REVUE CRITIQUE

LE *TRYPANOSOMA RHODESIENSE*

Faits et hypothèses concernant son individualité

Par E. BRUMPT

Les trypanosomes, comme d'ailleurs la plupart des êtres vivants, sont susceptibles d'acquérir, temporairement ou définitivement, des caractères morphologiques et biologiques nouveaux sous l'influence de conditions particulières que l'expérimentateur peut leur créer. C'est ainsi par exemple qu'à la suite de nombreux passages par les rats des trypanosomes polymorphes, comme ceux du nagana ou de la maladie du sommeil, peuvent devenir monomorphes et ressembler alors à ceux du surra et des maladies voisines. Parmi les propriétés biologiques les plus intéressantes susceptibles d'être également modifiées, je signalerai la virulence pour des animaux naturellement réfractaires (1). Le *Trypanosoma Lewisi* du rat que je prendrai comme exemple, peut dans certains cas s'adapter au sang de divers petits animaux de laboratoire et peut même devenir pathogène pour la souris (Roudsky, Delanoë). Inversement, divers trypanosomes, facilement transmis à leur hôte habituel dans la nature, celui du lapin en particulier, ne peuvent être inoculés en série, malgré les fortes doses de sang utilisées ; après un, deux ou trois passages le pouvoir infectieux disparaît.

D'autre part, à la suite de passages prolongés sur des animaux de laboratoire, certains trypanosomes perdent la faculté de pouvoir accomplir leur évolution cyclique. Ce fait a été démontré par Roubaud pour le *T. Brucei* du nagana et par Duke pour un trypanosome polymorphe d'une antilope de l'Ouganda.

(1) Le *Trypanosoma vivax* (= *Cazalboni*) est un parasite peu ubiquiste parasitant, à l'état spontané, les ruminants et les équidés. Les animaux de laboratoire, y compris les singes, sont réfractaires aux inoculations de sang provenant d'animaux infectés dans la nature. Cependant, sous l'influence de passages sur chèvres, les propriétés biologiques de germe se modifient. C'est ainsi que Blacklock et York, en 1913, avec un virus de Gambie, après avoir inoculé sans succès des lapins avec des virus provenant des premiers passages sur chèvres, ont réussi, avec un virus au 38^e passage, à infecter et à faire succomber ce rongeur.

Enfin les cultures artificielles de trypanosomes, qu'il est possible jusqu'à un certain point de comparer aux cultures cycliques que ces germes subissent chez l'invertébré vecteur, peuvent après un nombre de passages plus ou moins grand perdre définitivement leur virulence (*T. Lewisi*) ou subir une atténuation considérable (*T. Brucei*) ainsi qu'il résulte des recherches de Mac Neal et Novy.

Ces quelques faits, dont il serait aisé de multiplier le nombre, nous indiquent que sous l'influence de divers artifices de laboratoire : passages fréquents et prolongés, cultures, etc., il est possible de modifier profondément les propriétés des trypanosomes et de les rendre méconnaissables. Après ces constatations, il semble donc logique d'admettre que la nature, qui dispose de moyens d'action de plus longue durée et d'une puissance infiniment plus grande, peut provoquer de semblables modifications. Il est logique de supposer que les phénomènes de convergence morphologique et biologique observés expérimentalement donnent la preuve de l'origine commune des espèces actuellement connues en montrant les diverses étapes de leur adaptation. Il est possible d'admettre, par exemple, qu'un trypanosome, transmis cycliquement à l'origine par un hôte vecteur, peut perdre cette propriété et être transmis ultérieurement, mécaniquement par ce même hôte, ou par des hôtes vicariants, voir même par simple contact comme c'est le cas pour le parasite de la dourine. Il est vrai qu'il serait possible de soutenir l'hypothèse d'une adaptation progressive s'effectuant en sens inverse de celle signalée ci-dessus.

Cependant certains auteurs ont été plus loin encore dans la voie des hypothèses ; frappés par les modifications expérimentales qu'un trypanosome peut acquérir en quelques années dans un laboratoire, ils ont admis que des modifications aussi rapides pourraient s'observer dans la nature et que, sous l'influence du changement d'hôte vecteur (Carpenter) (1) ou de l'hôte réservoir de virus (L. Duke), certains trypanosomes comme celui du nagana (*T. Brucei*) pouvait devenir pathogène pour l'homme et donner soit le *T. rhodesiense*, soit le *T. gambiense*. Duke admet même que le *Trypanosoma gambiense* humain, par son adaptation au sang d'antilope, peut, en quelques années, perdre son pouvoir infectieux pour l'homme, ce qui expliquerait la disparition de la maladie du sommeil dans certaines régions de l'Ouganda où les antilopes sont fortement infectées par le trypanosome mentionné ci-dessus (2). Ce même auteur

(1) Carpenter se demande si le *Trypanosoma gambiense* en évoluant chez la *Glossina morsitans* ne pourrait pas se transformer en *Trypanosoma rhodesiense*.

(2) Il est possible que l'introduction d'hôtes d'une nouvelle espèce dans le cycle vertébré-invertébré d'un trypanosome ou d'un spirochète modifie leur virulence. Je citerai comme exemple diverses souches de *Trypanosoma Cruzi* et de *Treponema*

a admis également que les mutations biologiques et morphologiques rapides, observées dans les laboratoires par des inoculations directes de trypanosomes sanguicoles, pouvaient se produire dans la nature par le même procédé, c'est-à-dire par la transmission mécanique du trypanosome et expliquer simultanément l'exaltation de la virulence et la création de foyers épidémiques.

Dès 1913, au cours d'études que je poursuivais sur l'évolution de trypanosomes de petits rongeurs chez divers ectoparasites, j'avais mis en relief la grande différence qui existe entre les expériences de laboratoire et ce qui s'effectue dans la nature. Dans une seconde note dans laquelle je discutais le rôle régulateur des hôtes intermédiaires vis-à-vis de virus exaltés ou renforcés, j'écrivais les lignes qui suivent : « En résumé, le passage par l'hôte invertébré fait perdre tous les caractères physiologiques que des expériences de laboratoire avaient fait acquérir.

« C'est la raison pour laquelle un certain nombre d'expériences de laboratoire perdent de leur valeur. Il faudrait toujours opérer avec des virus naturels, ce qui, je ne le conteste pas, est très difficile avec la plupart des virus.

« Les conditions naturelles présentent en effet une importance considérable qu'il est impossible d'apprécier *a priori*. Les parasites inoculés par les hôtes intermédiaires sont différents morphologiquement et physiologiquement de ceux que nous inoculons de vertébré à vertébré. Par exemple, les « petites formes métacycliques » du *Trypanosoma Lewisi* qui s'accumulent dans l'ampoule rectale des puces passent toujours à travers les muqueuses saines des rats nouveau-nés (muqueuse buccale, oculaire), peut-être même à travers la peau humide. Le *Trypanosoma Lewisi* du sang ne passe qu'exceptionnellement dans ces conditions. Pour ma part, dans ce dernier cas, je n'ai eu que des échecs (1).

