Zeitschrift: Archives des sciences physiques et naturelles

Herausgeber: Société de Physique et d'Histoire Naturelle de Genève

Band: 20 (1938)

Artikel: Contribution à la chimiothérapie des trypanosomiases : étude de quelques acides arsenico-sulfoniques

Autor: Friedheim, Ernst A.H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-742963

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

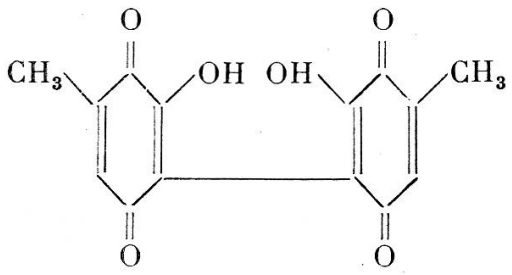
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées 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: 09.07.2025

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



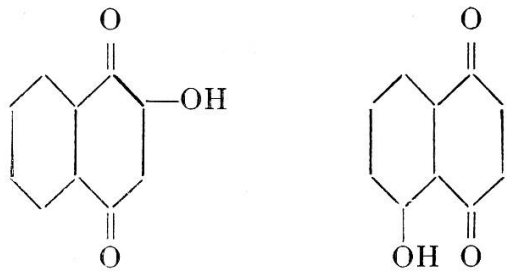
IV

Le grand nombre de produits de réduction qu'admet cette molécule diquinonique la distingue des autres catalyseurs d'oxydation biologique connus. Signalons enfin la parenté de constitution que présente la phoenicine avec d'autres pigments de champignons inférieurs, tels que la citrinine [1], la spinulosine [2] et la fumigatine [2] qui sont tous des dérivés de la toluquinone.

Ernst A. H. Friedheim. — *Contribution à la chimiothérapie des trypanosomiases. Etude de quelques acides arsenico-sulfoniques.*

L'hypothèse de travail qui a guidé ces expériences a été suggérée par l'observation suivante:

Les Oxynaphtoquinones, le Henné (I) et le Juglon (II)



I II

forment, en mélange avec leur leuco-dérivé, des systèmes d'oxydo-réduction capables de jouer un rôle de catalyseurs

[1] Raistrick et coll., Phil. Trans. R. Soc. 220 (1931).
[2] Bioch. J. *32*, 686 (1938).

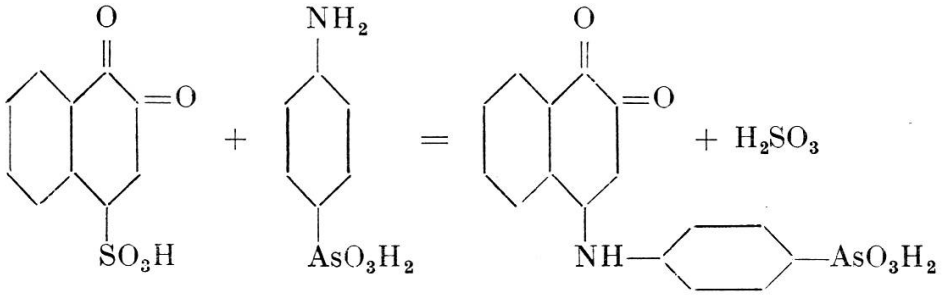
d'oxydations biologiques, de ferments respiratoires accessoires. Sous l'influence de ces catalyseurs, le métabolisme des microorganismes anaérobies facultatifs à fermentation aérobie est profondément modifié. En effet, par la voie de la réaction de Pasteur-Meyerhof, la fermentation aérobie est transformée en respiration.

Ces Naphtoquinones permettent donc d'intervenir dans un mécanisme intime de la physiologie microbienne, et la question se pose de savoir, si cette intervention ne pourrait pas modifier la fonction pathogène de certains microorganismes, par exemple des trypanosomes.

Les expériences faites sur la trypanosomiase expérimentale de la souris ont montré que les animaux traités par 0,1 gr de 2-Oxy-1.4-Naphtoquinone par kilogramme de souris, ne succombent que quatre à cinq jours après l'infection, tandis que les animaux non traités meurent dans les trois jours.

