

## ACTIVITE FONGISTATIQUE, PHARMACODYNAMIQUE ET THERAPEUTIQUE DU 3:5-DICHLORO-4'-FLUOROTHIOCARBANILIDE

R. VANBREUSEGHEM, N. P. BUU-HOÏ, N. D. XUONG et G. LAMBELIN

Le Laboratoire de Mycologie de l'Institut de Medecine Tropicale, Anvers

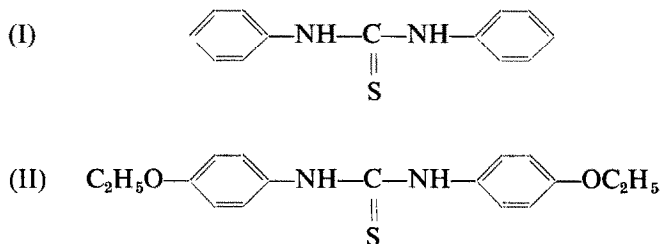
(Received 10 April 1962; accepted 16 April 1962)

**Abstract**—The fungistatic action of 3:5-dichloro-4'-fluorothiocarbanilide (951) has been studied *in vitro* and *in vivo*. Dermatophytes are inhibited *in vitro* at concentrations of from 1 : 100 000 to 1 : 1 000 000. *Candida albicans*, *C. tropicalis* and *Cryptococcus neoformans*—as well as *Aspergillus fumigatus*—are almost insensitive. *Phialophora pedrosoi* is as sensitive as the dermatophytes, while histoplasmas are inhibited at concentrations as low as 1 : 1 000 000.

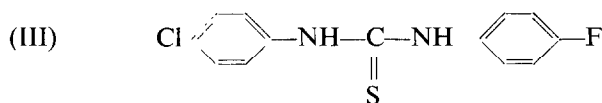
In guinea-pigs, 951 reduces the length of experimental infection by *Microsporium canis* from almost two months to 22–25 days: comparative studies were made with griseofulvine and 2-dimethylamino-6- $\beta$ -diethylaminoethoxybenzothiazol. In white mice and white rats the toxicity of the compound is very small.

951 also has an anti-inflammatory and anticongestive effect on the skin of guinea-pig and man; treatment of human skin lesions has given some satisfactory results.

LES thiocarbanilides (ou NN'-diarylthiourées) constituent une famille chimique des plus intéressantes en pharmacologie. La nature et l'intensité de l'activité biologique de ces substances varient, cela va de soi, selon la nature et la position des substituants présents dans leur molécule. Par exemple, l'introduction dans la molécule du thiocarbanilide (I) de radicaux alkyles ou alkyloxy sur les positions *para* conduit à des composés doués d'une forte activité tuberculostatique<sup>1, 2</sup> et léprostatique.<sup>3-7</sup> C'est notamment le cas du 4:4'-diethoxythiocarbanilide (II) déjà utilisé en thérapeutique antimycobactérienne. Si, au contraire, on introduit sur ces mêmes positions des substituantes chlore et fluor, on aboutit à des composés tel que (III), dénués d'activité tuberculostatique importante mais doués d'une action antivirale réelle dans l'influenza chez la souris.<sup>8, 9</sup>



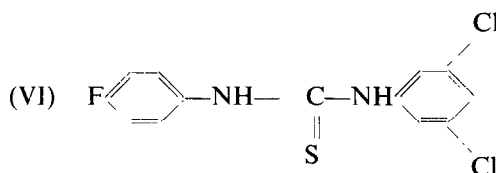
\* Travail effectué dans le Laboratoire de Mycologie (Chef de département: Pr. Dr. R. Vanbreuseghem) de l'Institut de Médecine Tropicale, Anvers (Directeur: Pr. P. G. Janssens) et dans le Laboratoire du Centre National pour la Recherche Scientifique (Maitre de Recherches: Dr. N. P. Buu-Hoï) Paris.



Etant donné que les composés soufrés ont souvent été reconnus comme possédant des propriétés fongistatiques et que, d'autre part, la présence d'halogènes dans leur molécule semble augmenter cette activité (cas du 5:5'-dichloro-2:2' dihydroxydiphénylsulfure), il nous a paru intéressant de rechercher si, parmi les très nombreux thiocarbanilides halogénés (notamment fluorés) qui ont été synthétisés dans le laboratoire de certains d'entre nous (N.B. et N.X.) au cours de ces dernières années, il ne se trouverait pas des composés dont l'activité antifongique serait suffisamment prononcée *in vitro* pour en rechercher, après essai sur l'animal expérimentalement infecté, une utilisation en clinique humaine.

