



HAL
open science

La découverte des sulfamides hypoglycémiants à Montpellier en 1942

Thierry Lavabre-Bertrand, Jean-Luc Faillie

► **To cite this version:**

Thierry Lavabre-Bertrand, Jean-Luc Faillie. La découverte des sulfamides hypoglycémiants à Montpellier en 1942. *Thérapie*, 2021, 76 (6), pp.559-566. 10.1016/j.therap.2021.09.003 . hal-03624634

HAL Id: hal-03624634

<https://hal.science/hal-03624634>

Submitted on 6 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

LA DECOUVERTE DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS À MONTPELLIER EN 1942

Titre court : Découverte des sulfamides hypoglycémiants

Titre anglais : The discovery of the hypoglycaemic sulphonamides – Montpellier, 1942.

Thierry Lavabre-Bertrand¹, Jean-Luc Faillie²

1- Laboratoire de Cytologie clinique et Cytogénétique, Université de Montpellier, Faculté de médecine et CHU de Nîmes, F-30029, Nîmes Cedex 9, France

2- Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie, Centre Régional de Pharmacovigilance Occitanie-Est, CHU Montpellier ; Institut Desbrest d'Épidémiologie et de Santé Publique, Univ Montpellier, INSERM, Montpellier, France

Correspondance : Pr T. Lavabre-Bertrand, Laboratoire de Cytologie clinique et Cytogénétique, CHU, F-30029 Nîmes Cedex 9, France. Mail : thierry.lavabre.bertrand@chu-nimes.fr

Résumé

La physiopathologie du diabète tient une place importante au sein de l'École de Montpellier dès la fin du XIX^e siècle, avec les travaux d'Emmanuel Hédon (1863-1933) qui contribuent à la démonstration de la fonction endocrine du pancréas. En 1942 l'essai à Montpellier dans le service d'infectiologie du Pr M. Janbon (1898-1996) d'un nouveau sulfamide, le 2254 RP chez des patients atteints de typhoïde provoquent plusieurs décès vite rapportés à une hypoglycémie provoquée par cette nouvelle molécule. Le physiologiste Auguste Loubatières (1912-1977) démontre vite que cette hypoglycémie suppose la présence du pancréas et résulte d'une stimulation de la production d'insuline. Il contribue à démontrer l'efficacité d'autres sulfamides. Il envisage d'emblée l'intérêt diagnostique et thérapeutique de cette classe de médicaments. Il s'agit d'un bel exemple d'avancée médicale alliant présence d'un terreau local porteur, hasard et travail expérimental exemplaire.

Mots-clés : Diabète sucré – Sulfamides – Médicaments hypoglycémiants

Abstract

The pathophysiological study of diabetes mellitus took an important place in the school of Montpellier since the end of the XIXth century with Emmanuel Hedon's (1863-1933) contribution to the demonstration of the endocrine function of pancreas. In 1942 a new sulfonamide compound (2254 RP) was tested in the infectious diseases department of Pr M. Janbon (1898-1996) on cases of typhoid fever, leading to several deaths rapidly related to hypoglycaemia. The physiologist A. Loubatières (1912-1977) rapidly demonstrated that this hypoglycaemic effect required the presence of pancreas and was explained by a stimulation of insulin secretion. He contributed to the description of a hypoglycaemic effect of several other sulphonamide compounds. He considered the diagnostic and therapeutic relevance of this class of drugs. This is a good example of a medical discovery combining a favorable local environment, serendipity and perfect experimental approach.

Key words: Diabetes mellitus – Sulfonamides – Hypoglycaemic drugs

La Faculté de médecine de Montpellier vient de célébrer en 2020 le huitième centenaire de sa fondation, faisant d'elle la plus ancienne université de médecine au sens médiéval du terme. Elle n'a pas depuis cessé ses activités. Elle a donc épousé toutes les vicissitudes de l'histoire de la médecine au long de ses huit siècles, en leur imprimant une vision très large, incluant dans sa réflexion des aspects multiples allant de l'art, de la littérature et de la philosophie aux sciences naturalistes, et tout particulièrement la botanique, illustrée par la fondation de son Jardin des plantes par Henri IV en 1593, plus ancien jardin botanique officiel de France.

