

## INJECTIONS RETARD DE DDS A "GROS GRAINS"

H. FLOCH

*Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini  
Cayenne, Guyane Française*

Dans notre premier travail publié en 1949 sur l'utilisation de la DDS en thérapeutique antilépreuse (17), nous recommandions, à côté de la voie buccale, la voie intramusculaire, et dans le but d'obtenir un "retard," nous le précisions.

En effet alors que, même par la voie intramusculaire nous en administrons, au début, 200 mg. par jour, dès ce premier travail nous nous engageons dans la voie de l'espace des injections :

Ce schéma thérapeutique n'a rien d'absolu; nous continuerons à le modifier, cherchant par exemple, pour la Sulfone-mère injectable, à espacer les injections (trois injections hebdomadaires, de 400 mg. chacune, sont bien supportées par plusieurs malades). Telle quelle, cette posologie est bien supportée et la dose quotidienne de 200 mg. atteinte est active, aussi elle peut être recommandée dès maintenant.

Mais la diaminodiphényl sulfone passait alors pour extrêmement toxique, son emploi ne rencontrait que des adversaires et il nous fallut progresser lentement. Cependant, depuis lors, nous n'avons pas cessé d'étudier cette question de l'injection retard. Déjà en Décembre de la même année, nous utilisons 600 mg. (DDS en eau physiologique et Subtosan) tous les trois jours, puis, peu après, la même dose deux fois par semaine et toujours avec des résultats cliniques favorables (6).

Nous employâmes ensuite l'huile d'arachide comme véhicule (8) :

La sulfone-mère administrée en suspension huileuse, selon ce rythme hebdomadaire d'une injection unique de 1 gr. 20 est assez bien tolérée, en général, des malades, mais cependant elle l'est indiscutablement moins régulièrement que les deux injections de 600 mg. de DDS en eau physiologique.

Ayant utilisé aussi l'huile de chaulmoogra comme véhicule nous reconnaissons "que l'huile de chaulmoogra est un véhicule huileux utilisable" (10).

Cependant, à ce moment, l'irrégularité de la résorption de la suspension en huile et les taux de sulfonémie relativement faibles enregistrés pendant la seconde semaine après l'injection (par rapport à ceux provoqués par la DDS buccale à la dose de 200 mg. quotidiens), nous faisaient rejeter l'administration de 1 gr. 20 tous les 15 jours. Après de multiples essais (DDS en eau physiologique, DDS en eau physiologique gélosée, DDS en huile d'olive, DDS en huile de chaulmoograte d'éthyle), quoique la sulfone-mère en chaulmoograte d'éthyle nous donnait, elle aussi, de bons résultats, nous préférons recommander alors une injection par semaine (avec repos thérapeutique d'une semaine tous les deux mois) de 1 gr. 20 de sulfone-mère en eau physiologique gélosée à 0.2 pour cent (13). Au Congrès de Madrid nous signalions effectuer, avec de bons résultats, deux injections mensuelles seulement de DDS en eau physiologique gélosée (4).

Les auteurs recommandant alors les véhicules chaulmoogriques le faisaient non pas avec l'idée d'un "retard" mais avec celle d'une association thérapeutique chaulmoogra sulfone que nous ne pouvions admettre :

Il n'est pas possible, par ailleurs, d'envisager, comme le font ces auteurs, la possibilité de l'action thérapeutique (autre que théorique) du chaulmoograte d'éthyle, car il est hors de doute que 5cc. de ce produit administrés toutes les semaines (et à plus forte raison tous les 15 jours) représentent une quantité absolument inopérante, même pour les derniers défenseurs des produits chaulmoogriques (Schujman et Cochrane).

Le chaulmoogra est une médication périmée et ce ne sont pas des considérations de divers ordres qui doivent empêcher de reconnaître la vérité ni même de la dire (13).

Il nous fut possible lors du III<sup>e</sup> Congrès Panaméricain de la Lèpre de Buenos Aires (Décembre 1951) de constater que les médecins argentins trouvaient que les injections de DDS en huile et en chaulmoograte d'éthyle n'étaient pas pratiques car difficiles à injecter et difficiles à résorber ; ils les avaient abandonnés (2).

