

La curieuse histoire de la découverte des sulfamides hypoglycémiants (premiers antidiabétiques actifs par voie buccale) *

par Philippe DECOURT **

L'histoire n'a pas encore été publiée complètement et ce qu'on en a dit est souvent erroné. Elle commença en 1941 quand l'auteur tenta de trouver une thérapeutique de la fièvre typhoïde. Des accidents, parfois mortels, firent apparaître la forte activité hypoglycémiante inattendue qui conduisit à la découverte de la thérapeutique anti-diabétique aujourd'hui la plus répandue. Erreur de la Société industrielle qui en empêcha l'usage pendant longtemps.

En 1960, dix-huit ans après la découverte, le Pr Marcel Janbon écrivit que l'on connaissait mal encore « le déroulement réel des recherches originelles, et un certain nombre de travaux récents sur les sulfamides hypoglycémiants témoignent, à ce sujet, d'une information incomplète (et parfois erronée). Les constatations initiales furent, il est vrai, publiées à une période (1942-1943) peu favorables à leur diffusion. » (1). Je dois donner ici des renseignements complémentaires.

* Communication présentée à la séance du 26 janvier 1985 de la Société française d'histoire de la médecine.

** 84 ter, Chaussée-de-l'Etang, 94160 Saint-Mandé.

(1) M.M. JANBON. — « La naissance des sulfamides hypoglycémiants », *Gazette des Hôpitaux*, 20 octobre 1960.

L'histoire commença en 1941 lorsque je reçus des sociétés Spécia-Rhône-Poulenc (dont j'étais conseiller scientifique médical) une note sur un nouveau dérivé du sulfamide, le 2254 RP, dont la synthèse avait déjà été faite en Allemagne par von Kemmel et Kimming (le VK 57). On doit remarquer qu'avec le même produit les recherches allemandes n'ont abouti à aucune thérapeutique nouvelle, et qu'il n'en fut pas de même en France. Nous allons voir pourquoi.

En plus de l'action antibactérienne déjà connue de nombreux corps sulfamidés, le 2254 se révéla pour la première fois légèrement actif *in vitro* sur les *bacilles typhiques* (Eberth, para A et B) et sur *Brucella melitensis* (appartenant au groupe des microbes dont l'un provoque chez l'Homme la fièvre ondulante ou fièvre de Malte). Mais sa faible activité avait fait juger inutile une étude plus complète.

Je fus d'un avis différent pour plusieurs raisons. Tout d'abord, en dehors des bains froids, nous étions tout à fait désarmés contre la fièvre typhoïde, maladie alors fréquente et grave. Et pourtant, on avait l'impression qu'au moment le plus critique (le plus souvent deux semaines après son début) une action légère sur les bacilles typhiques suffirait à la faire évoluer vers la guérison. C'était, en effet, le moment où s'amorçait soit la chute progressive de la température et la guérison, soit l'aggravation des symptômes et la mort. Enfin, les essais de laboratoire avaient montré qu'on pouvait utiliser le 2254 à doses relativement élevées sans inconvénient. On pouvait donc espérer atteindre des concentrations sanguines au moins légèrement actives.

La brucellose humaine (ou fièvre de Malte) est longue, mais relativement moins grave que la fièvre typhoïde, les malades sont moins affaiblis. C'est par elle qu'il était donc préférable d'entreprendre les premiers essais thérapeutiques. Cette maladie n'existant que dans les départements voisins de la Méditerranée, j'en parlai d'abord à un médecin de Perpignan que je connaissais depuis longtemps, le Dr Puig. Un malade atteint de fièvre de Malte fut traité à la dose de 10 g/j pendant 5 jours. Le 2254 fut très bien toléré, bien qu'il ait atteint des concentrations extrêmement élevées dans l'organisme : après 24 heures de traitement, 400 mg/l dans le sang et 5 g dans les urines ; après 4 jours, 1 g/l dans le sang et 11 g dans les urines ; 60 heures après la fin du traitement, on trouva encore 30 mg dans le sang et 2,60 g dans les urines. Résultat : la température est restée oscillante, mais avec un degré de moins pendant la durée du traitement. De plus, le malade avait des œdèmes abondants et une ascite libre. Dès le début du traitement : diurèse abondante, les œdèmes disparaissent et l'ascite presque complètement. Quand j'examinai le malade au 8^e jour après la fin du traitement, la température était remontée à la hauteur précédente, la diurèse revenue à son taux antérieur, les œdèmes et l'ascite reparaissaient.