« Le fait que divers animaux sont artificiellement sensibles à un virus ne prouve pas qu'ils puissent être contaminés dans la nature

Duttoni, que je conserve depuis longtemps à mon laboratoire, dans des conditions aussi naturelles que possible en infectant alternativement des rats et des souris par les arthropodes vecteurs, puis en infectant sur eux les hôtes intermédiaires : *Rohdnius*, *Triatoma*, *Ornithodoros*. Ces parasites perdent leur virulence assez rapidement, tandis que les invertébrés vecteurs infectés dans la nature sur leurs hôtes habituels (homme, tatou, chien, chat, etc.), donnent d'emblée des infections beaucoup plus intenses. Je ne crois pas cependant que de semblables variations de virulence puissent se produire sous nos yeux, dans une région déterminée, tant que les réservoirs de virus, vertébré et invertébré, restent les mêmes.

(1) « Me servant du contenu rectal et des déjections de 5 puces, ayant piqué, sans l'infester, un jeune rat encore allaité par sa mère, j'ai pu infester 3 petits de la même portée, en leur meltant un peu de liquide infectieux dans l'œil, dans la bouche ou dans le péritoine. Des expériences faites sur des témoins avec des trypanosomes sanguicoles dans l'œil, dans la bouche et sur la peau m'ont donné des résultats négatifs. »

par un hôte intermédiaire. En voici deux exemples typiques. En 1906, j'ai montré que les grenouilles rousses, très sensibles à l'injection du *Trypanosoma inopinatum* sanguin, pouvaient être piquées par des centaines de sangsues infectieuses, pendant des mois, sans être contaminées, alors qu'une seule de ces sangsues suffisait pour faire périr une grenouille verte dont le sang devenait virulent pour la grenouille rousse. En second lieu, il est démontré qu'avec quelques artifices de laboratoire, on peut parasiter la souris avec le *Trypanosoma Lewisi* du rat (Roudsky, Delanoë). Or, dans la nature, il n'en est pas ainsi. A Paris, j'ai cherché en vain des trypanosomes chez des souris sauvages, vivant dans les mêmes localités que des rats fréquemment parasités (1).

« Cette différence de résultats tient probablement à ce fait que les trypanosomes métacycliques des invertébrés n'ont pas les mêmes propriétés infectieuses que les trypanosomes sanguicoles. »

Dans les lignes qui suivent, je vais résumer les caractères du *Trypanosoma rhodesiense* Stephens et Fantham, 1910 et discuter les faits qui permettent de le considérer actuellement comme une « espèce naturelle », c'est-à-dire comme une bonne espèce.

Description. — Le *Trypanosoma rhodesiense* appartient, comme le *T. gambiense*, au groupe des trypanosomes polymorphes (2), tout au moins pendant les premières années qui suivent son isolement. Dans le sang des malades, il est monomorphe (3) comme le *T. gambiense*, mais il acquiert des caractères morphologiques intéressants dès qu'il est inoculé aux animaux de laboratoire, au rat en particulier. Il présente alors des formes longues et grêles (fig. 1), des formes intermédiaires, enfin des formes courtes à flagelle rudimentaire. Ces dernières présentent une membrane ondulante peu plissée et un noyau postérieur (fig. 1) très voisin du blépharoplaste (4). Dans certains cas, le blépharoplaste émigre en

(1) Depuis cette époque personne n'a signalé en France la présence de trypanosomes chez les souris sauvages ou les souris de laboratoire dont les élevages sont souvent visités par des rats d'égouts porteurs de puces et de trypanosomes. Par contre dans les élevages de rats on observe parfois des contaminations accidentelles.

(2) On peut, en partant d'un seul trypanosome, obtenir une infection montrant les diverses formes et démontrer ainsi que le polymorphisme se produit secondairement chez l'animal. (Expériences d'Oehler, 1913 et de von Prowazek, 1913, avec le *Trypanosoma Brucei*).

(3) Nous devons signaler cependant que dans le sang d'un homme présentant de nombreux parasites, des formes à noyau postérieur ont été signalées par A. Y. Mackensie (1922).

(4) Ce trypanosome traité, chez les animaux inoculés, par le tryposafrol, donne un faible pourcentage d'individus ablépharoplastiques ; il se comporte à ce point de vue comme le *T. gambiense* (Laveran, 1915).

avant du noyau. Ces petites formes (de 17 à 21 μ de long, sur 2 à 3 μ de large), plus ou moins abondantes suivant les virus étudiés, ne se rencontrent pas chez les animaux inoculés avec le *T. gambiense*. Par contre, elles s'observent parfois dans les infections à *T. equiperdum* (dourine), à *T. Pecaui* (1) (baleri) et à *T. Brucei* (nagana). Dans cette dernière infection, on peut trouver jusqu'à 37 p. 100 de formes à noyau postérieur (Bruce et collaborateurs). Les relations numériques entre les trois formes : longue, courte et intermédiaire, sont très variables.

Habitat. Animaux sensibles et réfractaires. — Ce trypanosome se rencontre dans le sang, le suc ganglionnaire et le liquide céphalo-

Fig. 1. — *Trypanosoma rhodesiense*. Trypanosome très polymorphe (virus du professeur J.-G. Thomson) ; à gauche, 3 formes longues ; au milieu, 2 formes en voie de division ; à droite, 5 formes courtes, dont 2 en voie de division. Original.

rachidien des individus atteints de la maladie du sommeil de Rhodesie. Dans les infections expérimentales intenses, ce parasite sort des vaisseaux et circule à travers le tissu conjonctif, ce qui permet de comprendre son passage dans le lait des chiennes infectées (Lanfranchi, 1916), ou dans le sang des fœtus de rats (Basset-Smith, 1919). Chez l'homme, les parasites se rencontrent facilement dans le sang à l'examen direct. Quand ils ont été découverts chez un individu, on peut être certain de les retrouver facilement aux examens suivants.

Ce trypanosome s'inocule aux mêmes espèces animales que le *T. gambiense*, mais il est toujours beaucoup plus pathogène que ce dernier. Son action sur les animaux de laboratoire ou sur les

(1) D'après les travaux récents de Lloyd et de Johnston (1924) effectués en Nigérie cette espèce serait identique au *T. Brucei*.

grands animaux domestiques est tout à fait comparable à celle du *T. Brucei*, agent du nagana. Les singes cynocéphales et les mangabeyes (*Cercocebus fuliginosus*) sont réfractaires ou présentent des infections abortives de courte durée.

Les cultures de ce trypanosome sont très difficiles à faire dans les milieux artificiels. J.-G. Thomson et Sinton ont obtenu deux générations en 21 jours. En utilisant un nouveau milieu, A. Ponselle (1924) vient de cultiver facilement ce germe dont il a obtenu de nombreuses sub-cultures. On observe des formes évolutives comme dans le tube digestif des glossines.