Etant donné cette action trypanostatique de l'Oxynaphtoquinone, quoique faible et nullement décisive, mais pourtant nette, il nous a paru intéressant de l'employer comme véhicule d'une action chimiothérapeutique décisive en la combinant avec des molécules d'un effet thérapeutique éprouvé, tel que les acides Phénylarsiniques. L'emploi des dérivés de la Naphtaline permet en outre de réaliser facilement, et sous diverses formes, le projet d'introduction du groupe sulfo.

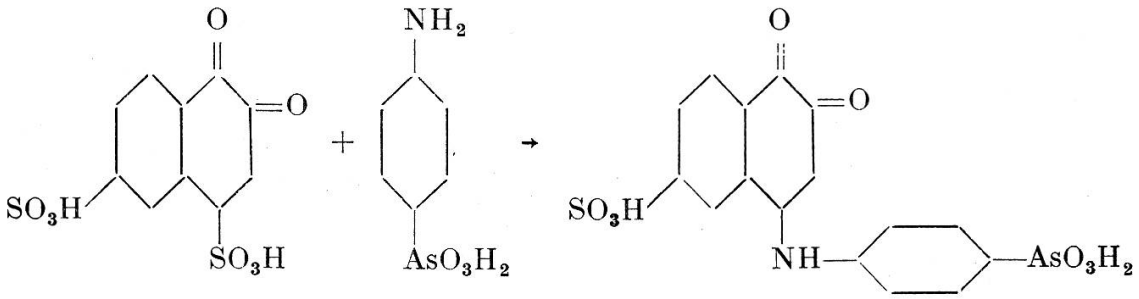
C'est Ehrlich lui-même qui a montré que l'acide 1.2-Naphtoquinone-4-sulfonique se combine très facilement avec des amines aromatiques primaires, avec élimination du groupe sulfo et formation d'un produit de condensation rouge.



III

Avec Herter, il a montré que la condensation se fait aussi facilement avec l'acide *p*-Amino-phényl-arsinique. Ces auteurs n'ont pas examiné le produit de condensation au point de vue pharmacologique et chimiothérapeutique. Nous avons trouvé que ce produit (III) est extrêmement toxique (dose max. tol. 0,02 gr/kg) et dépourvu, à la dose tolérée, de toute action trypanocide. La toxicité s'explique par le fait que le produit peu soluble est précipité par des acides faibles. Aussi est-il précipité, sous l'influence de l'acidité urinaire, dans la vessie de la souris, formant des aiguilles cristallines pouvant perforer la paroi vésiculaire.

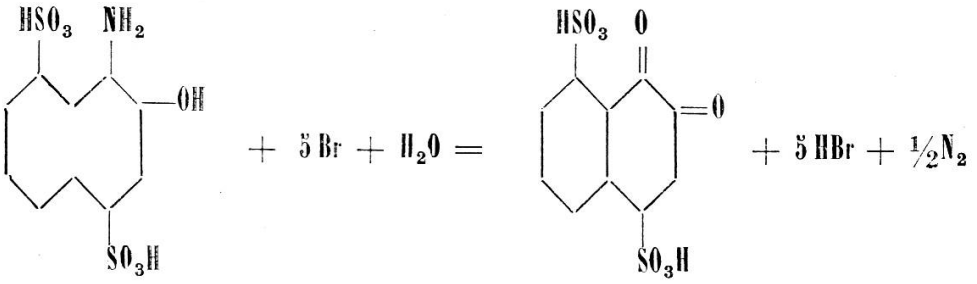
Nous avons formulé l'hypothèse que l'introduction d'un groupe sulfo augmentera suffisamment la solubilité pour éviter cet inconvénient, tout en apportant les autres avantages que nous attendions de ce substituant. Ainsi, nous avons condensé l'acide 1.2-Naphtoquinone-4.6-disulfonique, décrit par Böniger avec l'acide arsanilique, pour obtenir le produit suivant (IV):



Ce produit, correspondant pleinement aux prévisions, n'est plus précipité par l'acidité urinaire; il est toléré à la dose de 0.6 gr/kg souris, et guérit la souris trypanosée à la dose de 0.6 gr/kg. Le coefficient thérapeutique est donc de 1.0, c'est-à-dire pas très satisfaisant.