A la même époque, j'avais porté du produit au Pr Janbon en lui proposant d'entreprendre des essais thérapeutiques analogues. Médecin de la Clinique des maladies infectieuses de Montpellier, son service recevait de nombreuses fièvres de Malte et fièvres typhoïdes. Il a raconté lui-même ces

essais thérapeutiques qui commencèrent en août 1941 (toute la bibliographie de ces expériences de Montpellier se trouve dans l'article déjà cité). Je n'ai pas à reprendre ici l'excellent exposé de M. Janbon en 1960. Je me borne à rappeler que, sur 10 cas de typhoïde d'abord traités, les résultats thérapeutiques ne parurent pas négligeables. On eut seulement à déplorer deux cas mortels, proportion qui n'était pas anormale en ce temps-là. Ces deux cas furent alors « considérés comme des formes encéphalitiques graves, éventualité fréquente à cette époque » (Janbon). Voici quelques renseignements complémentaires extraits de mes notes d'alors (adressées à la Direction Rhône-Poulenc que je tenais régulièrement au courant des études en cours). Voici l'essentiel du deuxième cas mortel :

« Femme adulte, arrivée au premier tiers de la période du plateau fébrile. Traitée immédiatement par le 2254 RP à la dose de 12 g/ha pendant deux jours, puis 4,5 g au troisième jour. L'effet sur la fièvre typhoïde parut d'emblée remarquable : la température s'abaisse rapidement et atteint 37° en 48 heures ; amélioration clinique considérable, la malade se sent très bien ; crise sudorale (qui marque habituellement la guérison) ; diurèse augmente ; pouls et tension artérielle excellents ; urée sanguine et glycémie normales. La malade, très présente, réclame à manger. La nuit suivante, on lui donne un cachet (0,50 g) à 23 heures, 2 heures et 4 heures. Une demi-heure après chaque cachet, léger malaise. A 5 h du matin, la malade paraît dormir ; à 6 h 30, on s'aperçoit qu'elle est dans le coma et elle n'en sortira plus pendant les 4 jours suivants, qui se terminent par la mort. Tableau clinique d'une encéphalite, avec contractures et symptômes *c:tra-pyramidaux*. Hémoculture positive. L'autopsie n'a révélé aucune lésion caractéristique. Pas de lésion intestinale. Nous fûmes d'autant plus étonnés que le malade de Perpignan avait reçu sans aucun inconvénient au total 50 g de 2254, alors que dans le cas mortel, la malade n'en avait reçu au total que 28,5 g. Nous pouvions d'autant moins penser à une action hypoglycémisante que rien ne la laissait prévoir et que la glycémie (0,80) était normale. Rétrospectivement, Janbon pensa que le taux de glucose dans le sang avait été "faussé par une injection préalable de sérum glucosé isotonique". »

Au cours de ses remarquables travaux sur la fièvre typhoïde, J. Reilly avait fait une prédiction : si on trouve plus tard un médicament capable de détruire les bacilles typhiques, avait-il dit, il faudra faire très attention, car la toxine dangereuse est une *endotoxine* (qui se trouve donc à l'intérieur des microbes). Si les bacilles sont détruits, l'endotoxine sera libérée, ce qui augmentera la gravité de l'intoxication. En d'autres termes, le malade pourrait être guéri de l'infection, mais il serait mort. Cette explication nous parut d'autant plus légitime que les malades atteints de fièvre de Malte, dont les microbes ne contiennent pas d'endotoxine, supportaient tous parfaitement de fortes doses de 2254. De toutes façons, il fallait essayer d'empêcher, ou au moins de ralentir, la multiplication des bacilles (action « *bactériostatique* »), sans les tuer (action « *bactériolytique* »). Ce fut cette question que je me proposai d'étudier au laboratoire.

