



2 65110

ACTION DE L'ASSOCIATION DIAPHENYLSULFONE-PYRIMETHAMINE  
SUR LE PALUDISME A PLASMODIUM FALCIPARUM AU CAMBODGE

par

J. Verdrager, Paludologue OMS, Phnom-Penh, A. Riche et  
Chhoeun Mun Chheang, Hôpital Preah, Keth Mealea, Phnom-Penh, Cambodge



La diaphénylsulfone, ou diamino-4,4' diphénylsulfone ou DDS (Dapsone), et certains de ses dérivés ont manifesté une certaine activité contre les parasites du paludisme au cours d'études qui ont débuté en 1941.

L'action schizontocide d'un dérivé de la DDS a été signalée pour la première fois en utilisant la promine (didextrosesulfonate de la diaminodiphénylsulfone) contre le paludisme aviaire, simien et humain (Coggeshal, 1941).

Quinze ans plus tard, Leiker remarqua que les lépreux traités par la DDS dans une région endémique de la Nouvelle-Guinée ne présentaient pas d'attaques de paludisme. Tarabini, en 1958, confirma cette observation en utilisant un diglucoside de la DDS (Récoan) contre les infections à Plasmodium falciparum. En 1960 des essais sur le terrain en Afrique Occidentale firent suggérer à Archibald et Ross la possibilité d'utiliser la DDS comme prophylactique de masse en raison de son prix de revient peu élevé et de sa faible toxicité.

D'autres études sur l'action conjuguée de la diaphénylsulfone et de la pyriméthamine contre le paludisme aviaire et simien ont montré entre les deux composés une potentialisation mutuelle de leurs propriétés antipaludiques, du même genre que celle qui se produit entre les sulfamides et la pyriméthamine (Basu et al., 1964).

Les effets de doses uniques de diaphénylsulfone, seule ou associée à la pyriméthamine, sur des infections à P. falciparum et à P. vivax, ont été étudiés en Inde (Basu et al., 1962). On a constaté que des doses uniques d'au moins 50 à 100 mg de diaphénylsulfone administrées conjointement avec 12,5 mg de pyriméthamine entraînaient la disparition des parasites asexués en 48 à 72 heures et que celle-ci persistait au moins jusqu'au sixième jour de l'expérimentation.

1. EXPERIMENTATION AU CAMBODGE

L'existence au Cambodge de souches de P. falciparum résistantes aux schizontocides de synthèse : chloroquine, amodiaquine, mépacrine, proguanil, pyriméthamine (OMS, 1965), les difficultés pratiques du traitement à base de quinine et les recommandations d'un groupe d'experts sur l'essai pratique de nouveaux composés antipaludiques (OMS, 1966) nous ont amené à étudier l'action de différentes associations médicamenteuses. On a d'abord expérimenté

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

l'association sulfadoxine<sup>1</sup>-pyriméthamine en dose unique (Verdrager et Riche, 1967). Celle-ci s'est révélée efficace dans 90 % des cas mais on a considéré qu'elle devrait être réservée pour les traitements en milieu hospitalier. On a donc essayé de mettre au point un autre traitement basé sur l'association diaphénylsulfone-pyriméthamine qui aurait l'avantage de pouvoir être utilisé sur le terrain et dont le prix de revient serait peu élevé.

L'expérimentation a été réalisée en associant la diaphénylsulfone, sous forme de comprimés renfermant chacun 100 mg de DDS et 200 mg de protoxalate de fer,<sup>2</sup> à la pyriméthamine (comprimés à 25 mg base).

Cette association a été administrée à des adultes hospitalisés soit sous forme d'une dose unique comprenant 100 ou 200 mg de DDS et 50 mg de pyriméthamine base soit sous forme de traitement de cinq jours comprenant chaque jour 100 ou 200 mg de DDS associés le premier jour à 50 mg de pyriméthamine base.

La réponse parasitaire a été suivie par l'étude de la densité des formes asexuées, densité relative par rapport aux leucocytes. Lorsque les parasites asexués étaient très rares ils ont été marqués.