Les cultures ne sont pas virulentes. A ce point de vue, le *T. rhodesiense* s'écarte un peu du *T. Brucei*, ou tout au moins du virus étudié par Novy et Mac Neal en Amérique, originaire du Zululand et conservé dans les laboratoires depuis 1896. En effet, ces auteurs, après avoir cultivé ce germe, ont pu le conserver longtemps en culture et, en 1912, Novy avait obtenu, durant deux ans, de nombreux passages. Les cultures et les sub-cultures, dans lesquelles les trypanosomes se multiplient en conservant la forme trypanosome, sont infectieuses (1). Il est vrai qu'après de nombreux passages les cultures perdent leur virulence pour les cobayes et les lapins et que les animaux sensibles comme les rats, souris et chiens présentent des infections chroniques. Par des passages rapides sur les animaux, la virulence peut être récupérée (2).

Le sérum des animaux infectés, mélangé au *Trypanosoma rhodesiense*, exerce une action protectrice. D'autre part, le sérum humain normal a une action préventive ou curative vis-à-vis des infestations dues à ce parasite, qui se comporte comme certains trypanosomes pathogènes des animaux (Mesnil et Ringenbach). Un chauffage de 15 à 16 minutes à 62°-65° lui fait perdre cette propriété. Cette sensibilité vis-à-vis du sérum humain se conserve même chez des virus isolés depuis sept ans et conservés par passages sur des animaux (Zeiss).

L'identification de ce trypanosome est très difficile. Les épreuves sérologiques et celle de l'immunité active croisée permettent de le différencier du *T. gambiense* mais par contre il est très difficile de

(1) Cette même souche de nagana étudiée par Roubaud s'est montrée incapable d'évoluer chez les glossines.

(2) Il serait intéressant de cultiver artificiellement des *Trypanosoma Brucei*, récemment isolés de leurs hôtes naturels, appartenant à des souches de diverses origines, pour voir si, comme dans le cas de Mac Neal et Novy, les cultures sont toujours pathogènes. Si d'autre part diverses souches de *T. rhodesiense*, ayant une généalogie comparable à celle des *T. Brucei*, présentaient des cultures à virulence nulle, il y aurait là un caractère différentiel de plus à signaler entre les deux trypanosomes. Les progrès que la nouvelle méthode de Ponselle (1924) vient de faire effectuer à la technique des cultures des trypanosomes pathogènes permettront peut être de résoudre ce problème.

le séparer du *T. Pecaui*, de la baleri des équidés et surtout du *T. Brucei* du nagana du bétail et des équidés.

Pour certains auteurs, le trypanosome humain de Rhodésie serait le trypanosome du nagana adapté au sang de l'homme et transmis par les mêmes glossines. Pour d'autres auteurs, ces deux trypanosomes seraient différents.

Pour l'identité on fait valoir ce fait que ces deux parasites présentent les mêmes caractères morphologiques et biologiques, un mode d'évolution identique chez les glossines, enfin une résistance très grande *in vivo* à l'atoxyl et à l'émétique.

Etudions de près maintenant la valeur de ces divers arguments. Il est incontestable que l'étude morphologique ne permet pas de distinguer le *T. rhodesiense* du *T. Brucei* isolé depuis peu de temps d'un animal infecté naturellement ; d'autre part, il est bien établi que les caractères biologiques de ces deux parasites sont à peu près identiques, sauf en ce qui concerne la réceptivité de l'homme. H.-L. Duke (1923), auquel nous devons une si importante contribution à l'étude des trypanosomes pathogènes, ne reconnaît même aucune valeur différentielle au pouvoir infectieux et à la virulence d'un trypanosome et il estime (p. 293) que l'identité de forme et d'évolution chez l'hôte intermédiaire doivent suffire pour affirmer l'identité spécifique. A mon avis, ces deux caractères sont insuffisants et, si je crois avoir été le premier zoologiste à démontrer l'importance du cycle évolutif chez l'hôte invertébré pour l'identification des trypanosomes, je ne pense pas que ces caractères soient suffisants.

Pour classer des êtres aussi simples et aussi variables morphologiquement que les trypanosomes, nous devons nous servir de tous les caractères que l'état actuel de la science et de la technique nous permettent d'utiliser. Chez les hirudinées la plupart des trypanosomes et des trypanoplasmes de poissons et de batraciens évoluent de la même façon, remontent à l'état métacyclique dans la gaine de la trompe où ils s'accumulent et attendent l'occasion d'arriver chez un vertébré sensible. Ce caractère tiré de l'évolution perd donc ici, quand il y a similitude, une partie de sa valeur et à mon avis c'est surtout la réceptivité du vertébré à l'infection naturelle par les hôtes vecteurs qui constitue le critérium pratique de l'espèce que nos moyens d'investigation, encore bien imparfaits, ne nous permettent pas de mieux définir en l'absence de cette épreuve biologique. Or jusqu'à ce jour personne n'a démontré qu'un individu piqué par des glossines hébergeant des formes métacycliques de *T. Brucei* pouvait contracter une infection. Par contre, aucune infection pouvant être rapportée à un trypanosome du

type *T. rhodesiense* n'a été signalée dans les nombreuses régions d'Afrique où abondent le *T. Brucei* (= *T. Pecaui*).

Contre l'identité divers auteurs font valoir des arguments qui présentent une grande importance mais qui pouvaient être discutés jusqu'aux recherches récentes de Swynnerton et de Duke au cours de l'épidémie étudiée par eux dans la Mwanza (Tanganika). Ces auteurs pluralistes se basent, pour légitimer leur opinion, sur l'immunité naturelle de l'homme vis-à-vis des formes métacycliques des glossines comme vis-à-vis des formes sanguicoles inoculées expérimentalement, sur l'étude épidémiologique de la maladie provoquée par le *T. rhodesiense*, sur la discordance de distribution géographique des deux germes, enfin sur l'épreuve de l'immunité croisée.

Etudions successivement ces divers arguments :

FIG. 2. — Trypanosome pathogène des dromadaires du pays Somali que l'auteur s'est inoculé sans résultat en 1901. Infection naturelle du dromadaire. Frottis de 1901 recoloré en 1920.

L'immunité naturelle de l'homme vis-à-vis du parasite du nagana a été démontrée d'abord en septembre 1903 par le docteur Ascenço, cité par Todd, qui s'inocule et inocule à 2 indigènes 1 cmc. de sang d'une vache atteinte de nagana. En 1913, Taute s'inocule 2 cmc. de sang d'un chien ayant le nagana ; en 1919, le même auteur s'inocule en même temps que 10 indigènes avec le sang d'une mule ayant une infection naturelle et, quelques mois plus tard, avec Huber, ils s'inoculent et inoculent 119 indigènes avec du sang virulent de 4 chevaux et de 2 mules. Donc, au total, 135 inoculations, faites à 133 individus avec 9 virus différents, n'ont été suivies d'aucune infection clinique ou occulte, tandis que tous les animaux témoins succombaient. Ces expériences sont à rapprocher de celle que nous avons faite sur nous-même dans le pays Somali, au cours de la mission du Bourg de Bozas, en 1901, avec le trypanosome monomorphe de l'aïno (fig. 2 et 3), qui, par sa morpho-

logie et son rôle pathogène, doit être identifié au *T. Evansi* du surra (Brumpt, 1902).