En novembre 1941, je partis pour la Tunisie où je devais reprendre des études sur le paludisme et tenter de trouver une thérapeutique contre deux maladies bovines (piroplasmose et theilériose) qui décimaient le troupeau de l'Afrique du Nord au moment où la guerre entraînait une grande pénurie

de viande. Ces études furent faites en partie à l'Institut Pasteur de Tunis, en partie à l'Institut Arloing (équivalent de l'Institut Pasteur pour les maladies vétérinaires). C'est à l'Institut Arloing que je fis les expériences dont voici le principe. Des bacilles typhiques sont ensemencés dans un milieu de culture contenant du 2254 à des concentrations variées et, pour chaque concentration médicamenteuse, avec des quantités de germes allant de un pour un milliard à un pour cent par cc. Quand les bacilles n'apparaissaient pas, chaque jour je « repiquais » quelques gouttes du premier milieu de culture dans un autre sans 2254. Si les bacilles avaient été tués, rien ne poussait évidemment dans le nouveau milieu, donc action « bactéricide ». Au contraire, s'ils n'avaient pas été tués, ils poussaient dans le nouveau milieu, donc action « bactériostatique ». Ces expériences me montrèrent que, *pour une même concentration médicamenteuse*, l'activité variait avec la concentration en germes : plus ceux-ci étaient nombreux, moins ils étaient sensibles au sulfamide. Autre constatation : le sulfamide se trouvait à des concentrations beaucoup plus élevées dans les germes microbiens que dans le milieu de culture où ils s'étaient multipliés. Peut-être est-ce la raison de la plus grande activité du sulfamide dans les milieux contenant peu de germes. Sans pouvoir donner ici les détails de ces expériences, il suffit de savoir que, le nombre de bacilles dans la fièvre typhoïde étant le plus souvent inférieur à 10 par cc, on pouvait atteindre des concentrations actives avec le 2254. La prédiction de J. Reilly sur l'augmentation de l'intoxication microbienne par la destruction des germes typhiques se révéla juste quand, plus tard, furent découverts des antibiotiques très actifs sur ces germes microbiens. Notre première explication des rares cas mortels avec le 2254 était donc légitime, mais ne s'appliquait pas à ce cas particulier.

Ces expériences, fort longues, furent interrompues par mon retour en France. L'action hypoglycémiant du 2254 RP fut constatée pour la première fois dans les derniers jours de mars 1942. A ce sujet, l'un des cosignataires des premières publications de Janbon, André Vedel, m'écrivit il y a plusieurs années :

« Le temps a passé, mais je me souviens fort bien de vous lorsque vous veniez à la clinique Pasteur pour l'expérimentation du 2254. J'étais alors interne du service et je me souviens d'autant plus de cette période que c'est moi qui, alerté de nuit pour un typhique traité par le 2254 qui entraînait dans le coma hypoglycémique — il était cliniquement évident — l'ai traité par du glucose hypertonique qui, en quelques minutes, a réveillé sa conscience. Par la suite, M. Janbon et moi avons suivi un certain nombre de comas dus à la même drogue, certains involontaires, d'autres provoqués, qui ont tous évolué favorablement, à la condition toutefois d'apporter rapidement du glucose. »

L'action hypoglycémiant fut retrouvée chez l'animal dans les laboratoires de Rhône-Poulenc (Halpern ; Bovet) et Specia (Durel), à Montpellier (Loubatières), mais la question primordiale était maintenant : peut-elle agir dans le diabète ? et, dans ce cas, dans quel type de diabète ? Pouvait-on espérer trouver aussi une action hypoglycémiant dans des corps plus ou moins voisins chimiquement du 2254 (sulfamido isopranylthiodiazol) ?

Les essais cliniques dans le diabète furent faits en partie à Paris, dans le service de Paul Rambert (qui sera plus tard président de la Société française des diabétiques) et dans le service de Janbon à Montpellier.

Le premier fait important fut que le 2254 agissait dans le diabète. Par exemple, chez une malade de 42 ans, traitée à Paris avec 4 g/j pendant 9 jours, la glycémie descendit de 2,10 g et 2,40 g habituellement à 1,87 g au premier jour du traitement, et à 1,60 g au neuvième jour, tandis que la glycosurie disparaissait presque complètement. Chez un autre malade dont le diabète était apparu à l'âge de 55 ans, traité à Paris par 4 g/j pendant 8 jours, la glycémie s'abaisse de 1,90 à 1,63 g et la glycosurie disparut dès le quatrième jour.