Nous avons notamment préparé divers thiocarbanilides dissymétriques par une méthode classique qui consiste à faire réagir l'isothiocyanate de 4-fluorophényle sur les arylamines appropriées.<sup>10, 11</sup>

Après de multiples essais de leur activité fongistatique *in vitro*, nous avons retenu comme particulièrement intéressant\* le 3:5-dichloro-4'-fluorothiocarbanilide ou 951 (VI):



Le 951 se présente sous l'aspect de fins cristaux incolores fondant à 148 °C. Il contient 49,6% de carbone, 7,3% d'hydrogène, 8,9% d'azote, 5,9% de fluor et 22,5% de chlore. Il est insoluble dans l'eau. Il est soluble dans les alcools et les glycols.

#### ACTIVITÉ FONGISTATIQUE DU 3:5-DICHLORO-4'-FLUOROTHIOCARBANILIDE OU 951

L'activité fungistatique du 951 a été étudiée *in vitro* en milieu de Sabouraud liquide dont la composition est la suivante: glucose 2 g; neopeptone Difco 1 g, eau de la distribution q.s. pour 100 ml. Ce milieu est réparti dans des tubes à essais (150 × 14 mm) à raison de 4,5 ml par tube: les tubes sont autoclavés durant 20 min à 115 °C.

La concentration voulue de 951 est obtenue en ajoutant 0,5 ml par tube d'une solution de 951 de concentration connue. Le point de départ est une solution de 951 à 1% dans l'éthanol. Etant donné l'action fongistatique de l'éthanol, il a été nécessaire de réaliser 4 témoins. Les 3 premiers renferment la même quantité d'éthanol que celle contenue dans les concentrations à 1 : 2000, 1 : 5000 et 1 : 10 000 du 951. Le 4<sup>e</sup> témoin ne renferme plus d'éthanol.

L'ensemencement des tubes a été réalisé à partir de cultures jeunes sur milieu de Sabouraud. Pour les champignons filamenteux, nous nous sommes efforcés d'utiliser

\* Le 3-bromo-4'-fluorothiocarbanilide (ou 949 de notre série) s'est montré également très actif mais moins que le 951 sur les dermatophytes et surtout sur les histoplasmes. Son activité sur les levures est négligeable. Elle est nulle sur *A. fumigatus*.

toujours la même quantité d'inoculum, c'est à dire à peu près 2 mm<sup>3</sup>. Pour les levures, nous avons réalisé une émulsion de chaque levure dans de l'eau physiologique et nous avons employé: 0,1 ml de cette émulsion comme inoculum.

La lecture est faite après 7 et 15 jours d'incubation à 25 °C. Quel que soit le laps de temps qui s'est écoulé, on estime le développement volumétrique de la culture dans le tube témoin comme étant égal à 100%: ce développement maximum est indiqué dans le tableau par un noircissement total de la case correspondante. Le développement dans les autres tubes est exprimé en 1/4, 1/2, 3/4 ou 4/4 et le résultat est indiqué en noircissant 1/4, 1/2, 3/4 ou 4/4 de la case correspondante: une case blanche indique évidemment qu'il n'y a pas de développement. Chaque essai a été fait en double et les résultats obtenus ont en outre été vérifiés à plusieurs reprises dans de nombreuses séries d'expériences.

### RÉSULTATS

La première constatation que l'on peut faire en comparant Figs. 1 et 2, c'est qu'il n'y a guère de différence entre les résultats observés après 7 jours et après 15 jours

	I = 2000	I = 5000	I = 10,000	I = 20,000	I = 50,000	I = 100,000	I = 200,000	I = 500,000	I = 1,000,000	Te 0,5	Te 0,2	Te 0,1	Te
1. <i>Trichophyton rubrum</i>													
2. <i>Trichophyton mentagrophytes</i>													
3. <i>Epidermophyton floccosum</i>													
4. <i>Microsporum oudouini</i>													
5. <i>Microsporum gypseum</i>													
6. <i>Microsporum canis</i>													
7. <i>Trichophyton yaoudei</i>													
8. <i>Trichophyton verrucosum</i>													
9. <i>Histoplasma capsulatum</i>													
10. <i>Histoplasma duboisii</i>													
11. <i>Phialophora pedrosoi</i>													
12. <i>Aspergillus fumigatus</i>													
13. <i>Candida albicans</i>													
14. <i>Candida tropicalis</i>													
15. <i>Cryptococcus neoformans</i>													