#### 1.1 Essai préliminaire sur une infection à *P. falciparum* en utilisant les doses uniques

Le premier essai a été effectué sur un patient semi-immun présentant une infection peu sévère à *P. falciparum*. On a d'abord administré une dose unique comprenant 100 mg de diaphénylsulfone et 50 mg de pyriméthamine. Les parasites asexués ont disparu en 96 heures mais ont réapparu moins de 11 jours après l'administration de la dose (observation 1 du tableau 2). Le patient a alors reçu une deuxième dose comprenant 200 mg de diaphénylsulfone et 50 mg de pyriméthamine. Les parasites asexués ont disparu en 72 heures mais ont à nouveau réapparu moins de 11 jours après l'administration de cette deuxième dose (observation 2).<sup>3</sup>

Pour mettre fin à l'infection on a alors administré 1000 mg de sulfadoxine (sulforméthoxine) associés à 50 mg de pyriméthamine. Les parasites asexués ont disparu en 72 heures et étaient encore absents 14 jours plus tard.

#### 1.2 Essai de traitement par 500 mg de diaphénylsulfone répartis sur cinq jours associés à 50 mg de pyriméthamine le premier jour

Etant donné que dans l'essai préliminaire l'association de 100 ou 200 mg de diaphénylsulfone à 50 mg de pyriméthamine n'avait eu qu'une action suppressive on a décidé de répéter les doses de 100 mg de diaphénylsulfone pendant cinq jours en associant le premier jour 50 mg de pyriméthamine.

<sup>1</sup> Sulforméthoxine, sulforthodiméthoxine ou sulfadoxine (nouvelle dénomination commune internationale) ("Fanasil") = Sulfamide-retard.

<sup>2</sup> "Disulone 100 au protoxalate de fer."

<sup>3</sup> Par contre, ultérieurement, dans un cas d'infection mixte *P. falciparum* - *P. vivax* (observation 3) une dose unique de 200 mg de DDS et 50 mg de pyriméthamine a entraîné la disparition complète des parasites asexués de *P. falciparum* en trois jours et ceux-ci n'avaient pas réapparu le 15ème jour de l'observation.

Des trois cas traités ainsi deux ont répondu très rapidement puisque les parasites asexués ont disparu en 48 heures. L'un d'eux a refusé de demeurer à l'hôpital qu'il a quitté au bout de cinq jours (observation 4). L'autre y est demeuré 40 jours et les parasites asexués n'ont pas réapparu (observation 5); il se peut donc que la guérison radicale ait été obtenue.

Chez le troisième patient les parasites asexués ont mis plus longtemps à disparaître et ont réapparu dix jours après le début du traitement (observation 6 et figure 1). On a alors administré 150 mg de pyriméthamine répartis sur trois jours qui ont entraîné une baisse modérée de la parasitémie. Trois jours plus tard on a répété l'administration de diaphénylsulfone à raison de 1000 mg répartis sur cinq jours (observation 6 et figure 1), malgré cela les parasites asexués n'ont pas disparu et se sont maintenus à un niveau assez élevé aux environs de 1000 par mm<sup>3</sup>. On a alors décidé de mettre fin à l'expérimentation en administrant 1000 mg de sulfadoxine associés à 50 mg de pyriméthamine mais pour la première fois à l'hôpital Preah Ket Mealea on a constaté la persistance des parasites asexués malgré ce traitement. L'administration d'une seconde dose plus élevée de 2000 mg de sulfadoxine associée à 75 mg de pyriméthamine n'a pas entraîné non plus la disparition des parasites asexués. On a alors administré au patient 1,50 g de quinine par jour par voie orale, pendant sept jours. Les parasites asexués ont alors disparu en moins de 72 heures.

### 1.3 Essai de traitement par 1000 mg de diaphénylsulfone répartis sur cinq jours associés à 50 mg de pyriméthamine le premier jour

En plus du cas précédent (observation 7) on a traité dix autres patients par des doses comprenant 1000 mg de diaphénylsulfone et 50 mg de pyriméthamine chez les adultes et des doses similaires mais adaptées au poids chez deux enfants.

