

a 62054



WHO/Mal/316
12 octobre 1961

ORIGINAL : ANGLAIS

ETUDES SUR LA TOXICITE ET L'ACTION DE LA DIAMINO-DIPHENYL SULFONE (DDS)
DANS LE PALUDISME AVIAIRE ET SIMIEN.
SELECTION RAPIDE D'UNE SOUCHE DE P. CYNOMOLGI RESISTANT AU DDS.
ABSENCE DE RESISTANCE CROISEE A LA PYRIMETHAMINE¹

par

S. P. Ramakrishnan, P. C. Basu,
Harwant Singh et Naunihal Singh
(Malaria Institute of India, Delhi, Inde)

INTRODUCTION

Au début de 1941 Coggeshall et ses collaborateurs ont étudié l'efficacité du N,N'-didextrose sulfonate disodique de la p.p'diaminodiphenyl-sulfone (DDS, "Promine") contre P. cathemerium chez le canari et contre P. knowlesi, P. inui et P. cynomolgi chez le singe rhesus. Ils ont également essayé ce produit contre des infestations artificielles à vivax et contre des infestations naturelles à vivax et à falciparum. Ils ont constaté l'activité antimalarique de la promine mais ont estimé qu'il n'y avait pas lieu de préférer cette substance aux antipaludiques déjà éprouvés.

Après un intervalle d'environ quinze ans, l'attention des chercheurs a été attirée sur l'action préventive possible du DDS par l'absence de paludisme chez les lépreux traités au DDS, contrastant avec le reste de la population dans une zone holo-endémique (Leiker, 1956). Le traitement efficace de cas de paludisme à P. falciparum par le dextrose diglucoside du DDS (Tarabini, 1958) a ravivé l'intérêt pour l'utilisation des sulfones comme antipaludiques. Les essais d'administration du DDS

¹ Travail partiellement financé par des fonds émanant de l'OMS pour un projet de recherche sur l'étude de la dynamique et du mécanisme de la résistance des parasites aux produits antipaludiques.

à l'homme ont montré que cette substance possédait des propriétés schizontocides appréciables, mais plus faibles que celles des produits du groupe de l' amino-4 quino- léine. Son prix de revient peu élevé en a fait proposer l'utilisation dans les pays africains pour la chimioprophylaxie de masse du paludisme (Archibald & Ross, 1960). Récemment est apparu un intérêt accru dans l'utilisation du DDS comme antipaludique potentialisant la pyriméthamine.

Le présent rapport traite des recherches effectuées pour lutter contre P. gallinaceum¹ chez des poussins et poulets et contre P. cynomolgi² et P. knowlesi³ chez des singes Macaca mulatta. On s'est efforcé d'évaluer l'activité du DDS en la comparant à celle de certains antipaludiques.

Toxicité du DDS

L'administration orale répétée de DDS⁴ à des singes pendant 7 jours aux doses journalières de 5 à 25 mg/kg n'a pas provoqué de symptômes d'intoxication. Les animaux ont conservé un poids corporel comparable à celui de singes normaux (tableau 1). Des doses journalières de 50 à 100 mg/kg administrées pendant 7 jours n'ont pas été létales pour les animaux, mais ont produit une certaine perte de poids. Des doses de 200, 300 et 450 mg/kg par jour ont tué tous les animaux avant la fin des sept jours d'administration prévus.

On a constaté qu'une dose de 25 mg/kg de DDS pendant 7 jours n'était pas toxique. L'administration répétée de DDS par la voie orale est comparable, du point de vue de la toxicité, à celle de la chloroquine (Findlay, 1951) et de la mépacrine qui, à doses équivalentes, produisent chez le singe une légère toxémie. La pyriméthamine à raison de 20 mg/kg par jour pendant 7 jours est légèrement toxique (J. Singh, Ray, Misra & Basu, 1953), tandis que le proguanil est non toxique à 80 mg/kg pendant 7 jours (Nair, Ray & J. Singh, 1951). Il semble donc qu'en administrations répétées le DDS soit plus toxique que le proguanil mais qu'il ne le soit pas plus que la chloroquine, la mépacrine et la pyriméthamine.

¹ La souche de P. gallinaceum utilisée était la même que celle dont se sont servis Jaswant Singh, Basu & Ray (1952).

² Souche conservée au Malaria Institute de l'Inde, isolée par Sinton & Mulligan (1932)

³ Souche Nuri de P. knowlesi décrite par Singh, Ray & Nair (1953).

