

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 11 (1955)

Heft: 1-2

Artikel: La recherche en chimiothérapie : chimiothérapie antibactérienne : récents développements

Autor: Tréfouël, Jacques

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307202>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 30.04.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Séance scientifique du 6 novembre 1954, à Lausanne

C. D. 615.778:616.982,2

Institut Pasteur à Paris – Directeur: Prof. Dr. J. Tréfouël

La recherche en chimiothérapie
Chimiothérapie antibactérienne - récents développements

Par Jacques Tréfouël

Membre de l'Institut et de l'Académie Nationale de Médecine

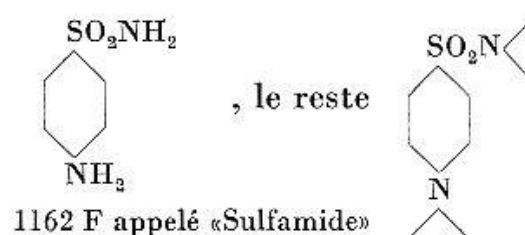
Huit années se sont écoulées depuis qu'à la demande de la Société Académique Vaudoise j'ai pu exposer, une première fois, les récents progrès accomplis dans la lutte contre les maladies à protozoaires et à bactéries par des corps chimiques de synthèse et par des produits de sécrétion des bactéries appelés «antibiotiques».

A cette époque, la chimiothérapie antibactérienne ne possédait que deux armes ayant réellement fait leurs preuves: les Sulfamides et la Pénicilline. La Streptomycine venait de voir le jour et ses promesses dans la lutte contre le bacille tuberculeux étaient alors fortement discutées. Aujourd'hui, elle a derrière elle un passé glorieux et un avenir d'autant plus riche d'espairs qu'elle est puissamment aidée par des dérivés de synthèse, tels le Tb I, le PAS et surtout l'Isoniazide. L'ensemble de ce sujet vous est assez familier pour que je ne m'y attarde pas.

Il rentre davantage dans le cadre de mon sujet «La Recherche en Chimiothérapie», de développer devant vous l'histoire des Sulfones, qui jouent maintenant un rôle si important dans la lutte contre une maladie moins spectaculaire pour nous, métropolitains, que la tuberculose, mais dont les ravages furent terribles; je veux parler de la lèpre.

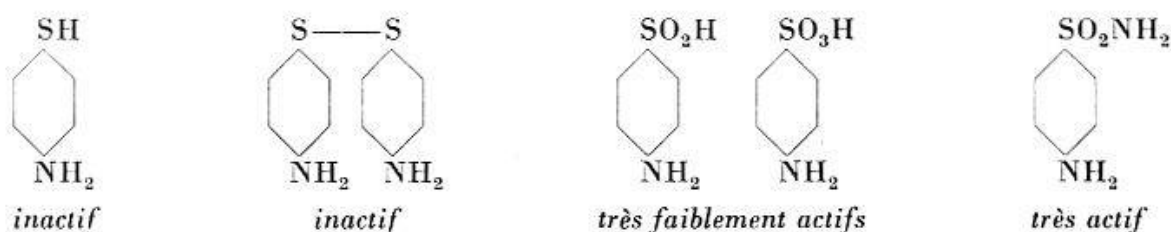
Il y a quelques mois, nous étions en Guyane et nous avons pu concevoir ce qu'était la vie des parias enfermés à tout jamais dans les léproseries. C'est un cauchemar, effacé maintenant, et voici comment.

La recherche des relations entre activité thérapeutique et constitution chimique nous avait amenés à la conclusion que, dans la molécule du p-aminophénylsulfamide

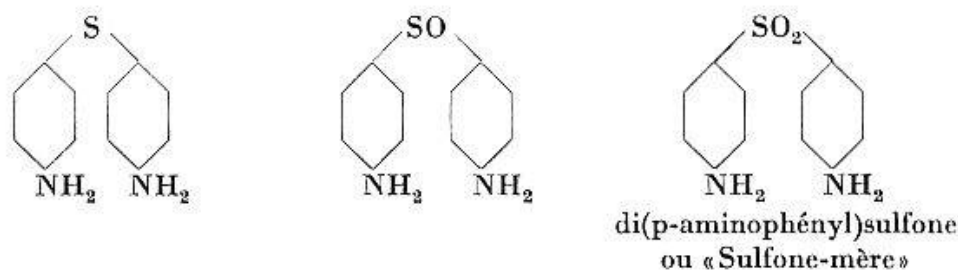


jouait un rôle de première importance. Dans ce reste, l'élément S paraissait indispensable. Existait-il d'autres dérivés soufrés aromatiques capables d'exercer une action antibactérienne ?