FIG. 1. Action fungistatique *in vitro* du 951 après 7 jours à la température de 25 °C. La concentration d'éthanol dans les trois premiers tubes correspond à celle des témoins TE 0,5; TE 0,2; TB ne renferme que du Bouillon de Sabouraud. Un carré plein correspond à la croissance du témoin; un quart de carré correspond à un quart de cette croissance.

d'incubation: ce qui indique une grande stabilité du produit et une constance de son action. On observe ensuite:

(1) Que tous les dermatophytes utilisés dans nos essais, et parmi lesquels se trouvent les dermatophytes les plus couramment rencontrés chez l'homme: *Trichophyton*

*mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum*, et les deux *Microsporums audouini* et *canis* (c'est à dire encore des dermatophytes appartenant aux genres les plus universellement reconnus), sont fortement inhibés par le 951. Plusieurs d'entre eux, notamment, sont complètement inhibés à la dilution de 1 : 100 000 tandis qu'une action inhibitrice partielle se manifeste parfois à la dilution de 1 : 1 000 000.

	1 = 2000	1 = 5000	1 = 10,000	1 = 20,000	1 = 50,000	1 = 100,000	1 = 200,000	1 = 500,000	1 = 1,000,000	Te 0,5	Te 0,2	Te 0,1	Te
1. <i>Trichophyton rubrum</i>													
2. <i>Trichophyton mentagrophytes</i>													
3. <i>Epidermophyton floccosum</i>													
4. <i>Microsporum audouini</i>													
5. <i>Microsporum gypseum</i>													
6. <i>Microsporum canis</i>													
7. <i>Trichophyton yaoundei</i>													
8. <i>Trichophyton verrucosum</i>													
9. <i>Histoplasma capsulatum</i>													
10. <i>Histoplasma duboisii</i>													
11. <i>Phialophora pedrosoi</i>													
12. <i>Aspergillus fumigatus</i>													
13. <i>Candida albicans</i>													
14. <i>Candida tropicalis</i>													
15. <i>Cryptococcus neoformans</i>													

FIG. 2. Action fungistatique *in vitro* du 951 après 15 jours à la température de 25 °C. La concentration des témoins dans les trois premiers tubes correspond à celle des témoins TE 0,5; TE 0,2; TE 0,1; TB ne referme que du Bouillon de Sabouraud. Un carré plein correspond à la croissance du témoin; un quart de carré correspond à un quart de cette croissance.

(2) Que les levures *Candida albicans*, *Candida tropicalis* et *Cryptococcus neoformans* sont pratiquement indifférentes au corps étudié. Par exemple, alors qu'après 7 jours on observe encore une inhibition partielle de *C. neoformans* avec une dilution au 1 : 50 000 du produit, cette inhibition ne se manifeste plus après 15 jours qu'à la dilution de 1 : 2000. *C. albicans* et *C. tropicalis* ne sont pas sensibles à des dilutions plus fortes que 1 : 5000.

(3) *Aspergillus fumigatus* est pratiquement insensible à l'action du 951 puisque, après 7 jours, il ne présente qu'une légère inhibition de son développement à la dilution de 1 : 2000 et plus aucune après 15 jours.

(4) *Phialophora pedrosoi* a une sensibilité au 951 analogue à celle des dermatophytes quoique, généralement, un peu moindre.

(5) Mais une des constatations les plus importantes est la sensibilité extrême d'*Histoplasma capsulatum* et d'*Histoplasma duboisii* vis à vis du 951. Elle s'est retrouvée d'ailleurs dans de nombreux autres thiocarbanilides que nous avons étudiés. Les deux figures nous montrent, en effet, une sensibilité de ces deux espèces vis à vis du 951 qui

va jusqu'à la dilution du 1 : 1 000 000. Cette action est remarquable. Il faut cependant insister sur le fait que notre test a été réalisé avec la phase mycélienne des deux histoplasmes et non avec la phase levure. Il serait évidemment intéressant de savoir si l'action fongistatique du 951 s'étend à la phase levure—alors que les levures que nous avons testées se montrent pratiquement insensibles—qui correspond, au moins morphologiquement, à l'état parasitaire des histoplasmes.

En conclusion, le 951 est doué d'une réelle action fongistatique sur les dermatophytes, les histoplasmes à la phase mycélienne et *Phialophora pedrosoi* mais est presque sans action sur les levures et sur *Aspergillus fumigatus*.

