

**Zeitschrift:** Acta Tropica

**Band:** 8 (1951)

**Heft:** 2

**Artikel:** Miscellanea : Action de dérivés minéraux et organiques simples sur P. Gallinaceum : rôle possible des systèmes oxydo-réducteurs

**Autor:** Baranger, P. / Filer, M.K.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-310346>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 15.10.2024

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

*Literatur.*

- Craig, Faust.* (1945). Clinical Parasitology, London, p. 559-562.
- Frawley, Ginsburg.* (1935). The diagnosis and treatment of black spider bite. J. Am. med. Ass. Chicago, Vol. 104, No. 20, p. 1790-1792.
- Kobert.* (1901). Beiträge zur Kenntnis der Giftspinnen. Stuttgart.
- Mackie, Hunter, Worth.* (1945). Manual of tropical medicine. London-Philadelphia, p. 518-519.
- Maretić.* (1949). Toksičnost ugriza pauka Tarentula Apuliae. Liječnički Vjesnik, Zagreb, Nr. 5, p. 163-166.
- Pawlowsky.* (1927). Die Gifttiere und ihre Giftigkeit. Jena, p. 150-173.
- Phisalix.* (1922). Les animaux venimeux et venins. Paris, t. I, p. 256-303.
- Ramzin.* (1947). Otrovni pauk Lathrodictes tredecimguttatus. Vojno sanitetski pregled, Beograd, Nr. 9-10, p. 267-268.
- Rossikow.* (1876). Die giftige Spinne Karakurt. Arb. d. Entom. Bureau Saint-Petersbourg, t. 5, Nr. 2, p. 232 (zitiert nach Vellard).
- Škarica.* (1949). Lathrodictismus u Dalmaciji. Zbornik I. kongresa lekara (FNRJ) Beograd, t. 3, p. 168-172.
- Vellard.* (1936). Le venin des araignées. Paris.

---

## Action de dérivés minéraux et organiques simples sur *P. Gallinaceum.*

### Rôle possible des systèmes oxydo-réducteurs.

Par P. BARANGER et M. K. FILER.

Laboratoire de l'École Polytechnique, Paris et Finedon-Northants.

(Reçu le 7 avril 1951.)

Plusieurs dizaines de milliers de substances synthétiques ont été ou sont préparées dans de nombreux laboratoires en vue de découvrir des remèdes anti-paludiques supérieurs à ceux existant, notamment dans le domaine prophylactique.

On ne peut s'empêcher de remarquer que la plupart de ces produits, en général très compliqués, sont dépourvus d'activité thérapeutique ou ne possèdent qu'une action insignifiante. Cette constatation mélancolique montre que l'état de nos connaissances, eu égard aux relations entre action et constitution, n'est pas ce qu'il pourrait être.

Nous rapportons ici les premiers résultats de recherches dirigées vers des substances très simples, minérales ou organiques. Les produits minéraux ont été choisis parmi ceux capables de donner naissance à des systèmes oxydo-réducteurs, soit spontanément par réduction ou oxydation « in vivo », soit sous forme de mélanges équimoléculaires oxydo-réducteurs préalablement réalisés.

Les dérivés organiques ont été choisis dans la série de l'urée. Voici la liste des uns et des autres.

*Produits minéraux* : Manganèse métallique, Mn, Chlorure manganéux,  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ , Sulfate ferreux,  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ , Sulfate ferrique,  $Fe_2(SO_4)_3$ , Bioxyde

de manganèse,  $MnO_2$ , Fer métallique, Fe, Ferricyanure de potassium,  $FeCy_6K_3$ , Ferrocyanure de potassium,  $FeCy_6K_4 \cdot 3H_2O$ , Cuivre métallique, Cu, Chlorure mercurieux,  $Hg_2Cl_2$ , Chlorure mercurique,  $HgCl_2$ , Thiosulfate de sodium,  $S_2O_3Na_2 \cdot 5H_2O$ , Argent métallique, Ag, Chlorure d'argent,  $AgCl$ , Iode, I, Iodure de potassium, IK, Soufre, S.

*Produits organiques* : Urée,  $CO(NH_2)_2$ , Acide cyanurique,  $(CNOH)_3$ , Biuret,  $NH(CONH_2)_2$ , Allophanate de méthyle,  $NH_2CONHCO_2CH_3$ , Allantoïne,  $NH_2CONHCHNHCONHCO$ .