Chez huit de ces patients les parasites asexués ont mis de deux à cinq jours pour disparaître et n'ont pas réapparu pendant la durée des observations qui a varié entre 8 et 21 jours.

Par contre, chez deux autres patients ces parasites asexués n'ont pas disparu. Chez l'un (observation 16), bien que ces parasites aient atteint une densité subpatente vers le septième jour, ils n'ont pas disparu, puis ont progressivement augmenté; on a alors administré l'association sulfadoxine (1000 mg) et pyriméthamine (50 mg) qui n'a pas non plus entraîné la disparition de ces parasites asexués; ceux-ci ont même persisté après une seconde dose comprenant 2000 mg de sulfadoxine et 50 mg de pyriméthamine. Chez l'autre patient, qui avait présenté une recrudescence après un traitement par une dose unique de l'association sulfadoxine (1000 mg) et pyriméthamine (50 mg), l'administration d'une deuxième dose de cette association n'a plus entraîné la disparition des parasites asexués. On a alors administré au patient 1000 mg de diaphénylsulfone et 150 mg de pyriméthamine (observation 10); ce traitement n'a pas non plus entraîné la disparition des parasites asexués.

On a mis fin à ces infections par un traitement à la quinine.

### 1.4 Action sur les gamétocytes

On n'a pas constaté d'action apparente sur les gamétocytes de P. falciparum.

### 1.5 Tolérance et effets secondaires

Le traitement a été bien toléré et on n'a pas observé d'effets secondaires.

1.6 Action sur les infections à P. vivax

Bien que le traitement du paludisme à P. vivax ne pose pas de problème particulier au Cambodge, on a, au cours de l'expérimentation, traité cinq infections à P. vivax par une dose unique comprenant soit 100 ou 200 mg de diaphénylsulfone associés à 50 mg de pyriméthamine. Dans ces cinq cas les parasites ont disparu en moins de 72 heures et il n'y a pas eu de recrudescence pendant la période d'observation qui a varié de 11 à 15 jours.

2. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

En résumé, on a étudié l'action de l'association diaphénylsulfone - pyriméthamine au cours de 17 observations portant sur 15 malades présentant des infections à P. falciparum. Ces patients, pour la plupart semi-immuns, ont été hospitalisés à l'hôpital Preah-Ket-Mealea à Phnom-Penh, en zone non endémique. Les doses ont varié pour la diaphénylsulfone de 100 à 1000 mg répartis sur un à cinq jours et pour la pyriméthamine de 50 à 150 mg répartis sur un à trois jours.

Ces observations peuvent être résumées dans le tableau 1 suivant :

TABLEAU 1. TRAITEMENT DE P. FALCIPARUM PAR L'ASSOCIATION DDS-PYRIMETHAMINE

Doses de DDS en mg	Doses de pyriméthamine en mg	Jours de traitement		Traitement initial		Deuxième traitement	
		DDS	Pyriméthamine	Observations	Echecs	Observations	Echecs
100 à 200	50	1	1	2	1	1	1
500	50	5	1	3	1		
1000	50 à 150	5	1 à 3	10	2	1	1

Chez 13 des 15 patients traités pour la première fois par l'association DDS-pyriméthamine on a constaté une action suppressive avec disparition complète des parasites asexués en deux à cinq jours, cependant chez deux de ces patients les parasites asexués ont réapparu une dizaine de jours plus tard. Chez les deux autres patients il y a eu une disparition des signes cliniques mais les parasites asexués ont persisté malgré une baisse marquée temporaire.

Chez les deux patients ayant présenté une recrudescence et ayant été soumis à un deuxième traitement par des doses plus élevées de DDS-pyriméthamine on a constaté dans un cas une nouvelle recrudescence et dans l'autre une persistance des parasites asexués.

Le fait le plus intéressant à constater provient de l'étude comparée de l'action de l'association sulfones-pyriméthamine et de l'association sulfamides-retard-pyriméthamine en cas d'échec à l'une ou l'autre de ces associations. Le sulfamide-retard utilisé étant la sulfadoxine ("Fanasil").