En se basant sur les expériences que nous venons de citer et sur ce fait que de nombreux explorateurs et chasseurs ont été piqués par des centaines de mouches infectieuses, sans prendre de maladie, on pourrait conclure avec certains auteurs (Bruce, Kleine, Taute, etc.), que la seule différence entre le trypanosome humain et le trypanosome du nagana est que ce dernier n'est pas pathogène pour l'homme. Il est vrai que cette opinion peut être combattue par des arguments tirés de l'étude de la pathologie comparée.

La pathologie comparée nous montre qu'en règle générale les cynocéphales (*Papio anubis*, *Theropithecus*, *Cynocephalus babuin*, et *C. sphinx*, *Mormon maimon*) et certains cercopithèques (*Cercocebus fuliginosus*) sont réfractaires aux trypanosomoses humaines

FIG. 3. — Trypanosome des dromadaires du pays Somali. Infection expérimentale du chien. Frottis de 1901 recoloré en 1920.

et animales et que, d'autre part, leur sérum exerce une action préventive et même curative sur des infections expérimentales. Ces animaux semblent donc se comporter comme l'homme vis-à-vis des germes de ces diverses infections (*T. Evansi*, *T. Brucei*).

Or, dans certains cas, par suite de propriétés intrinsèques des virus de passage ou par suite d'une résistance moindre des singes énumérés ci-dessus, ces animaux peuvent présenter des infections, souvent abortives, parfois mortelles. On peut donc supposer que, dans des conditions particulières rarement réalisées dans la nature, l'homme peut contracter le nagana comme certains cynocéphales peuvent s'infecter expérimentalement.

Parfois l'étude épidémiologique et celle des statistiques semble renforcer l'argument que nous venons d'exposer ci-dessus. Dans certaines régions où se rencontre le *T. rhodesiense*, la maladie humaine est sporadique, les cas sont disséminés et on n'observe jamais d'épidémies comme dans le cas de la maladie du sommeil

due au *T. gambiense*. C'est ainsi que dans une région où tous les animaux succombaient au nagana, sur 2.300 personnes examinées et constamment piquées par des glossines infectieuses, 11 seulement étaient infectées par le *T. rhodesiense*.

Ailleurs, 1.500 enfants sont examinés sans résultats ; dans une autre région, sur 3.340 indigènes de 66 villages, 9 sont atteints de trypanosomose. Il est vrai que dans un seul village de 110 individus 4 sont trouvés infectés (Beck et Weck, 1913).

Bien que les statistiques soient assez peu nombreuses, on peut admettre, en se basant sur celles de Duke (1923) établies au Mwanza, une mortalité annuelle de 2 à 20 p. 100 individus. Ce chiffre approximatif de 2 à 20 p. 100 nous indique que sur 100 individus soumis à l'infection, 2 à 20 se montrent réceptifs. Par conséquent, les expériences d'Ascenço, de Taute et d'Huber avec le nagana des animaux en nous montrant que 135 inoculations avec des trypanosomes sanguicoles de 9 séries différentes ont été négatives, tandis que d'après les observations épidémiologiques de Duke, 3 à 27 d'entre eux auraient pu contracter la maladie naturelle à *T. rhodesiense* au Mwanza, semblent bien établir la dualité des germes. Il me semble, en effet, impossible d'admettre avec Duke que la très grande réceptivité de l'homme dans la région de Mwanza est due à un affaiblissement de l'organisme par la famine et par l'ankylostomose. Ces deux fléaux se rencontrent périodiquement, et trop fréquemment, dans l'immense territoire africain où sévit le *Trypanosoma Brucei* (1) où aucun autre fait de ce genre n'a été signalé. L'action de la famine est surtout indirecte, elle oblige les gens à changer leur genre de vie, à émigrer et à entrer en contact avec des réservoirs de virus nouveaux pour eux. Quand l'individu est infecté, il est évident que des maladies intercurrentes ou des privations diverses peuvent augmenter la gravité de l'affection chez le malade, mais sans accroître définitivement la virulence du germe, car ce dernier, repris par les glossines, reprend certainement sa virulence initiale après une évolution cyclique.

La constatation de la discordance de la distribution géographique du *Trypanosoma rhodesiense* et du *Trypanosoma Brucei* (= *T. Pecaui*) est d'une importance considérable. Il est intéressant de noter en particulier qu'aucun cas de maladie du sommeil n'a été observé au Zululand, la terre classique du *T. Brucei*, où le germe

(1) Ce sont les premières statistiques publiées avant 1922 sur ce sujet qui m'avaient fait admettre dans la première édition du Nouveau traité de Médecine (1921) et dans la troisième édition de mon *Précis de parasitologie* (1922), l'identité probable du *T. rhodesiense* et du *T. Brucei*. Les dernières statistiques publiées ont complètement modifié mon opinion.

est transmis surtout par la *Glossina pallidipes* qui s'attaque aussi volontiers à l'homme qu'au bétail.

Après l'exposé de ces faits épidémiologiques dont il est facile de mesurer l'importance, l'épreuve de l'immunité croisée semble d'une valeur bien faible.

En étudiant de près les expériences de différenciation, on constate que l'épreuve d'immunité active croisée faite par Laveran n'est pas démonstrative. Deux chèvres guéries du nagana et inoculées avec un virus à *T. rhodesiense* prennent une maladie occulte, sans signes cliniques et guérissent, ce qui prouve que l'infection naganique avait conféré une forte immunité, de groupe probablement, démontrant la grande parenté des germes. En général, les chèvres neuves succombent du 17^e au 72^e jour avec des symptômes cliniques très nets, ainsi qu'il résulte des expériences faites avec 7 ou 8 virus différents sur 25 chèvres (Yorke, Bruce et collaborateurs).

D'ailleurs, cette épreuve d'immunité active croisée, ainsi que le fait remarquer F. Mesnil, ne prend une réelle valeur que quand le virus à éprouver, dans ce cas particulier le trypanosome humain, ne produit aucune infection, ce qui permet alors d'affirmer l'identité ou la très grande parenté des virus. Quand l'épreuve est négative, c'est-à-dire quand une seconde infection se produit (1) et même quand elle est mortelle, l'expérience n'a aucune signification, puisque l'immunité active est inconstante et irrégulière vis-à-vis des inoculations expérimentales (2).

Evolution. Transmission. — Le vecteur naturel du *T. rhodesiense* est la *Glossina morsitans* (Kingham, W. Yorke, Lloyd, Bruce, etc.), et la *Glossina Swynnertoni* (3) (Duke, 1923). Dans des conditions expérimentales, la *G. palpalis* (Eckard) et la *G. brevipalpis* (= *G. fusca*, *pro parte*) (Bruce) peuvent jouer le même rôle.