Les essais ont porté sur les formes exo-érythrocytiques (EE) et érythrocytiques (E) de *P. Gallinaceum* ainsi que sur la formation des oocystes dans *Aedes aegypti*.

A notre connaissance, aucun des produits minéraux énumérés ci-dessus n'a été expérimenté dans la malaria aviaire. Il faut toutefois signaler que le manganèse figure sous forme d'iodomercurate de manganèse :  $MnHg_2I_6$ , mélangé à de l'extrait de rate dans une drogue italienne, baptisée M3, mise au point par l'*Istituto Biochimico Italiano* à Milan et qui a été employée avec des résultats non négligeables dans le domaine prophylactique contre la malaria humaine.

Dans le même ordre d'idées, il convient de citer les observations faites par *Lorant* (1) sur l'action du thiosulfate de sodium dans la malaria humaine. D'après *Lorant*, le thiosulfate agirait indirectement sur les parasites. Selon le même auteur, la plupart des remèdes appelés anti-paludiques agirait indirectement. *Lorant* observe dans 50 % des cas une réponse immédiate du malade à la thérapeutique par le thiosulfate de Na.

Une série d'observations analogues est rapportée récemment par *Piscaglia* (2) et concerne la disparition des symptômes cliniques dans 45 cas de malaria après administration d'une préparation appelée RAR et consistant en une solution de nitrates, principalement de potassium, avec une trace d'acide salicylique et de jus de fruit acide.

Le *Survey of Antimalarial Drugs* (3) mentionne quelques tests effectués au *National Institute of Health USA* et relatifs à l'action de l'urée sur les formes EE de *P. Gallinaceum*. Nos résultats s'écartent notablement de ceux obtenus par les auteurs américains, qui n'attribuent pas à l'urée d'activité sur EE. L'action de l'urée sur E est donnée comme faible, nos résultats étant sur ce point identiques à ceux obtenus au *National Institute of Health*.

Sauf erreur, l'action de l'acide cyanurique sur EE n'a pas été mentionnée et son action sur E, qui n'est pas négligeable, n'a pas été mise en évidence par les auteurs américains.

Les techniques utilisées pour mesurer l'activité des substances énumérées ci-dessus sont classiques, elles ont été décrites par *Baranger, Thomas et Filer* et par *Baranger et Filer* (4, 5) pour l'action sur E et sur EE ou par *Geigy et Rahm* (6) pour l'action sur la formation des oocystes dans *Aedes aegypti*.

Les tableaux I, II, III et IV rassemblent les résultats obtenus sur E et sur EE.

L'examen du tableau ci-dessus montre que  $MnO_2$ ,  $FeCy_6K_3$ ,  $FeSO_4Aq. + Fe_2(SO_4)_3$  et  $MnO_2 + Fe$  possèdent une action notable sur les formes sanguines, le nombre d'hématies parasitées étant, le 5<sup>e</sup> jour après l'infection, de 20 % environ au lieu de 80 % pour les témoins. Il semble que ces chiffres mesurent l'action maximum dont ces produits soient capables.

On remarque que le mélange ferreux/ferrique, en proportion équimoléculaire, est notablement plus actif que chacun des constituants. Ce mélange constitue un mélange oxydo-réducteur typique avec un potentiel d'oxydo-réduction, POR, de 0,75 volt, rapporté à l'électrode à hydrogène. Ce fait remarquable a été vérifié sur 26 oiseaux, répartis en plusieurs expériences.

L'indice thérapeutique ou pourcentage des hématies parasitées est de 20, tandis que les indices des constituants sont de 41 et 52.

Le système mercureux/mercurique avec un POR de 0,920 et le système ferro/ferricyanique avec un POR de 0,486 sont, par contre, beaucoup moins actifs. Le premier a un indice de 42, alors que les constituants ont respectivement des indices de 57 et 29, le second a un indice de 72, alors que les constituants ont respectivement des indices de 56 et 19. Dans les deux cas, le constituant le plus oxydé possède l'indice le plus élevé. Dans les deux cas, le mélange des 2 constituants, avec un POR intermédiaire entre les POR des formes pures, est moins actif que les formes oxydées isolées.