Chez le patient ayant eu une recrudescence après une dose de 500 mg de DDS et 50 mg de pyriméthamine, la répétition de doses beaucoup plus élevées de pyriméthamine (150 mg) et de DDS (1000 mg) à trois jours d'intervalle n'a plus entraîné la disparition des parasites asexués (observations 6 et 7, figure 1). Ces parasites asexués ont alors persisté après l'absorption de 1000 mg de sulfadoxine associés à 50 mg de pyriméthamine, puis à 2000 mg de sulfadoxine associés à 75 mg de pyriméthamine. De même, dans le cas où il n'y a pas eu de disparition complète des parasites asexués après un traitement initial comprenant 1000 mg de DDS et 50 mg de pyriméthamine (observation 16), l'association sulfadoxine-pyriméthamine n'a pas entraîné non plus la disparition des parasites asexués bien que l'on ait employé au cours d'un deuxième traitement avec cette association une dose de 2000 mg de sulfadoxine.

Dans un autre cas qui avait présenté une recrudescence à la suite d'une dose unique de l'association sulfadoxine (1000 mg) et pyriméthamine (50 mg), la répétition d'une deuxième dose de cette association n'a plus entraîné la disparition des parasites asexués et ceux-ci ont persisté après l'administration simultanée de 150 mg de pyriméthamine et 1000 mg de DDS (observation 10).

Il semble donc que P. falciparum puisse présenter une résistance croisée aux sulfones et aux sulfamides qui pourrait s'expliquer par un mode d'action similaire de ces composés. D'autre part, cette résistance semble pouvoir se développer rapidement, probablement par élimination sélective des parasites sensibles.

La possibilité de développer la résistance de P. falciparum aux sulfamides et aux sulfones par des doses non curatives de sulfones ou de sulfamides, même associées à la pyriméthamine, indique que l'association sulfadoxine-pyriméthamine devrait être réservée aux hôpitaux et utilisée de préférence pour le traitement des infections à P. falciparum qui ne répondent pas rapidement au traitement par la chloroquine ou qui font des rechutes après ce traitement. De même, la diaphénylsulfone, que l'on espérait pouvoir utiliser à des doses suppressives en association avec la pyriméthamine, ne devrait pas être utilisée sur le terrain en traitement de masse, sinon on risque de propager rapidement la résistance à ces composés de la même façon que s'est propagée la résistance à la pyriméthamine. Il se peut cependant qu'associée à d'autres médicaments la diaphénylsulfone puisse être plus utile. Il semblerait en effet qu'associée à des doses relativement peu élevées de quinine elle permette d'obtenir la guérison radicale d'infections à P. falciparum résistantes à la chloroquine (DeGowin & Eppes, 1966). Ceci permettrait de réduire la durée du traitement à la quinine et ainsi d'économiser une grande quantité de ce médicament. Cependant une telle association peut risquer d'entraîner des accidents hémolytiques sévères étant donné, d'une part l'action hémolytique propre de la DDS et, d'autre part l'action favorisante de la quinine dans le déclenchement de la fièvre bilieuse hémoglobino-urique. Ceci étant particulièrement à redouter dans les pays où le déficit en glucose-6-phosphate-déhydrogénase est fréquent.

Des études sont en cours pour évaluer l'action préventive des sulfones. En tout cas du point de vue curatif l'association de sulfones (diaphénylsulfone) et de pyriméthamine est moins efficace et ne présente pas d'avantage sur l'association de sulfamides-retard (sulfadoxine) et de pyriméthamine. Dans les conditions actuelles nous considérons donc que la meilleure conduite à tenir, lorsque l'on désire obtenir une guérison radicale en présence d'une infection à P. falciparum résistante à la chloroquine, est la suivante :

- a) administrer une dose unique de 1000 mg de sulfadoxine associée à 50 mg de pyriméthamine (dose adulte). Cette association doit normalement entraîner la disparition complète des parasites asexués en moins de quatre jours. Si les parasites asexués persistent après cette période, ou s'ils réapparaissent à plus ou moins brève échéance, il faudra alors :
- b) administrer 1,50 g de quinine par jour, en trois prises de 0,50 g (dose adulte) pendant dix jours.

