

Le Promin dans le traitement de la lèpre

PAR

H. C. de SOUZA-ARAUJO.

Depuis 1941 on emploie dans la léproserie nationale des Etats-Unis d'Amérique (à Carville, Louisiana), le Promin comme agent thérapeutique de la lèpre. Promin est le nom industriel d'une solution aqueuse du [p,p'-diaminodiphénylsulfone-N,N'-di-(dextrose sodium sulfonate)], distribuée au marché en ampoules de 5 c.c. et 12,5 c.c. par Parke-Davis & C^o. Chaque c.c. contient 400 mg. de la nouvelle sulfone. Ce produit est recommandé exclusivement par la voie intraveineuse, à la dose de 5 c.c. jusqu'à 12,5 c.c. par jour.

Le « traitement complet » pour une année est de 250 ampoules de 12,5 c.c., totalisant 1.250 gr. du principe actif et coûte à Rio de Janeiro Cr. \$ 5.000 (12.000 fr. belges). C'est un produit trop cher, considérant qu'il faut quatre fois ce « traitement complet » pour que les malades montrent des améliorations réelles. C'est trop cher et, comme toutes les sulfones, toxique. Et comme ce produit vient d'être lancé avec une forte publicité commerciale dans les pays à lèpre, avant même que soit terminée l'épreuve expérimentale de son action, il faut attirer l'attention des léprologues sur ce sujet.

1. *Indications et contre-indications.* — L'emploi du Promin doit être limité aux cas de lèpre lépromateuse débutants ou modérément avancés, avec des lésions cutanées bien définies qui puissent montrer les changements dus au médicament. Les patients doivent présenter un bon état de santé général. Sont

motifs de contre-indication les affections pulmonaires, rénales et cardiaques. Le médicament étant un produit fort anémiant, avant de commencer le traitement il faut soumettre chaque malade aux examens du sang, de l'urine, ainsi qu'aux recherches du bacille de Hansen au moins dans le mucus nasal et la peau et faire la lépromine-réaction. L'hémogramme complet est à répéter toutes les deux semaines et tout malade ayant moins de trois millions d'hématies par mm^3 devra interrompre le traitement et prendre des médicaments contre l'anémie, comme l'extrait hépatique et le fer.

Les lépreux en bonne condition de santé générale commenceront le traitement par des injections quotidiennes de 5 c.c. durant la première semaine. Si leur tolérance est bonne, ils prendront 12,5 c.c. par jour à partir de la deuxième semaine. Repos : les dimanches et toute une semaine après chaque série de 25 injections. Suivant mon expérience, il y a des malades qui perdent un à deux millions de globules rouges à la fin d'un mois de traitement. De tels malades doivent seulement reprendre les injections après un long repos et quand leurs hématies sont à nouveau à 4 millions par mm^3 au moins. J'ai essayé le Promin aussi par voie intradermique, dans les nappes lépromateuses. Dose : 1 à 3 c.c. par séance, donnés en 10 à 20 piqûres tous les 4 jours. Le médicament par cette voie est extrêmement douloureux, mais produit des améliorations locales (1).

2. *Résultats publiés à l'étranger.* — Le Dr. G. H. Faget, directeur de la léproserie de Carville (U. S. A.) et ses collaborateurs publièrent (2), en novembre 1943, les premiers résultats de l'emploi du Promin dans une série de 22 lépreux de diverses formes cliniques mais tous bacillifères et quelques-uns avec de graves affections des yeux et du larynx. Après 6 mois, voyant de bons résultats, ils ont sélectionné 46 autres malades de meilleur pronostic, en tout 68 patient. A la fin de l'épreuve, 26 (soit plus de 38 %) ont présenté des améliorations objectives, malgré que le produit n'ait pas d'action directe sur le bacille, selon les auteurs.

Dans un autre article, d'octobre 1945, G. H. Faget et coll. (3) analysent la situation de 137 malades qui avaient pris 32.000

injections intraveineuses avec le total de 127 kilos de Promin, 58,4 % de ces malades présentaient des améliorations, plus évidentes chez ceux qui avaient suivi le traitement pendant 3 ou 4 ans. Six malades sont devenus négatifs à la bacilloscopie. Les auteurs affirment que seulement les deux malades ayant des affections du larynx ont empiré.