La place centrale acquise par la physiologie expérimentale au XIX^e siècle ne pouvait que venir se greffer sur cette évolution multiséculaire et lui imprimer sa marque. La question du diabète en sera un chapitre essentiel, aboutissant à la découverte et à l'explication de l'activité hypoglycémiant de certains sulfamides en 1942. Cette dernière étape pour retentissante qu'elle fut ne doit pas faire oublier celles qui l'ont précédée, qui ont eu par elles-mêmes une importance considérable à l'époque et qui ont préparé un terreau indispensable. Il convient donc de résumer en premier lieu les travaux d'Emmanuel Hédon sur la physiologie du diabète, de décrire la découverte de l'activité hypoglycémiant des sulfamides et la part qu'y ont prise les différents protagonistes, enfin de comprendre la valeur et la portée scientifique des travaux d'Auguste-Louis Loubatières qui l'ont magnifiquement expliquée.

I. Un terreau fertile

La physiologie expérimentale s'installe au XIX^e siècle un peu plus tard à Montpellier qu'à Paris. Très attachée au vitalisme de Paul-Joseph Barthez (1734-1806) qui avait eu son heure de gloire européenne dans les années 1770-1800, la Faculté y voit un moyen de rester le centre d'enseignement et de recherche majeur qu'elle avait été au siècle précédent, avant que le centre de gravité de la médecine française ne se déplace à Paris. Sous l'égide de Jacques Lordat (1773-1870) héritier spirituel de Barthez et titulaire de la chaire d'Anatomie et de Physiologie puis de Physiologie de 1813 à 1860, la physiologie pratiquée à Montpellier reste attachée à une démarche globale et non analytique. La critique du caractère parcellaire de la physiologie expérimentale revient en permanence. Le bilan de cette physiologie vitaliste est loin d'être négatif : c'est ainsi que Lordat peut être considéré comme le père de la neuropsychologie cognitive et le premier à saisir la spécificité des troubles du langage qui ne sont ni démences ni paralysies [1-2]. Au départ de Lordat à la retraite, en 1860 (à 87 ans !) l'orientation de la physiologie montpelliéraine change du tout au tout. Charles Rouget (1824-1904) en assure la charge jusqu'en 1879, date à laquelle il part enseigner au Muséum. Il est morphologiste passionné d'histologie, décrivant les péricytes. Son successeur Paul Lannegrace (1852-1892) disparu prématurément, la chaire revient à Emmanuel Hédon (1863-1933) qui va profondément marquer la pensée physiologique montpelliéraine. Formé à Bordeaux, Hédon est nommé titulaire de la chaire de Physiologie en 1894. C'est un habile expérimentateur qui se fera vite connaître par la mise au point rigoureuse des circulations croisées à partir des carotides et par les greffes pancréatiques chez le chien où il va décrire une technique de « greffe en marcotte » du *processus uncinatus*, zone pancréatique facilement isolable dans cette espèce et transplantable à distance du tube digestif, sous la peau, en n'y maintenant même qu'une néovascularisation sous-cutanée. Il s'était intéressé au diabète dès 1890. À partir de son installation à Montpellier, les travaux en ce domaine s'enchaînent, qui lui donnent une aura internationale et transforment la question. C'est ainsi que dès les années 1890-1891 il démontre parallèlement à von Mehring et Minkowski l'induction d'un diabète par la pancréatectomie [3-4] et en 1892 en même temps que von Mehring mais indépendamment de lui l'existence d'une