#### ACTION DU 3:5-DICHLORO-4'-FLUOROTHIOCARBANILIDE (951) SUR L'INFECTION EXPÉRIMENTALE DU COBAYE PAR *MICROSPORUM CANIS*

L'infection a été réalisée avec une souche de *Microsporum canis* (Rv. 10956) isolée d'un cas de teigne du cuir chevelu. Les cultures âgées de 8 jours, développées sur milieu de Sabouraud, sont prélevées *in extenso* et mélangées dans un mortier avec une quantité égale de miel. On utilise une culture pour inoculer 2 cobayes.

Les cobayes sont tondus d'assez près, mais non rasés, sur une surface d'environ 3 × 3 cm, dans la région dorsale médiane. On scarifie la peau tondue avec un vaccino-style puis on applique soigneusement le mélange culture-miel sur la peau scarifiée.

Le 951, incorporé dans du Carbowax 1500 à la concentration de 1%, est appliqué quotidiennement sur l'endroit infecté à partir du lendemain du jour où l'infection a été reconnue, par examen en lumière de Wood et par examen microscopique, soit généralement le 8e jour après l'inoculation. Il est poursuivi jusqu'au 30e jour environ après l'inoculation.

En outre, trois autres groupes d'animaux sont constitués :

- (a) Un groupe témoin, inoculé semblablement, mais qui ne sera pas traité.
- (b) Un groupe inoculé semblablement et qui sera traité par une pommade renfermant 5% de 2-diméthylamino-6 $\beta$ -diéthylaminoéthoxybenzothiazol dihydrochloride (produit X). Ce corps incorporé dans du polyéthylène glycol a été testé antérieurement.<sup>12</sup> Il est doué d'une activité fongistatique sur les dermatophytes analogues, quoique un peu inférieure, à celle du 951. Il jouit, d'autre part, d'une réputation considérable dans le traitement des teignes de la peau glabre, voire des teignes du cuir chevelu.<sup>13, 14</sup>
- (c) Un groupe inoculé semblablement et qui recevra quotidiennement, per os, 60 mg/kg de griséofulvine.

L'évolution de l'infection chez les animaux traités ou non traités a été suivie quotidiennement par l'examen des animaux, d'abord par simple inspection à l'œil nu, puis à l'aide de la lumière de Wood et enfin par examen microscopique. Des rétro-cultures ont été effectuées fréquemment et tout particulièrement en fin de cure et en fin d'observation.

#### RÉSULTATS

Les principaux résultats sont repris dans Fig. 3. L'examen de cette figure permet de constater que, chez les cobayes non traités, les lésions et l'infection persistent durant près de 2 mois. La repousse du poil se fait immédiatement après la tonte et continue alors même que des lésions importantes persistent.

Chez les animaux traités par le 3:5-dichloro-4'-fluorothiocarbanilide (951) et chez ceux traités par le 2-diméthylamino-6 $\beta$ -diéthylaminoéthoxybenzothiazol, la durée de l'infection est sensiblement la même et considérablement plus courte que chez les animaux témoins. Elle a duré, en effet, dans nos essais, de 22 à 25 jours chez les animaux traités par le 951 et de 22 à 28 jours chez les animaux traités par le produit X. Cependant, si l'on compare non plus l'infection mais les lésions, on constate que, chez

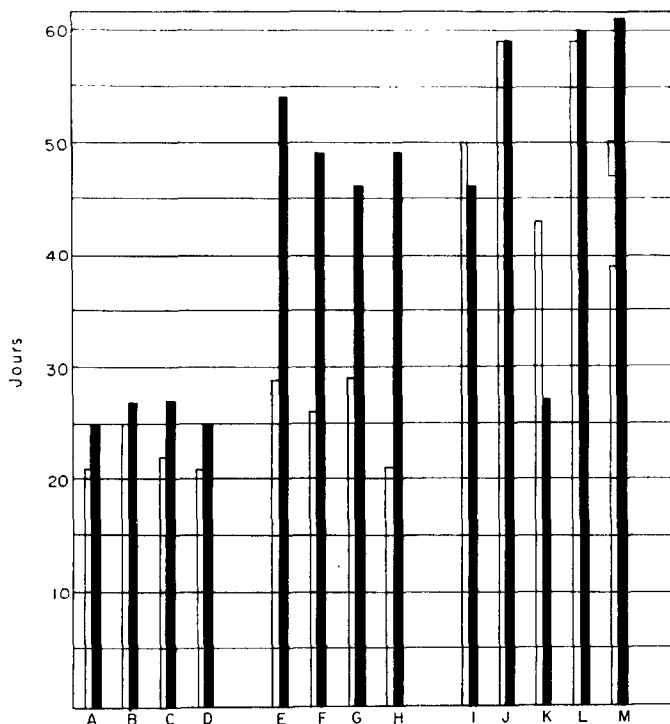


FIG. 3. Cobayes inoculés par *Microsporium canis* et traités par le 951, le produit X, ou non traités. □ durée de l'infection; ■ durée des lésions.