⁴ "Avlosulfon" (Imperial Chemical Industries), comprimés de 0,1 g.

TABLEAU 1. TOXICITE DU DDS AU COURS D'UN TRAITEMENT DE SEPT JOURS
CHEZ LE SINGE

Dose journalière en mg/kg	Nombre d'animaux	Nombre de survivants	Modifications du poids corporel	Remarques
450	2	néant	-	Toxique
300	2	néant	-	Toxique
200	2	néant	-	Toxique
100	1	1	Perte	Toxique
50	1	1	Perte légère	Légèrement toxique
25	3	3	Sans modific.	Non toxique
20	2	2	Sans modific.	Non toxique
10	3	3	Sans modific.	Non toxique

ACTIVITE PARASITICIDE

1. Essai sur le poussin : propriétés schizontocides

L'activité du DDS contre P. gallinaceum a été déterminée par la technique habituelle de l'Institut (J. Singh, Basu & Ray, 1952). Cinq schémas d'administration du DDS ont été étudiés, à savoir 1/24, 1/16, 1/4, 1 fois et 4 fois la dose minimum efficace (DME) de quinine.¹ Le DDS ne s'est montré actif qu'à partir d'une dose égale à 4 fois la DME de quinine, c'est-à-dire à partir d'une dose de 6,4 mg pour 50 g. Ainsi, l'on a trouvé que l'équivalent de quinine du DDS était de 0,25 (tableau 2) et que l'activité schizontocide du DDS était inférieure à celle de la quinine, de la mépacrine, du proguanil (J. Singh, Basu & Ray, 1952), de la chloroquine, de l'amodiaquine et de la pyriméthamine (J. Singh, Ray & Chandrasekhar, 1953) dont les équivalents de quinine sont respectivement de 1, 4, 16, 16, 32 et 1066 à l'égard de l'infestation par P. gallinaceum.

¹ Equivalent de quinine (E.Q.) = $\frac{\text{DME de quinine}}{\text{DME de X}}$ où la DME de quinine est de 1,6 mg par 50 g.

TABLEAU 2. ACTIVITE DU DDS CONTRE P. GALLINACEUM

Dose en DME de quinine	Nombre de poussins utilisés	Activité
1/24	5	Inactif
1/16	10	Inactif
1/4	10	Inactif
1	5	Inactif
4	5	Actif

2. Activité prophylactique du DDS contre P. Gallinaceum

Du DDS a été administré par voie orale à cinq volatiles à la dose de 60 mg/kg par jour pendant deux jours avant l'inoculation de sporozoïtes et le jour même de cette inoculation ainsi que pendant les deux jours suivants. Des parasites sont apparus dans le sang périphérique de tous les volatiles six à sept jours après la date de l'inoculation par un nombre de sporozoïtes équivalent à deux moustiques par animal. Chez les animaux témoins la période d'incubation a également été de six à sept jours. Ainsi, le DDS est sans action sur les schizontes tissulaires primaires.

3. Activité sporontocide du DDS contre P. gallinaceum

Deux volatiles présentant des gamétocytes dans le sang périphérique ont été utilisés. Des moustiques Aedes aegypti ont été alimentés sur les volatiles pendant deux jours (notés comme J-1 et 0 dans le tableau 3) avant l'administration du médicament. Chaque volatile a reçu une dose unique de DDS de 120 mg/kg, le jour 0. Des moustiques furent alimentés sur ces volatiles pendant les dix jours suivants. A l'expiration de la période d'incubation extrinsèque, la dissection a montré un indice sporozoïtique élevé dans les lots de moustiques jusqu'au septième jour après l'administration du médicament. Tout déclin éventuel de cet indice a également été observé chez les moustiques nourris sur des animaux infestés non traités. Le DDS n'a donc pas d'action gamétocide ni sporontocide contre l'infestation à P. gallinaceum.

TABLEAU 3. RECHERCHES SUR L'ACTIVITE SPORONTOCIDE DU DDS
CONTRE P. GALLINACEUM (INDICE SPOROZOITIQUE CHEZ Aedes Aegypti,
MOYENNE DE DEUX LOTS PARALLELES NOURRIS SUR DEUX VOLATILES)

Date du repas des moustiques	Nombre de moustiques disséqués	Nombre de moustiques présentant des sporozoïtes	Indice sporozoïtique (%)
J - 1	25	20	80,0
0	25	19	76,0
J - 1	30	19	63,3
J - 2	33	17	51,5
J - 3	22	8	36,3
J - 4	11	3	27,3
J - 5	14	3	21,4
J - 6	10	2	20,0
J - 7	10	1	10,0
J - 8	10	néant	néant
J - 9	12	néant	néant
J - 10	15	néant	néant