Nous avons préparé et expérimenté sur la streptococcie de la souris une première série de dérivés soufrés contenant toujours, sur un ou deux noyaux benzéniques, une fonction aminée en para par rapport à l'atome de soufre, successivement sous la forme de mercaptan, disulfure, acides sulfinique et sulfonique :



L'activité antibactérienne croît avec le degré d'oxydation. Il en fut de même avec les nouvelles séries suivantes: sulfure, sulfoxyde, sulfone

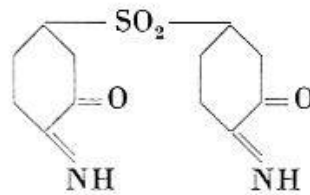


dont tous les termes possèdent une activité sur le streptocoque, activité qui atteint son point culminant avec la di(p-aminophényl)sulfone (1358 F) cinquante fois plus active encore que le 1162 F mais 25 fois plus toxique. Notre ami anglais *Buttle* étant arrivé aux mêmes conclusions que nous, nous décidâmes de publier, en même temps, ces résultats remarquables.

Deux américains, *Rich* et *Follis*, avaient, en leur temps, démontré que le Sulfamide (1162 F) possédait une certaine action sur le bacille tuberculeux. C'est ce qui incita *Noël Rist*, à l'Institut Pasteur, à rechercher s'il n'en serait pas de même de la di(p-aminophényl)sulfone: ses résultats furent encore plus probants que ceux de *Rich* et *Follis*.

L'expérimentation de la sulfone sur l'homme débuta, mais prudemment en tuberculose, et en action locale surtout, car la toxicité de ce corps sur l'animal avait alerté les cliniciens. Au cours de nos études antérieures, et en particulier de celles sur les dérivés arsenicaux dans les trypanosomiasés, nous avons constaté que le remplacement d'un H de la fonction aminée, en particulier par un reste acétylé, CO-CH₃, diminuait nettement la toxicité d'un produit donné. Nous avons donc diacétylé la

Sulfone et obtenu un corps dont la toxicité expérimentale était fortement abaissée. Sous le nom de Rodilone, il fut expérimenté tout d'abord dans la blennorragie avec des résultats extrêmement nets. Malheureusement, beaucoup des malades traités présentèrent une coloration bleutée, des muqueuses en particulier, et les cliniciens pensèrent à une action possible de transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine. En réalité, nous savons maintenant qu'il s'agit seulement d'une coloration due au produit d'oxydation naturelle de la sulfone, après désacétylation du produit par l'organisme et transformation en quinonimine fortement colorée en bleu par elle-même.



D'autres produits de substitution furent préparés, tant en France qu'à l'étranger, dont les plus connus furent: la Diazone, la Promine, la Sulfétrone, toutes provenant de la substitution d'un hydrogène de chacune des deux fonctions aminées de la Sulfone par des restes variés.

Le bacille de la lèpre humaine, bacille de Hansen, étant fort voisin du bacille tuberculeux, il était logique d'essayer sur lui les sulfones. Malheureusement, l'expérimentation au laboratoire est extrêmement difficile: le Bacille de Stefansky, agent de la lèpre du rat, est en réalité un bacille pseudo-tuberculeux et les résultats obtenus sur l'animal ne peuvent guère guider l'expérimentation clinique. C'est ainsi, par exemple, que la Streptomycine, si brillante en tuberculose humaine, est à peu près inactive dans la lèpre de l'homme alors qu'elle semble très supérieure aux sulfones sur le rat. C'est sur l'homme, directement, que les essais dans la lèpre peuvent être tentés: voici pourquoi il est naturel de s'adresser tout d'abord aux corps les moins toxiques. *Faget*, de la Léproserie de Carville en Louisiane, expérimenta, le premier, les sulfones disubstituées, Diasone et Promine, en particulier: les résultats furent extrêmement encourageants et, pour la première fois, il fut possible de parler d'un véritable traitement de cette maladie.