S'il était démontré, un jour, que le *T. Brucei* et le *T. Pecaudi* sont identiques à cette espèce, on pourrait ajouter comme vecteurs les *G. pallidipes*, *G. longipalpis* et *G. tachinoïdes* qui transmettent ces derniers germes.

(1) La réinfestation des animaux par des virus de passage est due soit à un fléchissement de l'immunité acquise par un animal, soit plutôt à ce que l'infection produite par un virus faible n'immunise pas contre un virus plus fort. Laveran a montré, en 1916, que des cobayes guéris d'une infection à *T. gambiense*, conservé depuis douze ans sur cobayes, pouvaient être réinfectés avec leur propre virus, dont la virulence avait été récupérée par 13 passages sur rats. Ces faits montrent combien il est difficile d'identifier certains trypanosomes.

(2) Il serait intéressant de savoir si, dans la nature, l'immunité ou plutôt la tolérance, vis-à-vis des piqûres de glossines inoculant des trypanosomes métacycliques en petit nombre, existe chez des hôtes partiellement immunisés par une infection chronique.

(3) Cette glossine est incriminée pour des raisons épidémiologiques, car, à notre connaissance, aucune expérience n'a été faite en partant de « mouches neuves » provenant de pupes de cette espèce.

Les trypanosomes ingérés par des *Glossina morsitans* « neuves », c'est-à-dire élevées en captivité, se multiplient sous une forme nouvelle (*Crithidia*), non infectieuse, dans l'intestin moyen et antérieur de l'insecte. A la température de 24-29°, du 11^e au 34^e jour, ces formes remontent dans la trompe et par le canal salivaire gagnent les glandes salivaires où elles s'accumulent en très grand nombre et donnent des trypanosomes métacycliques infectieux.

Les glossines nourries sur un animal malade sont réfractaires à l'infection dans la proportion de 83 p. 100 environ ; 14 à 15 p. 100 permettent une évolution intestinale incomplète ; 3 à 5 p. 100 seulement deviennent infectieuses et présentent de nombreux parasites dans leurs glandes salivaires.

La durée du cycle évolutif chez les glossines varie suivant les saisons. Elle peut être de 11 à 31 jours à des températures de 24 à 29°,5. A une température de 15 à 21°, une partie de l'évolution intestinale peut s'effectuer, mais l'évolution complète et la formation des trypanosomes métacycliques infectieux ne peut s'accomplir que si la température s'élève et devient favorable. L'état hygrométrique, qui semble avoir une action si nette dans le pouvoir infectieux des glossines par le *Trypanosoma vivax* (= *Cazalboui*) (Roubaud 1913), ne joue aucun rôle dans le cas présent.

Les glossines infectées restent pathogènes durant toute leur vie et ne semblent nullement incommodées par leur intense parasitisme. Les mouches issues de ces glossines sont indemnes de trypanosomes ; l'infection n'est donc pas héréditaire.

Dans les mêmes conditions, la *G. palpalis* devient infectieuse dans 2,5 p. 100 des cas après une moyenne de 32 jours.

Dans la région de Mwanza (Tanganika) où la *Glossina Swynner-toni* est le vecteur de ce trypanosome, Duke a trouvé des trypanosomes indéterminés dans les glandes salivaires de 1,3 mouches p. 1.000 sur un total de 2.206 disséquées.

La transmission de la maladie du sommeil de Rhodésie par la *Glossina morsitans* peut se faire directement, par un procédé mécanique, dans les premières 24 heures qui suivent le repas infectant. Ce fait est d'ailleurs exceptionnel et c'est surtout par le mode cyclique ou indirect, après l'évolution parasitaire décrite ci-dessus, que les glossines sont infectieuses.

D'après Roubaud et Lafont (1914), dans des conditions expérimentales, le moustique (1) *Stegomyia fasciata* peut transmettre parfois

(1) C'est en nous basant sur la disparition de la maladie du sommeil en Amérique, malgré la présence de nombreux moustiques et de nombreuses mouches piqueuses que nous nous sommes cru autorisés à émettre, en 1903, en même temps que L. Sambon, l'hypothèse du rôle pathogène des glossines. Les études épidémiologiques, faites par les Portugais à l'île du Prince, où aucun nouveau cas de trypanosomose humaine n'a été observé après la destruction totale des glossines et celles

mécaniquement l'infection à condition que les moustiques effectuent des repas interrompus sur le porteur de virus et l'animal sain. Un intervalle d'un mètre entre les cages des uns et des autres suffit pour empêcher l'infection, ce qui montre le faible rôle joué par ces êtres dans la nature.

Le *Trypanosoma rhodesiense* n'évolue pas chez l'*Ornithodoros moubata* et ne peut être transmis mécaniquement par cet acarien très commun en Afrique et vecteur de la fièvre à tiques causée par le *Treponema Duttoni* (Wallace, 1913).

Réservoirs de virus. — Dans des conditions expérimentales le *T. rhodesiense* provenant de l'homme est inoculable à tous les animaux domestiques, ainsi qu'aux antilopes dont la sensibilité a été éprouvée. Il est donc permis d'admettre qu'en plus de l'homme tous ces animaux constituent des réservoirs de virus. Les auteurs ne sont pas d'accord sur ce dernier point et cela tient aux idées qu'ils professent en ce qui concerne l'individualité du *T. rhodesiense* ou son identité avec le *T. Brucei* du nagana. S'il était démontré, comme certains auteurs l'admettent encore, que le *T. rhodesiense* de l'homme n'est qu'un *T. Brucei* du bétail égaré chez un des rares individus réceptifs, on pourrait estimer à 10 ou 20 p. 100, suivant les régions, le nombre d'animaux domestiques et sauvages, réservoirs de virus. Ce seraient les animaux tolérants « porteurs sains » qui joueraient le plus grand rôle dans la conservation de l'endémie et dans la création de foyers épidémiques. Mais il s'agit là d'une hypothèse, car, s'il est bien établi que la piqûre des glossines infectées avec le *T. rhodesiense* peut donner l'infection à des animaux domestiques et sauvages, aucun auteur n'a pu démontrer expérimentalement la présence du *T. rhodesiense* dans le sang des animaux, ce qui tient à l'impossibilité de distinguer ce trypanosome du *T. Brucei* autrement qu'en utilisant l'immunité naturelle de l'homme. Il est permis d'admettre que dans les régions où sévit le *T. rhodesiense*, les animaux sauvages doivent héberger les deux germes. Dans cette dernière éventualité, il est possible que les indigènes s'infectent accidentellement en dépeçant rapidement et grossièrement les animaux tués à la chasse, avec des instruments primitifs qui les blessent souvent.