Le second fait important fut que le 2254 était inefficace, même à fortes doses, dans le diabète plus grave apparu dans l'enfance ou l'adolescence. Il en résultait que l'action antidiabétique ne pouvait pas apparaître sans la présence de cellules pancréatiques insulino-gènes encore capables de sécréter de l'insuline. La sécrétion insuffisante était stimulée. Mais les cellules trop gravement atteintes (en cas de diabète avec acidose en particulier) ne pouvaient pas réagir.

Pour quelle raison des accidents (mortels ou non) s'étaient-ils produits dans les fièvres typhoïdes traitées par 2254, alors que celui-ci était toujours bien toléré dans les fièvres de Malte ? La première explication (destruction des germes typhiques avec libération d'endotoxine) ne pouvant plus être conservée, j'arrivai à la conclusion que j'exprimai ainsi dans une note aux sociétés Specia-Rhône-Poulenc, en août 1942 : « Il est vraisemblable que la raison pour laquelle le 2254 n'a provoqué d'accidents hypoglycémiques que dans le cas de fièvre typhoïde réside dans le fait qu'il s'agit de malades qui, pendant longtemps, ne reçoivent aucune alimentation hydrocarbonée. Il est d'ailleurs facile d'empêcher ces accidents en utilisant du sérum sucré, avant que l'hypoglycémie ait atteint des taux irréversibles. Ceci est facile depuis qu'on connaît la genèse des accidents qui nous avaient beaucoup intrigués au début. »

Les autres corps demandés dans la même série clinique furent essayés dans le service de M. Janbon. Parmi eux, le 2301 RP et le 2302 RP donnèrent de meilleurs résultats que le 2254. Exemple de l'action d'une seule dose de 5 g de 2301 : avant, 1,02 g ; à la 6^e heure suivant l'absorption, 0,55 g ; à la 24^e heure, 0,67 g ; à la 48^e heure, 1,10 g. Autre exemple avec le 2302, une seule dose de 5 g : la glycémie descend de 1,06 g avant à 0,60 à la 3^e heure et remonte à 1,10 g à la 24^e heure.

Voici quelques conclusions que j'envoyai alors aux Sociétés sur les deux corps précédents : la chute de la glycémie est constante ; elle débute généralement à la 3^e heure et peut durer jusqu'à la 24^e, parfois la 48^e heure ; pour le 2302, l'action hypoglycémisante est plus précoce, plus constante et plus courte que pour le 2301 ; ceci est d'autant plus caractéristique que les taux de 2302 dans le sang restent nettement moins élevés que pour le 2301

et le 2254 ; l'absorption de 5 g de ces corps en une fois et l'hypoglycémie qui la suit n'ont jamais provoqué de trouble clinique.

Un essai clinique avec le 2301 : une diabétique recevant un régime alimentaire fixe qui comporte 200 g/j de glucides, reçoit 5 g/j de 2301 en 5 fois. La glycémie passe de 2,20 g avant traitement à 0,72 g après 4 jours de traitement qui est alors interrompu parce que la malade commence à présenter de légers symptômes d'hypoglycémie. Le résultat est donc remarquable. Au contraire, le résultat est complètement négatif dans un cas de diabète plus sévère (avec élimination de quantités considérables de sucre, jusqu'à 500 et 600 g/j.).

A ce sujet, Janbon écrit : « Dans deux cas de diabète acétonurique, observés chez deux jeunes filles de 18 et 14 ans et non encore traitées, l'essai du 2301 RP chez l'une et du 2254 RP chez l'autre fut un échec complet, malgré les fortes doses employées, et la cure insulinique leur fut substituée avec succès après quelques jours. Dès ce moment (1943) paraissait s'établir une opposition nette entre le comportement des diabètes sévères du jeune et celui des diabètes bénins : seuls ces derniers étaient sensibles au médicament. »

Dès cette époque les indications des sulfamides hypoglycémiantes sont donc déjà bien établies, exactement celles que l'on connaît aujourd'hui. Elles sont importantes puisque l'on estime maintenant que 20 % seulement des diabétiques sont traités par l'insuline, le médicament « héroïque » des diabètes graves, surtout de l'enfance ou de l'adolescence, mais qui n'est pas sans inconvénients : d'abord, le désagrément des injections quotidiennes (parfois pluri-quotidiennes) et de leurs réactions locales obligeant à changer le lieu d'injection tous les jours, le risque des hypoglycémies beaucoup plus grands et plus dangereux qu'avec les comprimés dont l'action peut être bien mieux répartie dans la journée suivant les besoins, les repas, les exercices physiques. Enfin, l'usage régulier de l'insuline risque de mettre au repos les cellules pancréatiques qui fabriquent l'hormone, alors que les sulfamides les stimulent. C'est pourquoi on utilise beaucoup plus, maintenant, les anti-diabétiques par voie buccale, dans 80 % des cas environ.