\* \* \*

Nous cherchions donc depuis le début à espacer les injections en augmentant le retard de suspensions de DDS, mettant à profit d'abord l'insolubilité de la diaminodiphényl sulfone, insolubilité que les auteurs, pour la plupart, continuaient encore à considérer comme un inconvénient (qui était pour nous un grand avantage) auquel ils s'efforçaient de pallier en pronant de nombreux dérivés solubles mono ou disubstitués. Parmi les méthodes ayant pour but l'obtention d'un retard thérapeutique on admet que certaines s'adressent à l'organisme du sujet, d'autres au véhicule médicamenteux, d'autres à la molécule active (1).

Au début, pour augmenter le retard, nous avons ajouté au véhicule un corps à viscosité importante utilisé déjà pour augmenter le retard de la résorption de la pénicilline injectée, le polyvinyl-pyrrolidone (Subtosan). Mais, rapidement, nous nous aperçûmes que le retard qu'il provoquait était négligeable par rapport à celui dû aux particules de DDS elles-mêmes, et nous l'abandonnâmes (3).

Nous utilisions aussi alors comme véhicule une solution physiologique gélosée à 0.2 pour cent, visqueuse elle aussi, mais peu coûteuse, non toxique, facile à préparer. Cette idée nous était venue car le retard de résorption provoqué par la gélose injectée était déjà employé pour certaines vaccinations animales (vaccin anticharbonneux, spores-gélose-alun de Ramon et Staub que nous préparions à l'Institut Pasteur de la Guyane). Le retard provoqué par la gélose était réel comme nous le constatâmes lorsque nous utilisions de la DDS en cristaux de petites dimensions. Mais nous voulions aller encore plus loin dans la voie des injections espacées.

La suppression de tout véhicule médicamenteux a conduit (en d'autres domaines de la thérapeutique retard) aux comprimés d'implantation. Nous y avons aussi songé en chimiothérapie antihansénienne et nous y voyions une possibilité d'application pratique, en raison de la grande activité de la DDS sous un petit volume, mais nous n'avons pu faire réaliser ces

“implants” pour des raisons secondaires de difficultés de stérilisation qui, d’ailleurs, n’étaient pas du tout insurmontables, à notre avis.

Aussi nous sommes-nous attachés plus spécialement à la méthode dite “des suspensions cristallines” (ici c’est un “retard” provoqué par un phénomène différent des trois signalés plus haut: plus un cristal est de gros volume, plus sa résorption est lente) qui sont indiscutablement bien plus aisées à utiliser en pratique médicale léprologique courante que ne l’auraient été les “implants” comme c’est d’ailleurs le cas en hormonothérapie où maintenant les implants s’effacent devant les “suspensions cristallines.”

Au Congrès de Madrid nous disions déjà dans la discussion d’une travail (14) pronant les injections de DDS en chaulmoograte d’éthyle (1) :

Nous obtenons des résultats au moins aussi favorables à l’aide de suspensions de DDS en eau gélosée, beaucoup plus maniables, injectées bimensuellement. La gélose favorise le retard qui est tout d’abord en relation directe avec la grosseur des cristaux de DDS injectés.

\* \* \*

Mais la question de la dose quotidienne de DDS à administrer avait alors, elle aussi, bien évolué. Nous avons longtemps considéré que la dose de 200 mg. de DDS restait la dose optima, tout en n’ignorant pas, nous l’avons signalé souvent, que des doses bien moindres, 100 mg. par exemple, étaient encore actives. Les mêmes constatations avaient été faites par divers auteurs et la Commission de Thérapeutique du Congrès de Madrid enregistra cette tendance à abaisser les doses de DDS administrées quotidiennement (Nous pensons d’ailleurs qu’il ne faut pas aller trop loin dans cette voie): “La dose standard de DDS, pour adultes, ne devrait pas être inférieure à 300 mg. ni supérieure à 1.200 mg. par semaine.”

Ceci nous conduisit à penser que l’on pouvait admettre comme valable, dans le cas d’injections retard de DDS des taux de sulfonémie qui paraissaient jusque là bien insuffisants, car 300 mg. hebdomadaires correspondent à 50 mg. par jour (pour 6 jours de traitement par semaine).

Or, on arrivait théoriquement à une dose quotidienne de 80 mg. par jour à la suite d’une injection de 1 gr. 20 de DDS toutes les deux semaines, à celle de 70 mg. par jour après une injection de 1 gr. 50 de DDS toutes les trois semaines, et à celle de 60 mg. par jour après une injection de 1 gr. 80 de DDS par mois (70 mg. si l’on considère que dans ce cas il n’y a que 26 jours de traitement effectif). Ceci ne pouvait être valable que si les taux de sulfonémie obtenus par ces posologies étaient suffisamment constants, chaque jour, entre deux injections successives, ce que nous avons étudié à plusieurs reprises sur plusieurs dizaines de malades.