A à D: traités par le 951 (onguent à 1%); E à H: traités par le 2-diméthylamino-6-(B diéthylaminoéthoxy) benzothiazol dihydrochloride (onguent à 5%); I à M: témoins non traités.

les animaux traités par le 951, les lésions ne durent pas plus de 26 jours tandis que chez les animaux traités par le produit X elles peuvent durer jusqu'au 54e jour (avec un minimum de 46 jours). Notons encore que, chez les animaux traités par le 951, la guérison est accompagnée d'un état glabre de la peau suivi d'une repousse du poil vers le 40e jour tandis que chez les animaux traités par le produit X, la repousse est beaucoup plus tardive. Les animaux traités par la Griseofulvine ont guéri en général très vite: il fallait s'y attendre d'après les résultats des essais multiples faits avec ce produit (cfr. Griseofulvin et Dermatomycosis 1959 et Griseofulvin Symposium 1960). La durée moyenne des lésions a été de 28 jours cependant que l'infection se maintenait durant plus de 60 jours à l'extrémité des poils.

Le 951 a également été utilisé à la concentration de 2,5% dans le Carbowax 1500, mais cela sans avantage apparent sur la concentration de 1%. On trouvera dans le

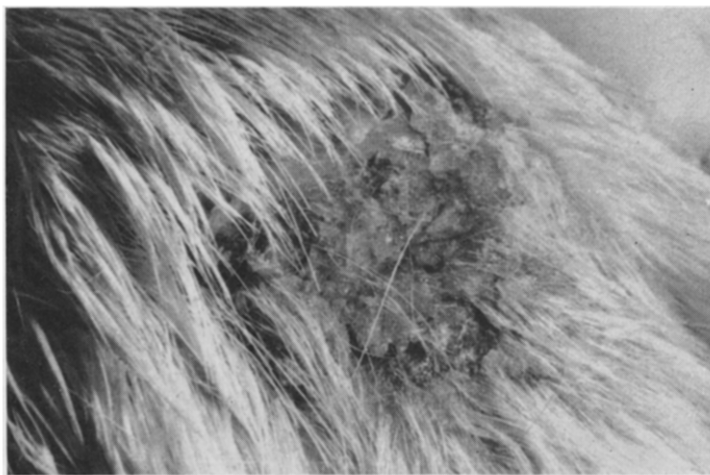


FIG. 4. Cobaye 28 jours après l'inoculation de *Microsporum canis*. Non traité.

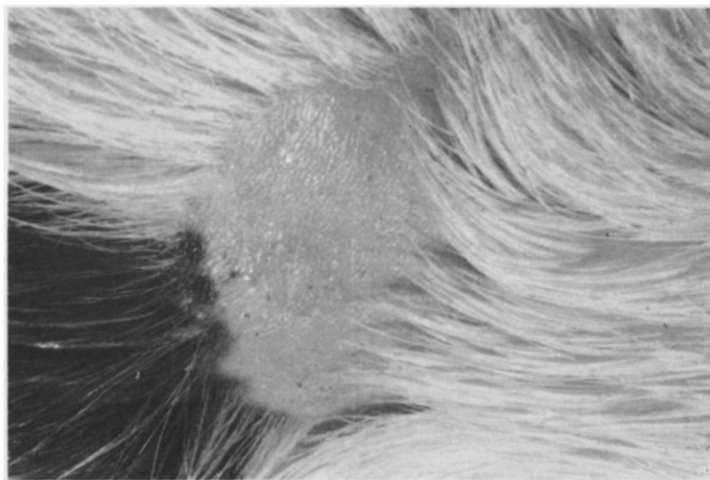


FIG. 5. Cobaye, 29 jours après l'inoculation de *Microsporum canis*. Traité par le 3:5-dichlorofluorothiocarbanilide ou 951.

