DONNÉES EXPÉRIMENTALES
SUR LES AGENTS THÉRAPEUTIQUES DE LA DISTOMATOSE
A *FASCIOLA HEPATICA*

Par H. LIEVRE

Par suite de sa biologie, la grande douve du foie, *Fasciola hepatica*, est très difficilement atteinte par les divers agents thérapeutiques utilisés contre elle. Logée profondément dans les canaux biliaires, dont elle provoque l'hypertrophie et la sclérose, se nourrissant de sang, comme on l'admet depuis l'expérience démonstrative de Railliet, cette douve se trouvera ainsi à l'abri de la plupart des anthelminthiques absorbés *per os*. En effet, si ces derniers agissent bien vis-à-vis des parasites intestinaux, qu'ils atteignent directement et durant un temps plus ou moins long, ils se révéleront presque inefficaces dans le cas d'un parasite du foie, car, avant d'arriver à lui, l'anthelminthique subira un gros affaiblissement. Au niveau de la muqueuse de l'intestin, l'absorption ne sera jamais complète, d'autant plus que l'on s'efforce bien souvent de la rendre à peu près nulle, comme dans le cas du thymol ou de la fougère mâle par exemple. Mais ensuite, cette infime quantité, qui aura traversé le filtre intestinal, sera diluée dans la masse sanguine ; ce sang arrivera au foie, mais il faudra qu'au moment de son passage la douve soit justement en train d'absorber, ce qui n'est pas obligatoire. La circulation continuant, le sang arrivera au rein, où une grande partie du produit sera éliminée, si bien qu'au cycle suivant la dilution de l'anthelminthique sera encore plus faible et la douve en sera très peu incommodée. Si l'élimination rénale est très rapide dans un grand nombre de cas, elle n'est pas la seule et l'élimination par voie biliaire est aussi à considérer. Busquet a étudié ainsi le cycle entéro-hépatique de la filicine, principe actif de la fougère mâle. La douve se trouvant au milieu de ce cycle, il est évident que les conditions seront plus favorables et le produit fera sentir son action toxique plus nettement, car le parasite sera constamment et longtemps baigné par lui ; c'est ce qui explique les bons résultats que l'on a pu obtenir avec l'extrait éthéré de fougère mâle chez l'animal. Mais là encore on se heurte à une difficulté : pour que la

douve soit tuée par la filicine, il faut que ce toxique soit absorbé en quantité suffisante au niveau de l'intestin ; or cette quantité, du moins chez l'homme, n'est jamais considérable sous peine de provoquer une intoxication grave. La conséquence en est rapidement déduite : cette filicine, déjà peu abondante au début, diminuera encore au fur et à mesure que s'effectueront les cycles entéro-hépatiques successifs et la proportion deviendra bientôt trop faible pour être efficace. La douve, plus ou moins incommodée au début, reprendra le dessus et continuera à vivre. Dès lors on voit combien ce parasite est difficilement attaquable dans son repaire hépatique.

Mais une question primordiale, qui se pose avant même celle de l'absorption du produit utilisé, c'est de savoir si l'anthelminthique est bien approprié à la douve. Dans la thérapeutique antidistomienne on a essayé de tout, sans ligne de conduite précise. Un agent était-il actif vis-à-vis d'un ver quelconque, on'en concluait immédiatement à la même efficacité vis-à-vis de la douve ; et c'est ainsi que le traitement de la distomatose hépatique s'est encombré d'un fatras d'observations, où les échecs égalent presque le nombre des essais. Une étude systématique était à entreprendre, basée sur des expériences sérieuses.

Costa, Rebello et Rico, sur un terrain différent, ont mis à profit cette étude expérimentale ; Schroeder, Sollmann, Bachem et d'autres auteurs ont rapporté des constatations intéressantes sur l'action de diverses substances utilisées *in vitro* ; Straub et Yagi ont injecté directement les substances aux vers ; enfin des expérimentateurs tels que Fühner, Straub, Schulemann, Trendelenburg ont complété l'étude de l'action des toxiques par l'enregistrement graphique des réactions des vers. De tout ce faisceau d'études expérimentales sort un certain nombre de faits précis dont l'application pratique ultérieure tirera le plus grand profit.

Pourquoi, en effet, utiliser dans la thérapeutique d'une helminthiase un agent toxique dont l'inefficacité aura été démontrée par l'expérience. L'étude préalable éviterait bien des tâtonnements, bien des échecs et surtout bien des pertes de temps lourdes de conséquences pour un malade.

Mais l'expérience, surtout l'expérience *in vitro*, se heurte à quelques difficultés et objections. Il faut tout d'abord réaliser un milieu où le parasite trouvera des conditions de vie telles que ses réactions seront identiques à celles qu'il présente dans l'organisme. C'est là un gros écueil, car les milieux utilisés n'offriront jamais la diversité, changeante à chaque instant, de l'habitat normal du parasite. D'autre part, quelle différence considérable entre l'action brutale du toxique ajouté *in vitro* et l'action du même toxique *in vivo*.