Augmentant la grosseur des “cristaux” ou “grains” de DDS dans nos suspensions nous avons utilisé successivement, et entre autres, des suspensions en eau physiologique gélosée à 0.2 pour cent de DDS dont les cristaux avaient 90-120  $\mu$  de dimensions (tamis 150-180), puis 200-500  $\mu$  (tamis 80-150), alors que précédemment nous utilisions grains de 10 à 3  $\mu$  (tamis

250-300). Nous constatâmes qu'une injection de 1 gr. 50 toutes les trois semaines était suffisante lorsqu'on utilisait des cristaux de 90-120  $\mu$  et une mensuelle de 1 gr. 80 avec ces mêmes cristaux ou d'autres plus gros (200-500  $\mu$ ).

Mais avec les gros grains de sulfone-mère la gélose, plus qu'un rôle "retard," en jouait un autre, de plus en plus important à mesure que la dimension des cristaux augmentait, celui de colloïde protecteur de la suspension des cristaux de DDS; nous avons signalé dans cet ordre d'idée que le taux de 0.3 pour cent de gélose était éventuellement utilisable.

La suffisante régularité et le taux assez élevé (d'après les idées actuelles) de la sulfonémie, entre deux injections intramusculaires aussi espacées, coïncidait avec (lors de l'utilisation de grains de plus en plus gros) la diminution de la sulfonémie durant les six premiers jours après l'injection: elle est en moyenne de 0 mg. 385 pour la DDS à petits cristaux (10-30  $\mu$ ), de 0 mg. 345 pour la DDS 150-180 (90-120  $\mu$ ) et de 0 mg. 200 pour la DDS gros cristaux (200-500  $\mu$ ), après une injection de 1 gr. 80 de DDS.

Il n'est donc en somme pas étonnant que dans ces derniers cas la sulfonémie que nous relevons dans les tout derniers jours du mois (11, 12) est encore acceptable et même supérieure à celle qui était admise par certains auteurs préconisant la DDS en chaulmoograte d'éthyle (16, 17) en une injection tous les quinze jours; elle est pour le moins aussi importante que la sulfonémie obtenue par des prises quotidiennes buccales de 50 mg. de DDS (5).

\* \* \*

L'intérêt de l'augmentation du "retard" est évident (nous n'y insisterons pas ici), tout d'abord pour la mise en oeuvre d'une thérapeutique sulfonée réellement active, dans des territoires à populations primitives, comme l'est en bonne partie l'Afrique Noire Française (15, 17) où seules des équipes de traitement, passant périodiquement dans les villages, peuvent jouer un rôle effectif. Il était pour cela d'abord nécessaire que les injections ne fussent pas à pratiquer trop fréquemment mais il fallait aussi que le thérapeutique en question fut peu coûteuse (comme l'est, et de façon extraordinaire, celle par la DDS-retard).

Mais l'expérience nous a déjà montré, et continue à nous montrer chaque jour, que l'injection toutes les trois semaines, ou tous les mois, devient de plus en plus utile (à mesure que le temps passe) pour nos malades de dispensaire, ou d'hôpital, que nous devons mettre par de longs traitements d'entretien à l'abri des réactions ou des rechutes tardives.

\* \* \*

Pour terminer nous ajouterons que depuis le mois de Juillet 1949, au Dispensaire de Cayenne, nous avons pratiqué près de 10.000 injections de sulfonemère retard en eau gélosée avec des posologies différentes allant, comme nous l'avons vu, petit à petit, vers l'injection mensuelle de 1 gr. 80

de DDS "gros cristaux" dont nous avons déjà pratiqué près d'un millier. Nous les employons aussi bien maintenant pour le traitement d'attaque que pour le traitement d'entretien; et avons des lépromateux bactériologiquement blanchis qui n'ont pas eu d'autre thérapeutique spécifique.

Au point de vue activité nous pouvons affirmer que ces posologies-retard sont aussi actives que la posologie quotidienne par la voie buccale qui nous a toujours servi de témoin. Il y a longtemps que nous les aurions abandonnées si elles n'avaient pas été actives.