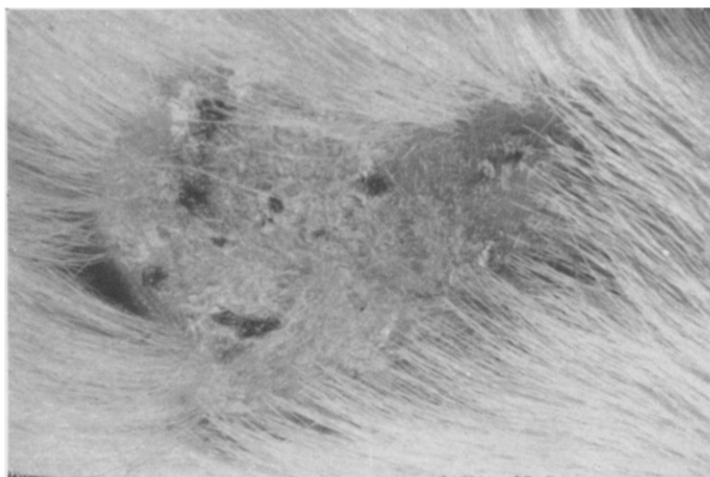


FIG. 6. Cobaye 28 jours après l'inoculation de *Microsporum canis*. Traité par 2-diméthylamino-6 $\beta$ -diéthylaminoéthoxybenzothiazol.



tableau 1 l'essentiel de ces diverses expériences. On peut en conclure au moins ceci: que chez le cobaye expérimentalement infecté par le *Microsporium canis*, le 3:5-dichloro-4'-fluorothiocarbanilide ou 951 exerce une action thérapeutique réelle. Il semble, d'autre part, que cette action fongistatique aille de pair avec une innocuité réelle pour la peau et la repousse des poils. Il va de soi qu'un tel produit mériterait d'être utilisé en thérapeutique humaine.

TABLEAU 1. DURÉE MOYENNE DE L'INFECTION ET DURÉE MOYENNE DES LÉSIONS DANS 4 GROUPES D'ANIMAUX TRAITÉS ET CHEZ LES TÉMOINS

(La plus longue durée de l'infection chez les animaux traités par la griséofulvine s'explique sans doute par le fait que sous l'influence de la griséofulvine la peau est peu entreprise et l'éviction des poils ne se fait pas: le contraire se passe chez les animaux témoins.)

Traitement	Nombre d'animaux	Durées moyennes De l'infection (jours)	Durées moyennes Des lésions (jours)
Témoins non traités	9	48	50
951—1 %	14	23	29
5 %	6	25	48
			(moyenne pour 4)
Griséofulvine	2	66	28
951—2,5 %	7	26	27

#### ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DU 3:5-DICHLORO-4'-FLUOROTHIOCARBANILIDE (951)

##### A. Toxicité Chez la Souris Blanche et le Rat Blanc

##### 1. Toxicité aigue chez la souris blanche

(a) *Per os*: le 951 a été administré par la sonde gastrique. La LD<sub>50</sub> est égale à 2,25 g/kg.

(b) *Par voie intrapéritonéale*: la LD<sub>50</sub> est égale à 0,501 g/kg.

##### 2. Toxicité subaigue chez le rat blanc

Le 951 a été mélangé à l'alimentation à la concentration de 0,25, 0,5 et 1 % et a été administré de cette façon à des rats durant 2 mois.

La croissance des animaux se révèle normale pour les groupes recevant des aliments contenant une concentration de 0,25 et de 0,50 % de 951. Par contre, la croissance est ralentie chez les animaux absorbant des aliments contenant 1 % de 951. L'examen du sang n'a révélé aucune altération significative. Par contre, l'examen histologique a montré, chez quelques rats, des lésions de nécrose hépatique intralobulaire.

On peut conclure que le 3,5-dichloro-4'-fluorothiocarbanilide est fort peu toxique pour le rat et pour la souris.

##### B. Action Antiinflammatoire sur la Peau du Cobaye

Quelques observations fortuites faites par l'un de nous sur des malades traités par des applications locales de 951 à la concentration de 1 % dans le Carbowax 1500 l'avaient amené à supposer que le 951 possède une action calmante et anticongestive sur la peau. Cette action a pu être vérifiée chez le cobaye de la façon suivante.

Nous avons déterminé chez le cobaye une dermite allergique à la paraphénylène-diamine en utilisant la technique de J. P. Duesberg<sup>15</sup>. Une fois la dermite établie, les animaux sont répartis en 3 lots. Deux lots de 5 animaux chacun sont traités quotidiennement l'un avec de la pommade Carbowax 1500 contenant 1 % de 951, l'autre avec le Carbowax 1500 seul.

Le 3e groupe d'animaux n'est soumis à aucun traitement. Observation et traitement sont poursuivis jusqu'au 19e jour après l'établissement de la dermite. Les résultats sont les suivants:

(1) Les animaux traités par le Carbowax 1500 renfermant 1 % de 951, ne présentent plus d'érythème dès le 4e ou 5e jour et sont guéris après 9 jours de traitement.