Nous avons donc préparé et examiné les isomères ayant le groupe sulfo dans la position 7 et 8 respectivement.

L'acide 1.2-Naphtoquinone-4-7-disulfonique est connu (Böniger, Ber. 27, 3053[1894]); par contre, l'acide 1.2-Naphtoquinone-4.8-disulfonique n'est pas décrit. Nous l'avons préparé en oxydant l'acide 1.2-Aminonaphtol-4.8-disulfonique par le brome ou le mélange sulfo-chromique.



L'étude comparative des trois isomères a donné le résultat suivant:

Position du groupe — SO_3H	Dose max. tol.	Dose min. cur.	Index thérap.
Absent	0.02	0	0
6	0.6	0.6	1
7	0.2	0.2	1
8	0.6	0.2	3

Il résulte que c'est le groupe sulfo en position 8 qui confère au produit un minimum de toxicité et un maximum d'effet trypanocide. C'est le sel sodique de ce produit, c'est-à-dire de l'acide 4-[4-Arsono-anilino]-1.2-naphtoquinone-8-sulfonique, portant dans nos notes le numéro 2654 N, qui a donné lieu à une étude expérimentale et clinique étendue.

La dose max. tol. intrapéritonéale pour la souris est de 0,6 gr/kg; la dose min. cur. (Trypanosoma Brucei): 0,2 gr/kg souris.

La dose max. tol. i. v. pour le lapin est de 1,5 gr/kg. Le lapin atteint une infection très avancée à Trypanosoma Rhodesensia et guérit par trois injections intra-veineuses à 0,6 gr/kg.

L'homme adulte supporte sans inconvénients une dose intra-veineuse de 4,1 gr.

La distribution de cette substance dans l'organisme est dominée par son caractère d'acide sulfonique qui détermine:

1. Une grande solubilité dans l'eau et une insolubilité dans les lipides.

2. Une pénétration rapide dans toutes les humeurs de

l'organisme, y compris l'humeur aqueuse et le liquide céphalo-rachidien. (Substance retrouvée dans le l.c.rh. 8 minutes après une injection i. v. de 2 gr dans un homme de 60 kg)

Au point de vue clinique ces propriétés se traduisent par :

1. Une innocuité parfaite pour le système nerveux central.
2. Une élimination très rapide par les reins.

Grâce à l'amabilité des autorités britanniques, l'action thérapeutique de cette substance a pu être éprouvée au Nigéria sur la maladie du sommeil humaine (tryp. gambiense, transmis par glossina palpalis). Le principe du traitement est l'injection intraveineuse quotidienne de 2 à 3 gr poursuivie pendant 15 jours. L'élimination rapide par les reins excluant tout danger d'accumulation et l'innocuité pour le système nerveux et particulièrement pour le nerf optique rendent superflue l'observation habituelle d'un intervalle entre les injections. (Il a été trouvé utile de faire précéder le traitement par trois doses croissantes de 0.5 à 1.5 gr)

Dans 57 cas ainsi traités les parasites disparurent du sang et des ganglions cervicaux au bout de une à six injections, en moyenne après trois injections.

Treize cas ainsi traités ont été re-examinés deux semaines à 3½ mois après le traitement et furent trouvés exempts de symptômes cliniques et de parasites.

Le sel de calcium de la même substance (2654 C) a montré un certain effet thérapeutique administré par voie buccale.

L'action de 2654 N et C sur la lymphocytose méning a été favorable dans les cinq cas qui ont permis la ponction lombaire. (Réduction du nombre des éléments cellulaires respectivement de 30 à 4 (21 jours de traitement); de 670 à 30 (17 jours de traitement); de 132 à 3 (14 jours de traitement); de 289 à 176 (15 jours de traitement); de 289 à 176 (15 jours de traitement); de 253 à 40 (30 jours de traitement).)

Institut pathologique de l'Université,
Genève