Il faut évidemment recommander la prudence dans la progression des doses lorsque l'on soumet à cette thérapeutique retard, notamment par une unique injection mensuelle (ou toutes les trois semaines) des malades pour la première fois traités par les sulfones, et ceci suivant la loi bien connue en sulfonothérapie. On pourra, naturellement, commencer par les posologies habituelles, maintenant classiques, pendant au moins deux mois, avant d'utiliser la voie intramusculaire retard, mais si l'on préfère débiter par celle-ci on pourra administrer 0 gr. 50 de DDS retard par semaine pendant un mois, puis 1 gr. de la même suspension tous les 15 jours, pendant deux autres mois, pour arriver enfin à 1 gr. 80 chaque mois.

Nous donnons à nos malades du protoxalate de fer, per os, durant les premiers mois de leur mise en traitement, et ici comme dans la thérapeutique sulfonée par la voie buccale, nous n'avons jamais dû interrompre un traitement pour anémie; aucun danger de ce côté. D'autre part, les réactions lépreuses, comme nous l'avons signalé depuis longtemps<sup>(9)</sup>, sont indiscutablement moins fréquentes (8%) si l'on utilise la voie intramusculaire-retard au lieu de la voie buccale (47%).

Du point de vue "inconvenients" (il s'agit ici de la DDS en eau gélosée à 0.2%) nous parlerons des difficultés relatives de l'injection. Celles-ci sont loin d'être insurmontables, et l'on acquiert très vite un petit "coup de main" habile. La DDS "grains fins" en eau gélosée est indiscutablement plus aisément injectée que la DDS en véhicule huileux (huiles ou chaulmoograte d'éthyle). La difficulté augmente un peu avec la grosseur des grains, mais des aiguilles intramusculaires de 12/10<sup>1</sup> de diamètre sont largement suffisantes, surtout avec des grains de 90-120  $\mu$ . Pour éviter que l'aiguille s'obstrue il est recommandé d'agiter fortement l'ampoule et d'injecter rapidement après le remplissage de la seringue, sans prendre son temps à chasser la bulle d'air qui, éventuellement, se trouve dans le corps de cette seringue; on peut aussi changer l'aiguille au moment de l'injection, celle servant à charger la seringue pouvant servir plusieurs fois. Il est pour nous hors de discussion que des "difficultés" d'injection de cet ordre ne peuvent contrebalancer les intérêts multiples du retard obtenu qui peuvent bien se "payer" d'un peu de précaution.

Comme réactions désagréables nous notons quelquefois: l'allégation

<sup>1</sup> 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.

d'une petite élévation de la température avec asthénie durant les 48 heures qui suivent l'injection (4% des cas environ); une rougeur et une sensibilité locales durant quelques jours, cédant rapidement aux simples compresses chaudes (3% des cas environ); de temps en temps un abcès qui paraît aseptique a dû être incisé (cicatrisation simple et rapide). Lorsque l'on réalise qu'un malade peut ne recevoir que 12 injections de DDS gros cristaux par an on doit reconnaître que ces incidents désagréables, mais rares, ne peuvent être considérés comme des obstacles.

#### ABSTRACT

The author reviews his work with intramuscular administration of DDS, which began in 1949 when he first used the drug. His objective has been to obtain a "retard" effect, so that the treatments could be given relatively infrequently with maintenance of satisfactory blood levels in the intervals.

Beginning with suspensions in physiological saline (without or with polyvinylpyrrolidone, which was found useless) in doses of 600 mgm. twice a week, he then tried weekly injections of 1.2 gm. once a week in peanut, olive, and chaulmoogra oils, concluding that the latter vehicle might be used although absorption of the drug was irregular. Chaulmoogra ethyl esters also gave good results. A 0.2 per cent agar-saline menstruum was found preferable, it having a real retard effect. That the chaulmoogra menstrua have in themselves an added therapeutic effect, in 5 cc. doses given only once a week, is denied.

Attention was then turned to the size of the "crystals," or "grains," of the DDS. The drug is of low solubility in any case, and the larger the grains the slower the absorption, and therefore the longer the period of adequate blood levels. The product first used was very fine, the grains 10-30  $\mu$  (screen 250-300). Later, larger grains were employed: 90-120  $\mu$  (screen 150-180), and 200-500  $\mu$  (screen 250-300). With the medium size, injections of 1.5 gm. every three weeks proved sufficient, and with the large size 1.8 gm. once a month.

