

## L'intérêt des associations médicamenteuses dans le traitement des diarrhées

PAR

J. JADIN et M. WERY (\*).

Travail de l'Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold à Anvers  
Directeur : P. G. Janssens.

(Reçu pour publication le 3 juillet 1962)

### 1. *But recherché :*

Le traitement des diarrhées demeure un problème des plus complexes en raison de leur étiologie multiple. Si l'agent causal a été déterminé, il est aisé de s'adresser à l'un ou l'autre produit spécifique, mais cette précision exige du temps, du matériel et du personnel spécialisé qui hélas manquent fort souvent.

Par ailleurs, un traitement actif institué dès le tout début est susceptible d'enrayer l'affection, quelle que soit sa nature. Si l'agent étiologique est neutralisé, on évitera les lésions, voire les ulcérations, causées par la multiplication de l'agent pathogène. C'est précisément la variété de l'agent causal qui rend difficile le problème des diarrhées et celui-ci sera différent suivant les latitudes où on les rencontre.

Dans nos pays d'Europe, il semble que les diarrhées relèvent plus des intoxications alimentaires dues aux staphylocoques ou aux Salmonella, cependant chez le petit enfant, les dysenteries bacillaires subsistent et les coli pathogènes ont une grande responsabilité dans les entérites. Sous les tropiques ou dans les pays chauds, il s'agira le plus souvent de dysenteries bacillaires et de dysenteries amibiennes, auxquelles vont s'ajouter les intoxications carnées dues aux Salmonella (Jadin 1951) les intoxications qui ont pour cause des staphylocoques et les diarrhées à coli-pathogènes (Vassiliadis et Sartiaux 1959).

---

(\*) Ce travail a été effectué grâce à la générosité de Continental Pharma.

Nous aimerions insister sur un aspect particulier des dysenteries dans les régions tropicales et plus précisément sur la difficulté du diagnostic; non pas qu'il soit impossible de le poser, mais sur la réalité même de son exécution.

Si on s'en réfère aux résultats collationnés par les services officiels, on observe, en effet, une plus grande fréquence de la dysenterie amibienne, même dans les régions où il est manifeste que la dysenterie bacillaire est beaucoup plus répandue. Il en est de même, au Sénégal et au Congo. Baylet (1959) a montré que les coprocultures, comme l'étude microscopique des selles, établissaient qu'au Sénégal la dysenterie bacillaire était la plus fréquente, alors que les rapports officiels prétendent le contraire. Dans une étude similaire, nous avons pu établir la même observation dans l'est du Congo et au Ruanda-Urundi (Jadin 1961). La dysenterie bacillaire est endémique dans ces régions et provoque à certaines époques des explosions épidémiques. Il suffit alors d'étudier une série de cas pour acquérir une conviction, confirmée d'ailleurs par les recherches de laboratoire et pour traiter efficacement l'affection dominante. Dès lors, les rapports ne tiennent pas compte du nombre de cas réels mais uniquement des cas examinés. Par ailleurs, la dysenterie bacillaire est de courte durée et ne demande pas d'examens répétés. Il en sera tout autrement de l'amibiase, dont l'évolution est lente et cède rarement à un premier traitement. En outre, dans beaucoup d'endroits, la dysenterie bacillaire sera confondue avec la dysenterie amibienne que l'on est accoutumé d'incriminer. Cette erreur, inhérente aux possibilités de diagnostic dans des régions où les médecins sont peu nombreux et où ils sont toujours submergés, peut avoir de fatales conséquences.

En outre, étant donné la fréquence des diarrhées chez les voyageurs qui fort souvent doivent interrompre leur périple ou qui, du moins, sont fort incommodés au cours de ceux-ci, des auteurs se sont préoccupés de rechercher un moyen préventif pour lutter contre cet inconvénient majeur. Des études récentes menées par Varela (1959) et Rosenbluth et leurs collaborateurs chez des étudiants américains voyageant en Europe ou au Mexique semblent montrer qu'ils ne s'agit pas de protozoaires, de Salmonella, de Shigella, ni de virus entériques. Kranendonk (1960) incrimine davantage les coli pathogènes, voir certaines souches de Klebsiella. Pour notre part, nous pensons cependant que les conclusions de Varela et de Rosenbluth et de leurs collaborateurs sont en partie discutables, étant donné que les examens qu'ils ont poursuivis chez les étudiants américains ont été effectués au moyen d'échantillons prélevés sur papier et expédiés au laboratoire spécialisé. Nous préférons pour le transport des selles, l'eau tamponnée et glycinée qui permet de maintenir en vie les

bacilles dysentériques pendant 2 à 3 jours (Finlayson 1943). Il faut retenir que dans la dysenterie bacillaire, les isolements ne sont positifs dans une forte proportion que dans la phase aiguë, sinon les germes saprophytes prédominent et les isolements deviennent impossibles. Au Congo, nous avons pu observer de près ces « dysenteries du voyageur » et là-bas elles relevaient le plus souvent des bacilles dysentériques.

Rappelons cette observation que nous avons déjà citée lors d'une étude sur la dysenterie au Ruanda-Urundi et au Kivu (Jadin et Ressler 1957). Lorsque l'on capture des anthropoïdes, si l'on veut éviter la dysenterie foudroyante, il est indispensable de les vacciner avec des germes du groupe des *Shigella*. Le changement de régime de ces animaux sauvages, maintenus en captivité, entraîne une diminution considérable de la résistance et les germes préexistants à la captivité prennent le dessus. Lemierre avait signalé comment des recrues casernées pendant la guerre 14-18 faisaient des dysenteries aiguës à *Shigella* en Europe alors que l'affection ne régnait aucunement (Giroud et Jadin 1959).

Il en est de même pour les voyageurs exposés à de multiples contagions, à des changements de régime continus et à de grandes fatigues.

Notre maître Richard Bruynoghe insistait d'ailleurs dans ses leçons d'épidémiologie sur l'importance qu'il y avait d'assurer un régime convenable aux sujets exposés aux dysenteries bacillaires. C'est ce qu'il avait observé dans les camps de travailleurs de l'Union Minière. Ne voit-on pas éclater les épidémies de dysenteries bacillaires lorsque la disette sévit, comme nous avons pu l'observer au Ruanda-Urundi pendant la famine de 1943. Aussi, tout bien pesé, il nous a paru qu'il serait utile de rechercher un produit qui agirait à la fois contre les bactéries et les protozoaires qui bouleversent l'équilibre biologique de l'intestin. L'arsenal thérapeutique moderne met à notre disposition toute une gamme de produits spécifiques capables d'arrêter le développement des germes pathogènes ou d'empêcher le cycle de l'amibe dysentérique. C'est la combinaison de ces produits qui peut répondre à ce que nous souhaitons. Il va sans dire que cette combinaison n'atteindra pas le même degré d'activité que celui que l'on atteint par l'emploi de la sulfadiazine par exemple dans la dysenterie bacillaire ou par celui de l'émétine dans l'amibiase, mais l'association de produits actifs administrés dès le début de l'affection, sera capable d'entraver leur développement respectif.

Ajoutons à cela, qu'ainsi que Deschiens (1937) l'a établi, les germes de l'intestin renforcent le pouvoir pathogène de l'amibe dysentérique, au point que si les antibiotiques ont paru utiles dans l'amibiase, c'est en raison de leur pouvoir bactériostatique vis-à-vis

des germes associés (Lamy et Molinari, 1958). Ils enlèvent à l'amibe son complément indispensable et entrave ainsi son développement sans agir directement sur le parasite. Ainsi, tout produit qui attaquera le germe qui favorise le développement d'*Entamoeba histolytica*, agira au détriment de l'amibe.

Schneider, Depoux et Montezin ont préconisé en 1957 l'association diphétarsonne - spiramycine dans le traitement de l'amibiase après avoir constaté que l'action de chacun des constituants s'additionnait et qu'on pouvait ainsi obtenir des résultats valables en utilisant une demi-dose de chacun des composants. D'autre part, Blanc et Siguier (1946), suite aux travaux d'Hargreaves, ont eu recours à une technique thérapeutique où ils associaient l'émétine à la sulfa-guanidine et à la pénicilline. Mais ces associations de médicaments étaient recommandées pour le traitement de l'amibiase et non pour les dysenteries relevant d'autres étiologies.

Il existe, d'autre part, sur le marché divers produits qui ont une action élective sur les germes pathogènes et sur les protozoaires intestinaux. Mais le plus souvent ces produits n'introduisent rien de neuf au point de vue antiseptique. La plupart sont à base d'oxyquinoléine seule ou associée à d'autres antiseptiques agissant surtout contre les protozoaires intestinaux. Leur large spectre est en partie dû à leur posologie; on conseille une dose de 3 grammes d'oxyquinoléine par 24 heures dans les infections intestinales.

\* \* \*

Depuis 1939 (Jadin 1940) nous avons pu apprécier tout l'intérêt des dérivés iodés de la quinine dans le traitement de l'amibiase et nous savons l'usage qu'en ont fait les Américains au cours de la dernière guerre. Peu toxiques, les iodés peuvent être employés sur une grande échelle lors des campagnes d'éradication, ils permettent de modifier le pouvoir de dispersion de cet agent pathogène en diminuant ses effets nocifs et partant en minimisant l'épandage.

