LE SAGET, M. et BERDONNEAU, R. La thérapeutique sulfonée dans la lèpre par voie intramusculaire. Bull. Soc. Path. exot. **48** (1955) 64-78.