régulation humorale de la glycémie par le pancréas en utilisant la technique de greffe en marcotte [5]. Les années suivantes verront la déclinaison des mêmes idées sur le rôle du pancréas avec l'explicitation très nette de son rôle endocrine. La guerre réorientera quelques temps ses travaux, avec la mise au point, en tandem avec le chirurgien Émile Jeanbrau (1873-1950), de la transfusion de sang citraté, confirmant et précisant les travaux immédiatement antérieurs d'Agote, Lewisohn et Hutin. L'isolement de l'insuline est finalement réussi par Banting et Best en 1921 avec une utilisation thérapeutique immédiate grâce à Collip et Macleod. Là encore, Hédon va préciser, confirmer, démontrer : le chien Zygomar, dépancréaté, survivra 58 mois sous insuline. Au total Hédon tient une place importante et souvent sous-estimée dans l'histoire du diabète. Ses talents d'expérimentateur, sa mise au point de techniques chirurgicales pleinement adaptées au problème à résoudre, la rigueur du raisonnement physiologique sous-jacent le mettent au premier rang au sein de la pléiade de physiologistes qui s'intéressent à la question. Mais les avancées sont collectives, et comme pour la transfusion sanguine, son œuvre chevauche celle de plusieurs autres. Il marque profondément une équipe que son fils Louis prend en charge à sa mort en 1933. C'est au sein de celle-ci qu'arrive en 1933 Auguste-Louis Loubatières (1912-1977), natif d'Agde, qui a suivi son cursus médical à Montpellier et qui se passionne pour la physiologie (figure 1). Il s'insère d'emblée, sous la conduite de Louis Hédon dans la ligne des travaux du laboratoire, montrant en 1938-1939 avec Hédon et Heymann que des doses massives d'insuline-protamine-zinc administrées à des chiens dépancréatés pouvait provoquer un coma hypoglycémique mortel. Le cadre est désormais fixé. Le hasard va permettre à Loubatières d'y caractériser à partir de 1942 de façon indiscutablement pionnière un phénomène nouveau : le pouvoir hypoglycémiant de certains sulfamides.

II. Hasard et attention

L'histoire commence au sein de la société Spécia-Rhône-Poulenc lorsque son conseiller scientifique médical, le Dr Philippe Decourt (1902-1990) reçoit une note concernant un sulfamide, le 2254RP ou p-amino-benzène-sulfamido-isopropylthiodiazol [6]. C'est alors la grande période de synthèse des sulfamides par l'industrie pharmaceutique allemande. Ce sulfamide avait été mis au point par von Kemmel et Kimmig et d'abord nommé VK57. Comme beaucoup d'autres molécules de cette classe, il était doué de propriétés antibactériennes et montrait notamment une activité *in vitro*, faible mais indiscutable sur *Samonella typhi* et *paratyphi A et B*, ainsi que sur *Brucella melitensis*. Ceci poussa Ph. Decourt à en proposer l'essai en clinique, car l'on était alors fort démuné vis-à-vis de ces germes, et l'on pouvait penser qu'une faible activité suffirait à provoquer une évolution favorable d'un nombre appréciable de patients, d'autant que l'absence d'effet indésirable net pour les autres sulfamides déjà testés semblait permettre l'utilisation de posologies élevées, compatibles avec une efficacité *in vivo*. La recherche d'une activité dans la brucellose rendait logique que les essais se déroulent sur le pourtour méditerranéen, où cette affection est endémique. Un cas traité à Perpignan semblait confirmer l'activité transitoire de la molécule, le Dr Decourt propose au Pr Marcel Janbon (1898-1996), titulaire de la chaire de Thérapeutique et matière médicale, et chef du service des maladies infectieuses, installé à la clinique Pasteur dans l'enceinte de l'hôpital St Eloi d'étendre l'essai. C'est en fait surtout vers la typhoïde que s'oriente l'étude, qui débute en 1941 [6-9]. Les cas sont alors nombreux, notamment du fait de la guerre et des restrictions alimentaires qui poussent les populations à consommer beaucoup de coquillages, souvent pêchés dans des conditions douteuses. Dix cas sont traités, avec des signes d'efficacité mais avec deux décès, dont une patiente qui voit ses symptômes s'améliorer mais décède au quatrième jour dans un état de coma interprété d'abord comme résultant de la lyse bactérienne, selon les idées de Reilly.