Contre les dysenteries bacillaires, nous disposons de la sulfa-diazine qui est un produit spécifique qui pénètre dans les villosités de l'intestin et qui neutralise les bacilles dysentériques. Les crises aiguës les plus menaçantes à *B. de Shiga*, à *B. de Flexner*, ou à *B. de Newcastle* sont stoppées après quelques heures, si on administre à des doses suffisantes ce remarquable produit.

Mais les dysenteries tropicales ne relèvent pas seulement d'*Entamoeba histolytica* et des *Shigella*, il faut tenir compte des *Salmonella*, surtout dans les régions d'élevage. Que de fois, nous avons assisté en Afrique à ces intoxications collectives de collines ou de villages où des groupes de familles avaient consommé des viandes

infectées et où les bacilles d'Aertrijke ou les bacilles de Gartner avaient terrassé un bon nombre d'individus et intoxiqué les moins avides. Au près de ces germes, les plus fréquemment responsables, il existe de nombreuses variétés de Salmonella, qui pour le Congo ont été si bien étudiées par E. Van Oye (1960). C'est vis-à-vis de ces germes que les antibiotiques à larges spectres peuvent être des plus utiles.

D'autres intoxications alimentaires relèvent des *staphylocoques*, et il est parfois bien malaisé de poser un diagnostic rapide de l'étiologie des intoxications alimentaires, qui cependant est indispensable pour en limiter les dégâts.

Chaque année des accidents de ce genre jettent l'émoi dans la population de notre pays. C'est à l'occasion de fêtes champêtres, de banquets populaires et parfois de dîners officiels que ces accidents surviennent.

Citons encore les coli pathogènes, responsables des dysenteries infantiles dans les crèches ou dans certaines familles où l'on retrouve des porteurs de germes.

Il nous a donc semblé que l'association d'un sulfamidé très actif et de l'iodo-chloroxyquinoléine, deux substances qui ont fait leurs preuves contre les infections entériques, avec un antibiotique à large spectre pourrait renforcer l'activité des composants et permettre ainsi une réduction appréciable des doses efficaces de chaque produit. De plus, comme toute association d'antibiotiques, elle pourrait diminuer les risques de résistance acquises par les germes visés.

Verselder, Courtois et Limbos (1955) ont signalé que certaines souches de Shigella isolées à Stanleyville étaient devenues résistantes aux sulfamidés (sulfathiazol sodique). Cette observation, basée sur la clinique, fut confirmée par les recherches de laboratoire.

Nous avons donc recherché un antibiotique actif vis-à-vis des germes responsables des dysenteries, qui fournirait une association profitable avec les sulfamidés et l'iodo-chloroxyquinoléine. Ce dernier produit était ajouté à l'association pour son action contre les protozoaires intestinaux.

Nous avons envisagé les antibiotiques du groupe de la streptomycine, successivement : la streptomycine elle-même, la néomycine, enfin la kanamycine.

## 2. Techniques employées.

Etant donné que la sulfadiazine voit son activité marquée par l'acide paraminobenzoïque des peptones, nous avons eu recours pour l'étude de l'activité bactériostatique à un milieu à l'extrait de

viande, sans peptone, et nous avons maintenu ce milieu pour tous nos essais.

Pour la culture des amibes, nous avons utilisé un milieu diphasique au sérum de cheval, tel que le préconisent L. Lamy et Lambault (1952). La souche utilisée provenait d'ailleurs du laboratoire de Parasitologie de l'Institut Pasteur de Paris que dirige notre ami R. Deschiens, et que nous devons à son obligeance.

Cette souche a toujours été entretenue sur milieu diphasique au sérum de cheval, et n'a jamais été au contact d'un antibiotique, comme le recommande L. Lamy dans ses publications.

\* \* \*

Les souches microbiennes utilisées pour nos essais sont :

- deux souches de colibacilles pathogènes 0111 B4, résistants à 100 mg de péniciline par ml.
- Un *Proteus vulgaris* résistant à 0,78 mg de péniciline par ml.
- cinq Shigella : Flexner 3, Flexner 6 Manchester, Flexner 4a, 2 Sonnei.
- cinq Salmonella : *Typhi* bukavu 315, *Typhi* bukavu 46, *Typhi* mayumbe, *Typhi murium*, *S. gallinarum* résistants à 0,78 mg par ml de pénicilline.
- sept souches de staphylocoques isolés à Louvain par G. Bruynoghe et trouvés résistants à la pénicilline.

Nous avons donc étudié l'action de doses décroissantes de sulfadiazine vis-à-vis de ces souches microbiennes, ainsi que celle de l'iodo-chloroxyquinoléine, composé iodé bien plus actif sur les entérobactéries que le paramibe (diioso-oxyquinoléine) (voir tableaux 2 et 3) tout en ayant une action à peu près semblable à ce dernier produit sur l'*Entamoeba histolytica*.

Connaissant ainsi les taux actifs, nous avons constaté :

1. Pour la sulfadiazine, qu'une dose de 25 mcg/ml était active sur les souches les plus sensibles. D'autres souches résistaient à une dose de 50 mcg/ml, surtout parmi les staphylocoques.
2. Pour l'iodo-chloroxyquinoléine que la dose inhibant les souches les plus sensibles était de 6 mcg/ml.

En conséquence, nous avons choisi la moitié de ces doses minima actives pour les mettre en présence des antibiotiques que nous nous sommes proposés d'étudier; ces doses choisies sont donc de 12,5 mcg/ml pour la sulfadiazine, et de 3 mcg/ml pour l'iodo-chloroxyquinoléine. Ces doses, même associées, n'inhibent pas la croissance des germes.

C'est le résumé de ces essais que nous retrouvons dans les tableaux qui suivent.

Successivement, analysons l'effet de doses décroissantes de kanamycine, de streptomycine et enfin de néomycine, d'abord à l'état isolé, puis en association avec 12,5 mcg/ml de sulfadiazine, mélange auquel nous ajouterons ensuite 3 mcg/ml d'iodo-chloroxyquinoléine pour détecter et comparer les synergies ou les antagonismes. A l'avenir, nous désignerons l'iodo-chloroxyquinoléine par l'abréviation I-quinoléine et par I dans les tableaux.

Les graphiques accompagnant les tableaux illustrent de façon plus évidente la synergie ou la simple addition de l'action des constituants dans les divers mélanges.

\* \* \*

### 3. Essais de l'action bactériostatique des produits isolés et des produits associés.

#### 1) Sulfadiazine : tableau 1.

Ce sulfamidé, insoluble dans l'eau, a été dissous à raison de 10 mg par ml dans le diméthylformamide. Les dilutions successives allant de 1/10 en 1/10 ont été effectuées dans l'eau distillée pour en arriver à la concentration de 100 mcg par ml.

A partir de cette dose, les dilutions sont faites de 1/2 en 1/2 dans le milieu de culture (bouillon à l'extrait de viande + 9 ‰ NaCl, sans peptone).

Les milieux sont répartis dans des tubes de Kahn, à raison de 1 ml par tube. L'ensemencement est effectué à partir d'une culture de 24 heures. Deux gouttes de cette culture sont diluées dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau physiologique. De cette dilution, quatre gouttes sont ajoutées aux tubes de la série d'essai.

De cet essai, concluons que ce produit est plus actif contre les entérobactéries que contre les staphylocoques, puisqu'une concentration de 50 mcg/ml ne parvient à inhiber le développement d'aucune souche des staphylocoques, tandis que cette même dose arrête la multiplication chez 5 parmi 15 souches d'entérobactéries : 1 coli, 1 proteus et 3 salmonella. Les Shigella ne sont pas inhibés.

TABLEAU 1.

		Sulfadiazine						
Concentration ... ..	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	C	
Coli 0111 B4 S19 ... ..	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Coli 0111 B 4 S 154 ...	—	—	±	+	±	±	++	

TABLEAU 1 (suite).

Concentration ... ..	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	C
<i>Proteus vulgaris</i> ... ..	—	±	±	+	++	++	++
<i>Shigella Flexner</i> 3 ... ..	±	±	±	±	+	++	++
<i>Shigella Flexner</i> 6 Manchester ... ..	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Shigella Flexner</i> 4a ... ..	++	++	++	++	++	++	++
<i>Shigella sonnei</i> + 54 ... ..	+	+	+	++	++	++	++
<i>Shigella sonnei</i> B 2121 ... ..	±	+	+	+++	+++	+++	+++
<i>Salmonella typhi</i> bukavu 315 ... ..	—	—	±	±	+	++	++
<i>Salmonella typhi</i> bukavu 46 ... ..	++	++	++	+	+	++	++
<i>Salmonella gallinarum</i>	—	—	+	+	+	+	++
<i>Salmonella typhi</i> mayumbe ... ..	—	—	±	+	±	±	+
<i>Salmonella typhi</i> murium ... ..	±	±	+	++	++	+++	+++
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 65 ... ..	—	+	+	+	+	+	++
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 52 ... ..	+	+	+	+	+	+	++
Staphylocoque Louvain 1 ... ..	±	±	++	++	+++	+++	+++
Staphylocoque Louvain 2 ... ..	±	±	±	++	++	++	+++
Staphylocoque Louvain 4 ... ..	±	±	+	++	++	+++	+++
Staphylocoque Louvain 5 ... ..	++	++	++	++	++	+++	+++
Staphylocoque Louvain 7 ... ..	++	++	++	++	++	++	++
Staphylocoque Louvain 9 ... ..	++	++	++	++	++	++	++
Staphylocoque Louvain 10 ... ..	++	++	++	++	++	++	++

2) *Iodo-chloroxyquinoléine* : tableau 2.