Nos expériences cliniques furent malheureusement interrompues prématurément. Les raisons précédentes expliquent pourquoi le traitement des diabètes par voie buccale me paraissait très important. Mais la Direction de Rhône-Poulenc estima que ces nouveaux agents thérapeutiques avaient peu d'intérêt parce qu'ils étaient moins actifs que l'insuline. Elle voulait bien fabriquer de petites quantités de produits nouveaux pour des essais de laboratoire, mais reculait devant la nécessité d'en fabriquer beaucoup plus pour les essais cliniques qui devraient consommer des doses relativement importantes pour chaque malade, et pendant de longues durées. Les provisions des divers produits dont j'avais disposé ne furent pas renouvelées. Ainsi, à mon grand regret, toutes les expériences cliniques furent abandonnées jusqu'au moment où, en Allemagne, 12 ans après nous, on redécouvrit fortuitement l'action de sulfamides hypoglycémiantes. Les Allemands

en comprirent immédiatement la portée et firent une large publicité autour de cette découverte qu'ils déclarèrent d'une grande importance. L'erreur d'appréciation de la Société a donc retardé d'au moins 10 ans le bénéfice que la majorité des diabétiques auraient pu tirer de la découverte primitive en France (2 ; 3).

(2) Le manque de produit m'a aussi empêché d'essayer le 2254 dans une autre indication à laquelle je songeai dès août 1942. Mes expériences à Tunis m'avaient montré que ce produit était certainement actif sur les bacilles typhiques aux concentrations médicamenteuses qu'il était facile d'atteindre, et au petit nombre de germes (moins de 10/cc) dans le sang des malades. En dehors des hypoglycémies, le produit était remarquablement bien toléré. Il était donc possible d'agir sur la maladie infectieuse en surveillant l'hypoglycémie et *sous couvert de l'administration de glucose*. Le principe de cette méthode n'a plus d'intérêt depuis la découverte des antibiotiques très actifs sur les bacilles typhiques mais, à l'époque où nous étions très désarmés contre cette maladie grave, je suis persuadé qu'elle aurait pu être utile et empêcher les accidents mortels de l'infection.

(3) En terminant cet historique, je dois rectifier une erreur souvent répétée qui attribue la découverte des sulfamides hypoglycémisants à Loubatières. Je crois donc utile de préciser dans quelle condition il fut amené à étudier ces produits au laboratoire. *Après la découverte* de l'action hypoglycémisante du 2254 et de son activité antidiabétique, M. Janbon et moi avons été d'accord pour demander à un physiologiste d'étudier le mécanisme de cette nouvelle thérapeutique au laboratoire. Janbon proposa d'en parler à Loubatières, parce qu'il était l'agrégé de la chaire de physiologie de la Faculté de Montpellier où, depuis longtemps, avec les Prs Hédon, on s'intéressait au diabète. Loubatières répondit qu'il voulait d'abord me voir parce qu'il désirait une entente avec la Société Rhône-Poulenc. A cause de la guerre et des restrictions alimentaires particulièrement sévères dans le Midi de la France, il se heurta à beaucoup de difficultés matérielles pour ses expériences. Il m'écrivit — ce qui me donna froid dans le dos — que pour faire des expériences sur un chien, il lui fallait en trouver trois, deux d'entre eux devant servir de nourriture au troisième. Il a confirmé au laboratoire ce que nous avions vu en clinique chez l'Homme, ses expériences lui ayant servi à présenter une thèse de doctorat ès sciences en 1946. Il ne fit pas d'essais thérapeutiques en clinique humaine.

.....
SUMMARY

This history has not been yet fully published and what is said about it is often wrong. If started in 1941, when the author tried to find a therapy as typhoid fever. Accidents, sometime inducing death, showed an unexpected strong hypoglycemic action which led to the antidiabetic therapy to-day widespread. This was a mistake of the industrial Society which forbid its use during a long time.