4. Propriétés thérapeutiques contre l'infestation aiguë à P. knowlesi (souche Nuri)

Vingt-six singes ont été infestés par voie intraveineuse au moyen de la souche Nuri de P. knowlesi, chacun recevant l'inoculation standard de cinq millions d'érythrocytes parasités par kilogramme de poids corporel. Le traitement a commencé lorsque l'infestation avait atteint de 0,1 à 0,2 % de globules rouges. Du DDS à la dose de 0,5 à 3 mg/kg a été administré per os à chacun des groupes d'animaux, deux singes étant conservés comme témoins. Le traitement a été poursuivi pendant sept jours. Les critères d'évaluation des résultats ont été basés surtout sur la disparition des parasites du sang périphérique le jour suivant l'administration de la dernière dose - effet classe II de Shannon (Wiselogle, 1946). Les résultats (tableau 4) ont montré que la dose minimum efficace (DME) de DDS était de 0,25 mg/kg et que la disparition du parasite était obtenue dans les 96 heures après le début du traitement. Les rechutes

n'ont pas été rareés même à la dose de 1 mg/kg par jour pendant sept jours. Ainsi, dose pour dose, le DDS a été aussi efficace contre cette souche de P. knowlesi que le proguanil (Nair, Ray & Jaswant Singh, 1953) dont la DME est de 0,2 mg/kg. La pyriméthamine dont la DME est de 0,05 mg/kg est beaucoup plus active que le DDS (Nair, Ray & Jaswant Singh, 1953). Les DME de la quinine, de la mépacrine, de la chloroquine ("Aralen") et de la sulfadiazine sont de 30-6-2,1 et 0,8 mg/kg respectivement contre P. knowlesi (souche Nuri) (Ray & Nair, 1955; Nair & Ray, 1955). La vitesse de disparition des parasites du sang périphérique a été comparée à celle obtenue avec les antipaludiques mentionnés ci-dessus.

TABLEAU 4. EFFET THERAPEUTIQUE DU DDS CONTRE L'INFESTATION A P. KNOWLESI

Dose en mg/kg par jour pendant 7 jours	Nombre de singes utilisés	Efficace (Classe II)		Inefficace	Rechute dans les 15 jours d'incubation
		Nombre d'animaux	Disparition des parasites (en heures)	Nombre d'animaux	
3	5	5	72-96	Néant	Néant
2	2	2	72	Néant	Néant
1,5	2	2	72	Néant	Néant
1,0	2	2	72	Néant	Une après 7 jours
DME 0,25	3	3	72-96	Néant	-
0,15	6	4	72-96	2	-
0,05	4	Néant	-	4	-
Témoin	2	(les deux animaux sont morts, le cinquième jour après l'inoculation, d'une infestation cellulaire atteignant 81 à 93 %)			

5. Propriétés thérapeutiques dans l'infestation aiguë à *P. cynomolgi*

L'efficacité du DDS dans l'infestation à *P. cynomolgi* a été étudiée par des méthodes semblables à celles qui avaient servi dans les recherches précédentes. Quatorze singes ont été utilisés à cet effet. Le DDS a été administré pendant 7 jours à des doses allant de 0,1 à 1 mg/kg par jour. La dose DME a été de 0,5 mg/kg par jour pendant 7 jours. La disparition du parasite a été obtenue de 96 à 144 heures après le début du traitement. Des rechutes se sont produites de 5 à 7 jours après la fin du traitement chez trois des six singes qui avaient reçu la DME du médicament (tableau 5). Des doses plus faibles, de 0,2 et 0,1 mg/kg par jour, pendant 7 jours ont été partiellement efficaces.

Ainsi, dans l'infestation à *P. cynomolgi*, le DDS semble être, à dose égale, plus efficace que la quinine, la mépacrine, la pyriméthamine, la chloroquine et le proguanil, la DME de ces substances étant de 20-5-1,1-1 et 1 mg/kg respectivement, pendant 7 jours (Ray *et al.*, 1954; Jaswant Singh *et al.*, 1953; Nair *et al.*, 1953). Mais à dose égale, le DDS a été moins actif que la sulfadiazine contre l'infestation à *P. cynomolgi*, la DME de cette dernière substance étant de 0,15 mg/kg (Jaswant Singh *et al.*, 1956).