Dans les lignes qui précèdent, nous avons exposé ce que nous savons de l'histoire naturelle du *Trypanosoma rhodesiense* ; notre

faites sur une plus grande échelle par les Anglais en Ouganda, après l'exode des populations infectées des rives du lac Victoria, montrent d'une façon certaine et le rôle spécifique des glossines et le peu d'importance de la transmission directe ou mécanique du *Trypanosoma gambiense* dans les conditions naturelles.

impression est que ce germe, très proche parent du *Trypanosoma Brucei* et du *T. gambiense*, est une espèce naturelle. Je vais envisager maintenant diverses opinions émises par L. Duke dans un certain nombre de très importants travaux où, à côté de faits très bien observés par cet auteur qui depuis plus de dix ans s'est consacré à l'étude des trypanosomes pathogènes, se rencontrent des hypothèses intéressantes que mon expérience de certaines trypanosomoses ne me permet pas d'accepter. Duke fait jouer un rôle primordial à la transmission mécanique des trypanosomes par les glossines; il admet d'autre part la possibilité de variations considérables de ces germes, en quelques années, sous l'influence de leur hôte vertébré ou invertébré, ce qui le conduit à admettre l'identité des trois trypanosomes : *gambiense*, *rhodesiense* et *Brucei*. Comme cette dernière conception soulève au point de vue pratique de graves problèmes de prophylaxie, je crois bon de citer dans les lignes qui suivent un certain nombre d'expériences commencées par moi il y a bien longtemps et se rapportant à ce sujet.

L. Duke a exposé avec beaucoup de talent son point de vue en ce qui concerne les causes de la gravité de la maladie du sommeil observée en Ouganda pendant la grande épidémie de 1901-1908. Se basant sur l'exaltation fréquente de la virulence d'un germe par passages rapides sur des animaux sensibles, sur la grande abondance des *Glossina palpalis* et sur la possibilité pour ces dernières de transmettre mécaniquement l'infection d'animal à animal, cet auteur admet que la virulence du *T. gambiense* de l'Ouganda est due à la transmission mécanique d'homme à homme. Dans des expériences faites pour démontrer cette hypothèse, Duke estime d'ailleurs qu'il n'a pas obtenu de résultats concluants, après onze passages de singe à singe par l'intermédiaire de nombreuses *Glossina palpalis*.

Je crois tout à fait inutile d'utiliser cette hypothèse de la transmission mécanique pour expliquer la gravité de la maladie du sommeil dans certaines régions, d'abord parce qu'il n'y a aucune raison d'admettre que le *Trypanosoma gambiense* ne se transmet pas partout par les deux procédés mécanique et cyclique et parce que, d'autre part, il est bien établi que suivant leur pays d'origine, les trypanosomes d'une espèce déterminée peuvent avoir une virulence initiale, c'est-à-dire à leur première inoculation à un animal sensible des plus variables. Il est bien établi également que le *Trypanosoma Lewisi* peut dans certains cas et spontanément présenter des variations considérables de son pouvoir infectieux et de sa virulence parfois même une discordance entre l'un et l'autre, certaines souches présentant un pouvoir toxique très élevé.

Si la transmission mécanique des trypanosomes par les glossines était habituelle, on devrait assister à des adaptations fréquentes de certaines espèces à des animaux habituellement réfractaires. J'ai déjà signalé que Blacklock et Yorke, en 1913, avec un virus à *Trypanosoma vivax* (= *Cazalboui*) de Gambie, après avoir inoculé sans succès des lapins avec des germes provenant des premiers passages sur chèvres, ont réussi avec un virus au 38^e passage à infecter et à faire succomber cet animal. Or, jusqu'à ce jour, tout se passe dans la nature comme si les hôtes¹ intermédiaires exerçaient leur rôle régulateur sur les virus qui pourraient accidentellement s'exalter. Si le *T. Brucei* pouvait devenir pathogène pour l'homme, après un certain nombre de passages par le mode mécanique chez les animaux domestiques ou sauvages, il y a longtemps que des cas sporadiques auraient dû être constatés dans tous les pays où ce parasite existe ce qui n'est pas le cas. D'ailleurs comme il est probable que les surinfections existent dans la nature, il est difficile de concevoir des lignées pures dérivant exclusivement de passages par le mode mécanique.

Depuis les intéressantes recherches de Roubaud concernant l'influence des conditions climatiques sur le pouvoir infectieux des glossines (1913), on a cherché à expliquer la virulence des germes par l'action que les hôtes intermédiaires (1) pouvaient exercer sur eux dans des conditions physico-chimiques variables. On serait même en droit de se demander si les glossines d'une espèce donnée n'appartiennent pas en Afrique occidentale à des variétés différentes de celles étudiées en Afrique orientale, ce qui permettrait d'expliquer la différence de leurs indices de pouvoir infectieux et aussi l'amoindrissement de leur rôle pathogène. Il est curieux de constater, en effet, combien la maladie du sommeil est rare et en général peu virulente dans certains points de l'Afrique occidentale, où les *Glossina palpalis* abondent et où leur principal hôte est l'homme.

En m'adressant au *Trypanosoma inopinatum* et à son vecteur naturel l'hirudinée, *Helobdella algira*, j'ai essayé d'expliquer certains de ces faits qui comptent parmi les plus obscurs de l'épidémiologie de la maladie du sommeil.

(1) En ce qui concerne le *Trypanosoma Cruzi* qui évolue, comme je l'ai démontré dès 1912, chez un grand nombre d'hôtes vecteurs : réduvidés, punaises, *Ornithodoros*, etc., l'action temporaire des hôtes intermédiaires vicariants semble nulle ; il est vrai que ces derniers n'inoculent pas les trypanosomes métacycliques, ceux-ci, rejetés avec les déjections, pénètrent activement à travers la peau ou les muqueuses des animaux réceptifs.

Dans le cas des glossines on pourrait cependant admettre que l'inoculation de trypanosomes par un hôte vecteur nouveau, hôte dont la sécrétion salivaire aurait la propriété d'empêcher la phagocytose des germes métacycliques, pourrait provoquer des infections naturelles d'hôtes jusque-là réfractaires.

Je me suis servi d'un virus algérien toujours mortel pour les grenouilles vertes (*Rana esculenta*) et généralement pour les grenouilles rousses (*Rana temporaria*) et d'un virus portugais donnant des infections chroniques d'une très longue durée aux grenouilles vertes et n'infectant que très difficilement les grenouilles rousses. Diverses expériences d'immunité croisée m'ont permis au préalable de démontrer qu'il s'agissait de la même espèce de parasite.

Ces trypanosomes étaient transmis, ceux d'Algérie par des *Helobdella algira* récoltées sur des grenouilles vertes infectées spontanément et ceux du Portugal par la même espèce de sangsue récoltée sur des animaux de Lisbonne présentant une infection naturelle (1).

Pour savoir si la virulence variable de ces souches dépendait du vecteur, j'ai institué diverses expériences. En partant d'un très important élevage d'helobdelles neuves, récoltées sur des discoglosses du Jardin d'essai d'Alger, j'ai infecté un lot avec le virus algérien et un autre lot avec le virus portugais, puis, en leur faisant piquer des animaux sensibles, j'ai pu constater que les virus n'avaient été nullement modifiés. Or, ce qu'il y a de particulièrement intéressant dans ces expériences, c'est qu'elles ont été faites dans l'eau, ce qui permet d'éliminer les variations du degré hygrométrique, à une température fixe et dans une eau ayant la même origine et par conséquent la même composition physique et chimique dans les deux séries d'expériences, enfin, aux mêmes dates, ce qui permet d'éliminer l'influence de la lumière et celle d'autres facteurs encore inconnus.