L'iodo-chloroxyquinoléine, insoluble dans l'eau, a été dissoute dans le diméthylformamide à raison de 100 mg dans 10 ml de solvant.

Les dilutions suivantes de 1/10 en 1/10 ont été effectuées dans l'eau distillée, jusqu'à obtention de la concentration de 50 mcg/ml.

Les dilutions suivantes sont effectuées de 1/2 en 1/2 dans le milieu de culture.

Le I-quinoléine est un bactériostatique très actif : 25 mcg/ml inhibent le développement chez toutes les souches étudiées, aussi bien staphylocoques qu'entérobactéries. D'autre part, une concentration de 6,25 mcg/ml inhibe le développement de 6 des 15 souches d'entérobactéries : 1 coli, 1 proteus, 2 shigella, 2 salmonella.

Six parmi les sept souches de staphylocoques sont inhibées à cette même concentration.

TABLEAU 2.

Action de l'I-Quinoléine.

Concentration ... ..	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,8	C
<i>Coli</i> 0111 B 4 S 19 ...	—	—	—	++	++	+++	+++
<i>Coli</i> 0111 B S154 ... ..	—	—	±	+	+	+	+++
<i>Proteus vulgaris</i> ... ..	—	—	—	±	±	±	+
<i>Shigella</i> Flexner 3 ...	—	±	±	+	++	+++	+++
<i>Shigella</i> Flexner 4a ...	—	—	±	+	++	+++	+++
<i>Shigella</i> Flexner 6 Manchester ... ..	—	—	—	±	±	+	+
<i>Shigella sonnei</i> 54 ...	—	—	±	±	++	++	+++
<i>Shigella sonnei</i> B 2121 ... ..	—	—	—	±	±	+	++
<i>Salmonella typhi</i> bukavu 315 ... ..	—	—	—	±	±	±	++
<i>Salmonella typhi</i> bukavu 46 ... ..	—	—	±	+	+	+	++
<i>Salmonella gallinarum</i> .	—	—	—	+	+	+	++

TABLEAU 2 (suite).

Concentration ... ..	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,8	C
<i>Salmonella typhi</i> mayumbe ... ..	—	—	+	++	++	+++	+++
<i>Salmonella typhi</i> murium ... ..	—	—	±	±	+	+	++
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> 65 ... ..	—	—	+	+	+	+	++
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> 52 ... ..	—	—	+	+	+	+	++
Staphylocoque Louvain 1 ... ..	—	—	—	±	±	+	++
Staphylocoque Louvain 2 ... ..	—	—	—	+	+	+	++
Staphylocoque Louvain 4 ... ..	—	—	+	+	++	+	++
Staphylocoque Louvain 5 ... ..	—	—	—	±	+	++	++
Staphylocoque Louvain 7 ... ..	—	—	—	+	+	++	++
Staphylocoque Louvain 9 ... ..	—	—	—	++	++	+++	+++
Staphylocoque Louvain 10 ... ..	—	—	—	++	++	++	+++

3) *Sulfa-I-Quinoléine* : tableau 3.

Nous avons associé dans l'expérience suivante une dose déterminée d'I-quinoléine et de sulfadiazine. Les doses choisies sont de moitié inférieure à la dose minimale active de chacun des produits isolés, c'est-à-dire 3 mcg/ml pour l'I-quinoléine et 12,5 mcg/ml pour la sulfadiazine (voir tableaux 1 et 2).

Cet essai a pour but de voir si cette association que nous mettrons ensuite en présence des antibiotiques ne pouvait à elle seule inhiber les souches étudiées.

Nous constatons que seule la souche Sh. Flexner 3 est inhibée par ce mélange.



TABLEAU 4.  
Action de la Diïodo-xyquinoline  
(paramibe)

Dilutions ... ..	100	50	25	12,5	6,25	3,12	C
Coli 0111 B4 S19 ... ..	+	++	++	++	++	+++	+++
Coli 0111 B S154 ... ..	+	+	+	+	++	++	++
<i>Proteus vulgaris</i> ... ..	+	++	++	++	++	++	++
Shigella Flexner 3 ... ..	+	++	++	++	++	++	++
Shigella Flexner 6 Manchester ... ..	+	+	+	+	+	+	+
Shigella Flexner 4a ... ..	+	+	++	+	++	++	++
<i>Shigella sonnei</i> 54 ... ..	+	++	++	++	++	++	++
<i>Shigella sonnei</i> B 2121 ... ..	±	+	++	++	++	++	++
<i>Salmonella typhi</i> bukavu 315 ... ..	+	++	++	++	++	++	++
<i>Salmonella typhi</i> bukavu 46 ... ..	+	++	++	++	++	+++	+++
<i>Salmonella gallinarum</i> .	+	+	+	++	++	++	++
<i>Salmonella typhi</i> mayumbe ... ..	+	+	+	+	++	++	++
<i>Salmonella typhi</i> murium ... ..	+	+	++	++	++	++	+++
Staphylocoque Louvain 1 ... ..	+	+	+	++	++	++	++
Staphylocoque Louvain 2 ... ..	—	+	+	++	++	++	++
Staphylocoque Louvain 4 ... ..	±	+	+	++	++	++	++
Staphylocoque Louvain 5 ... ..	0	+	+	+	++	++	++
Staphylocoque Louvain 7 ... ..	0	±	+	+	+	+	++
Staphylocoque Louvain 9 ... ..	+	+	++	++	++	+++	+++
Staphylocoque Louvain 10 ... ..	±	+	+	+	+	++	++

5) *Kanamycine* : tableau 5.

Venons-en maintenant à l'étude de l'action de la kanamycine.

Nous la verrons d'abord agir seule, puis nous examinerons son comportement en association avec la sulfadiazine, avec l'I-quinoléine et avec la combinaison de ces deux produits.

En ce qui concerne les *staphylocoques*, la kanamycine agit à la dose de 6,25 mcg/ml pour 4 souches sur 7. L'association à la sulfadiazine permet d'abaisser la concentration bactériostatique de kanamycine à 3,12 mcg/ml pour 3 souches sur 7, tandis que 6,5 mcg/ml inhibent la croissance pour les 7 souches.

L'association à l'I-quinoléine est plus intéressante puisque en présence de 3 mcg de ce produit, l'action bactériostatique de la kanamycine est de 1,56 mcg pour 5 souches sur 7.

Enfin, si on ajoute à des doses décroissantes de kanamycine l'I-quinoléine (3 mcg/ml) et la sulfadiazine (12,5 mcg/ml), doses qui même combinées ne sont pas bactériostatiques, on constate que 0,05 mcg de kanamycine suffisent à empêcher le développement de 5 souches sur 7; tandis que la dose de 0,2 mcg/ml inhibent la croissance de toutes les souches.

En ce qui concerne les *entérobactéries*, sur 15 souches étudiées, 12 voient leur croissance arrêtée par 6,25 mcg/ml de kanamycine seule.

En association avec la sulfadiazine, 11 souches sur 15 sont sensibles à 3,12 mcg/ml de kanamycine.

En association avec l'I-quinoléine, 14 des 15 souches étudiées sont sensibles à 1,56 mcg/ml de kanamycine.

Enfin, l'association kanamycine — sulfadiazine (12 mcg/ml) — I-quinoléine (3 mcg/ml) permet d'abaisser la concentration bactériostatique de kanamycine à 0,1 mcg/ml pour 11 souches sur 15.

Le graphique que nous joignons à cette étude fait mieux ressortir l'intérêt de cette synergie des 3 produits étudiés (fig. 1).

En ordonnées, le nombre de souches inhibées, en abscisse, la concentration des produits étudiés; une courbe pour chaque substance et pour chaque association. Le recul des courbes vers la gauche marque donc une augmentation de l'activité, leur verticalité augmente avec la similitude d'action sur un grand nombre de souches.

TABLEAU 5.