TABLEAU 5. EFFET THERAPEUTIQUE DU DDS SUR L'INFESTATION A *P. CYNOMOLGI*

Dose en mg/kg par jour pendant 7 jours	Nombre de singes utilisés	Efficace (Classe II)		Inefficace	Rechute dans les 15 jours d'incubation
		Nombre d'animaux	Disparition des parasites (en heures)	Nombre d'animaux	
1,0	2	2	96	Néant	Néant
DME 0,5	6	6	96-144	Néant	Chez 3 singes après 5-7 jours
0,2	2	1	144	1	
0,1	2	1	120	1	
Témoin	2	La parasitémie a continué pendant 12 à 21 jours avec passage ultérieur au stade chronique			

RESISTANCE AU DDS

1. Sélection d'une souche de *P. cynomolgi* résistante au DDS

Pour choisir en laboratoire des souches de plasmodia chimio-résistantes, le procédé habituel était de commencer par des doses subminimales du médicament et de les augmenter ensuite progressivement. Lorsqu'il s'est agi de sélectionner une souche de *P. cynomolgi* résistante au DDS, on s'est écarté de cette technique. La voie à suivre a été indiquée par la sélection d'une souche de *P. berghei* résistante à la sulfadiazine (Ramakrishnan et al., 1960) par exposition d'une importante population de parasites à de fortes doses du médicament.

La méthode appliquée a comporté l'inoculation intraveineuse aux singes d'une quantité standard de 5 millions d'érythrocytes parasités. Après avoir laissé l'infestation atteindre environ 4 % des cellules, une dose importante unique du médicament (50 mg/kg) a été administrée par la voie buccale. Les ré-inoculations ont toutes été effectuées 48 heures après l'administration du médicament, sauf la première qui a été faite 24 heures après. Bien que l'on ait essayé d'effectuer les ré-inoculations par dose standard, celle-ci n'a pas toujours été suffisante à cause de la faible quantité des parasites survivants. La dose du médicament a donc été rapidement augmentée au cours des ré-inoculations - elle a été graduellement portée à 75, 150, 300, 300, 300 et 450 mg/kg en dose unique. La sensibilité des parasites a été contrôlée après l'administration des doses V, VI et VII (fig. 1) en soumettant le parasite à la DME de DDS, c'est-à-dire 0,5 mg/kg par jour pendant 7 jours. La souche est restée apparemment sensible après la deuxième et la troisième dose de 300 mg/kg, mais après l'administration de 450 mg/kg en une dose unique, la résistance à la DME de DDS a été évidente. Même une dose de 450 mg/kg par jour pendant trois jours après le traitement de 7 jours par la DME de DDS ne réussissait pas à faire disparaître les parasites. Cette souche n'a plus été exposée ultérieurement au DDS (fig. 2).

La résistance n'a été mesurable qu'après le stade VII d'exposition au médicament. Le seul fait que certains parasites aient survécu depuis la première jusqu'à la septième exposition a montré qu'ils étaient résistants au médicament

FIG. 1 REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU PROCEDE DE SELECTION D'UNE SOUCHE DE P. CYNOMOLGI RESISTANTE AU DDS. REINOCULATION 48 HEURES APRES UNE DOSE UNIQUE DU MEDICAMENT (SAUF APRES LA PREMIERE REINOCULATION)

	Singe No	1688	(inoculé avec la souche mère de
		'	<u>P. cynomolgi</u> , traité par une dose unique
		'	de 50 mg/kg) Dose (I)
		'	
		1686	75 mg/kg (II)
		'	
		1738	150 mg/kg (III)
		'	
		1857	300 mg/kg (IV)
		'	
		1904	300 mg/kg (V)
		'	
	-----	'	
	1948	1949	300 mg/kg (VI)
		'	
DME c.à.d. 0,5 mg/kg		'	
pendant 7 jours		'	
(sensible)		'	
		'	
	-----	'	
		'	
		'	
	2100	2153	450 mg/kg (VII)
(sensible)		'	
		'	
	-----	'	
		'	
		'	
	2159	2342	
DME de DDS			
(résistante)			