Mes recherches me permettent de conclure qu'il existe des souches de trypanosomes de virulence variable, bien qu'elles se rencontrent chez des animaux de même espèce (c'est en effet chez la *Rana ridibunda* que le *Trypanosoma inopinatum* se rencontre au Portugal comme en Algérie) et qu'elles soient transmises cycliquement par le même hôte vecteur dans des conditions absolument identiques. Quant aux causes qui ont déterminé les variations de la virulence,

(1) Depuis 1906, j'ai eu l'occasion d'étudier 3 souches de *T. inopinatum* du Portugal et 3 souches d'Algérie.

Les trois souches portugaises, provenant du jardin botanique de Lisbonne ou de la banlieue de cette ville, ont présenté les mêmes caractères. Les deux premières provenaient de batraciens aimablement expédiés par MM. A. Bettencourt, C. França et Froilano de Mello. La 3^e souche qui a été utilisée dans le présent travail provient d'un certain nombre d'Helobdelles capturés par moi dans le jardin botanique de Lisbonne, en octobre 1923, au retour du beau voyage que nous avons eu l'occasion de faire aux colonies portugaises d'Afrique et en Afrique australe. J'ai eu également l'occasion d'étudier 3 souches algériennes, la première isolée de batraciens envoyés par le professeur Viguier; la seconde, transmise par des Helobdelles récoltées par moi aux environs d'Alger; la troisième, qui m'a servi dans cette étude, m'a été communiquée par le docteur A. Ponselle.

mes expériences me permettent de dire que nous ne les connaissons pas.

Ce que d'autres expériences sur les mêmes germes m'autorisent à dire, c'est que, dans une région où des porteurs de germes de virulence variable peuvent être introduits, il doit s'établir une souche de trypanosomes d'une virulence égale à celle du germe le plus virulent importé. Aucune expérience n'a été faite pour démontrer ce fait avec des glossines et mes expériences avec le *Trypanosoma Cruzi* et ses vecteurs naturels (*Triatoma*, *Rhodnius*) ou vicaariants n'ont pas été concluantes par suite des grandes difficultés à surmonter. Par contre, en étudiant ce problème en me servant du *T. inopinatum* j'ai pu démontrer que chez la sangsue le virus faible portugais et le virus fort algérien peuvent évoluer indépendamment l'un de l'autre chez des hôtes intermédiaires déjà infectieux pour le germe hétérologue. Le mélange de ces deux souches ne produit d'ailleurs pas un germe de virulence moyenne et c'est toujours le germe algérien, c'est-à-dire le plus fort, qui manifeste son action en faisant succomber les grenouilles vertes piquées par les lots de sangsues à infection mixte, quel que soit le premier virus qui ait évolué chez elles. Ces expériences démontrent en outre que la sangsue déjà infectée ne présente pas un état d'immunité susceptible d'empêcher une nouvelle infection par des germes homologues ou hétérologues.

D'autre part, quand une grenouille présente une infection expérimentale mixte à virus portugais puis à virus algérien, les sangsues neuves placées sur elles et qui permettent l'évolution simultanée des germes des deux virus, transmettent probablement les deux virus, mais la mort se produit comme si le virus algérien était seul.

Enfin j'ai pu établir que des grenouilles vertes, atteintes d'une infection chronique récente provoquée par le virus portugais et piquées par les *Helobdella* transmettant le virus algérien, se surinfectaient (1) et succombaient sous l'action de ce dernier comme si leur première infection ne leur avait conféré qu'une très faible prémunition (2).

Cet ensemble d'expériences, qu'il serait nécessaire de répéter en

(1) Au cours d'expériences faites de 1903 à 1906 sur les trypanosomes des vertébrés à sang froid, j'avais admis la superinfection de divers poissons d'eau douce et marins par les trypanosomes métacycliques inoculés par les hirudinées à des animaux déjà parasités qui montraient parfois, quelques jours après la piqûre des sangsues, des trypanosomes bien plus nombreux. Mais je n'avais pu en fournir la preuve définitive et il était toujours permis de penser à une rechute. Mes recherches récentes sur le *T. inopinatum* me permettent d'affirmer la possibilité d'une surinfection.

(2) Ce terme employé par E. Sergent, Parrot et Donatien est synonyme des termes immunité relative et d'immunité tolérance.

se servant de trypanosomes pathogènes de mammifères, me permet de tirer quelques conclusions.

Au point de vue pratique, il y aurait grand intérêt à éviter les migrations des individus trypanosomés originaires de localités où la maladie du sommeil revêt des formes graves, même quand l'infection y revêt la forme endémique, vers d'autres régions où la maladie présente une gravité relativement atténuée. Comme d'autre part la réceptivité de certains animaux domestiques a été bien établie expérimentalement, il y aurait lieu de prendre des mesures administratives identiques en ce qui les concerne et éviter leur transport à distance. Qui sait en effet si certains animaux domestiques, de garde, de transport ou de boucherie, n'ont pas au même titre que l'homme créé des foyers endémiques de maladie à *Trypanosoma gambiense* ou à *T. rhodesiense*, en s'implantant dans un pays neuf et en contaminant des races non encore atteintes par la maladie et par conséquent non protégées par une certaine résistance naturelle, due à la sélection, comme celle qui s'observe dans les régions où les trypanosomes humaines et animales existent depuis très longtemps.

CONCLUSIONS

1° Le *Trypanosoma rhodesiense* ainsi qu'il résulte des recherches épidémiologiques récentes est à notre avis une bonne espèce.

2° La classification des trypanosomes doit être basée sur l'ensemble de leurs caractères morphologiques et biologiques.

3° L'immunité naturelle de certaines espèces d'hôtes vis-à-vis de l'infection naturelle est un caractère d'une grande valeur et constitue pour nous, en l'absence d'autres, un excellent critérium pour individualiser certaines espèces.

4° Il me semble difficile d'admettre l'existence de transformations biologiques rapides des trypanosomes s'effectuant sous nos yeux, en Afrique, depuis quelques années.

5° La transmission mécanique des trypanosomes parasites de l'homme en Afrique ne permet pas d'expliquer la gravité de certaines épidémies, gravité qui dépend d'une part, comme celle de maladies non transmises par des hôtes intermédiaires, de certains facteurs qui constituaient pour les anciens auteurs le « génie épidémique », facteurs que nous sommes encore incapables de déterminer actuellement et, d'autre part, de l'absence d'immunité des populations neuves soumises à la contagion.

6° Il reste encore beaucoup d'études à faire en ce qui concerne l'épidémiologie de la maladie du sommeil à *Trypanosoma rhodesiense* et à *Trypanosoma gambiense*. Il serait intéressant de répéter

sur ces germes les expériences sur les variations géographiques de virulence et sur les surinfections que nous avons effectuées en nous adressant au *Trypanosoma inopinatum* et à la sangsue *Helobdella algira* qui est son vecteur naturel.

BIBLIOGRAPHIE (1)

- BOUET (G.) et ROUBAUD (E.). — Expériences diverses de transmission des trypanosomes par les glossines. *Bull. Soc. path. exot.*, III, 1910, p. 599.
- BRUMPT (E.). — Note préliminaire sur l'Aïno, maladie frappant les bestiaux des Somalis de l'Ogaden. *Archives de Parasitologie*, V, 1902, p. 158.
- Contribution à l'étude de l'évolution des hémogrégarines et des trypanosomes. *C. R. Soc. biol.*, LV, 23 juillet 1904, p. .
- A propos de la *Glossina Decorsei*. *C. R. Soc. biol.*, LVII, 19 novembre 1904, p. 430.
- Trypanosomes et trypanosomoses. *Revue scientifique*, IV, 9 septembre 1905, p. 321.
- Sur quelques espèces nouvelles de trypanosomes parasites de poissons d'eau douce ; leur mode d'évolution. *C. R. Soc. biol.*, LX, 27 janvier 1906, p. 160.
- Mode de transmission et évolution des trypanosomes des poissons, etc... *C. R. Soc. biol.*, LX, 27 janvier 1906, p. 162.
- Rôle pathogène et mode de transmission du *Trypanosoma inopinatum*. Mode d'inoculation d'autres trypanosomes. *C. R. Soc. biol.*, LXI, 28 juillet 1906, p. 167.
- Le *Trypanosoma Cruzi* évolue chez *Conorhinus megistus*, *Cimex lectularius*, *Cimex Boueti* et *Ornithodoros moubata*. Cycle évolutif de ce parasite. *Bull. Soc. path. exot.*, V, juin 1912.
- Evolution de *Trypanosoma Lewisi*, *T. Blanehardi*, *T. Nabiasi*, etc. *Bull. Soc. path. exot.*, VI, mars 1913, p. 100.
- Immunité partielle dans les infections à *Trypanosoma Cruzi*, transmission de ce trypanosome par *Cimex rotundatus*. Rôle régulateur des hôtes intermédiaires. *Bull. Soc. path. exot.*, VI, mars 1913, p. 173.
- Les trypanosomoses humaines. *Nouveau traité de médecine*, Fasc. V, 1921, p. 275. Paris, Masson.
- *Précis de Parasitologie*. 3^e édition, Paris, Masson, 1922.
- CARPENTER (G.-D.-H.). — Report of Senior medical officer in charge of sleeping sickness for 1920-1921. Uganda protectorate. Analysé dans : *Review of appl. ent.*, B, XII, janvier 1924, p. 12.
- DELANOE (P.). — Sur la réceptivité de la souris blanche au *Trypanosoma Lewisi*. *C. R. Soc. biol.*, LXX, avril 1911, p. 649.
- DUKE (H.-L.). — On the zoological status of the polymorphic mammalian trypanosomes of Africa and their relation to man. *Parasitology*, XIII, 24 novembre 1921, p. 352.
- Further inquiries into the zoological status of the polymorphic mammalian trypanosomes of Africa, and the means by which they are spread in nature. *Parasitology*, XV, 20 septembre 1923, p. 258.

(1) Je ne signale ici que des travaux récents ou peu connus. Pour la bibliographie plus complète de ce sujet consulter : LAVERAN et MESNIL (2^e éd.) et les travaux de L. DUKE (1921 et 1923).

- KLEINE (F.-K.). — Zur Epidemiologie des Schlafkrankheit. *Deutsche med. Woch.*, 20 avril 1923, p. 505.
- LAVERAN (A.) et MESNIL (F.). — Trypanosomes et trypanosomiasés. 2^e édit. Paris, Masson, 1912.
- LAVIER (G.). — *Les parasites des invertébrés hématophages*. Thèse de la Faculté de Médecine, Paris, 1921.
- LLOYD (Ll.) et JOHNSTON (W.-B.). — The trypanosome infections of tsetse-flies in Northern Nigeria and a new method of estimation. *Bull. of entom. res.*, XIV, mars 1924, p. 265.
- NOVY (F.-G.) et MAC NEAL (W.-G.). — On the cultivation of *Trypanosoma Brucei*. *Journ. of infect. dis.*, I, 1904, p. 1.
- PONSELLE (A.). — La culture des Trypanosomes. *Annales de Parasitologie*, I, 1923, p. 181.
- Culture des trypanosomes pathogènes. *C. R. Acad. Sciences*, CLXXVIII, 31 mars 1924, p. 1219.
- ROBERTSON (M.). — Notes on certain aspect of the developpement of *Trypanosoma gambiense* in *Glossina palpalis*. *Proceed. Roy. Soc. London*, B, 1912, p. 241.
- ROUBAUD (E.). — Relations bio-géographiques des glossines et des trypanosomes. *Bull. Soc. path. exot.*, VI, janvier 1913, p. 28.
- Evolution comparée des trypanosomes pathogènes chez les glossines. *Bull. Soc. path. exot.*, VI, juin 1913, p. 435.
- ROUBAUD (E.) et LAFONT (A.). — Expériences de transmission des trypanosomes humains d'Afrique par les moustiques des habitations (*Stegomyia fasciata*). *Bull. Soc. path. exot.*, VII, 1914, p. 49.
- ROUDSKY (D.). — Quelques remarques à propos de l'immunité naturelle et de la spécificité parasitaire. *C. R. Soc. biol.*, LXXIV, 4 janvier 1913, p. 3.
- Sur la réceptivité de la souris blanche au *Trypanosoma Lewisi*. *C. R. Soc. de biol.*, LXVIII, mars 1910, p. 458.
- SERGEANT (Edm.), PARROT (L.) et DONATIEN (A.). — Une question de terminologie : Immuniser et Prémunir. *Bull. Soc. path. exot.*, XVII, 9 janvier 1924, p. 37.
- SWYNNERTON (C.-F.-M.). — The entomological aspects of an Outbreak of Sleeping sickness near Mwanza, Tanganika territory. *Bull. ent. res.*, XIII, janvier 1924, p. 317.
- TALIAFERRO (W.-H.). — Variation and inheritance in size in *Trypanosoma Lewisi*. *Proc. Nat. Acad. of Sciences*, VII, N° 6, juin 1921, p. 163-168.
- TÄUTE (M.) et HUBER (F.). — Die Unterscheidung des *Trypanosoma rhodesiense* vom *Trypanosoma Brucei*. *Arch. f. Schiffs-u. Trop. Hyg.*, V, 23 juin 1919, p. 211, 2 pls.
- YORKE (W.). — Research into the trypanosomiasis problem : a critical consideration of suggested measures. *Transact. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, XIV, octobre et novembre 1920, p. 31.
-