L'étude pharmacologique des sulfones substituées révéla bientôt que les phénomènes d'intolérance qu'elles provoquent: céphalée, vertiges, sont analogues à ce que l'on constate avec la Sulfone-mère; de plus, leur élimination urinaire, très rapide, fut étudiée avec soin et l'on put bientôt constater qu'elles étaient toutes très aisément coupées par l'organisme animal en di(p-aminophényl)sulfone, dès lors appelée Sulfone-mère. C'est cette dernière qui constitue le véritable produit actif ainsi



Fig. 1 et 2*: Avant et après le traitement par la Sulfone-mère.

que l'a démontré l'étude très poussée, entreprise par *Boyer* dans notre laboratoire: la plupart des sulfones disubstituées, même après un court séjour à l'étuve à 37°, sont coupées en Sulfone-mère. La libération in vivo est quelquefois variable suivant la voie d'introduction: la Promine, par exemple, libère beaucoup de Sulfone-mère dans le tube digestif et beaucoup moins dans le sang, ce qui explique qu'elle agit en tuberculose, chez le cobaye, par voie buccale, et non par voie parentérale. C'est aussi pourquoi l'homme, qui ne supporte que 2 g per os de Promine, en supporte 15 g par voie veineuse, alors que la toxicité de la Sulfone-mère est la même par les deux voies.

Les sulfones substituées ont permis l'audace des essais sur l'homme. Mais il fallait établir, avec le véritable produit actif, la Sulfone-mère, une posologie qui autorise son emploi direct. C'est chose faite et *Floch*, Directeur de l'Institut Pasteur de la Guyane, ainsi que le savant anglais *Lowe* furent pour beaucoup dans la réalisation de ce nouveau progrès. L'on sait maintenant que la Sulfone-mère est d'autant mieux supportée qu'elle est donnée, tout d'abord, à petites doses: 100 mg par jour, par exemple, et que ces doses peuvent être graduellement augmentées sans autre résultat néfaste qu'une anémie passagère, ne se produisant guère

* Fig. 1-8: Il s'agit des premiers malades traités qui ont été photographiés un an seulement après le début du traitement par la Sulfone-mère en Afrique Noire. A cette époque elle était prescrite par voie buccale à doses journalières progressives jusqu'à atteindre la dose de 150 à 200 mmg par jour. Depuis ces doses ont été diminuées et l'on ne dépasse que rarement la dose de 150 mmg par jour et par voie buccale.

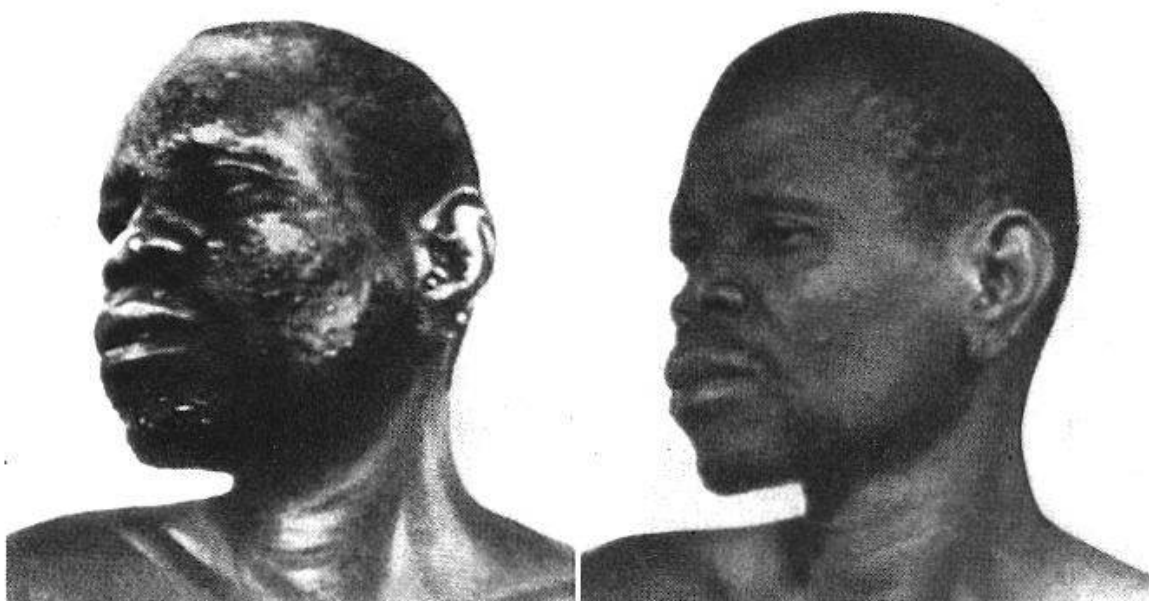
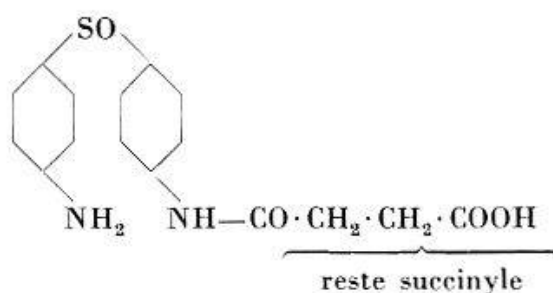