(2) Chez les animaux traités au Carbowax 1500 pur, l'érythème disparaît au 8e jour et la guérison s'obtient chez 3 animaux entre le 13e et le 15e jour tandis que les 2 autres ne sont pas guéris au 19e jour.

(3) Chez 2 des 3 animaux non traités, l'érythème persiste jusqu'au 19e jour; il disparaît chez le 3e vers le 5e jour. La guérison n'est observée que chez l'un des animaux vers le 13e jour tandis que les lésions persistent au delà de la période d'observation (19 jours) chez les 2 autres.

En conclusion, le 3,5-dichloro-4'-fluorothiocarbanilide, incorporé à la concentration de 1 % dans du Carbowax 1500, possède une action anticongestive et antiinflammatoire qui ne peut être attribuée au Carbowax 1500 seul.

### *C. Autres Essais*

Nous rapporterons brièvement d'autres essais que nous n'avons qu'esquissés:

(1) Sur l'iléon du cobaye, nous n'avons pu déceler aucune action antihistaminique.

(2) Le 951 inhibe le spasme acétylcholinique sur l'intestin du rat mais non sur l'intestin du lapin.

(3) Chez le chat anesthésié au Dial, le seul effet propre au 951 semble être une augmentation de l'amplitude respiratoire.

## APPLICATIONS CLINIQUES DU 3:5-DICHLORO-4'-FLUOROTHIOCARBANILIDE (951)

Notre premier but a été de rechercher si une pommade renfermant 1 % de 951 dans du Carbowax 1500 était bien tolérée par la peau. Ensuite, nous avons essayé de déterminer son activité dans des dermatophyties cutanées.

### *A. Tolérance*

Nous avons employé le 951 soit en pommade dans du Carbowax 1500, soit dans du talc, soit dans de l'alcool, à la concentration constante de 1 %. Ces diverses préparations ont été remises pour application locale à des malades atteints de diverses dermatophyties (herpès circiné, eczéma marginé de Hebra, athlete's foot) ou d'affections cutanées diverses (peaux sèches, peaux fissurées, eczéma, psoriasis, intertrigo microbien, psoriasis suppuré des pieds ou des mains, dyshidrose etc.). Le nombre de malades ainsi traités est d'une cinquantaine au moins. Tous les malades se sont déclarés satisfaits de la pommade ou des autres préparations, insistant particulièrement sur son action adoucissante et antiprurigineuse. Certains malades auxquels nous avons remis la pommade pour un traitement d'athlete's foot l'ont appliquée sur d'autres

régions cutanées avec satisfaction. Dans aucun cas nous n'avons observé d'intolérance ni de sensibilisation. Un seul malade, atteint d'onyxis d'un orteil produit par *T. rubrum*, nous a déclaré qu'après avoir employé la poudre durant 2 mois il avait, un matin, constaté que son pied était rouge et chatouillait. Il a interrompu l'application de la poudre et plus rien ne s'est produit.

#### B. Action sur les dermatophyties

Le nombre de cas que nous rapportons est extrêmement limité mais les résultats obtenus sont encourageants. Le diagnostic a été vérifié dans tous les cas par examen microscopique et par culture. La guérison a été établie sur les mêmes bases. La vérification de la guérison n'a pu être faite qu'à l'occasion d'une visite du malade et non quand nous l'avons voulu, car il s'est agi de malades ambulants et non de malades hospitalisés. Il s'ensuit que le temps estimé nécessaire à la guérison dépasse très certainement le temps réellement requis. Nous aimerions cependant insister sur le fait, généralement ignoré des non spécialistes, que la guérison mycologique d'un athlète's foot, avec les meilleures produits, prend de 1 à 2 mois, l'amélioration clinique étant généralement beaucoup plus précoce. Nos résultats sont rassemblés dans le tableau 2.

TABLEAU 2. QUELQUES RÉSULTATS DE TRAITEMENT PAR LE 951

Nature de l'affection	Dermatophyte	Durée du traitement (semaines)
Athlete's foot	<i>T. rubrum</i>	7
Athlete's foot	<i>T. interdigitalis</i>	6
Athlete's foot	<i>T. interdigitalis</i>	3
Athlete's foot	<i>T. rubrum</i>	4
Athlete's foot	<i>T. rubrum</i>	8
Herpès circiné	<i>T. mentagrophytes</i>	4
Eczema marginé de Hebra	<i>E. floccosum</i>	2

#### AUTRES MYCOSES

Aucun autre essai n'a été fait. Il est bien évident, cependant, étant donné l'action fongistatique considérable du 951 *in vitro* sur *Histoplasma capsulatum* et sur *Histoplasma duboisii* que ce produit mériterait un essai, d'abord sur la phase levure de ces champignons *in vitro*, puis sur des animaux infectés expérimentalement d'histoplasmose.