TABLEAU I.

*Action des produits minéraux sur les formes sanguines.*  
(Par ordre décroissant.)

A	B	C	D	E
5	MnO <sub>2</sub>	2	18	
3	FeCy <sub>6</sub> K <sub>3</sub>	1	19	
26	FeSO <sub>4</sub> Aq. + Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	1	20	0,75
8	MnO <sub>2</sub> + Fe	2	20	
5	MnCl <sub>2</sub> Aq.	2	22	
4	MnO <sub>2</sub> + MnCl <sub>2</sub> Aq.	2	25	1,33
8	I + IK	2	27	0,53
4	HgCl <sub>2</sub>	0,25	29	
5	S	5	33	
8	Ag + AgCl	2	37	0,80
9	FeSO <sub>4</sub> Aq.	1	41	
5	HgCl <sub>2</sub> + Hg <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,25	42	0,92
5	S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na <sub>2</sub> Aq.	1	42	
7	Cu	2	48	
8	Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	1	56	
4	FeCy <sub>6</sub> K <sub>4</sub> Aq.	1	56	
4	Hg <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,25	57	
3	FeCy <sub>6</sub> K <sub>3</sub> + FeCy <sub>6</sub> K <sub>4</sub> Aq.	1	72	0,486
10	Témoins	0	80	

*Légende :* A, nombre d'animaux. B, Remèdes. C, Doses en milligrammes, administrées 7 fois. Les mélanges sont en proportion équimoléculaire. D, Pourcentage d'hématies parasitées le 5<sup>e</sup> jour après l'infection. E, Potentiel d'oxydo-réduction en volts par rapport à l'électrode à hydrogène.

TABLEAU II.

*Action des dérivés de l'urée sur les formes sanguines.*

A	B	C	D
8	Acide cyanurique	2	21
8	Urée	3	47
8	Témoins	0	80

Légende, cf. tableau I.

TABLEAU III.

*Action des produits minéraux sur les formes exo-érythrocytiques.*  
(Par ordre décroissant.)

A	B	C	D	E	F	G
13	Cu	2	100	0	70	
7	FeSO <sub>4</sub> Aq.	2	60	60	60	
4	Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	2	50	33	75	
12	MnCl <sub>2</sub> Aq.	1	50	0	58	
16	I + IK	2	50	0	50	0,53
11	MnO <sub>2</sub> + Fe	2	45	0	55	
3	FeSO <sub>4</sub> Aq. + Fe	2	30	0	60	-0,44
2	MnO <sub>2</sub> + Mn	2	0	0	50	
5	FeSO <sub>4</sub> + Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	2	0	0	40	0,75
3	Mn + Fe	2	0	0	33	
7	Ag + AgCl	2	0	0	28	0,80
3	S <sup>1</sup>	2	0	0	0	
2	Mn <sup>1</sup>	1	0	0	0	
3	MnO <sub>2</sub> <sup>1</sup>	1	0	0	0	
3	Fe <sup>1</sup>	2	0	0	0	
10	Témoins	0	0	0	0	

*Légende :* A, Nombre d'animaux en expérience. B, Remèdes. C, Doses en milligrammes, administrées 12 fois. D, Pourcentage d'oiseaux sans parasites sanguins, le 16<sup>e</sup> jour. E, Pourcentage d'animaux sans parasites dans le sang ni dans les capillaires du cerveau (formes EE). F, Pourcentage d'animaux vivant le 30<sup>e</sup> jour. G, Potentiel d'oxydo-réduction en volts, rapporté à l'électrode à hydrogène.

<sup>1</sup> Dans ces expériences, tous les animaux meurent à peu près en même temps que les témoins, c.-à-d. avant le 11<sup>e</sup> jour.

Le mélange  $MnO_2+Fe$ , qui est aussi actif que le système ferreux/ferrique et que  $MnO_2$ , ne constitue pas un système régulier oxydo-réducteur, bien qu'il puisse contribuer à établir un niveau d'oxydo-réduction compris entre les niveaux  $+1,33$  de  $MnO_2+Mn^{++}$  et  $-0,44$  de  $Fe+Fe^{++}$ . Les autres substances simples peuvent être oxydées ou réduites in vivo et donner alors des équilibres oxydo-réducteurs.

En tout état de cause, on voit que le classement des activités thérapeutiques ne correspond pas à celui des POR. Existe-t-il un niveau d'oxydo-réduction privilégié, voisin du niveau ferreux/ferrique ? Les expériences rapportées ici ne permettent pas de répondre à cette question, bien qu'elles suggèrent l'existence d'un mécanisme important, en rapport avec les échanges électroniques qui caractérisent les systèmes oxydo-réducteur et qui conditionneraient l'apparition d'une activité physiologique spéciale.

Cette hypothèse serait à rapprocher de celles faites par différents auteurs et notamment par *Schönhöfer* (7) et par *Curd, Davey et Rose* (8) au sujet des remèdes anti-paludiques, hypothèse qui rattacherait l'apparition d'une activité thérapeutique à l'existence de deux formes tautomères de certaines molécules organiques (Ex. l'atebrine, la paludrine).

On se rappelle d'autre part comment le mécanisme d'action d'un certain nombre de vitamines : Acide nicotinique, lactoflavine, acide ascorbique, etc... est mis en relation avec l'existence d'une forme réduite et d'une forme oxydée.

L'acide cyanurique à la dose de 2 mg., administrée 7 fois, est nettement actif sur les formes sanguines. Cette action semble représenter le maximum dont la drogue soit capable.

L'examen de ce tableau montre que les substances suivantes :  $Cu$ ,  $FeSO_4Aq.$ ,  $Fe_2(SO_4)_3$ ,  $MnCl_2Aq.$ , I+IK,  $MnO_2+Fe$ , sont par ordre décroissant très nettement actives sur EE. Toutes sont capables de maintenir de 50 à 75 % des animaux en vie <sup>2</sup>.

TABLEAU IV.

*Action des dérivés de l'urée sur les formes exo-érythrocytiques.*  
(Par ordre décroissant.)

A	B	C	D	E	F
9	Urée + $MnO_2$ + $Fe^3$	4	100	0	100
13	Acide cyanurique	2	90	0	90
14	Urée	3	86	7	57
7	Allantoïne	1	50	7 <sup>4</sup>	43
5	Acide cyanurique	1	50	0	40
10	Urée	2	20	0	60
4	Biuret	1	0	0	43
6	Allophanate de Me	2	0	0	0
10	Témoins	0	0	0	0

Légende, cf. tableau III.

<sup>2</sup> Les animaux vivant le 30<sup>e</sup> jour ne meurent en général pas dans la suite, mais développent une maladie chronique.

<sup>3</sup> Proportion : Urée : 2,  $MnO_2$  : 1,  $Fe$  : 1.

<sup>4</sup> 14 % des animaux sont sans parasites sanguins le 23<sup>e</sup> jour.



L'action du sulfate ferreux sur le délai d'apparition des parasites sanguins est excellente et dépasse 26 jours pour 60 % des animaux. Ce délai dépasse 12 jours pour 100 % des animaux dans le cas du cuivre, il dépasse également 12 jours pour 50 % des animaux dans le cas du sulfate ferrique, du chlorure manganeux et du mélange I+IK.

L'activité du cuivre métallique paraît remarquable. D'autres substances insolubles, telles que le soufre, le manganèse métallique, le bioxyde de manganèse, le fer métallique, le mélange Ag+AgCl sont pratiquement inactives, ce qui pourrait être attribué à leur insolubilité, tandis que le cuivre métallique, également insoluble, se trouve être le plus actif de tous les produits mentionnés.

On remarque que le classement des activités contre E se trouve très différent de celles sur EE. C'est ainsi que le cuivre très actif sur EE est inactif sur E, que MnO<sub>2</sub> très actif sur E n'a pas d'action sur EE, que le sulfate ferrique très actif sur EE n'agit pas sur E, etc...

L'intervention des systèmes oxydo-réducteurs ne se prête ici à aucune interprétation satisfaisante. Le système ferreux/ferrique est moins actif que chaque constituant à l'inverse de ce qui a été trouvé dans les essais sur E. Au contraire, le mélange MnO<sub>2</sub>+Fe est raisonnablement actif sur EE, alors que ses constituants sont inactifs. On retrouvera plus loin l'action synergistique de ce mélange dans son association avec l'urée.