Le Dr. L. H. Wharton (4) dans la Léproserie de Mahaica (Guyane anglaise), employa le Promin chez 70 lépreux durant 12 mois. Les ulcérations chroniques — exceptées celles du nez — ont guéri. Les lépromes se sont effacés. Il est convaincu que le Promin n'a aucune action bactéricide et ne produit pas de diminution des bacilles dans le mucus, mais transforme le tissu lépromateux en tissu conjonctif fibreux.

Le Dr. Faget, qui est le pionnier de la prominothérapie de la lèpre, présenta à la II^e Conférence Panaméricaine de la Lèpre (Rio de Janeiro, octobre 1946), une collection de photographies en couleur de ses cas de Carville, montrant des améliorations objectives, que des léprologues expérimentés comme Bluth, Schujmann et d'autres, n'ont pas considérées comme supérieures à celles produites par le Chaulmoogra, dans un temps égal d'application.

Dans un article publié en décembre 1946 Faget et cinq collaborateurs (5) (médecins, dentiste et bacteriologiste de Carville), donnent un résumé de 5 années d'expériences avec le Promin. De 177 malades, qui ont pris un total de 269 kilos du produit, restaient 137. Du total, 40, ou 23,2 % ont interrompu le traitement; 12 se sont évadés; 10 ont présenté des contre-indications; 7 préférèrent prendre la *Diasone* par la bouche; 6 à cause de réaction léprotique, et 5 sont décédés pendant l'épreuve. Du total de 137, 103 (75,3 %) étaient lépromateux, 30 mixtes, et 4 atteints de lèpre nerveuse. Les auteurs affirment que les lésions lépromateuses, surtout celles des muqueuses, ont présenté des améliorations satisfaisantes. Le plus notable résultat a été enregistré à la clinique odontologique qui ayant une moyenne de 3.000 traitements locaux de lésions buccales par an, a baissé à 182 en 1946, ce qui représente une grande économie de temps et de matériel curatif.

La sensibilité cutanée s'améliore et la guérison des ulcères lépreux chroniques est, suivant les auteurs, des plus satisfaisante. Le Promin n'est pas curatif, mais seulement préventif des affections oculaires. Après 5 ans de traitement, 7 des 137 malades (5,1 %) ont été considérés *arrested* et 8,7 % sont devenus négatifs; à présent ce pourcentage est monté à 38,6 %. La réduction des bacilles est très lente; elle commence après 2 ans de traitement et s'accroît à partir de la 4^e année. En conclusion, les auteurs disent que le Promin fut le meilleur traitement utilisé à Carville, mais ils ambitionnent un autre produit d'action plus rapide et plus efficace.

3. *Expérience brésilienne.* — Il y a 30 mois j'ai observé l'emploi du Promin chez les lépreux de la léproserie Santa Fé (Minas Gerais). Les malades recevant la dose maxima (12,5 c.c.) par jour, dans la veine, ne montraient aucun signe de réaction, ce qui m'a causé une mauvaise impression, parce que dans la lèpre, maladie torpide et chronique, les médicaments qui ne produisent pas un choc, une réaction, une révolution organique quelconque, ne produisent aussi aucun résultat stable.

Après plus de 5 ans d'expériences avec le Promin dans la lèpre, trop peu de travaux ont été présentés à la II^e Conférence Panaméricaine de la lèpre (6) sur ses résultats. Le Dr. G. M. Faget (Chemotherapy of Leprosy), parmi ses conclusions dit que les améliorations cliniques durables de ses malades traités avec les sulfones (Promin, Diasone et Promizole) ne peuvent pas être attribuées aux rémissions spontanées de la maladie; elles sont lentes mais progressives; que les examens de laboratoire indiquent que les sulfones possèdent une action bactériostatique sur le bacille de Hansen; que les sulfones doivent être considérées comme le meilleur traitement de la lèpre, mais qu'il faut continuer les recherches jusqu'à la découverte d'un remède plus efficace.