		Action : Kanamycine Kanamycine-Sulfadiazine Kanamycine-L-Quinoléine Kanamycine-Sulfa-I-Quinoléine										C
Concentration ... ..	...	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,8	0,4	0,2	0,1	0,05	
Coli 111 B4 S 154 ...	K	-	-	±	±	+	+	+	+	+		+
	K-S			-	-	+	+	+	+	+		+
	K-I			-	-	+	±	+	+	+		+
	K-S-I			-	-	+	±	+	+	+		+
Coli 0111 B S154 ...	K	-	-	-	-	±	±	±	±	±		+
	K-S			-	-	±	±	±	±	±		+
	K-I			-	-	±	±	±	±	±		+
	K-S-I			-	-	±	±	±	±	±		+
<i>Proteus vulgaris</i> ... ..	K	-	-	-	±	±	±	±	±	±		+
	K-S			-	-	±	±	±	±	±		+
	K-I			-	-	±	±	±	±	±		+
	K-S-I			-	-	±	±	±	±	±		+
Shigella Flexner 3 ...	K	-	-	-	±	±	±	±	±	±		+
	K-S			-	-	±	±	±	±	±		+
	K-I			-	-	±	±	±	±	±		+
	K-S-I			-	-	±	±	±	±	±		+
Shigella Flexner 4a ...	K	-	-	-	±	±	±	±	±	±		+
	K-S			-	-	±	±	±	±	±		+
	K-I			-	-	±	±	±	±	±		+
	K-S-I			-	-	±	±	±	±	±		+







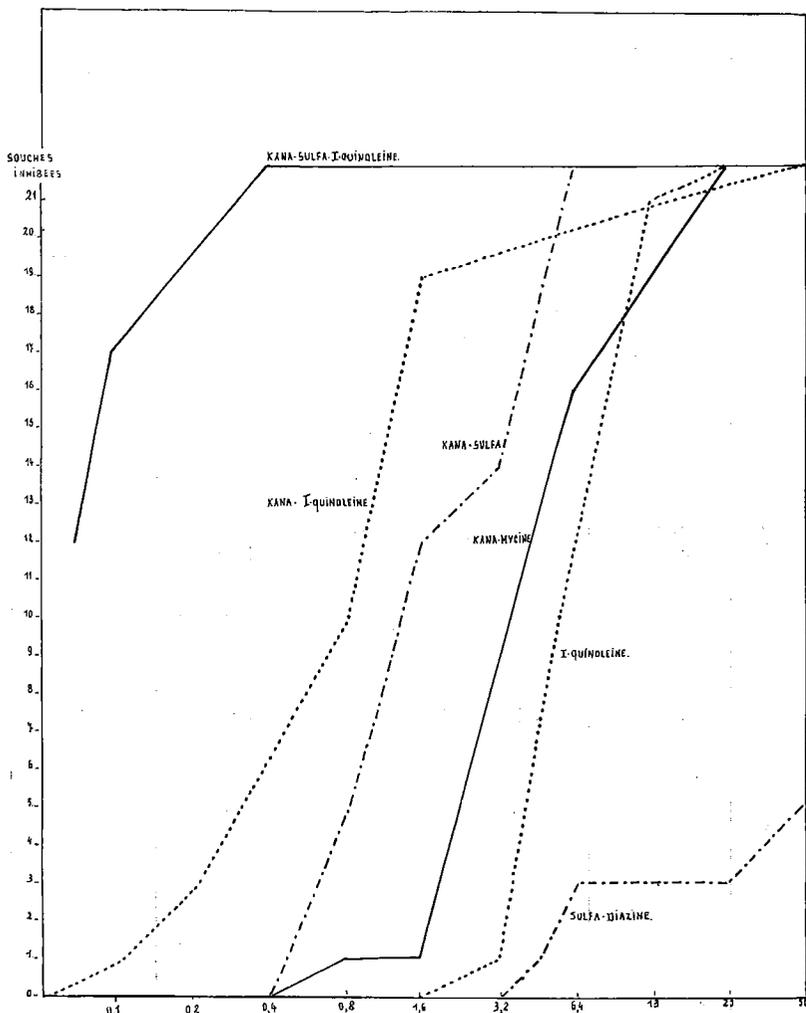


Fig. 1. : Activité bactéricide de la kanamycine, de la sulfadiazine et de l'Idochloroxyquinolone seuls et en association.

Cette synergie ressort encore davantage, si nous représentons en colonne les concentrations de chaque produit nécessaire pour inhiber le développement des diverses souches étudiées et si nous les comparons aux quantités nécessaires quand ces produits sont unis à la kanamycine, kanamycine-sulfadiazine et kanamycine-I-quinolone et enfin kana-sulfa-I-quinolone, alors qu'il fallait plus de 250 mcg/ml pour inhiber toutes les souches au moyen des produits isolés, il ne faut plus que 60 mcg/ml pour inhiber les souches étudiées avec les produits unis deux à deux et 0,4 mcg de kanamycine, quand les trois produits sont réunis.

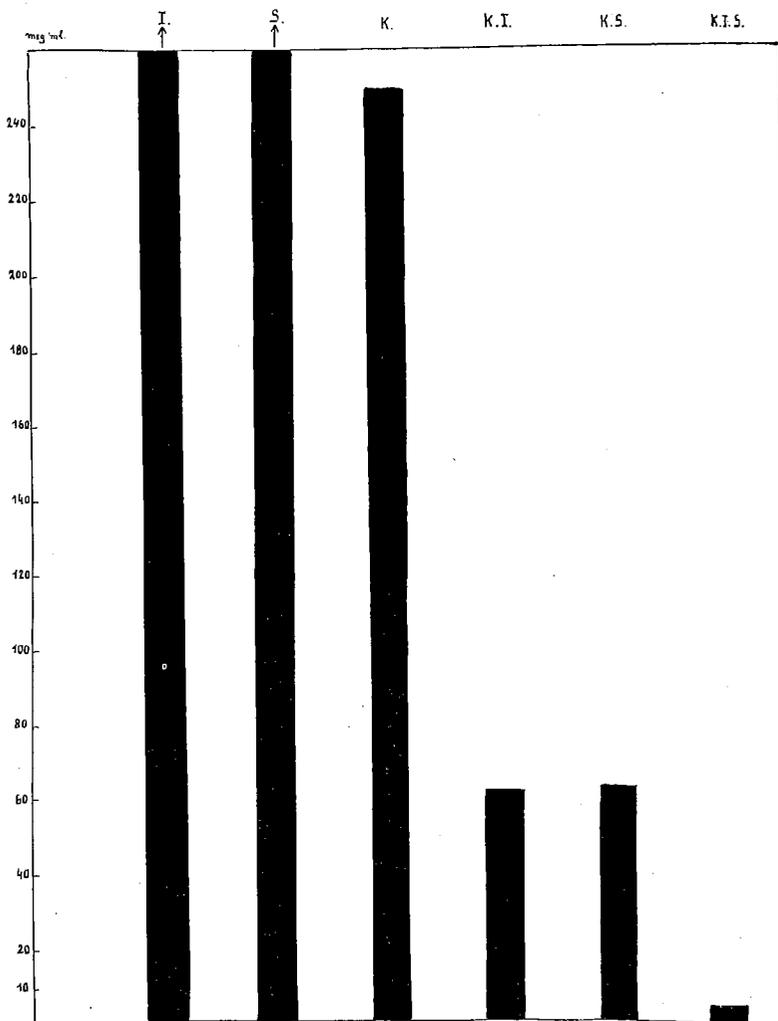


Fig. 2 : Concentration inhibitrice minima en mcg/ml de la kanamycine, de la sulfadiazine et de l'Iodo-chloroxyquinoléine, seuls ou en association vis-à-vis des diverses souches étudiées.

6) *Rapport d'activité de la Kanamycine seule et en association.*  
Tableau 6.

Voici maintenant pour chaque souche individuellement la comparaison de sa sensibilité à la kanamycine seule et en association.

On remarquera que l'association de la kanamycine et de l'I-quinoléine est plus bénéfique que celle de la kanamycine et de la sulfa-

diazine, mais surtout que les 3 substances associées bénéficient d'une synergie beaucoup plus évidente encore.

Dans le tableau 6, nous établissons le rapport d'activité de la kanamycine seule et ce qu'on observe lorsque celle-ci est mélangée à la sulfadiazine ou au I-quinoléine pour chaque souche étudiée. Enfin, nous indiquons le rapport d'activité entre la kanamycine seule et la kanamycine unie aux deux autres produits.

Il ressort de ce tableau que vis-à-vis de 20 germes étudiés l'association kanamycine-sulfadiazine possède une activité bactériostatique à des concentrations de 1 à 7,8 fois inférieures aux concentrations de la kanamycine seule et pour la souche *Shigella Flexner* 6, elle est 30 fois inférieure.

Pour une seule souche de staphylocoques Louvain 9, il y avait une action antagoniste. L'association kanamycine - I-quinoléine possède une activité bactériostatique à des concentrations de 1 à 31,25 fois inférieures aux concentrations de la kanamycine seule, sauf pour la souche de staphylocoques Louvain 9, où l'action est antagoniste. Et on constate que l'association K-S-I possède cette activité bactériostatique à des concentrations de 8 à 500 fois inférieures à celles de la kanamycine seule.

TABLEAU 6.