#### CONCLUSION

La tolérance cutanée au 3:5-dichloro-4'-fluorothiocarbanilide est excellente. Son action antiinflammatoire et anticongestive, vérifiée sur le cobaye, se retrouve en clinique humaine. Son activité thérapeutique dans les dermatophyties paraît certaine et mériterait d'être étudiée davantage.

#### RÉSUMÉ

Les auteurs étudient l'action fungistatique du 3:5-dichloro-4'-fluorothiocarbanilide *in vitro* et *in vivo*. *In vitro* les dermatophytes sont inhibés par une dilution allant de 1 : 100 000 à 1 : 1 000 000. Les levures—*Candida albicans*, *C. tropicalis* et *Cryptococcus neoformans*—ainsi que *Aspergillus fumigatus* sont presque insensibles. La sensibilité de

*Phialophora pedrosoi* est semblable à celle des dermatophytes tandis que les histoplasmes, *H. capsulatum* et *H. duboisii*, sont inhibés jusqu'à une dilution de 1 : 1 000 000.

Le 3:5-dichloro-4'-fluorothiocarbanilide réduit la durée de l'infection expérimentale du cobaye par *Microsporium canis* à 22–25 jours tandis que chez les cobayes semblablement infectés mais non traités l'infection persiste près de deux mois. Des essais comparatifs sont effectués avec la griseofulvine et le 2-diméthylamino-6 $\beta$ -diéthylaminoéthoxybenzothiazol. La toxicité du produit est très faible pour la souris blanche et le rat blanc.

Outre son pouvoir fungistatique, le 3:5-dichloro-4'-fluorothiocarbanilide exerce sur la peau du cobaye et de l'homme une action antiinflammatoire et anticongestive. Quelques essais de traitement de dermatophyties humaines de la peau ont donné des résultats satisfaisants.

#### REFERENCES

1. R. L. MAYER, P. C. EISMAN et E. A. KONOPKA, *Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y.* **82**, 769 (1953).
2. N. P. BUU-HOÏ et N. D. XUONG, *C.R. Acad. Sci., Paris* **237**, 498 (1953).
3. N. P. BUU-HOÏ, N. B. KHUYEN et N. D. XUONG, *Bull. Acad. Nat. Méd.* **275**, 15–16 (1955).
4. N. P. BUU-HOÏ, N. B. KHUYEN et N. D. XUONG, *Bull. Acad. Nat. Méd.* **9–10**, 204.
5. T. F. DAVEY et G. CURRIE, *Leprosy Rev.* **27**, 94 (1956).
6. L. K. QUYEN, N. P. BUU-HOÏ et N. D. XUONG, *Bull. Nat. Acad. Méd.* **23–24**, 535 (1960); *Trans. St. John's Hosp.* **45** (1960).
7. N. P. BUU-HOÏ, T. V. BANG, T. T. MONG-DON et N. D. XUONG, *Chemotherapia* **2**, 122 (1961).
8. N. P. BUU-HOÏ, P. GLEY, N. D. XUONG et A. BOUFFANAIS, *C.R. Acad. Sci., Paris* **238**, 2582 (1954).
9. N. P. BUU-HOÏ, A. BOUFFANAIS, P. GLEY, N. D. XUONG et N. H. NAM, *Experientia* **12**, 73 (1956).
10. N. P. BUU-HOÏ, N. D. XUONG et V. T. SUU, *J. Chem. Soc.* 2815 (1956).
11. N. P. BUU-HOÏ, N. D. XUONG et N. H. NAM, *J. Chem. Soc.* 2160 (1956).
12. R. VANBREUSEGHEM et F. GATTI, *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* **33**, 6, 697–708 (1953).
13. F. GATTI et R. VANBREUSEGHEM, *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* **35**, 6, 711–718 (1955).
14. R. VANBREUSEGHEM et P. BRUAUX, *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* **37–6**, 933–940 (1957).
15. J. P. DUESBERG, *Arch. Belges Dermat. Syph.* **10**, 1, 120–125 (1954); *An International Symposium, Miami, Florida, 26–27 October 1959*, in *Arch. Dermat.* **81**, 5, 284 (1960).