Fig. 3 et 4: Avant et après le traitement par la Sulfone-mère.

avant la 3^e ou 4^e semaine du traitement et cédant à une courte interruption de celui-ci, ou à l'association d'une cure par des extraits hépatiques ou par du fer. L'hémoglobine ne s'abaisse pas de plus de 25% et se fixe à ce taux, même en continuant le traitement. Il est assez curieux de noter que les hommes de couleur supportent mieux encore que les blancs les cures de longue haleine qu'impose le traitement de la lèpre. *Floch*, afin de limiter le nombre d'injections nécessaires, utilise maintenant des émulsions dans du sérum physiologique de Sulfone-mère ou d'un de ses dérivés mono-substitués, tel, par exemple, notre N° 1500 qui,



exceptionnellement, agit par lui-même sans libérer de Sulfone-mère, comme le fait d'ailleurs la Cilag suisse; mais ces deux dérivés possèdent encore une fonction aminée libre, ce qui peut expliquer la particularité de leur action. D'autres auteurs injectent la Sulfone-mère dans de l'huile d'olive ou dans de l'huile de Chaulmoogra: il n'est pas prouvé qu'il s'agisse, dans ce dernier cas, d'une synergie d'actions, celle du Chaulmoogra restant plus que problématique.

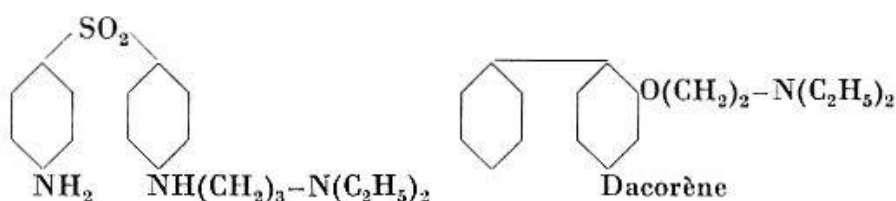


Fig. 5 et 6: Avant et après le traitement par la Sulfone-mère.

Les résultats thérapeutiques sur la lèpre vont vous être présentés dans un film dont le début vous paraîtra peut être un peu élémentaire, à vous, médecins. Il était cependant difficile de ne pas poser en totalité le problème; de plus, ce film est destiné à la formation des praticiens d'outremer.

Mais avant de clore ce bref exposé, je voudrais vous entretenir d'un champ d'action des sulfones que rien ne pouvait faire prévoir et qui démontre bien l'importance, pour un chimiothérapeute, d'explorer les domaines les plus variés, s'il veut vraiment ouvrir des voies nouvelles en thérapeutique chimique.

Poursuivant l'étude du blocage d'une ou des deux fonctions aminées de la Sulfone-mère par divers radicaux, nous avons noté que l'introduction d'une ou de deux chaînes dialcoylaminées, telles que $(\text{CH}_2)_3 \text{N} (\text{C}_2\text{H}_5)_2$, faisait apparaître d'intenses et caractéristiques propriétés cardiaques. Ces propriétés, en général fibrillantes, sont antagonisées par certains corps possédant aussi deux noyaux benzéniques (mais non reliés par la fonction sulfone, SO_2) et une chaîne alcoylaminée analogue. Voici les formules réciproques des deux principaux de ces antagonistes :