Germes	Kana- mycine	Kana- Sulfa	Rapport K/KS	Kana- I	Rapport K/KI	Kana- sulfa-I	Rapport K/K S I
<i>Coli</i> 0111 B4 S19 ... ..	12,5	6,25	2	1,56	8	0,05	250
<i>Coli</i> 111 B4 S 154 ... ..	3,12	3,12	1	0,8	4	0,05	62,4
<i>Proteus vulgaris</i> ... ..	6,25	6,25	1	1,51	4	0,05	125
<i>Shig.</i> Flexner 3 ... ..	6,25	1,56	4	0,1	62,5	0,05	125
<i>Shig.</i> Flexner 4a ... ..	6,25	1,56	4	1,56	4	0,05	125
<i>Shig.</i> Flexner 6 Man- chester ... ..	25	0,8	30	1,56	16	0,05	500
<i>Shig.</i> sonnei ... ..	12,5	6,25	2	1,56	8	0,4	31,25
<i>Shig.</i> sonnei B2121 ... ..	6,25	6,25	1	3,12	2	0,2	31,2

TABLEAU 6 (suite).

Germes	Kana- mycine	Kana- Sulfa	Rapport K/KS	Kana- I	Rapport K/KI	Kana- sulfa-I	Rapport K/K S I
<i>Salm. typhi</i> bukavu 315 ... ..	3,12	3,12	1	0,8	4	0,1	31,2
<i>Salm. typhi</i> bukavu 46 ... ..	6,25	1,56	4	0,4	16	0,05	125
<i>Salm. gallinarum</i> ... ..	6,25	1,56	4	0,8	8	0,05	125
<i>Salm. typhi</i> mayumbe ... ..	6,25	1,56	4	1,56	4	0,05	125
<i>Salm. typhi</i> murium ... ..	3,12	1,56	2	1,56	2	0,05	62
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> 65 ... ..	3,12	1,56	2	0,2	15,6	0,4	7,8
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> 52 ... ..	3,12	0,8	3,9	0,4	7,8	0,2	15,6
Staphylocoque Louvain 1 ... ..	3,12	1,56	2	0,4	7	0,05	62,4
Staphylocoque Louvain 2 ... ..	12,5	6,25	2	1,56	8	0,05	250
Staphylocoque Louvain 4 ... ..	12,5	6,25	2	0,4	31,25	0,1	125
Staphylocoque Louvain 5 ... ..	0,8	6,25	1	0,2	4	0,1	8
Staphylocoque Louvain 7 ... ..	25	6,25	4	1,56	16	0,1	250
Staphylocoque Louvain 9 ... ..	3,12	6,25	—	6,25	—	0,1	31,2
Staphylocoque Louvain 10 ... ..	6,25	0,8	7,8	6,25	1	0,2	31,2

7) *Activité des produits étudiés vis-à-vis d'Entamoeba histolytica.*  
Tableaux 7a et 7b.

Nous avons repris l'étude de l'action des mêmes substances vis-à-vis d'*Entamoeba histolytica* (tableau 7) mais en prenant l'I-quinoléine comme produit de base, puisqu'il s'est montré le plus actif dans nos essais précédents.

L'action de la kanamycine et de la sulfadiazine sur les amibes, n'est que très faible.

Nous observons, en effet, au cours de plusieurs essais réalisés avec *E. histolytica* que la concentration de 1/80.000 de I-quinoléine influence encore nettement la culture, et parfois l'inhibe complètement. La sulfadiazine seule a une action à 1/2.000. La kanamycine agit encore quelque peu à 1/10.000. Le I-quinoléine uni à une dose *minima* active de kanamycine à 1/10.000, soit 100 mcg/ml, agit encore à la dilution de 1/160.000 par ml et il en est à peu près de même, si on ajoute de la sulfadiazine à une concentration de 1/20.000.

En réalité, l'association kanamycine-sulfadiazine n'influence guère le pouvoir inhibiteur du composé iodé.

8) *Streptomycine* : tableau 8.

Des essais comparables à ceux réalisés avec la kanamycine ont été effectués avec des antibiotiques du même groupe, notamment la streptomycine et la néomycine.

Le tableau 8 donne les résultats obtenus d'abord avec la streptomycine seule, puis en association avec la sulfadiazine et l'I-quinoléine.

En ce qui concerne la streptomycine seule, les résultats sont à peu près aussi satisfaisants qu'avec la kanamycine, sauf pour les souches de staphylocoques. La concentration bactériostatique est en moyenne de 6,25 mcg/ml comme pour la kanamycine. Les souches les plus sensibles sont inhibées par la concentration de 1,56 mcg/ml, il s'agit du colibacille 111 B, un *Shigella Flexner* et trois salmonellas.

En association avec la sulfadiazine, (concentration constante non inhibitrice de 12,5 mcg/ml) les doses bactériostatiques sont abaissées de deux fois en moyenne, ce qui porte cette concentration efficace à 3,12 mcg/ml.

Enfin, l'association des trois constituants, streptomycine, sulfadiazine et I-quinoléine (3 mcg/ml) permet d'abaisser la concentration de streptomycine à 1,56 mcg/ml pour un même résultat (inhibition de la moitié des souches).

**ENTAMOEBIA HISTOLYTICA.**

**TABLEAU 7a.**

I-Quinoléine				Sulfadiazine			
1/ 1.000	0	0	0	0	1/ 1.000	0	0
1/ 2.000	0	0	0	0	1/ 2.000	0	0
1/ 10.000	0	0	0	0	1/ 10.000	++	++
1/ 20.000	0	0	0	0	1/ 20.000	++	++
1/ 40.000	0	±	0	0	1/ 40.000	++	++
1/ 80.000	+	+	+	0	1/ 80.000	++	++
1/160.000	++	++	++	++	1/160.000	++	++
1/320.000	++	++	++	++	1/320.000	++	++
Contrôle	+++	+++	+++	+++	Contrôle	++	++

+++ signifie plusieurs amibes dans 1 champ microscopique.

+

signifie quelques amibes dans une goutte étalée sur la lame (il faut les chercher).

± signifie qu'il faut examiner 2 ou 3 gouttes pour trouver une amibe.

**TABLEAU 7b.**

	Kanamycine	I+Kanamycine (1/10.000)	I+Sulfa+Kana (1/20.000) (1/10.000)
1/ 1.000	0	0	0
1/ 2.000	0	0	0
1/ 10.000	+	0	0
1/ 20.000	++	0	0
1/ 40.000	+++	0	0
1/ 80.000	++	0	0
1/160.000	++	±	+
1/320.000	++	++	++
Contrôle	+++	+++	+++

TABLEAU 8.

Action : Streptomycine  
Strepto-Sulfadiazine  
Strepto-Sulfa-I-Quinoléine.

Concentration ... ..	12,5	6,25	3,12	1,56	0,8	0,4	0,2	Contrôle
Coli 0111 B4 S19 ... ..	S	—	—	+	+	+		++
	S <sub>2</sub> S	—	—	—	—	+	+	++
	S-S-I	—	—	—	+	+	+	++
Coli 111 B4 S 154 ... ..	S	—	—	—	+	+		++
	S <sub>2</sub> S	—	—	—	—	+	+	++
	S-S-I	—	—	—	—	—	—	++
<i>Profetus vulgaris</i> ... ..	S	—	—	+	+	+		++
	S <sub>2</sub> S	—	—	—	—	+	+	++
	S-S-I	—	—	—	—	—	—	++
Shig. Flexner 3 ... ..	S	—	±	±	±	±		++
	S <sub>2</sub> S	—	—	—	—	+	+	++
	S-S-I	—	—	—	—	+	+	++
Shig. Flexner 6 Manchester ... ..	S	—	—	—	—	+		++
	S <sub>2</sub> S	—	—	—	—	+	+	++
	S-S-I	—	—	—	—	—	—	++
Shig. Flexner 4a ... ..	S	—	±	±	±	±		++
	S <sub>2</sub> S	—	—	—	—	+	+	++
	S-S-I	—	—	—	—	+	+	++
<i>Shig. sonnei</i> (54) ... ..	S	±	±	±	±	+		++
	S <sub>2</sub> S	—	—	—	—	+	+	++
	S-S-I	—	+	+	+	+	+	++



TABLEAU 8 (suite).