FIG. 2 DEGRÉ DE LA RÉSISTANCE AUX SULFONES CHEZ P.Cynomolgi

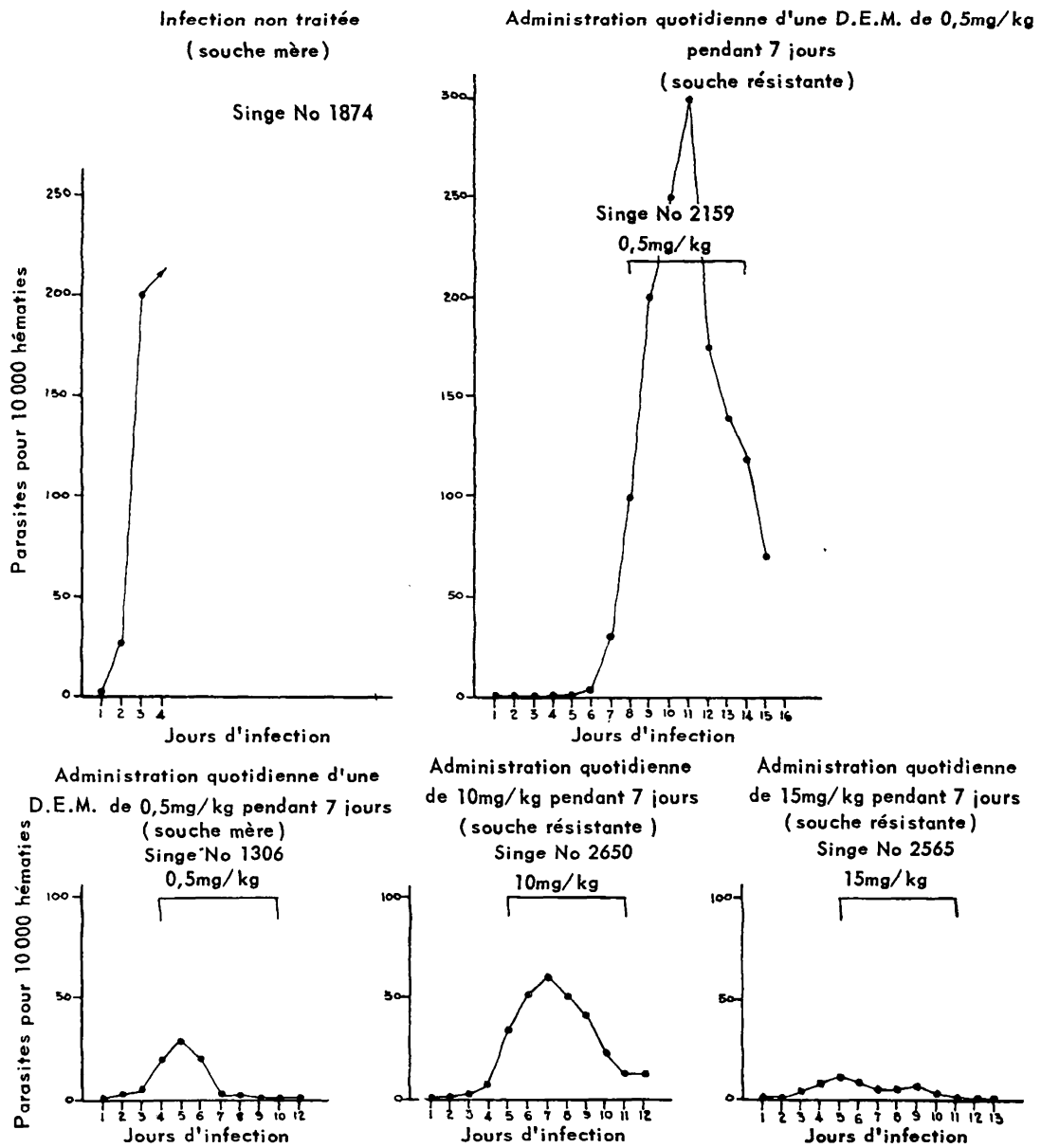
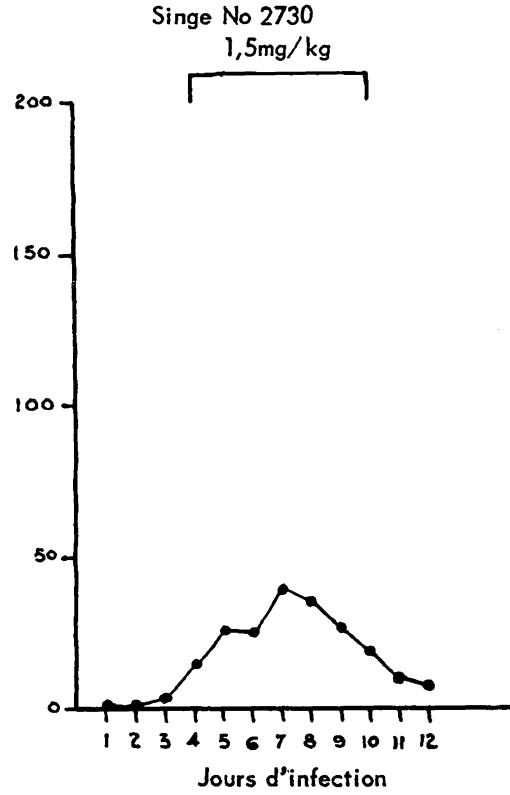
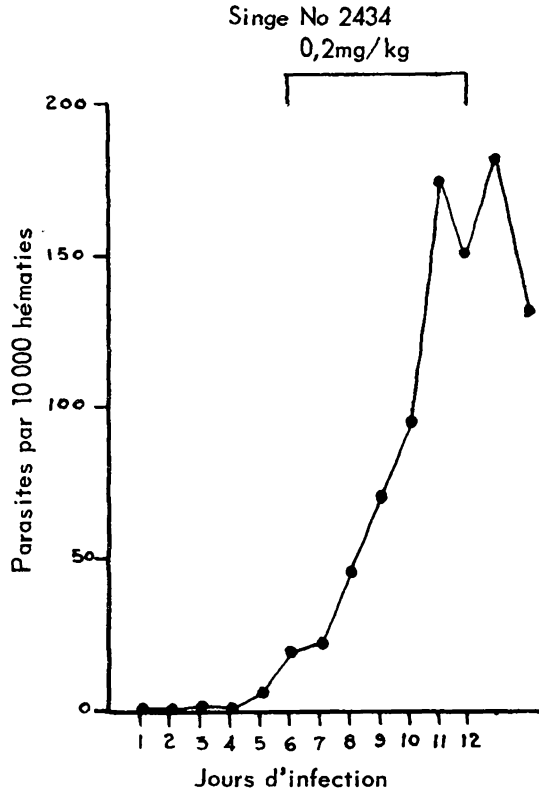