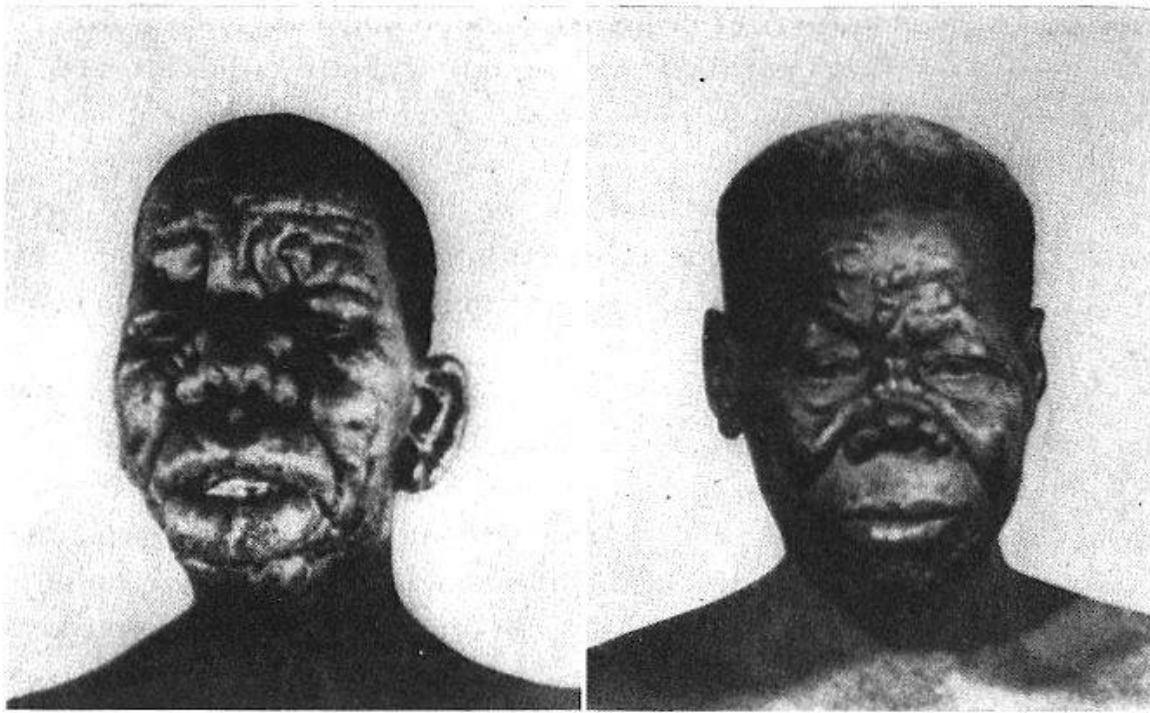


Fig. 7 et 8: Avant et après le traitement par la Sulfone-mère.

L'action de cette sulfone est apparentée à celle des agents cardio-toxiques: digitaline, aconitine, sels de baryum. La dose mortelle, chez le chien normal, est de 0,010 g/kg: il y a accélération du rythme cardiaque, puis irrégularité de ce rythme et le chien, qui ne présentait aucun autre phénomène toxique, s'abat brutalement. Chez le chien anesthésié, après 1-2 minutes d'effet tonicardiaque, il y a ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire; des troubles de la conduction intraventriculaire; un rythme ventriculaire instable, chaque ventricule battant indépendamment l'un de l'autre; enfin, conduction intraventriculaire complètement disloquée: tous ces phénomènes sont réversibles. Mais la dernière phase est une fibrillation ventriculaire nette: le tracé électrocardiographique n'est plus qu'une ondulation sinusoïdale en diastole.

Cette intoxication se rapproche beaucoup de la fibrillation électrique et des troubles déclenchés par baryum, aconitine, ouabaïne ou par la ligature des artères coronaires.

Le grand intérêt de cette sulfone réside dans le fait qu'elle peut servir de test pour le dépistage de substances thérapeutiques cardioactives. L'on a tout d'abord testé l'action de substances réputées comme douées de propriétés antifibrillantes: l'adrénaline, sympathomimétique, provoque l'amélioration des symptômes toxiques en augmentant la conduction intraventriculaire; la novocaïne, anesthésique, et la papavérine, antispasmodique, agissent également; mais l'antagoniste le plus efficace de cette sulfone est justement le diéthylaminoéthoxy-diphényle pré-

paré en notre laboratoire et utilisé en clinique sous le nom de Dacorène, un des plus puissants antifibrillants connus. Par utilisation alternée de la sulfone et du Dacorène, on peut rendre le cœur d'un chien chloralósé anarchique, puis régulier, jusqu'à cinq fois de suite.

Il est curieux de noter les analogies de structure de ces deux corps, antagonistes, mais doués tous deux d'un tropisme cardiaque prépondérant; ils possèdent tous deux 2 noyaux benzéniques et une chaîne dialcoylaminée.

Tout n'est pas encore dit dans ce domaine que nous continuons à prospecter.