Concentration ... ..	12,5	6,25	3,12	1,56	0,8	0,4	0,2	Contrôle
Staphylocoque Louvain 2								
S	+	+	+	+	±	+	+	+
SS		-	-	-	±	±	±	+
S-S-I	-	-	-	+	+	+	+	++
Staphylocoque Louvain 4								
S	+	+	+	+	+	+	+	+
SS		-	+	+	+	+	+	+
S-S-I	-	+	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque Louvain 5								
S	+	+	+	+	+	+	+	+
SS		-	+	+	+	+	+	+
S-S-I	-	-	-	-	+	+	+	+
Staphylocoque Louvain 7								
S	-	-	+	+	+	+	+	+
SS		-	+	+	+	+	+	+
S-S-I	-	-	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque Louvain 9								
S	+	+	+	+	+	+	+	+
SS		-	+	+	+	+	+	+
S-S-I	-	-	-	-	+	+	+	+
Staphylocoque Louvain 10								
S	++	++	+	+	+	+	+	+
SS		-	-	+	+	+	+	+
S-S-I	-	+	+	+	+	+	+	+

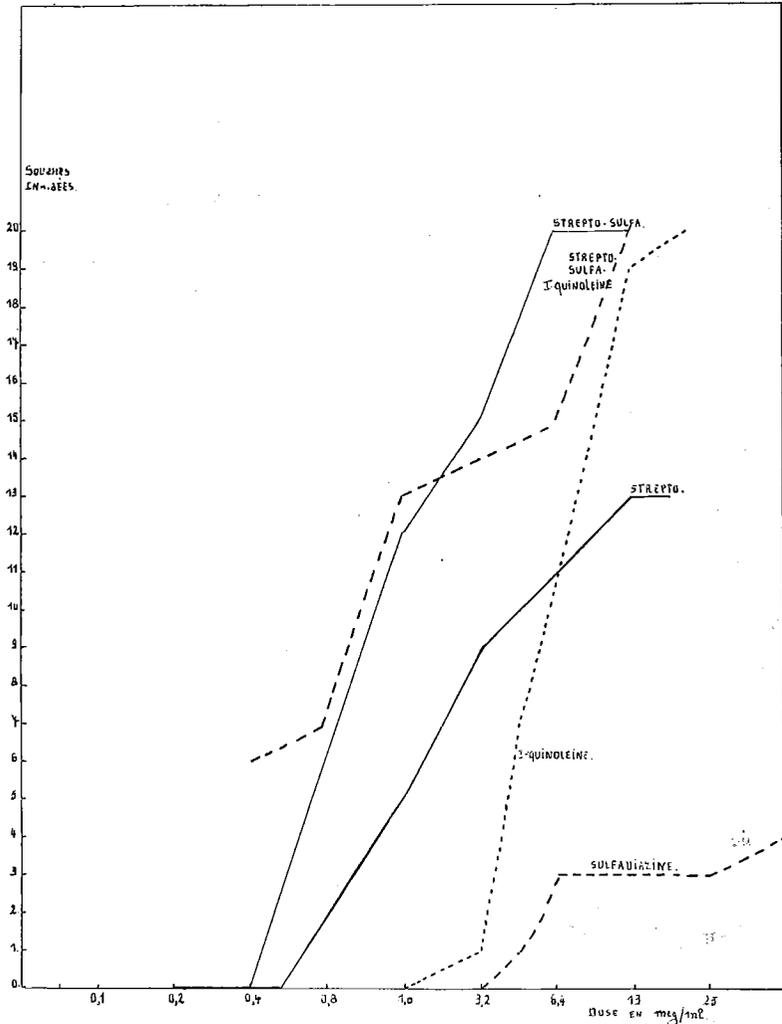


Fig. 3 : Activité bactéricide de la streptomycine, de la sulfadiazine et de l'I-quinoléine, seuls et en association.

9) Action de la streptomycine sur *Entamoeba histolytica* : tableau 9.

Nous avons essayé d'établir la concentration minimale de streptomycine capable d'inhiber *E. histolytica*. Celle-ci est de 1/1.000 par ml. En association avec l'I-quinoléine, elle est de 1/10.000 et l'association de la streptomycine, de la sulfadiazine et de l'I-quinoléine n'inhibe qu'à 1/20.000. Ces associations ont un effet antagoniste, étant donné que l'I-quinoléine seule agit dans certains essais

à 1/40.000 dans un autre à 1/80.000. Il n'y avait donc pas lieu de retenir la streptomycine comme produit intéressant dans l'association proposée.

TABLEAU 9.

**Action de la Streptomycine sur *Entamoeba histolytica*.**

	Strepto- mycine	Strepto-I-Quinoléine (1/10.000)	Strepto-sulfadiaz.-I (1/10.000) (1/20.000)
1/ 1.000	0	0	0
1/ 2.000	+	0	0
1/ 4.000	++	0	0
1/ 10.000	++	0	0
1/ 20.000	++	0	0
1/ 40.000	++	0	+
1/100.000	++	++	++
1/200.000	++	++	++
1/400.000	++	++	++
Contrôle	++	++	++

10) *Néomycine* : tableau 10.

Nous avons enfin recherché si cet antibiotique présentait un intérêt dans l'étude entreprise et nous avons mis nos souches en présence de doses décroissantes de cet antibiotique seul ou en association.

La néomycine a été trouvée active, même seule, à la concentration de 0,8 mcg/ml. Cette concentration très faible inhibe la croissance de la majorité des germes étudiés. Mais ici, l'association de ce remarquable antibiotique avec la sulfadiazine n'améliore pas les résultats, il y a une action antagoniste et l'I-quinoléine ajoutée au mélange des deux premiers abaisse de moitié la concentration active de néomycine (0,4 mcg/ml). Le bénéfice de cette association n'est pas comparable à celui de l'association kanamycine - I-quinoléine.







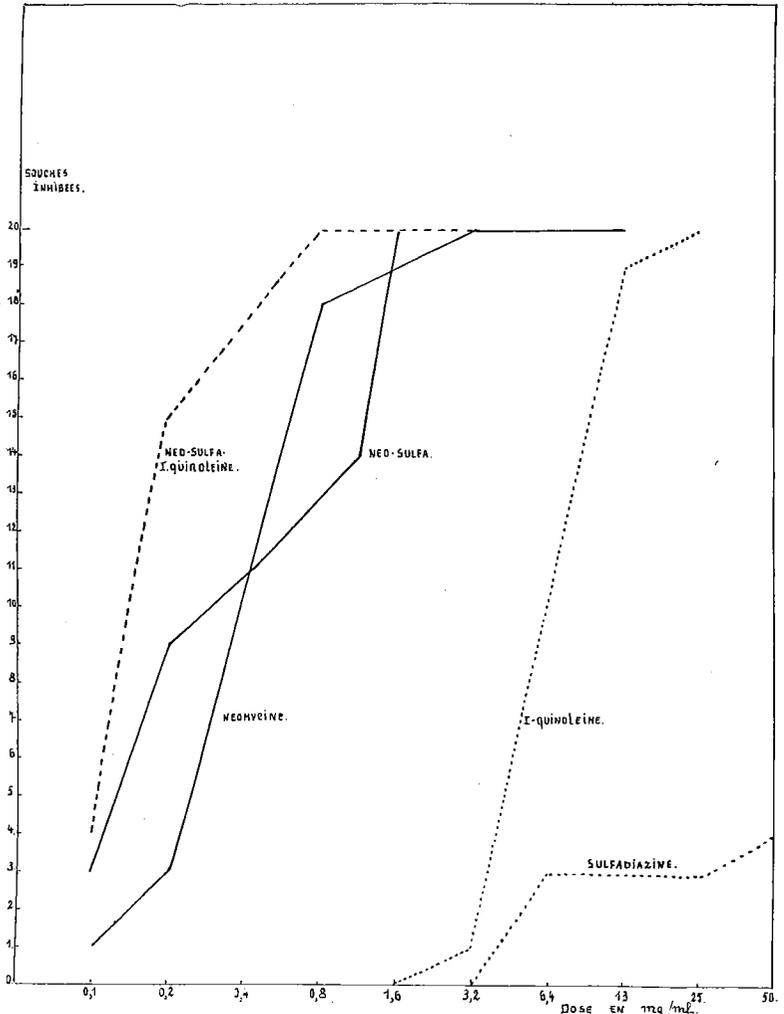


Fig. 4 : Activité bactéricide de la néomycine, de la sulfadiazine et de l'I-quinoléine, seuls et en association.

11) *Activité de la Néomycine vis-à-vis d'Entamoeba histolytica* :  
Tableau 11.

La néomycine à la concentration de 1/1.000 par ml n'empêche pas le développement d'*Entamoeba histolytica* et en association avec I-quinoléine et la sulfadiazine n'augmente pas le pouvoir inhibant l'I-quinoléine, il y a effet antagonisme. Aussi nous n'avons pu retenir cette association.

TABLEAU 11.

Action sur *Entamoeba histolytica* de la Néomycine.

	Néomycine	Néomycine-I 1/10.000 (doses décroiss.)	Néomycine-Sulfa-I-quinoléine 1/10.000 1/20.000 (doses décroiss.)
1/ 1.000	+	0	0
1/ 2.000	+	0	0
1/ 4.000	+	0	0
1/ 10.000	+	0	0
1/ 20.000	+	0	0
1/ 40.000	+	+	+
1/100.000	+	+	+
1/200.000	+	++	++
1/400.000	++	++	++
Contrôle	++	++	++

12) *Essais in vivo.*

Afin d'examiner l'effet de l'association kana-sulfa-I-quinoléine sur la flore intestinale normale, nous avons fait des coprocultures chez des souris blanches, avant et après 8 jours d'administration quotidienne de 500 mcg de sulfadiazine, 120 mcg de I-quinoléine et 40 mcg de kanamycine, mélangés à la nourriture de ces animaux. La diminution du nombre de colonies sur les boîtes de Petri contenant de la gélose de Lévine était évidente, mais toutes les boîtes montraient un développement de germes représentant la flore normale de la souris.