FIG. 3 RÉSISTANCE CROISÉE A LA SULFADIAZINE
CHEZ LA SOUCHE RÉISTANTE AUX SULFONES
DE *P. Cynomolgi*

Administration quotidienne de 0,2 mg/kg
de sulfadiazine pendant 7 jours
(souche résistante)

Administration quotidienne de 1,5 mg/kg
de sulfadiazine pendant 7 jours
(souche résistante)



dès le départ. Il est possible qu'un nombre suffisant d'individus de ce type ne soit apparu qu'à la fin de la période d'expérience englobant la septième exposition au médicament. Même à ce stade, il restait dans la population une certaine proportion d'individus sensibles (fig. 2). Il reste à savoir si toute la descendance asexuée du mérozoïte résistant comportait exclusivement des individus résistants ou un mélange de résistants et de sensibles. Pour répondre à cette question, il faut poursuivre les recherches. D'après certaines indications, il semblerait néanmoins que la descendance d'un mérozoïte résistant donné comporte un mélange d'individus résistants et sensibles. Ainsi, d'importantes populations de parasites ont été exposées à 7 doses progressivement croissantes du médicament. Cette exposition a accéléré la sélection d'une souche de P. cynomolgi résistante au DDS. La constitution d'une population importante a obligatoirement nécessité une période plus longue après inoculation, pour permettre le développement de l'immunité. En moyenne, une parasitémie d'environ 7 jours a précédé l'administration de la dose unique. Dans les infestations non traitées, une réduction de la parasitémie par crise s'est produite dix jours après l'apparition de cette parasitémie.

2. Degré de résistance

Trois singes ont été inoculés en intraveineuse par une souche de P. cynomolgi résistante au DDS, l'inoculation standard étant de 5 millions d'érythrocytes parasités par kilogramme. Lorsque l'infestation cellulaire a atteint 0,1 à 0,2 %, on a administré, par la voie buccale, du DDS aux doses de 10 et 15 mg/kg par jour, le premier singe recevant 10 mg, les deuxième et troisième 15 mg/kg par jour chacun. L'évolution de l'infestation (fig. 2) a montré que même la dose de 10 mg/kg pendant 7 jours n'a pas éliminé les parasites et que l'infestation est devenue chronique, alors que la souche mère était complètement débarrassée des parasites par 0,5 mg/kg pendant 7 jours (DME). Une résistance au DDS, 20 fois supérieure a donc été observée. Toutefois, avec une dose de 15 mg/kg par jour pendant 7 jours, bien que les parasites aient été présents jusqu'au dernier jour de traitement, leur disparition a été constatée dès le lendemain de la fin du traitement. Cette disparition retardée des parasites indiquait une résistance partielle à cette forte dose de DDS.