La glycémie était en précédès de 0,80 g/l, mais il semble y avoir eu administration intriquée de sérum glucosé. L'autopsie ne montre pas de lésion typhique caractéristique. Au printemps de 1942 une trentaine de cas ont été traités, avec là encore quelques décès dont le mécanisme est subitement élucidé le 27 mars par l'interne du service, le Dr André Vedel chez un patient d'une quinzaine d'années : « c'est moi qui, alerté de nuit pour un typhique traité par le 2254 qui entrainait 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 [6] ». C'est en fait l'analyse de deux autres malades hospitalisés au même moment, ainsi que la reprise des dix premiers dossiers qui rendent l'hypothèse d'une hypoglycémie induite par le sulfamide plus que plausible, les glycémies des deux derniers malades étant de 0,45 et 0,41 g/l. Les observations sont publiées dans la foulée [10]. Dans des conditions qui nous paraissent aujourd'hui bien douteuses, un essai d'hypoglycémie induite est tenté chez dix sujet sains ou malades, entraînant une chute de glycémie de 0,20 à 0,50 g/l trois heures après administration de 2254RP [11]. Devant la solidité des résultats et la nécessité d'explorer leur mécanisme, M. Janbon suspend le protocole et interpelle son collègue L. Hédon qui confie le travail à A. Loubatières, pour lors chef de travaux et pleinement investi dans l'étude du diabète expérimental. Celui-ci démontre le 12 juin 1942 l'effet hypoglycémiant chez le chien, effet directement corrélé au taux de sulfamide circulant, ce qui est confirmé en parallèle par les laboratoires de Rhône-Poulenc et de Spécia [6]. Reste maintenant à comprendre le mécanisme d'action du produit.

III. Une quête physiologique

A. Loubatières venait de travailler sur différents effets de l'insuline-protamine-zinc. Il remarque que la courbe d'hypoglycémie induite par le 2254RP a la même allure que celle consécutive à une administration de celle-ci. Il émet donc l'hypothèse d'une stimulation par le sulfamide de la production d'insuline par le pancréas. C'était là une hypothèse très originale, l'idée première (en ligne avec sa thèse de médecine intitulée *Insuline et fonction glycogénique du foie*) étant que les sulfamides déprimaient la fonction glycogénique hépatique. Les outils physiologiques qu'il maîtrise parfaitement chez le chien le font avancer très vite. Il montre dès le 30 juin 1942 que le sulfamide est sans effet sur la glycémie du chien dépancréaté, puis qu'il reste efficace s'il persiste un reliquat pancréatique. De 1942 à 1946 les expériences s'accumulent : la vagotomie ne modifie pas l'efficacité du produit, l'injection de faibles doses par voie générale est inefficace mais reste active si l'on pratique l'injection dans l'artère pancréatico-duodénale. L'établissement d'une circulation croisée entre veine pancréatico-duodénale d'un chien normal et veine jugulaire d'un chien rendu diabétique par l'alloxane réduit le diabète de celui-ci après administration de sulfamide au donneur. L'ensemble de ces travaux fait l'objet de sa thèse de sciences soutenue à Montpellier en 1946 [12]. L'utilisation diagnostique et thérapeutique du produit est clairement envisagée proposant d'utiliser le sulfamide pour typer le diabète (ce qui représentera plus tard le test au tolbutamide), et les perspectives thérapeutiques dans les « paresse sécrétoires » insuliniques logiquement proposées.