Mais je voulais vous démontrer par quelle suite logique de faits nous avons abouti à des corps doués de remarquables propriétés cardiaques alors que nous étions partis de la sulfone-mère et de son activité antibactérienne. L'étude des dérivés de substitution de la sulfone-mère ne fut donc pas inutile; mais en ce qui concerne l'action sur les bactéries, il faut bien reconnaître que l'on arriva, avec les sulfones, aux conclusions mêmes que nous avons tirées de l'étude des sulfamidés: ce ne sont pas les dérivés de substitution sur l'amine (tel le Prontosil) qui sont actifs, mais bien les dérivés dans lesquels la ou les fonctions aminées sont libres.

Et maintenant, laissons-nous nous emporter vers ces lointains pays où nous est donnée la preuve vivante que les théories nées dans les laboratoires ne sont pas que des chimères.

Résumé

L'étude de divers dérivés organiques du soufre, poursuivie après la mise en évidence des propriétés antibactériennes du p-amino-phényl sulfamide (1162 F) a fait apparaître l'intérêt tout particulier de la di-(p-aminophényl)-sulfone (1358 F) active, non seulement sur les bactéries telles que streptocoques et pneumocoques, mais encore sur le bacille de Koch (lapin). L'analogie entre ce bacille et celui de Hansen, agent de la lèpre de l'homme, a fait naître l'espoir d'une thérapeutique possible de cette maladie: le film présenté montre qu'en deux à trois ans un lépreux peut être apparemment stérilisé. Une certaine modification chimique, apportée à la formule du 1358 F (blocage d'une fraction aminée par un reste dialcoylaminé) en fait un agent de fibrillation puissant, pouvant servir de test d'essai des corps à action antifibrillante (exemple: le Dacorène).

Zusammenfassung

Die Untersuchung der verschiedenen organischen Schwefelderivate, welche nach der Entdeckung der antibakteriellen Eigenschaften des p-Aminophenylsulfamides (1162 F) zur Ausführung gelangte, hat die

ganz besondere Bedeutung des Di-(p-amino-phenyl)-sulfons (1358 F) aufgezeigt, das nicht nur gegen Streptokokken und Pneumokokken, sondern auch gegen den Bacillus Koch wirksam ist (Kaninchen). Die Analogie zwischen diesem Bacillus und demjenigen von Hansen, dem Erreger der menschlichen Lepra, ließ die Hoffnung auf die Möglichkeit einer Therapie dieser Krankheit aufkommen. Der vorgeführte Film zeigt, daß ein Leprakranker innert zwei bis drei Jahren offensichtlich keimfrei gemacht werden kann. Durch eine gewisse chemische Modifikation der Formel von 1358 F (Blockierung einer Aminofraktion durch einen Dialkylaminorest) entsteht ein Stoff, der starkes Herzflimmern erregt und deshalb als Versuchstest für antifibrillierend wirkende Substanzen dienen kann (z. B. Dacorène).

Riassunto

Lo studio di diversi composti organici dello zolfo, compiuto dopo la scoperta delle proprietà antibatteriche del p-amino-fenil-sulfamido (1162 F), ha mostrato quanto sia interessante il p-aminofenilsulfone (1358 F), efficace non soltanto contro batteri quali gli streptococchi e i pneumococchi, ma anche contro il bacillo di Koch (coniglio). L'analogia tra questo bacillo e quello di Hansen, causa della lebbra umana, ha fatto nascere la speranza di una terapia possibile anche di questa malattia. Il film presentato mostra che in due o tre anni un lebbroso può apparentemente essere sterilizzato. Una certa modificazione chimica della formula del 1358 F (blocco di un gruppo aminico mediante un resto dialcoilaminico) ne fa un agente di fibrillazione potente, che può servire quale testo per provare sostanze antifibrillanti (esempio: Dacorene).

Summary

The study of diverse sulphur derivatives, following upon the discovery of the anti-bacterial properties of p-amino-phenyl sulfamide (1162 F) has revealed the special interest of di-(p-amino-phenyl) sulfone (1358 F) which is not only active against bacteria such as streptococci and pneumococci, but also against the bacillus of Koch (rabbit). The analogy between this bacillus and that of Hansen which is the agent of human leprosy, has given rise to the hope of a possible therapy for this disease: The film shown demonstrates how a leper can be apparently sterilised in 2 to 3 years. A certain chemical modification of the structure of 1358 F (blockage of one amino fraction by dialcoylamine group) has made it a strong fibrillation agent capable of serving as an assay test for bodies with antifibrillating action (e. g. Dacorene).