3. Résistance croisée à la sulfadiazine

A deux singes a été inoculée la souche résistante au DDS, par la technique standard. Lorsque la parasitémie a atteint 0,1 à 0,2 % des cellules, les singes ont reçu une dose de sulfadiazine légèrement supérieure à la DME (0,2 mg/kg par jour pendant 7 jours). Aucune disparition des parasites n'a été notée et l'infestation est devenue chronique (fig. 3). Ainsi la souche de P. cynomolgi résistante au DDS semble présenter un certain degré de résistance croisée à la sulfadiazine.

Afin de déterminer le degré de cette résistance croisée, un autre singe a été inoculé de la même manière par la souche résistante et l'infestation a été attaquée par dix fois la DME (0,15 mg/kg par jour pendant 7 jours). Le traitement n'a pas fait disparaître les parasites et l'infestation est devenue chronique (fig. 3). Par la suite, un autre singe infesté par la souche résistante a reçu 3 mg/kg de sulfadiazine par jour pendant 7 jours. Les parasites ont été retrouvés dans le sang périphérique après la fin du traitement. Ainsi, la résistance croisée à la sulfadiazine était au moins vingt fois plus forte.

4. Absence de résistance croisée aux autres antipaludiques

Quatre groupes de deux animaux chacun ont été inoculés par la souche résistante au DDS. Le premier a été traité par la DME de proguanil; l'infestation a été guérie par le traitement. Le deuxième groupe a été traité de la même façon par la DME de chloroquine; une disparition complète des parasites a été obtenue. Le troisième groupe a été traité par la DME de pyriméthamine; le sang périphérique a été négatif. Le quatrième groupe a été traité par la DME de primaquine (déterminée préalablement à 0,5 mg/kg par jour pendant 7 jours). Les parasites étaient absents du sang périphérique au terme du traitement. Ainsi, la souche de P. cynomolgi résistante au DDS n'a manifesté aucune résistance croisée à l'égard du proguanil, de la chloroquine, de la pyriméthamine ni de la primaquine.

CONCLUSIONS

La diaminodiphényl sulfone (DDS) agit chez le singe rhésus à la fois contre les infestations à P. knowlesi (souche Nuri) et à P. cynomolgi, surtout contre cette dernière. Dans l'infestation du poulet par P. gallinaceum, le médicament ne présente qu'une activité antipaludique faible. Des résultats analogues ont été obtenus avec la promine contre le paludisme simien et aviaire (P. cathemerium) (Coggeshall et al., 1941). Le DDS ne présente aucune activité étiologique prophylactique, gamétocytocide ou sporontocide contre P. gallinaceum. L'absence d'efficacité prophylactique contre la cause a été également notée avec la promine dans l'infestation par P. cynomolgi (Coggeshall et al., 1941). Dans l'infestation à P. cynomolgi, l'activité schizontocide du DDS est plus forte que celle de tous les autres antipaludiques connus, mais inférieure à celle de la sulfadiazine. Le DDS s'est révélé également comme doué d'activité contre le paludisme humain (Coggeshall et al., 1941; Archibald & Ross, 1960) bien que son action soit de loin inférieure à celle de la chloroquine.

L'activité antipaludique et l'excrétion lente du DDS (qui persiste dans le sang en quantité appréciable plusieurs semaines après l'arrêt de tout traitement - selon Lowe, 1952) ne peuvent se comparer qu'à celles de la pyriméthamine. Par conséquent, une combinaison de ces deux substances semble intéressante pour la prolongation

de l'action thérapeutique. Cette combinaison est en outre rendue désirable par le fait qu'individuellement, les deux substances favoriseraient la sélection de la souche de parasites résistante et que toutes deux entreraient vraisemblablement en compétition, dans le système enzymatique du parasite, avec l'acide p-aminobenzoïque ou son produit métabolique, l'acide ptéroylglutamique. Avant tout, l'absence de résistance croisée à la pyriméthamine, de la souche résistante au DDS, montre que les deux substances interviennent en différents points du processus métabolique du parasite. Ainsi, la combinaison des deux substances tendrait probablement à réduire les chances de survie du parasite et par conséquent ses possibilités de résistance. La combinaison pourrait s'avérer efficace à la fois comme schizontocide et comme sporontocide. La possibilité de potentialisation entre les sulfones (qui présentent une toxicité relativement faible chez les primates) et la pyriméthamine fait actuellement l'objet d'études.