D'autres sulfamides sont testés, chez l'homme par Janbon [13] et l'animal (chien [14] et lapin [15]), mais les études cliniques restent marginales, montrant toutefois l'efficacité du produit dans le contrôle de la glycémie en cas de diabète de type 2 mais non dans le diabète de type 1, ce qui est la confirmation directe des résultats précédemment apportés par le travail expérimental. L'importance de tous ces résultats met du temps à être reconnue. Ce n'est

qu'après la redécouverte en 1954 à Berlin par Franke et Fuchs de l'activité hypoglycémiant d'un autre sulfamide, le carbutamide puis celle du tolbutamide que les études cliniques se développent vraiment, et introduisant dans la pratique clinique générale cette classe essentielle au traitement du diabète. C'est plus tard encore que le mécanisme moléculaire sera précisé [16], l'inhibition des canaux potassiques ATP-dépendant de la celle béta-pancréatique. La place de Loubatières est progressivement reconnue [17]. Devenu titulaire de la chaire de Physiologie appliquée et Pharmacodynamie devenue Pharmacologie et Pharmacodynamie par la suite, membre de l'Académie des Sciences, il semble avoir manqué de peu la reconnaissance du prix Nobel de physiologie. Son épouse, Marie-Madeleine Loubatières-Mariani poursuivra son œuvre après son décès brutal en 1977.

L'histoire de la découverte des sulfamides hypoglycémiant est, encore aujourd'hui, exemplaire de ce qu'est souvent l'avancée des connaissances en médecine. Elle suppose d'abord un terrain local favorable : il est certain que l'équipe fondée par Emmanuel Hédon cinquante ans plus tôt, la mise au point de techniques classiques mais parfaitement adaptées au sujet étudié et pleinement maîtrisées, les travaux récents menés par A. Loubatières lui-même au sein de l'équipe sur la cinétique d'action de l'insuline ont été des facteurs essentiels. Il ne faut pas négliger le terrain clinique, avec une école d'infectiologie de haut niveau, menée par M. Janbon, clinicien hors pair, ayant à la fois la vue d'ensemble du problème clinique, et l'audace d'aller vite et loin. Le hasard ensuite, la « sérendipité » dont on ne saurait minimiser l'importance, joue évidemment ici un rôle de premier plan. Il associe plusieurs éléments qui auraient pu ne pas converger en ce temps et en ce lieu : apparition d'une nouvelle classe de molécules bactériostatiques, essai logique de traiter des affections telles que la brucellose (faisant lancer des essais dans le Midi) ou la typhoïde (particulièrement fréquente du fait de l'état sanitaire de la population locale) ont été à l'évidence des facteurs déterminants de la découverte. Mais le hasard, pour reprendre l'expression de Pasteur, ne favorise que les esprits préparés (et la préparation montpelliéraine était tout à fait adaptée, on l'a vu). Il suppose aussi l'attention, qui peut mettre en exergue une singularité alors qu'apparaît un effet pour lequel une explication convenue aurait pu suffire : la perspicacité de l'interne André Vedel fut particulièrement décisive alors que plusieurs accidents graves voire mortels s'étaient déjà produits, interprétés comme reflets de la lyse bactérienne. Enfin, on ne saurait trop insister sur l'exemplarité des recherches conduites par A. Loubatières. Combinant expérimentation physiologique classique parfaitement maîtrisée et magistralement conduite, laissant sa place à l'intuition, greffée sur une parfaite connaissance de l'état de la question faisant sourdre l'hypothèse originale (telle la similitude des cinétiques de l'hypoglycémie induite par l'insuline et de celle provoquée par le sulfamide), ces travaux ont permis en quelques mois, dans des conditions matérielles particulièrement difficiles, certes, mais aussi d'isolement scientifique, de parvenir à des conclusions majeures et irréfutables. C'est au fond peut-être la précarité des circonstances qui a paradoxalement permis à A. Loubatières de donner sa pleine mesure : le hasard l'a servi, mais une époque plus favorable n'aurait-elle pas, comme ce fut le cas pour Hédon avant lui, abouti à l'inscrire dans l'histoire du diabète, mais au sein d'une pléiade où sa place au premier rang eût été disputée ?