### 3. RESUME

Les auteurs ont étudié l'action de l'association diaphénylsulfone (DDS) et pyriméthamine au cours de 17 observations portant sur 15 patients hospitalisés présentant des infections à P. falciparum.

Les doses ont varié pour la diaphénylsulfone de 100 à 1000 mg répartis sur un à cinq jours et pour la pyriméthamine de 50 à 150 mg répartis sur un à trois jours.

Chez 13 des 15 patients traités pour la première fois par cette association on a constaté une action suppressive avec disparition complète des parasites asexués en trois jours (moyenne), cependant chez deux de ces patients ces parasites ont réapparu en moins de dix jours. Chez les deux autres patients il y a eu une disparition des signes cliniques, mais les parasites asexués ont persisté malgré une baisse temporaire marquée.

Chez les deux patients qui ont présenté une recrudescence et qui ont reçu un deuxième traitement avec des doses plus élevées de DDS-pyriméthamine, on a constaté dans un cas une nouvelle recrudescence et dans l'autre une persistance des parasites asexués.

L'étude comparée de l'action de l'association sulfones-pyriméthamine et de l'association sulfamides-retard-pyriméthamine en cas d'échec à l'une ou l'autre de ces associations semble indiquer la possibilité d'une résistance croisée de P. falciparum aux sulfones et aux sulfamides.

L'association sulfones (DDS)-pyriméthamine est moins efficace et ne présente pas d'avantage sur l'association sulfamides-retard (sulfadoxine)-pyriméthamine. Aussi les auteurs considèrent-ils qu'actuellement, en présence d'une infection à P. falciparum résistante à la chloroquine, la conduite à tenir consiste à administrer une dose unique de l'association sulfadoxine (1000 mg) et pyriméthamine (50 mg). En cas d'échec, on doit alors utiliser la quinine à raison de 1,50 g par jour pendant dix jours.

### SUMMARY

The antimalarial activity of the association diaphenylsulfone (DDS) and pyrimethamine has been studied in Cambodia in the course of 17 observations made on 15 patients hospitalized with acute falciparum attacks. Most of the patients were partially immune, and their ages varied from 18 months to 54 years.

Doses of DDS ranged from 100 mg to 1000 mg given over one to five days, those of pyrimethamine from 50 mg to 150 mg given over one to three days.

In 13 of the 15 patients treated for the first time with the association DDS and pyrimethamine, asexual parasitaemia disappeared completely within two to five days; but ... two of these 13 patients parasites reappeared within less than 10 days (observations No. 1 and 6). In the remaining two patients, who had been treated with 1000 mg DDS over five days, together with 50 mg and 150 mg pyrimethamine over one and three days respectively, clinical symptoms disappeared but asexual parasitaemia persisted (observations No. 10 and 16).

The two patients who had shown a recrudescence after the first treatment with DDS and pyrimethamine, were given a second treatment using the same association in higher doses. In one patient (observation No. 2) asexual parasites were again cleared, but another recrudescence occurred within 11 days. (A third treatment, consisting of 1000 mg sulfadoxine<sup>1</sup> + 50 mg pyrimethamine apparently terminated the infection.) The other patient, who had experienced a recrudescence following an initial treatment with 500 mg DDS (over five days) + 50 mg pyrimethamine, was given a second treatment consisting of 1000 mg DDS (over five days) + 150 mg pyrimethamine (over three days). But this time, and despite the much higher doses, asexual parasites no longer disappeared. The patient was then treated with a single dose of 1000 mg sulfadoxine<sup>1</sup> associated with 50 mg pyrimethamine. But this treatment, too, had no effect on parasitaemia, nor had a second treatment using 2000 mg sulfadoxine<sup>1</sup> + 75 mg pyrimethamine. The infection was then terminated with a course of quinine (observation No. 7 and figure 1).