RESUME

1. La diaminodiphényl sulfone (DDS) en doses de 5 à 25 mg/kg par jour pendant 7 jours, administrée à des singes par voie orale, a été bien tolérée. Des doses de 50 à 100 mg/kg par jour pendant 7 jours, sans être létales, ont provoqué une certaine perte de poids.
2. Contre P. gallinaceum chez le poussin, l'équivalent de quinine du DDS a été seulement de 0,25, valeur beaucoup moindre que pour d'autres antipaludiques connus.
3. Le médicament ne présente pas d'activité étiologique prophylactique, gamétocide ou sporontocide contre l'infestation à P. gallinaceum.
4. La DME (dose minima efficace) du DDS contre P. knowlesi (souche Nuri) a été de 0,25 mg/kg par jour pendant 7 jours; la DME contre P. cynomolgi a été de 0,5 mg/kg par jour pendant 7 jours.

5. La souche de P. cynomolgi résistante au DDS a été sélectionnée par exposition d'une importante population de parasites à de fortes doses du médicament. Cette sélection a été obtenue après 7 expositions aux doses du médicament et à de rapides réinoculations. On a ainsi obtenu une souche vingt fois plus résistante au DDS que la souche d'origine.
6. La souche de P. cynomolgi résistante au DDS présentait une résistance croisée à la sulfadiazine. Cette résistance croisée était d'au moins vingt fois la résistance ordinaire.
7. La souche résistante au DDS était sensible aux DME de proguanil, de chloroquine, de primaquine et de pyriméthamine.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement MM. Puran Singh et Yudhister Lal de leur assistance technique au cours de ces recherches.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Archibald, H. M. & Ross, C. M. (1960) J. trop. Med. Hyg., 63, 25
- Coggeshall, L. T., Maier, J. & Best, C. A. (1941) J. Amer. med. Ass., 177, 1077
- Findlay, G. M. (1951) Recent Advances in Chemotherapy, vol. II, 228. J. & A. Churchill Ltd., London. Troisième édition
- Jaswant Singh, Basu, P. C. & Ray, A. P. (1952) Indian J. Malar., 6, 145
- Jaswant Singh, Ray, A. P. & Chandrasekhar, G. R. (1953) Ibid., 7, 117
- Jaswant Singh, Ray, A. P., Misra, B. G. & Basu, P. C. (1953) Ibid., 7, 237
- Jaswant Singh, Nair, C. P. & Ray, A. P. (1953) Ibid., 7, 241
- Jaswant Singh, Ray, A. P. & Nair, C. P. (1953) Nature, 172, 122
- Jaswant Singh, Nair, C. P. & Ray, A. P. (1956) Indian J. Malar., 10, 131
- Leiker, D. L. (1956) Leprosy Rev., 27, 66
- Lowe, J. (1952) Leprosy Rev., 23, 20
- Nair, C. P., Ray, A. P. & Jaswant Singh (1951) Indian J. Malar., 5, 425
- Nair, C. P., Ray, A. P. & Jaswant Singh (1953) Ibid., 7, 351
- Nair, C. P., Ray, A. P. & Jaswant Singh (1953) Ibid., 7, 371
- Nair, C. P. & Ray, A. P. (1955) Ibid., 9, 191
- Ramakrishnan, S. P., Satya Prakash, Choudhury, D. S. & Basu, P. C. (1961) Ibid. (sous presse)
- Ray, A. P., Nair, C. P., Menon, M. K. & Misra, B. G. (1954) Ibid., 8, 209
- Ray, A. P. & Nair, C. P. (1955) Ibid., 9, 197
- Sinton, J. A. & Mulligan, H. W. (1932) Rec. Malar. Surv. India, 3, 357
- Tarabini, G. (1958) Leprosy Rev., 29, 111
- Wiselogle, F. Y. (1946) A survey of antimalarial drugs 1941-1945, 261.
J. W. Edwards, Ann Arbor, Michigan

Le but des documents de la Série WHO/Mal est le suivant :

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme au moyen d'exposés succincts relatifs à quelques problèmes en cause;
- b) distribuer, aux catégories de lecteurs indiquées ci-dessus, les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être rapidement connus.

La parution d'un article dans cette série ne constitue donc pas une publication officielle et un tel article peut donc, avec l'accord de l'auteur et de l'OMS, être publié dans un périodique de l'OMS ou ailleurs.

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs. La mention des manufactures et des produits commerciaux n'implique pas que ces maisons ou leurs produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres.