

## Action locale de certains médicaments sur l'infection rabique de la souris\*

T. J. WIKTOR, D<sup>r</sup> vét., & H. KOPROWSKI, D<sup>r</sup> méd.<sup>1</sup>

*L'infection intraplantaire de la souris, suivie du traitement intramusculaire au niveau du même membre, permet une évaluation rapide de la faculté de différents produits d'arrêter la progression du virus rabique du point d'inoculation au système nerveux central.*

*Il a été possible de montrer de cette façon que plusieurs autres composés du groupe de l'ammonium quaternaire, ainsi que l'éthanol, partagent les propriétés du chlorure de benzalkonium et peuvent protéger la souris de l'infection rabique expérimentale.*

*L'éthanol semble posséder, outre son pouvoir virulicide, celui d'exercer une action de blocage au niveau des nerfs, car il est encore efficace en injection locale, à des dilutions auxquelles il n'a plus d'activité in vitro.*

*D'autres produits, tels que les anesthésiques locaux, les anti-histaminiques et les tranquillisants, se sont révélés sans grande valeur dans la prévention de la rage expérimentale par traitement local.*

La question du traitement des plaies causées par les animaux suspects de rage reste un problème de grande importance. Aux Etats-Unis, seulement, plusieurs milliers de personnes annuellement sont exposées à des morsures suspectes, et le nombre des vaccinations préventives atteint un chiffre très élevé. La vaccination antirabique est particulièrement pénible, et peut comporter des risques d'encéphalite allergique postvaccinale.

Malgré ces inconvénients, et devant le caractère dramatique de la maladie et son incurabilité, le médecin déconseille rarement d'une manière formelle la vaccination, même en cas de faible présomption, car les autres moyens d'action mis à sa disposition sont très peu sûrs.

Le traitement local se limite actuellement à un lavage des plaies suivi d'une désinfection de routine. On a rarement recours à des moyens plus énergiques, tels que la cautérisation avec des acides minéraux concentrés, dont l'efficacité a été pourtant démontrée expérimentalement: leur emploi doit être réservé aux cas spéciaux, à cause des séquelles qu'ils comportent.

L'usage des antiseptiques du groupe de l'ammonium quaternaire, qui se sont révélés actifs entre les

maines de Shaughnessy & Zichis (1954), de Perez Gallardo, Zarzuelo & Kaplan (1958) et de Kaplan et al. (1962) n'est pas encore entré dans la pratique courante, car l'étude plus détaillée de leur action s'est heurtée à des difficultés techniques. Toute l'expérimentation a été effectuée sur le cobaye, animal qui présente de nombreux inconvénients: il est difficile à manipuler et à soigner, et les frais d'achat et de nourriture pendant 60-90 jours sont élevés, ce qui met obstacle à une expérimentation sur une vaste échelle.

Cohen, Koprowski & Wiktor (1962) ont décrit une méthode expérimentale permettant d'étudier l'action des médicaments sur la progression du virus rabique à partir du point d'inoculation, en utilisant la souris blanche qui est un animal beaucoup plus économique. Les souris sont infectées par inoculation intraplantaire de virus rabique: cette opération est suivie de l'injection du médicament à étudier dans le muscle gastrocnémien de la même patte. Le chlorure de benzalkonium (Zephirol) et l'alcool éthylique à 50% se sont révélés actifs pour prévenir la progression du virus rabique du point d'inoculation au système nerveux central.

Nous rapportons ici les résultats de nouvelles recherches sur d'autres produits et d'autres voies d'inoculation, ainsi que sur des groupes d'animaux plus nombreux pouvant donner des résultats statistiquement valables.

\* Ce travail a été facilité par des subventions du Service de Santé publique des Etats-Unis d'Amérique (Research Grant E-2945) et de l'Organisation mondiale de la Santé.

<sup>1</sup> The Wistar Institute, Philadelphia, Pa.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

*Virus*

La souche du virus rabique CVS nous a été fournie par les National Institutes of Health, Bethesda, Md., en janvier 1960. Ce virus est habituellement utilisé comme virus d'épreuve dans le test d'activité des vaccins antirabiques. Entre nos mains, la souche a subi dix passages intracérébraux sur la souris, et à ce niveau d'entretien un « pool » de virus a été préparé, constitué par une suspension de matière cérébrale de souris inoculées avec le virus CVS et sacrifiées en période agonique. La concentration en matière cérébrale était de 20% dans un mélange à parties égales de sérum de veau inactivé et d'eau distillée. La suspension virulente, répartie à raison de 2 ml dans des tubes en plastique a été conservée sous la neige carbonique jusqu'au moment de l'utilisation. Une ampoule de virus a été alors rapidement décongelée au bain-marie à 37°C et, après 5 minutes de centrifugation à 1500 t/min., le liquide surnageant a été dilué à la concentration voulue avec le milieu de culture de tissus normalement utilisé dans notre laboratoire (Eagle & Earle, 1955), additionné de 10% de sérum de veau inactivé, et maintenu à la température de la glace fondante pendant la période d'inoculation.