In two of the 15 patients treated for the first time with the association DDS + pyrimethamine, a dose of 1000 mg DDS (over five days) combined with 50 - 150 mg pyrimethamine (over one to three days) failed to clear asexual parasitaemia (observations No. 10 and 16). It is of interest to note that in one of these patients (observation No. 10), the infection had already been treated previously with a single dose of the association sulfadoxine<sup>1</sup> (1000 mg) + pyrimethamine (50 mg). When this was followed by a recrudescence, the same treatment was repeated, but this time asexual parasites no longer disappeared. A further treatment, using for the first time DDS (1000 mg) + pyrimethamine (150 mg) also failed to eliminate asexual parasitaemia.

In the other patient in whom the association DDS and pyrimethamine had failed to clear asexual parasitaemia (observation No. 16), two subsequent treatments with the association sulfadoxine<sup>1</sup> and pyrimethamine were equally ineffective: asexual parasites persisted even after a dose of 2000 mg sulfadoxine<sup>1</sup> had been given in the course of the second treatment.

The reported observations seem to indicate that Plasmodium falciparum infections (at least in Cambodia) may become rapidly resistant to the association DDS and pyrimethamine, with cross-resistance to the association sulfadoxine<sup>1</sup> and pyrimethamine. Inversely, infections which have not been cured by the association sulfadoxine and pyrimethamine may be expected to be resistant also to the association DDS and pyrimethamine.

This resistance may develop rapidly, probably through selective elimination of the sensitive parasites. The development of cross-resistance to sulfones and sulfonamides may have its explanation in a similar mode of action of these compounds.

For the treatment of acute falciparum attacks the association DDS + pyrimethamine has been found to be less effective and to present no advantage over the association sulfadoxine

<sup>1</sup> Newly adopted I.N.N., substituting the former I.N.N. sulformetoxine.

and pyrimethamine. On the other hand, the haemolytic action of DDS presents a definite drawback in a country like Cambodia where glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency is found in a high proportion of the population.

In view of the risk that exposure of P. falciparum to non-curative doses of either DDS or sulfadoxine may lead to the rapid development of resistance to both sulfones and sulfonamides, even when these drugs are associated with pyrimethamine, the authors consider it inadvisable to use these compounds for mass drug administration in the field. The use of the association sulfadoxine and pyrimethamine should be restricted to hospitals, and preferably to the treatment of falciparum infections which do not rapidly respond to chloroquine, or which present recrudescences after chloroquine treatment. For the radical cure of chloroquine-resistant falciparum infections it is recommended to give a single dose of 1000 mg sulfadoxine associated with 50 mg pyrimethamine (adult dose). Should this fail, then a 10-day quinine course, at a daily dose of 1.50 g, should be given.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