L'examen du tableau IV fait ressortir l'activité très nette de l'acide cyanurique, de l'urée et surtout du mélange : Urée + MnO<sub>2</sub> + Fe.

Ce mélange expérimenté sur un lot de 9 oiseaux est capable de maintenir tous les animaux en vie et de retarder l'apparition des parasites sanguins de plus de 12 jours pour tous les oiseaux soumis à l'expérience.

D'autre part on constate que l'activité du mélange est nettement supérieure à la somme des activités des constituants.

*Action sur les oocystes :* Nous avons d'autre part examiné l'activité de l'urée, de l'acide cyanurique de MnCl<sub>2</sub>, de I + IK et de FeSO<sub>4</sub>Aq. sur les parasites dans *Aedes aegypti*, selon la technique de *Geigy et Rahm* (loc. cit.).

Aux doses maxima, tolérées dans le liquide nourricier par les moustiques, aucun de ces produits n'est capable d'inhiber le développement des oocystes dans l'estomac du moustique.

Cette observation importante doit être rapprochée de l'observation similaire faite par *Baranger et Filer* (9) à propos des dérivés du quinquina, qui sont également sans action directe sur le parasite dans l'estomac du moustique.

Ceci montre qu'il peut exister une série de remèdes qui n'agissent pas directement sur les parasites, tout au moins dans le moustique (cf. l'opinion de *Lorant*, loc. cit.) et qui possèdent cependant une action antipaludique chez l'hôte supérieur. On peut penser que de telles substances ne risqueraient pas de provoquer l'apparition de souches résistantes de plasmodes, comme c'est le cas pour des remèdes synthétiques, telles que la paludrine qui agit, au contraire, très énergiquement sur les parasites eux-mêmes, ainsi que l'ont montré *Geigy et Rahm* (loc. cit.).

Il est également permis de suggérer que de tels remèdes à action indirecte, s'ils ne réalisent pas la « *Therapia sterilisans magna* », pourraient cependant aider utilement à lutter contre les primo-infections, sans entraver le processus d'immunisation naturelle, acquise progressivement par les réinfections successives, processus que beaucoup de malariologistes considèrent comme si important dans les pays à malaria endémique.

*Conclusion.*

L'action de certains remèdes minéraux et organiques simples sur *P. Gallinaceum* a été examinée.

L'activité thérapeutique du cuivre métallique, des sulfates ferreux et ferriques, de l'acide cyanurique, de l'urée et du mélange : Urée +  $MnO_2$  + Fe sur les formes exo-érythrocytiques est très nette.

L'activité sur les formes sanguines reste faible et l'action sur la formation des oocystes dans *Aedes aegypti* est nulle.

Le rôle possible des systèmes oxydo-réducteurs a été discuté.

Les mélanges : Sulfate ferreux/sulfate ferrique et bioxyde de manganèse + fer métallique sont plus actifs que chacun des constituants pris séparément, le premier sur les formes sanguines et le second sur les formes exo-érythrocytiques.

L'association de ce dernier mélange avec l'urée accroît notablement l'action prophylactique de l'urée.

*Bibliographie.*

1. *Lorant, S.* (1946). *J. trop. Med. et Hyg.*, 63.
  2. *Piscaglia, A.* (1950). *Acta Med. Italica* 11.
  3. *Survey of Antimalarial Drugs, 1941-1945* (1946). Wiselogle. J. W. Edwards. Ann Arbor, Michigan.
  4. *Baranger, P., Thomas, P., & Filer, M. K.* (1947). *Ann. Inst. Pasteur*, 73, 764.
  5. *Baranger, P., & Filer, M. K.* (1948). *Ann. Inst. Pasteur*, 75, 329.
  6. *Geigy, R., & Rahm, U.* (1949). *Acta Tropica*, 6, 153.
  7. *Schönhöfer, F.* (1942). *Z. Physiol. Chem.* 274, 1.
  8. *Curd, F. H. S., Davey, D. G., & Rose, F. L.* (1945). *Ann. trop. Med. & Parasitol.*, 39, 157 et 208.
  9. *Baranger, P., & Filer, M. K.* (1951). *Acta Tropica*, 8, 52.
-