Le tableau 1 indique l'infectiosité de la souche CVS du virus rabique pour les souris de 5 semaines par différentes voies d'inoculation.

On voit que la réceptivité de la souris à l'infection rabique par la souche CVS, varie énormément suivant la voie d'inoculation.

TABLEAU 1  
PATHOGÉNÉICITÉ DU VIRUS RABIQUE SOUCHE CVS  
POUR LA SOURIS BLANCHE

Voie d'inoculation	DL <sub>50</sub> par ml
Intracérébrale	10 <sup>7,36</sup>
Intranasale	10 <sup>4,77</sup>
Intraplantaire	10 <sup>3,92</sup>
Sous-cutanée	10 <sup>3,52</sup>
Intrapéritonéale	< 10 <sup>1,00</sup>
Instillation oculaire	0

Si nous prenons comme unité la dose minimum infectante par inoculation intracérébrale, il faut, pour obtenir le même résultat, la multiplier par 400 pour une inoculation intranasale, par 3000 pour la voie intraplantaire, par 7000 pour une inoculation sous-cutanée et par 2 000 000 pour une injection intrapéritonéale. Le dépôt de matériel virulent concentré sur la muqueuse oculaire n'a pas provoqué l'infection des souris, ce qui contraste avec l'extrême sensibilité de la muqueuse nasale, qui vient immédiatement après la voie intracérébrale dans l'échelle de sensibilité de la souris à l'infection rabique.

La dilution de virus pour inoculation intraplantaire a été ajustée de manière qu'elle contienne 5-10 doses létales (DL) dans 0,03 ml.

La résistance des souris blanches à l'infection rabique par voie intraplantaire augmente avec l'âge, et la dose de virus nécessaire pour tuer une souris âgée de 8-9 semaines doit être quintuplée. Ceci a de l'importance pour les tests d'immunité qui ont été effectués sur certains animaux ayant survécu au premier traitement.

*Technique d'inoculation*

Les souris ont été infectées par injection intraplantaire, à la patte gauche, de 0,03 ml d'une dilution de virus, selon la méthode décrite par Krause (1957). L'inoculation a été administrée avec une seringue de 0,25 ml et une aiguille 26G 1/2 inch.

Pour étudier l'effet de blocage sur la progression du virus vers le système nerveux central, on a inoculé aux souris infectées, dans le muscle gastrocnémien de la même patte ou de la patte opposée, une dose de 0,1 ml en utilisant une seringue de 1 ml armée d'une aiguille de 26G 1/2 inch.

Toutes les substances à essayer ont été diluées dans de l'eau distillée stérile.

L'action systémique de certains produits sur l'infection par le virus rabique a été recherchée par inoculation sous-cutanée au niveau du cou. La série d'inoculations médicamenteuses débutait une heure avant l'inoculation du virus et une dose semblable était administrée une heure après le virus. Les animaux recevaient ensuite deux inoculations par jour pendant les quatre jours suivants.

L'effet de blocage au niveau du segment inférieur de la moelle épinière a été recherché par inoculation intrarachidienne suivant la méthode décrite par Li & Schaeffer (1953).

Les animaux inoculés ont été observés pendant un certain temps, immédiatement après le traite-

ment, pour noter l'effet d'irritation locale provoquée éventuellement par inoculation médicamenteuse. L'observation journalière était poursuivie pendant 3-4 semaines; on notait le nombre des animaux malades et morts.

A la fin de cette période d'observation, certains groupes d'animaux ont été testés en vue de rechercher si le traitement « virus + médicaments » était capable de produire une immunité. Pour ceci, une nouvelle dose de virus était inoculée en injection intraplantaire suivant la technique décrite plus haut. Cette inoculation était suivie d'une nouvelle période d'observation de trois semaines.

#### Action in vitro

L'action *in vitro* de différents produits sur le virus rabique a été étudiée en mélangeant 1,8 ml des dilutions médicamenteuses à tester, et 0,2 ml d'une suspension virulente, calculée de manière que la dilution finale virus + médicament contienne 5-10 DL dans 0,03 ml. Après une heure de contact à la température du laboratoire (environ 20°C), le mélange a été inoculé à des groupes de souris, par voie intraplantaire, suivant la technique décrite plus haut. Les animaux inoculés ont été observés pendant quatre semaines.

#### Détermination de la dose médicamenteuse

La toxicité de chaque produit a été déterminée par inoculations intramusculaires de 0,1 ml de leurs dilutions successives en eau distillée. Pour le traitement des animaux, nous avons choisi des concentrations non toxiques et causant peu d'irritation au point d'inoculation.

Cinq groupes de produits ont été essayés:

Composés d'ammonium quaternaire — Alcools éthyliques — Anesthésiques locaux — Antihistaminiques — Tranquillisants.

### RÉSULTATS

#### Composés du groupe ammonium quaternaire

Les travaux de Shaughnessy & Zichis (1954), Perez Gallardo, Zarzuelo & Kaplan (1958) et de Kaplan et al. (1962) ont montré l'efficacité indiscutable du chlorure de benzalkonium dans la prévention de l'infection rabique chez le cobaye. Le produit est actif par simple lavage des plaies expérimentalement infectées. Toutefois le mécanisme d'action n'a pas été expliqué. Ce produit étant un détergent cationique, possède une action antiseptique, mais l'hypothèse a été émise qu'il pourrait également agir

par effet de blocage au niveau des ganglions nerveux ou par interférence dans la transmission chimique de l'influx nerveux.

Nous avons étudié l'action de 16 composés du groupe ammonium quaternaire: certains, comme le chlorure de benzalkonium, le bromure de cétrimonium et le chlorure de méthylbenzéthonium sont des produits commerciaux utilisés soit comme antiseptiques soit comme détergents; d'autres produits récemment synthétisés et non encore mis dans le commerce nous ont été aimablement communiqués pour essai.

Six composés se sont révélés actifs *in vitro* et *in vivo*, dix autres étaient soit dépourvus de toute action sur le virus rabique soit d'une activité très faible ou incertaine. L'étude plus détaillée de tous ces composés se poursuit et fera l'objet d'un autre travail. On s'efforce de déterminer quelle est la partie active de leurs molécules.

Les produits suivants se sont révélés actifs:

Chlorure de benzalkonium: chlorures d'alkyl-diméthyl-benzyl-ammonium (Zéphirool Bayer)

Bromure de cétrimonium: mélange de bromures de dodécyl, tétradécyl, tétradécyl et hexadécyl triméthylammonium (Cetavlon ICI)

Mélangé de 40% de chlorure de méthyl-dodécyl benzyl triméthylammonium, 10% de méthyl-dodécyl xylène bis(chlorure de triméthyl ammonium) (Hyamine 2389 Rohm & Haas Company, Philadelphie)

Chlorure de méthylbenzéthonium: chlorure d'alkyl (C<sub>14</sub>,50%, C<sub>12</sub>,40%, C<sub>16</sub>,10%) diméthyl-benzyl ammonium (Hyamine 3500 Rohm & Haas Company, Philadelphie)

Chlorure de benzéthonium: Chlorure de di-isobutyl phénoxy-éthyl diméthyl-benzyl ammonium, monohydraté (Hyamine 1622 Rohm & Haas Company, Philadelphie)

Bromure de *p*-phenyl phénacyl-hexaméthylène tétrammonium (11831 Smith, Kline & French (SKF), Philadelphie)

Les tableaux 2 et 3 montrent les résultats obtenus avec ces produits.

Nous constatons que l'activité antirabique varie d'un produit à l'autre. Les différences entre les mortalités dans les groupes d'animaux traités sur la même patte ou sur la patte opposée à l'inoculation du virus se situent entre 67,3 et 93,3%.

L'activité *in vitro* varie également, mais les dilutions utilisées *in vitro* sont plus faibles que pour le traitement *in vivo*, ce qui permet de supposer que

**TABEAU 2**  
**ACTION DES COMPOSÉS D'AMMONIUM QUATERNAIRE SUR LE VIRUS RABIQUE *IN VIVO***

Produit	Dilution	Traitement appliqué sur la même patte que l'inoculation du virus		Traitement appliqué sur la patte opposée à l'inoculation du virus	
		Mortalité <sup>a</sup>	%	Mortalité	%
Chlorure de benzalkonium	1/800	9/38	24	27/30	90
Bromure de cétrimonium	1/100	6/50	12	48/50	96
Hyamine 2389 <sup>b</sup>	1/750	1/15	7	16/16	100
Chlorure de méthylbenzéthonium	1/500	4/18	22	19/19	100
Hyamine 1622 <sup>b</sup>	1/500	4/20	20	20/20	100
SKF 11831 <sup>b</sup>	1/100	7/39	18	28/30	93

<sup>a</sup> Le numérateur indique le nombre d'animaux morts, le dénominateur, le nombre d'animaux traités.

<sup>b</sup> Voir, page 489, la composition de ces produits.

**TABEAU 3**  
**ACTION DES COMPOSÉS D'AMMONIUM QUATERNAIRE SUR LE VIRUS RABIQUE *IN VITRO***

Produit	Dilution à laquelle le produit est actif	Dilution à laquelle le produit est sans activité
Chlorure de benzalkonium	1/1600	1/8000
Bromure de cétrimonium	1/8000	1/16000
Hyamine 2389	1/2500	1/12500
Chlorure de méthylbenzéthonium	1/2500	1/12500
Hyamine 1622	1/500	1/2500
SKF 11831	1/200	1/1000

l'inactivation des particules virulentes se produit au point d'inoculation, ou dans la zone avoisinante.

Il s'agirait donc d'une action surtout locale, car le composé 11831, administré deux fois par jour pendant cinq jours à la dose de 0,1 ml d'une suspension à 1%, était dépourvu d'action systémique. Inoculé par voie intrarachidienne à raison de 0,02 ml d'une dilution à 1% et 2%, il a été également

incapable d'arrêter la progression du virus au niveau du segment inférieur de la moelle épinière.

Nous avons recherché le délai maximum après l'inoculation du virus pendant lequel le traitement avec les composés d'ammonium quaternaire serait encore efficace.

Des groupes de souris ont été inoculées par la technique décrite plus haut. Le traitement a débuté une heure après l'inoculation du virus pour le premier groupe d'animaux et a été poursuivi 2, 4, 6 et 12 heures après. Le tableau 4 montre que le traitement appliqué six heures après l'inoculation de virus se montre encore actif, mais qu'il est pratiquement sans effet si on l'administre 12 heures après l'inoculation du virus.

#### *Ethanol*

Comme l'éthanol à 50% s'est révélé actif dans la prévention d'une infection rabique de la souris par le traitement local (Cohen et al., 1962), nous avons étudié son action plus en détail. Il a paru nécessaire d'évaluer l'action de différentes concentrations d'alcool sur le virus rabique *in vitro* et *in vivo*. Les tableaux 5 et 6 résument les résultats obtenus.

Les concentrations de 50% et 40% inactivent complètement le virus *in vitro* après une heure de contact; toutes les souris inoculées survivent. A la

TABLEAU 4  
ACTION DES COMPOSÉS D'AMMONIUM QUATERNAIRE SUR LE VIRUS RABIQUE *IN VIVO*  
EN FONCTION DE L'INTERVALLE ENTRE L'INOCULATION DU VIRUS ET LE TRAITEMENT

Produit	Intervalle entre l'inoculation du virus et le traitement (heures)									
	1		2		4		6		12	
	Mortalité <sup>a</sup>	%	Mortalité	%	Mortalité	%	Mortalité	%	Mortalité	%
Bromure de cetrimumium	6/30	20	7/30	23	17/30	57	23/30	77	30/30	1000
Chlorure de benzalkonium	19/30	63	18/30	60	24/30	80	24/30	80	30/30	100
SKF 11831	17/30	57	15/30	50	20/30	67	18/30	60	30/30	100
Hyamine 2389	10/30	33	17/30	57	22/30	73	24/30	80	28/30	93
Témoins	40/40	100								

<sup>a</sup> Le numérateur indique le nombre d'animaux morts, le dénominateur, le nombre d'animaux traités.

concentration de 30%, 74% des souris succombent; les concentrations d'alcool plus faibles soit 20% et 10% sont pratiquement sans effet.

Il est surprenant de constater, par contre, que les basses concentrations d'alcool sont capables de protéger les souris *in vivo*. Les concentrations de 50%, 40%, 30% et même 20% ont pratiquement le même effet et protègent 84%-92% des animaux; même à 10%, l'alcool est capable de protéger 31% des souris inoculées, tandis qu'il faut une concen-

tration d'au moins 30% pour observer une faible action *in vitro*.

L'inoculation du virus suivie du traitement à l'alcool est capable de provoquer l'apparition d'une immunité assez solide, car ces souris résistent à une dose d'épreuve dans la proportion de 47 à 83%, suivant la dilution de l'alcool utilisée. Par contre, aucune immunité n'est provoquée par inoculation d'un mélange virus+alcool dans lequel le virus était complètement inactivé.

TABLEAU 5  
ACTION DE L'ÉTHANOL SUR LE VIRUS RABIQUE *IN VITRO*

Dilution	Traitement local		Epreuve d'immunité		
	Mortalité <sup>a</sup>	%	Mortalité	%	% de protection
50 %	0/19	0	19/19	100	0
40 %	0/19	0	19/19	100	0
30 %	14/19	7/4	—	—	—
20 %	18/20	90	—	—	—
10 %	18/20	90	—	—	—
Témoins	20/20	100	20/20	100	0

<sup>a</sup> Le numérateur indique le nombre d'animaux morts, le dénominateur, le nombre d'animaux traités.

TABLEAU 6  
ACTION DE L'ÉTHANOL SUR LE VIRUS RABIQUE *IN VIVO*

Dilution	Traitement local		Epreuve d'immunité		
	Mortalité <sup>a</sup>	%	Mortalité	%	Protection %
50 %	3/37	8	16/30	53	47
40 %	7/50	14	15/42	36	64
30 %	6/50	12	7/42	17	83
20 %	8/50	16	15/42	36	64
10 %	33/48	69	8/15	53	47
Témoins	50/50	100	20/20	100	0

<sup>a</sup> Le numérateur indique le nombre d'animaux morts, le dénominateur, le nombre d'animaux traités.

#### *Anesthésiques locaux*

Kaplan et al. (1962) ont noté un certain degré de protection dans le traitement local des plaies infectées par le virus rabique chez le cobaye en utilisant certains anesthésiques locaux.

Il n'a pas été possible de confirmer ce résultat chez la souris. Les chlorures de procaïne et de lidocaïne (Novocaïne et Xylocaïne), ainsi que le chlorure de cinchocaïnium (Nupercaïne) ont été sans action sur le virus rabique *in vitro* et n'ont pas protégé la souris *in vivo*, comme le montrent les tableaux 7 et 8.

#### *Antihistaminiques et tranquillisants*

Vainio, Judah & Bjotvedt (1962) ont constaté que le chlorhydrate de diphénhydramine (Benadryl) était capable de réduire la mortalité causée chez la souris par le virus de l'hépatite murine. Le même produit, ainsi que le chlorhydrate de chlorpromazinium (Largactil) protègent les cellules hépatiques en culture de tissus contre l'effet cytopathogénique du virus (Vainio & Judah, 1962).

Il était intéressant d'évaluer l'action de ces deux produits sur le virus rabique.

Entre nos mains, le chlorhydrate de diphénhydramine s'est révélé actif *in vitro* à la concentration de 1% et sans action à la concentration de 1/200.

La souris n'a pas été protégée par 0,1 ml de chlorhydrate de diphénhydramine à 1/200, *in vitro*. Le chlorure de chlorpromazinium a été actif *in vitro*

à la concentration de 1/800, et sans action à la concentration de 1/1600. *In vitro*, 0,1 ml d'une dilution à 1/200 protège 47% des souris. Un traitement de cinq jours avec des dilutions à 1/200 et 1/400 administrées deux fois par jour par voie sous-cutanée, a été sans effet sur l'évolution de la maladie.

#### CONCLUSIONS

Les résultats obtenus dans cette série d'expériences confirment les observations préliminaires de Cohen, Koprowski & Wiktor (1962) et apportent une nouvelle preuve que la technique utilisant l'inoculation intraplantaire chez la souris permet une évaluation exacte et rapide des produits pouvant

TABLEAU 7  
ACTION DES ANESTHÉSQUES LOCAUX  
(EN SOLUTION AQUEUSE STÉRILE)  
SUR LE VIRUS RABIQUE *IN VITRO*

Produit	Dilution	Mortalité
Chlorhydrate de procaïne	1/200	10/10
Chlorhydrate de lidocaïne	1/200	10/10
Chlorure de cinchocaïnium	1/800	10/10
Témoins	—	10/10

TABLEAU 8  
ACTION DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX SUR LE VIRUS RABIQUE *IN VIVO*

Produit	Dilution	Traitement appliqué sur la même patte que l'inoculation du virus		Traitement appliqué sur la patte opposée à l'inoculation du virus	
		Mortalité <sup>a</sup>	%	Mortalité	%
Chlorhydrate de procaine	1/100	20/20	100	20/20	100
Chlorhydrate de lidocaïne	1/100	20/20	100	20/20	100
Chlorure de cinchocaïnium	1/800	20/20	100	20/20	100
Témoins	—	20/20	100	—	—

<sup>a</sup> Le numérateur indique le nombre d'animaux morts, le dénominateur, le nombre d'animaux traités.

intervenir dans l'arrêt de la progression du virus rabique du point d'inoculation au système nerveux central.

Parmi les cinq groupes de produits étudiés, les antihistaminiques et les anesthésiques locaux en solution dans l'eau distillée,<sup>1</sup> tels que la procaine, se sont révélés incapables de prévenir la rage. Par contre certains composés d'ammonium quaternaire ainsi que l'alcool éthylique ont montré une grande activité dans l'arrêt de la progression du virus rabique dans le corps de l'animal.

Quoique le mécanisme exact de l'action de ces composés reste conjectural, il n'est pas exclu que dans le cas de composés d'ammonium quaternaire, l'inactivation des particules virulentes prenne place au point d'inoculation ou dans son voisinage immédiat. Cette hypothèse peut se justifier par le

fait que parmi les 16 composés essayés, les six qui montrent une activité constante *in vivo* sont également ceux qui inactivent le virus *in vitro*.

Le mécanisme d'activité de l'alcool éthylique semble plus complexe. A la concentration à laquelle il est sans activité virulicide *in vitro*, l'alcool éthylique démontre une remarquable activité *in vivo*. En plus, les souris qui survivent après le traitement par l'alcool développent un degré d'immunité appréciable. Un problème embarrassant se pose dès lors: celui du lieu d'action de l'alcool éthylique. La question sera étudiée dans un autre travail.

Au point de vue pratique, les résultats de ce travail confirment que divers types de produits peuvent détruire le virus rabique à la surface des plaies, à condition d'être utilisés peu de temps après la contamination par le virus.

## SUMMARY

A preliminary study reported by Cohen et al. (1962) had indicated that exposure of mice to rabies virus by intraplantar injection followed by intramuscular treatment in the same leg had considerable value as a method of studying the effectiveness of various compounds for preventing the spread of rabies virus from the site of exposure to the central nervous system.

In the present paper the authors report on the use of this method to investigate the activity of quaternary

ammonium compounds, ethyl alcohol, local anaesthetics, antihistamines and tranquillizers. The last three of these groups showed no evidence of activity in preventing the spread of virus *in vivo*.

Ethyl alcohol, which had been shown in the preliminary study to have a satisfactory *in vivo* effect at a 50% concentration, is now demonstrated to be relatively ineffective *in vitro* at rather lower concentrations, but to be practically as effective *in vivo* at 20% as at 50% and to confer an appreciable degree of immunity in mice. Further studies will be conducted into these findings.

Six of 16 quaternary ammonium compounds studied were found to be active in the local treatment of experi-

<sup>1</sup> L'action des anesthésiques locaux en solution huileuse est envisagée dans l'article de Dean, Baer & Thompson, page 477 de ce numéro.

mental rabies infection. These were: benzalkonium chloride, cetrimonium chloride, benzethonium chloride, methylbenzethonium chloride, Hyamine 2389

and SKF 11831. More detailed investigations are in progress to determine what is the active part of the molecules.

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Cohen, D., Koprowski, H. & Wiktor, T. J. (1962) *Bull. Org. mond. Santé*, **26**, 831
- Eagle, H. & Earle, W. R. (1955) *J. exp. Med.*, **102**, 595
- Li, C. P. & Schaeffer, M. P. (1953) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, **82**, 477
- Kaplan, M., Cohen, D., Koprowski, H., Dean, D. & Ferrigan, L. (1962) *Bull. Org. mond. Santé*, **26**, 765
- Krause, W. W. (1957) *Zb. Mikrob. Hyg. I. Abt.*, **167**, 481
- Perez Gallardo, F., Zarzuelo, E. & Kaplan, M. (1958) *Bull. Org. mond. Santé*, **17**, 963
- Shaughnessy, H. J. & Zichis, J. (1954) *Bull. Org. mond. Santé*, **10**, 805
- Vainio, T. & Judah, J. D. (1962) *Exp. mol. Path.*, **1**, 26
- Vainio, T., Judah, J. D. & Bjotvedt, D. (1962) *Exp. mol. Path.*, **1**, 15