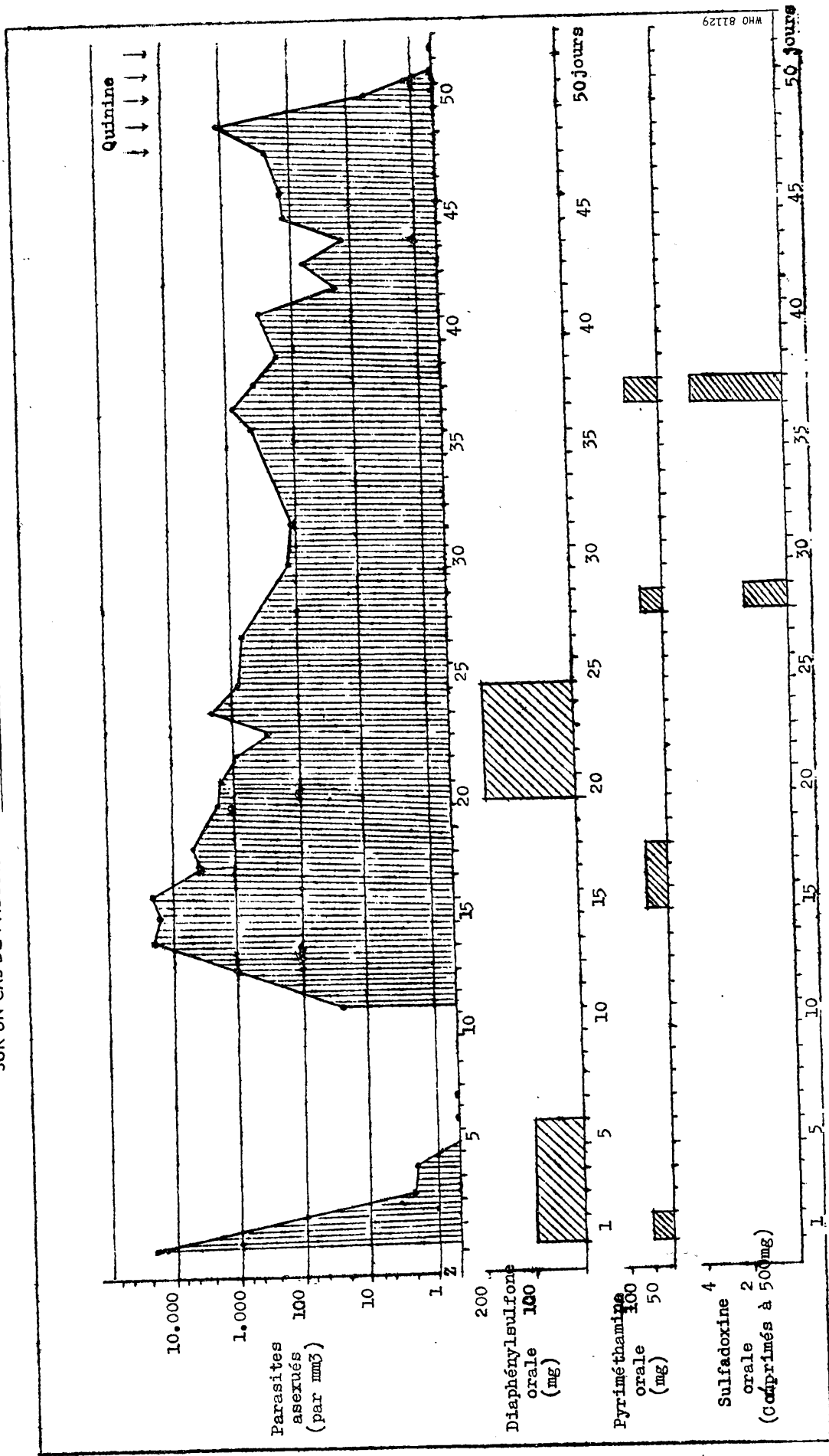
- Archibald, H. M. & Ross, C. M. (1960) A preliminary report on the effect of diaminodiphenyl sulphone on malaria in Northern Nigeria. J. trop. Med. Hyg., 63, 25
- Basu, P. C., Mondal, M. M. & Chakrabarti, S. C. (1962) Treatment of human malaria by diaminodiphenyl-sulfone (DDS), singly and in association with pyrimethamine. A preliminary study on their effects in P. vivax and P. falciparum in Rafasthan, India. Indian J. Malar., 16, 157
- Basu, P. C., Singh, N. N. & Singh, N. (1964) Potentiation of activity of diaphenylsulfone and pyrimethamine against Plasmodium gallinaceum and plasmodium cynomolgi bastianellii. Bull. Wld Hlth Org., 31, 699
- Coggeshal, L. T., Maier, J. & Best, C. A. (1941) The effectiveness of two new types of chemotherapeutic agents in malaria. J. Amer. med. Ass., 177, 1077
- DeGowin, R. L., Eppes, R. B., Carson, P. E. & Powell, R. D. (1966) The effects of diaphenylsulfone (DDS) against chloroquine resistant Plasmodium falciparum. Bull. Wld Hlth Org., 34, 671
- Leiker, D. L. (1956) Note on sulfone activity in malaria infection. Leprosy Rev., 27, 66
- Organisation mondiale de la Santé (1965) Résistance des parasites du paludisme aux médicaments. Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 296
- Organisation mondiale de la Santé (1966) Comité OMS d'experts du paludisme. Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 324
- Tarabini, G. (1958) Anti-protozoal action of the sulphones and the anti-malarial action in particular. Leprosy Rev., 29, 111
- Verdrager, J., Riche, A. & Chhoeun, M. C. (1967) Traitement du paludisme à P. falciparum par l'association sulforméthoxine-pyriméthamine. WHO/Mal/67.629 et Presse méd., 75, 2839

TABLEAU 2. RESULTATS DE L'ACTION DE L'ASSOCIATION DIAPHÉNYLSULFONE-PYRIMÉTHAMINE SUR LE PALUDISME A P. FALCIPARUM

Observation N°	Sexe (origine)	Age (ans)	Poids (kg)	Observations le 1er jour (avant traitement)		Médicaments (durée du traitement en jours)	Dose totale (mg)	Nombre de jours mis par les parasites asexués pour disparaître	Nombre de jours écoulés avant le retour de température à la normale	Nombre de jours écoulés avant la reproduction	Remarques
				Numération des parasites (par mm <sup>3</sup> )	Température rectale en °C						
1	M (O. Meanchey)	30	52	2 000	38°	Diaphénylsulfone (1) Pyriméthamine (1)	100 50	4	2	< 11	Même patient
2	M (O. Meanchey)	30	52	4 200	37°	Diaphénylsulfone (1) Pyriméthamine (1)	200 50	3		< 11	
3	M (Ratanakiri)	23	47	1 000	37°	Diaphénylsulfone (1) Pyriméthamine (1)	200 50	3			P. mixte avec P. vivax. Durée de l'observation : 15 jours
4	M (Mondulakiri)	28	56	18 000	39°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (1)	500 50	2	2		Patient sorti le 5ème jour
5	M (Ratanakiri)	36	50	6 000	38°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (1)	500 50	2	3		Durée de l'observation : 40 jours
6	M (Ratanakiri)	37	54	20 400	39,2°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (1)	500* 50	4	4	< 10	Figure N° 1 } Même patient } Figure N° 1
7	M (Ratanakiri)	37	54	15 600	38,8°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (3)	1000 150	Pas de disparition	4		Pas de disparition des parasites asexués
8	M (Kg. Thom)	27	53	4 500	39,6°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (1)	1000 50	3	4		Patient sorti le 8ème jour
9	M (Ratanakiri)	32	46	31 200	39,4°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (1)	1000 50	2	2		Durée de l'observation : 22 jours
10	M (Kg. Cham)	38	47	6 000	38,6°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (3)	1000 150	Pas de disparition au 8ème jour	3		Traitement antérieur par sulfamides-retard
11	M (Ratanakiri)	32	42	31 200	39,4°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (1)	1000 50	2	3		Durée de l'observation : 21 jours
12	F (O. Meanchey)	22	46	1 560	38,6°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (1)	1000 50	2	3		Durée de l'observation : 13 jours. Mère des 2 cas suivants
13	M (O. Meanchey)	5	11,5	3 360	39,5°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (1)	250 12,5	5	3		Durée de l'observation : 11 jours
14	M (O. Meanchey)	18	9,5	560	38,6°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (1)	250 12,5	3	5		Durée de l'observation : 12 jours
15	F (Mondulakiri)	40	45	102 000	39,6°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (1)	1000 50	2	3		Durée de l'observation : 11 jours
16	M (Kg. Speu)	24	47	54 000	40,4°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (1)	1000 50	Pas de disparition	4		Résistant à l'association sulfadoxine-pyriméthamine
17	M (Koh-Kong)	27	50	6 420	38,2°	Diaphénylsulfone (5) Pyriméthamine (1)	1000 50	3	3		Durée de l'observation : 15 jours

Fig. 1. ACTION DE L'ASSOCIATION DIAPHÉNYLSULFONE - PYRIMÉTHAMINE ET DE L'ASSOCIATION SULFADOXINE - PYRIMÉTHAMINE

SUR UN CAS DE PALUDISME A *P. FALCIPARUM* (OBSERVATIONS N° 6 ET 7)



WHO 81129

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.

On notera que les résumés de travaux non publiés représentent souvent des rapports préliminaires d'investigations; les conclusions de ces travaux peuvent donc être sujettes à des révisions ultérieures.

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.