Liens d'intérêt : aucun.

RÉFÉRENCES

- 1- Lecours AR, Nespoulous JR Pioger D. Jacques Lordat or the birth of cognitive neuropsychology, in : *Motor and sensory processes of language*, Keller E, Gopnick, M, (eds), Lawrence Erlbaum, Hillsdale (NJ), 1987: 1-16.
- 2- Nespoulous JL. Jacques Lordat (1773-1870) de Tournay (Hautes-Pyrénées) à Montpellier: la naissance de la neurophysiologie du langage, *Bull. Acad. Sc. et Lettres de Montpellier*, 2014 ;44 :207-17.
- 3- Hédon E. Note sur la production du diabète sucré après l'extirpation du pancréas. *C. R. Soc. Biol.* 1890 ;2 (9^e série) : 571-3
- 4- Hédon E. Extirpation du pancréas. Diabète sucré expérimental. *Arch Méd. Exp.* 1891 ;3 :44-67
- 5- Hédon E., Greffe sous cutanée du pancréas. *Arch. Physiol.*, 1892; 4: 617-28.
- 6- Decourt P. La curieuse histoire de la découverte des sulfamides hypoglycémiantes (premiers antidiabétiques actifs par voie buccale), *Hist Sc Med*, 1985 ;19 : 55-62.
- 7- Janbon MM. La naissance des sulfamides hypoglycémiantes. *Gazette des Hôpitaux* 1960;132:1114-9.
- 8- Loubatières-Mariani MM. La découverte des sulfamides hypoglycémiantes. *J Soc Biol*, 2007 ; 201 :121-125.
- 9- Monnier L. Auguste Loubatières : l'histoire des sulfamides hypoglycémiantes. *Med Mal Métabol*, 2014 ; 8 :107-111.
- 10- Janbon M, Chaptal J, Vedel A, Schaap J. Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiodiazol (le VK 57 ou 2254 RP). *Montpellier Med* 1942;21-22:441-4.
- 11- Janbon M, Lazerges P, Metropolitanski JH. Étude du métabolisme du sulfa-isopropylthiodiazol (VK 57 ou 2254 RP) chez le sujet sain et en cours de traitement. Comportement de la glycémie. *Montpellier Med* 1942;21-22 :489-90.
- 12- Loubatières A. Physiologie et pharmacodynamie de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiantes. Contribution à l'étude des substances synthétiques à tropisme endocrinien. *Thèse Doctorat ès-Sciences Naturelles*. Université de Montpellier. Montpellier; 1946:93p.
- 13- Janbon M., Lazerges P., Metropolitanski J. HH, Schaap J. D., Action hypoglycémiant de certains composés sulfamidés. Rôle du radical propylthiodiazol. *Montpellier Méd.*, 1943, 132, 23-24.
- 14- Bovet D, Dubost P. Activité hypoglycémiant des amino-benzène-sulfamido-alkylthiodiazols. Rapport entre la constitution et l'activité pharmacodynamique. *C. R. Soc. Biol*, 1944 ; 138 :764.
- 15- Loubatières A., Relations entre la structure moléculaire et l'activité hypoglycémiant des aminobenzène-sulfamido alkylthiodiazols. *C. R. Soc. Biol*, 1944 ; 138 :830-831.

16- Henquin J. C., The fiftieth anniversary of hypoglycaemic sulphonamides. How did the mother compound work? *Diabetologia*, 1992 ; 35 :907-12.

17- Houssay BA, Penhos JC. Action of the hypoglycemic sulfonyl compounds in hypophysectomized, adrenalectomized and depancreatized animals. *Metabolism*, 1956;5:727-32.

Légende figure 1 : Auguste Loubatières (1912-1977)