Les Drs. Souza Lima et Castro Cerqueira (Tratamento experimental da lepra pelas di-amino-di-fenil sulfonas), qui commencèrent à utiliser le Promin en septembre 1944 et la Diasone en septembre 1945, disent que les résultats dans les premiers

groupes de malades étaient très encourageant (améliorations : 93 %), qu'ils ont généralisé leurs expériences sur 900 des malades du Sanatorium Padre Bento (Ville de Sao Paulo). Le critérium d'appréciation des résultats se basait sur les examens cliniques et de laboratoire (bacilloscopie et histopathologie). Au point de vue clinique les faits les plus notables étaient la régression rapide des affections des muqueuses de la bouche, du nez, du pharynx et du larynx et des symptômes cutanés. Au point de vue histopathologique les auteurs signalent la transformation de la structure lépromateuse en tuberculoïde, attribuant ce phénomène à la participation de l'organisme dans la régression de la maladie et la dégradation progressive des lésions lépromateuses; ils affirment que le bacille présente des altérations morphologiques progressives jusqu'à sa complète disparition dans les lésions (C. Q. F. D.). Le Dr. Renato Pacheco Braga, médecin de la léproserie Santo Angelo (Sao Paulo), dans les conclusions de son travail confirme les résultats publiés par ses confrères de Sao Paulo. Il dit que ses patients de tous âges et de toutes formes cliniques de la lèpre ont toléré très bien les sulfones. Cet auteur croit à l'action bactériolytique des médicaments et dit que l'emploi des sulfones doit être généralisé, considérant les bénéfices qu'elles donnent aux malades spécialement dans leurs souffrances de la gorge et des yeux. Les Drs. Costa Carvalho e Orestes Diniz (Minas Gerais), sur 5 malades traités durant 12 et 24 mois avec le Promin, affirment que sa tolérance fut parfaite et les améliorations considérables, mais, tout récemment le Dr. Diniz m'a raconté que deux de ses malades ont souffert de réactions très graves. Le Dr. J. Ignacio Chala (Colombie), dit que le Promin n'a aucune action sur l'évolution de la lèpre et le Dr. José Mariano (Minas Gerais) dit qu'il est déçu par un tel remède.

Pour notre part, nous avons commencé par des essais de laboratoire avec le *Promin* et la *Diasone*. Le premier a une faible action bactériostatique sur les cultures de bacilles acido-résistants isolés de la lèpre humaine, et la *Diasone* n'a aucune action. Après cette vérification j'ai essayé le *Promin* par voie intradermique sur des nappes lépromateuses. Cette voie est très douloureuse mais on observe des améliorations

objectives dont nous ne savons pas encore si elles sont durables. Le sang ou suc cutané des nappes infiltrées (20 fois) avec plus de 60 c.c. du produit, un à trois mois après le traitement, se montre toujours fortement positif à la recherche du bacille. Dans un groupe de malades qui prennent le Promin par voie veineuse, j'attends qu'ils complètent 100 injections pour vérifier si leur bacillémie a été modifiée (*). La voie veineuse est bien tolérée, mais il faut contrôler l'état du sang des malades deux fois par mois (hémogramme complet). Les malades qui ont pris 70 à 80 injections se disent mieux, surtout en ce qui concerne les lésions des muqueuses. Notre impression n'est pas encore satisfaisante. C'est trop tôt pour généraliser ce traitement, qui doit être continué comme expérimental dans les léproseries bien outillées de techniciens et de laboratoires.

(*Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.*)

BIBLIOGRAPHIE.

1. Souza-Araujo, H. C. de. — Lettre à la Chambre des Députés. *Diario do Congresso Nacional*, A. II, n° 42, 1^{er} avril 1947, pp. 712-715.
2. Faget, G. H., Pogge, R. C., Johansen, F. A., Dinan, J. F., Prejean, B. M. and Eccles, C. G. — The Promin treatment of leprosy. *Public Health Rep.*, 58 (1943), 1729-41.
3. Faget, G. H. and Pogge, R. C. — The therapeutic effect of promin in leprosy. *Public Health Report*, 60 (1945), 1165-71.
4. Wharton, L. H. — Promin Therapy. *Leprosy Review*, 17 (1946), 96-98.
5. Faget, G. H. and altera. — Present status of promin treatment in leprosy. *International Journal of Leprosy*, vol. 14 (Dec. 1946), 30-36.
6. *Revista Brasileira de Leprologia*, vol. 14 (Dec. 1946), 367-371. S. Paulo.

(*) Chez trois de ces malades j'ai trouvé beaucoup de bacilles dans le sang (méthode de Crow) après 100 injections.