Les doses administrées à des souris de 20 g sont donc le double des doses actives *in vitro* sur les germes pathogènes étudiés, et la durée du traitement est suffisante pour arrêter une infection intestinale en évolution ou à son début.

Ce même produit administré à la même dose à des hamsters fortement parasités par des trichomonas de l'intestin, a permis de faire cesser la diarrhée dont étaient atteints ces animaux, alors que les autres animaux non traités, sont morts. *In vitro*, l'association proposée inhibe le développement de *Trichomonas intestinalis* à une concentration de 1/100.000 de I-quinoléine associée à 1/50.000 de sulfadiazine et à 1/200.000 de kanamycine.

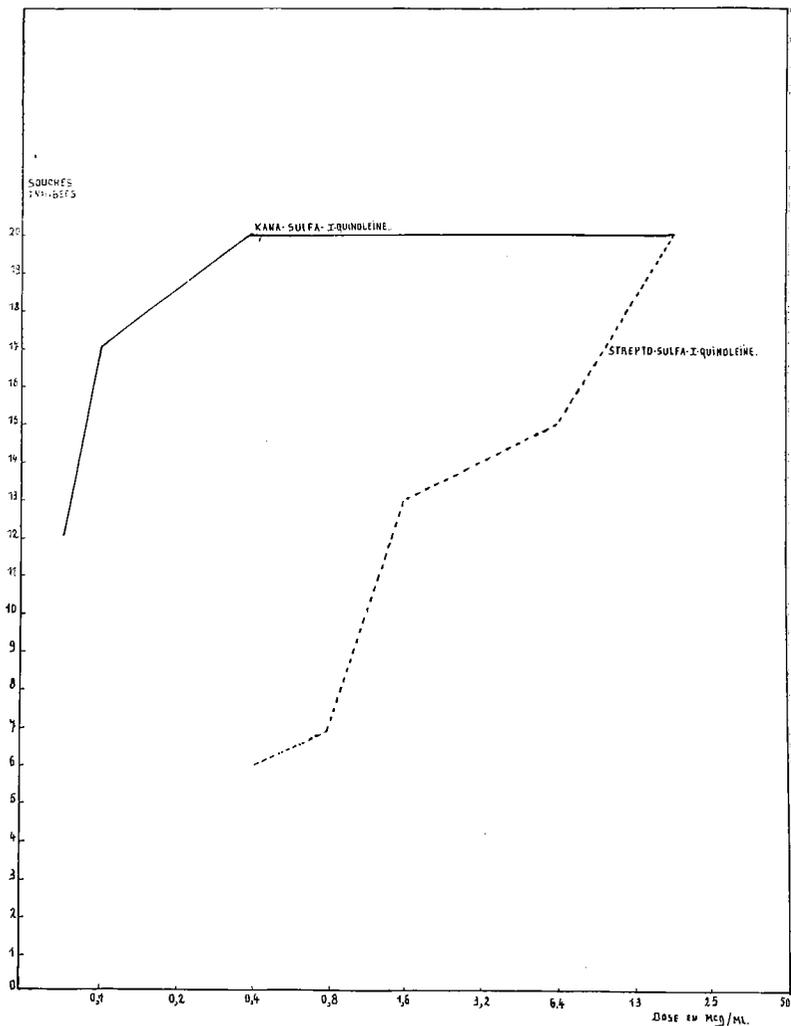


Fig. 5 : Comparaison de l'activité bactéricide de l'association kana-sulfa-I-quinoléine et de la strepto-sulfa-I-quinoléine.

### Discussion.

Le danger évident découlant de l'utilisation d'un médicament capable de détruire tous les germes de l'intestin n'est pas à négliger et il faut considérer les conséquences qui résultent de l'emploi d'un tel produit. En fait, c'est l'inconvénient de tout antibiotique et il est d'autant plus important que le produit est plus actif.

Ce que l'on veut lorsqu'on lutte contre une dysenterie, c'est détruire l'agent étiologique néfaste par lui-même ou par les toxines qu'il élabore et mettre l'organisme en état de se défendre. Cette lutte doit être rapide et efficace. Ce qu'il faut éviter c'est de prolonger son action et immédiatement il faut restaurer la flore intestinale. Le danger est avant tout le retard que l'on met à entreprendre une action spécifique. Et c'est ce qu'il advient quand on laisse se multiplier les germes pathogènes ou s'installer les lésions.

Aussi, nous ne craignons pas l'emploi d'un produit que l'on utilise sans attendre la mise en évidence de l'agent étiologique et qui, administré dès le début, ne doit être utilisé que fort peu de temps. Il est bien entendu que l'association médicamenteuse proposée ne peut être conseillée dans les cas d'amibiase avérés, mais administrée au début de l'infection, elle peut minimiser ou empêcher son développement.

Ajoutons encore que récemment Marie, Hennequet et Roux (1962) ont attiré l'attention sur l'intérêt qu'il y avait à utiliser la kanamycine par voie buccale dans le traitement des gastro-entérites à colibacilles chez le nourrisson. Ils ont pu montrer qu'au cours du traitement oral par la kanamycine, les concentrations sanguines de cet antibiotique sont restées nulles ou insignifiantes. D'après divers chercheurs, la kanamycine administrée *per os* n'est pratiquement pas résorbée et perd ainsi la toxicité qu'on lui reconnaît par voie parentérale.

Pour attirer l'attention sur l'intérêt de la kanamycine, rappelons encore les travaux de Hewitt et Fenegold (1958) qui montrent que la kanamycine est active vis-à-vis de 97 p. cent des souches de staphylocoques et 92 p. cent des souches de proteus. Par ailleurs, Cohn (1958) a montré son activité remarquable vis-à-vis des coliformes.

Afin de mieux faire saisir l'intérêt de la grande puissance de l'association kanamycine-sulfadiazine-iodo-chloroxyquinoléine, nous voudrions encore comparer son taux d'activité à ceux de la kanamycine seule et à ceux du chloramphénicol et de l'oxytétracycline, vis-à-vis des souches étudiées dans ce travail. On trouvera dans le tableau 12, les principales données qui établissent la grande activité de l'association médicamenteuse proposée.

TABLEAU 12.

Doses minimum bactériostatiques en mcg/ml.

Germes	Kanamycine	Kana-sulfa-I	Rapport d'activité kana-sulfa-I	Chloram- phénicol	Oxytétr- cycline
Coli 0111 B4 S19 ... ..	12,5	0,05	250	3,12	3,
Coli 111 B4 S154 ... ..	3,12	0,05	62,4	3,12	3,
<i>Proteus vulgaris</i> ... ..	6,25	0,05	125	12,5	25
Sh. Flexner 3 ... ..	6,25	0,05	125	— de 0,8	— de 0,
Sh. Flexner 4a ... ..	6,25	0,05	125	1,76	— de 0,
Sh. Flexner 6 Manches- ter ... ..	25	0,05	500	— de 0,8	— de 0,
<i>Sh. sonnei</i> 54 ... ..	12,5	0,4	31,25	1,76	1,
<i>Sh. sonnei</i> B2121 ... ..	6,25	0,2	31,25	1,76	1,
<i>S. typhi</i> bukavu 315 ...	3,12	0,1	31,25	3,12	1,
<i>S. typhi</i> bukavu 46 ...	6,25	0,05	125	1,76	1,
<i>S. gallinarum</i> ... ..	6,25	0,05	125	3,12	1,
<i>S. typhi</i> mayumbe ... ..	6,25	0,05	125	+ de 25	6,
<i>S. typhi murium</i> ... ..	3,12	0,05	62	+ de 25	25
<i>Klebs. pneumoniae</i> 65 ...	3,12	0,4	7,8	6,25	6,
<i>Klebs. pneumoniae</i> 52 ...	3,12	0,2	15,6	12,5	3,
Staph. Louvain 1 ... ..	3,12	0,05	62,4	3,12	0,
Staph. Louvain 2 ... ..	12,5	0,05	250	25	+ de 25
Staph. Louvain 4 ... ..	12,5	0,1	125	3,12	12,
Staph. Louvain 5 ... ..	0,8	0,1	8	25	+ de 25
Staph. Louvain 7 ... ..	25	0,1	250	3,12	12,
Staph. Louvain 9 ... ..	3,12	0,1	31,12	25	+ de 25
Staph. Louvain 10 ...	6,25	0,2	31,12	12,5	+ de 25

### Conclusions.

La kanamycine en association avec la sulfadiazine voit son action renforcée vis-à-vis de la plupart des souches microbiennes étudiées et en association avec l'iodo-chloroxyquinoléine, il s'agit d'une véritable synergie.

Lorsqu'on réunit ces trois substances on constate une activité considérable vis-à-vis de ces mêmes germes, ce qui autorise à proposer une diminution des doses de chacun des produits pour lutter contre les agents responsables et ainsi permet d'utiliser un médicament à des doses inoffensives. Cette association médicamenteuse est à conseiller pour « les diarrhées du voyageur ».