The advantage of such long-spaced injections under field condition is pointed out. In the Cayenne dispensary the author has given some 10,000 such injections (about 1,000 of them of the largest-size DDS) with good therapeutic results. Practical considerations are discussed, and the "inconveniences" and advantages of the method. The latter are held to outweigh the former.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. DASTUGUE, G. Les accumulations médicamenteuses provoquées. *J. Nation. Pharm.* (Paris) (1952) Oct.
2. FLOCH, H. Notes et détails sur la chimiothérapie antilépreuse. *Arch. Inst. Pasteur Guyane Française et de l'Inini.* Publ. No. 261, Mai 1952.
3. FLOCH, H. Sur les sulfones-retard en thérapeutique antilépreuse et leur utilisation en Afrique Noire. *Bull. Acad. Nat. Méd.* **136** (1952) 221-225.
4. FLOCH, H. VI<sup>e</sup> Congrès International de Léprologie. Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini pendant l'année 1953. *Arch. Inst. Pasteur Guyane Française et de l'Inini.* Publ. No. 326, Mai 1954, p. 45.
5. FLOCH, H. Sulfonémies et activités antilépreuses. *Arch. Inst. Pasteur Guyane Française et de l'Inini.* Publ. No. 359, Avril 1955.
6. FLOCH, H., DENIEL, H. et DESTOMBES, P. Devenir de la Sulfone-Mère (diaminodiphénylsulfone) dans l'organisme des lépreux. *Arch. Inst. Pasteur Guyane Française et de l'Inini.* Publ. No. 202, Décembre 1949.

7. FLOCH, H. et DESTOMBES, P. Traitement de la lèpre par la diaminodiphénylsulfone (1358F). Arch. Inst. Pasteur Guyane Française et de l'Inini. Publ. No. 190, Avril 1949.
8. FLOCH, H. et DESTOMBES, P. Emploi de la Sulfone-mère et du 1.500F par voies buccale et injectable (sulfones retard) dans le traitement de la lèpre en Guyane Française. Arch. Inst. Pasteur Guyane Française et de l'Inini. Publ. No. 206, Mars 1950.
9. FLOCH, H. et DESTOMBES, P. Rôle de la thérapeutique sulfonée sur l'apparition et l'évolution des réactions lépreuses: réactions léprotiques et tuberculoïdes réactionnelles. Arch. Inst. Pasteur Guyane Française et de l'Inini. Publ. No. 218, Octobre 1950.
10. FLOCH, H., DESTOMBES, P. et LECULLER, A. Sur l'emploi de la diaminodiphénylsulfone en suspensions huileuses. Arch. Inst. Pasteur Guyane Française et de l'Inini. Publ. No. 215, Septembre 1950.
11. FLOCH, H. et GÉLARD, A. M. Il est possible en thérapeutique antilépreuse de ne pratiquer qu'une injection intramusculaire toutes les trois semaines de 1 gr. 50 de DDS en eau gélosée. Arch. Inst. Pasteur Guyane Française et de l'Inini. Publ. No. 312, Décembre 1953.
12. FLOCH, H. et GÉLARD, A. M. Utilisation de la DDS-retard en fonction de la grosseur des cristaux de la suspension. Bull. Soc. Path. exot. **47** (1954) 35-40.
13. FLOCH, H., LECULLER et DESTOMBES, P. La Sulfone-mère retard en eau physiologique gélosée permet de ne pratiquer pour le traitement des lépreux qu'une injection par semaine. Arch. Inst. Pasteur Guyane Française et de l'Inini. Publ. No. 228, Avril 1953.
14. LAVIRON, P., LAURET, L. et JARDIN, P. Résultats après trois ans de traitement de la lèpre par les injections espacées de DDS dans le chaulmoogra d'éthyle. VIè Congr. Internat. Leprol., Madrid 1953; Madrid 1954, pp. 224-226.
15. MURAZ, M. Afrique Noire Française. De la nécessité d'y organiser la lutte contre la lèpre et d'y organiser la lutte contre la filariose (volvulose oculaire). Bull. Acad. Méd. **135** (1951) 588-590.
16. SCHNEIDER, J. et RAYROUX, J. Traitement de la lèpre par les sulfones. Concentration sanguine et élimination urinaire de la diaminodiphénylsulfone et d'un de ses dérivés après injections espacées de suspensions huileuses. Bull. Soc. Path. exot. **43** (1950) 452-462.
17. TZANCK, A. et DAGUET, G. Brève note sur l'expérimentation de la sulfonothérapie de la lèpre au Pavillon de Malte de l'Hôpital St-Louis. Arq. Mineiros Leprol. **10** (1950) 106-107.