### Remarque.

L'association médicamenteuse kanamycine-sulfadiazine-iodo-chloroxyquinoléine a été mise dans le commerce sous le nom de Kana-sulfine.

Résumé. — *Les diarrhées restent fréquentes aussi bien dans les pays chauds que dans les pays à climats tempérés; « la diarrhée du voyageur » en est un exemple. Aussi les auteurs ont-ils recherché l'association médicamenteuse susceptible d'être la plus efficace.*

*Ils ont retenu les médicaments spécifiques comme la sulfadiazine, active vis-à-vis des bacilles dysentériques, l'I-quinoléine active vis-à-vis de l'amibe dysentérique et la kanamycine active vis-à-vis des staphylocoques, des salmonella, des coli pathogènes et des germes de putréfaction intestinale. Après avoir étudié l'activité de chacun de ces produits isolément vis-à-vis d'une vingtaine de souches microbiennes et d'amibes dysentériques, ils ont recherché la meilleure association. Ils ont constaté une synergie très marquée entre la kanamycine et l'I-quinoléine, synergie encore renforcée par l'addition de la sulfadiazine.*

Samenvatting. — *De diarrhees blijven nog steeds frequent evenwel in de landen met gematigd klimaat als in de warme landen; « de reizigersdiarree » is er een voorbeeld van. Ook hebben de vorsers de meest doelmatige medicamenteuse associatie opgezocht.*

*Zij hebben de meest specifieke medicamenten zoals het sulfadiazine uitgekozen, actief tegenover de dysenterie bacil, het I-quinoleine actief tegenover de amoeben dysenterie en het kanamycine actief tegenover staphylococcon, salmonella, pathogene coli en mikroben van intestinale rotting.*

Na de aktiviteit van elk produkt afzonderlijk bestudeerd te hebben tegenover een twintigtal mikrobenstammen en amoeben der dysenterie, hebben ze de beste associatie opgezocht. Zij hebben een zeer opvallende synergie opgemerkt tussen het kanamycine en het I-quinoleine, een synergie die nog verhoogd wordt door het toevoegen van het sulfadiazine.

Summary. — *The diarrheas are still frequent in countries with tempered climates as in the warm countries; « the travellers diarrhea » is an example of it. Also the authors have researched the medicamental association susceptible to be the most efficace.*

*They have chosen the specific drugs like sulfadiazine, actif against the dysentery bacilli, I-quinoleine actif against the amoebic dysentery and kanamycine actif against staphylococci, salmonellae, pathogenic coli and germs of intestinal putrefaction.*

*After the study of the activity of every product against a twenty of microbial strains and dysentery amoebi they looked for the best association.*

*They found a very remarkable synergy between kanamycine and I-quinoleine getting much stronger by addition of sulfadiazine.*

Zusammenfassung. — *Duchfallerkrankungen sind in den warmen Ländern ebenso häufig wie in der gemässigten Zone : « la diarrhée du voyageur » ist hierfür ein Beispiel. Die Verfasser haben geeignete Medikamente auf ihre optimale Wirksamkeit hin geprüft. Die spezifischen Mittel wie Sulphadiazin, das bei Amöbenruhr angewandt wird, und Kanamyzin, das bei Staphylokokken, Salmonellen, pathogenen Colibakterien und den intestinalen Fäulnisregern wirksam ist, haben sie dabei fortgelassen. Nach Prüfung eines jeden einzelnen Präparates auf seine Wirksamkeit gegenüber einigen zwanzig Mikrobenstämmen und den Dysenterieamöben haben sie die beste Kombination zusammengestellt. Dabei liess sich ein besonders günstiges Zusammenwirken von Kanamyzin und I-quinoleine feststellen, eine durch Zugabe von Sulphadiazin noch vermehrte Synergie.*

Resumen. — *Las diarreas permanecen frecuentes tanto en los países cálidos como en los de clima templado; « la diarrea del viajero » constituye un ejemplo. También los autores han investigado la asociación medicamentosa susceptible de comportarse como más eficaz. Han retenido los medicamentos específicos como la sulfadiazina, activa frente a la amiba disentérica, y la kanamycina que lo es frente a las estafilococias, salmonellas, coli patógenos y gérmenes*

*de la putrefacción intestinal. Tras haber estudiado la actividad de cada uno de esos productos aisladamente frente a una veintena de cepas microbianas y amibas disentéricas, han investigado la mejor asociación. Han comprobado, asimismo, una sinergia muy marcada entre la kanamicina y el iodo-chloroxyquinoléine, sinergia todavía reforzada por la adición de sulfadiazina.*

BIBLIOGRAPHIE.

- Baylet R. J., 1959, Importance des shigelloses en pathologie dakaroise. Bull. Soc. Path. Exot., **52**, 305.
- Blanc F. et Siguier F., 1946, Le traitement des amibiases chroniques et à rechutes par l'association pénicilline-émétine, sulfamides. Premiers essais thérapeutiques. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, **62**, 471.
- Cohn I., 1958, Kanamycin for bowel sterilization. Ann. N. Y. Acad. Sci., **76**, 2, 212-223.
- Deschiens R., 1937, Le rôle de la flore bactérienne associée à l'amibe dysentérique dans l'amibiase. Ann. Inst. Pasteur, **61**, 5.
- Ferregold S. M., Winfield M., Arousohn R. B., Hervitt W. L. and Guze L. B., 1958, Clinical experience with kanamycin. Ann. N. Y. Acad. Sci., **76**, 319.
- Finlayson M. H., 1943, Outbreaks of Dysentery at Military Hospital in South Africa. South African Méd. J., Cape Town, **17**, 173.
- Giroud P. et Jadin J., 1959, Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et réactions sérologiques constatées vis-à-vis d'antigènes néo-rickettsiens ou proches de la psittacose. Bull. Acad. Nationale de Méd., **143**, 589.
- Hargreaves W. H., 1945, Chronic amoebic dysentery : A new approach to treatment. Lancet, **249**, 68-72.
- Hewitt W. L., Fenegold S. M., 1958, Laboratory studies with kanamycin. Ann. N. Y. Acad. Sci., **76**, 2, 122-128.
- Jadin J., 1940, Sur un essai de traitement de l'amibiase par la di-iodo-oxy-quinoléine. Ann. Soc. Belge de Méd. Trop., **20**, 75.
- 1951, Contribution à l'étude des intoxications alimentaires au Ruanda-Urundi. Revue Belge de Path. et de Méd. Exp., **21**, 8.
- 1961, Le diagnostic de l'amibiase à l'Est et à l'Ouest de l'Ancien Congo belge. Bull. Soc. Path. Exot., **54**, 512-523.
- Jadin J. et Resslerer J., 1957, La dysenterie bacillaire au Ruanda-Urundi et au Kivu. Ann. Soc. Belge de Méd. Trop., **37**, 347-370.
- Kean B. H., Schaffner W., Brennan R. W. and Waters S. R., 1962, The diarrhea of Travelers, J. A. M. A. **180**, 367-371.
- Kranendonk, O., 1960, Correspondence. Amer. J. Trop. Med., **9**, 536.
- Lamy L. et Lambault E., 1952, Milieu type pour la culture des protozoaires parasites des voies digestives; intérêt au point de vue du diagnostic coprologique. Bull. Soc. Path. Exot., **45**, 186.
- Lamy L. et Molinari V., 1958, Diversité et interprétation des réponses des différents complexes (amibes — flores bactériennes) à l'action de substance antibiotiques. Bull. Soc. Path. Exot., **51**, 209.
- Marie J., Hennequet A. et Roux Ch., 1962, La kanamicine per os dans le traitement des gastro-entérites à colibacilles du nourrisson. La Semaine des Hôpitaux de Paris, **38**, 413.
- Rosenbluth M. A., Schaffner W. and Kean B. H., Diarrhea of Travelers IV. Viral Studies in Mexico with further Bacteriologic and Parasitologic observations, to be published.

- Schneider J., Depoux R. et Montezin G., 1957, Traitement de l'amibiase intestinale par le diptérasone-spiramycine. (6. 733. R. P.) **50**, 600.
- Van Oye, E., 1960, Liste complète avec bibliographie de 163 espèces de *Salmonella* identifiées au Congo et au Ruanda-Urundi. Ann. Soc. Belge de Méd. Trop., **40**, 823-836.
- Varela G., Kean B. H., Barrett E. L. and Keegan C. J., 1959, Bacteriologic studies of U. S. Students in Mexico. Amer. J. Trop. Med., **8**, 353.
- Vassiliadis P. et Sartiaux P., 1959, Isolement au Congo belge des *Escherichia coli* pathogènes des gastro-entérites infantiles. Ann. Soc. Belge de Méd. Trop., **39**, 923.
- Verselder R., Courtois Ch. et Limbos P., 1955, La dysenterie bacillaire à Stanleyville. Importance clinique et épidémiologique de la résistance thérapeutique de certaines souches de *Shigella*. Bull. Soc. Path. Exot., **48**, 892-905.
-