Trop d'inconnues s'offrent encore à notre esprit pour qu'on puisse conclure à une identité d'action. Le produit absorbé peut fort bien subir des transformations impossibles à déceler chimiquement et agir ainsi sur le parasite d'une façon qui nous échappe. C'est ainsi que Mühlens et Kirschbaum, en 1924, ont démontré la virulence persistante d'un sang paludéen mis en contact *in vitro* pendant 24 heures avec un sel de quinine à la dilution de 1 pour 5.000, c'est-à-dire à la concentration obtenue en pratique courante quand on injecte un gramme de quinine par voie musculaire ou veineuse.

Quoi qu'il en soit et sans tirer de conclusions catégoriques, il est permis d'établir expérimentalement *in vitro* une échelle de toxicité des divers anthelminthiques. En se mettant toujours dans les mêmes conditions d'expériences, si le parasite réagit plus ou moins fortement ou plus ou moins vite vis-à-vis des agents chimiques, on pourra admettre que, parmi ces derniers, certains sont plus efficaces que d'autres.

C'est ce que nous avons tenté de faire avec la *Fasciola hepatica*. Les douves, prélevées à l'abattoir même, dans des foies d'animaux fraîchement tués, étaient mises immédiatement dans une solution de Ringer glycosé ou encore dans de la bile ; placées ensuite dans une étuve de Foot dont Brumpt a donné une description dans ces mêmes *Annales*, les douves vivaient et restaient très actives pendant toute une journée. Leurs réactions étaient suivies à l'œil nu ou à la loupe binoculaire. Tandis qu'un certain nombre étaient conservées comme témoins, les autres étaient mises au contact de divers anthelminthiques à des dilutions variables. Les douves réagissent plus ou moins vite ; leurs mouvements diminuent peu à peu d'amplitude et disparaissent ; les douves sont paralysées et semblent mortes ; leur corps est rétracté, parfois allongé et replié en gouttière. Mais la mort véritable ne survient qu'au bout d'un certain temps d'immobilité, car, ainsi que nous l'avons observé maintes fois, si l'on prélève la douve paralysée et qu'on la remette dans du Ringer normal, on constate qu'elle reprend peu à peu sa vitalité primitive ; au bout de quelques minutes, le produit toxique s'étant suffisamment éliminé, la douve est redevenue mobile. C'est ce qui doit se produire très souvent dans le foie où la douve, atteinte lors du passage du corps toxique, revient à son état normal une fois que l'élimination rénale ou biliaire a fait disparaître le produit absorbé.

Les agents thérapeutiques, utilisés dans la distomatose hépatique, peuvent se classer en deux groupes, suivant que leur administration se fait par voie buccale ou par voie parentérale. Par la bouche, il sera nécessaire d'agir à fortes doses pour que, malgré les déperditions successives, une quantité suffisante arrive au contact de la

douve ; par injection, il faudra que l'élimination rénale du produit ne soit pas trop rapide et qu'elle se fasse surtout par voie biliaire.

Nous avons expérimenté l'action d'un certain nombre d'agents toxiques dont les uns sont couramment utilisés dans la thérapeutique actuelle antidistomienne, alors que les autres n'ont encore reçu aucune application pratique ; certains de ces corps nouveaux montrent une toxicité intéressante et sont souvent supérieurs à ceux déjà connus.

Afin de faciliter la comparaison des différents produits expérimentés, nous les avons classés dans un tableau, par ordre de toxicité décroissante ; à chaque dilution correspond un temps de résistance variable pour les douves ; la mort du parasite arrive parfois très rapidement, au bout de quelques secondes, parfois plus lentement, après plusieurs minutes ou plusieurs heures.

1. Anthelminthiques

Parmi tous ces produits toxiques, un certain nombre se classent dans le groupe des anthelminthiques proprement dits. Nous avons étudié les propriétés de la fougère mâle, du thymol, de la pelletierine et des pyréthrinés.

EXTRAIT ÉTHÉRÉ DE FOUGÈRE MÂLE. — L'extrait éthéré de fougère mâle ne s'est pas montré, à l'expérience, un toxique aussi puissant qu'on serait tenté de le croire. D'ailleurs, ce résultat est en concordance avec les nombreux échecs thérapeutiques que l'on a constatés chez l'homme ; car, ainsi que nous l'avons écrit dans une publication antérieure, la fougère mâle s'est montrée efficace chez l'animal, mais très décevante dans les cas de distomatose humaine.

In vitro, la douve se comporte différemment quand l'extrait éthéré est ajouté au Ringer glycosé ou à la bile. Dans ce dernier milieu, la douve résiste plus longtemps, mais si, pour une même concentration, les chiffres obtenus sont assez discordants, dans l'ensemble, les deux courbes de toxicité restent analogues. Pour des concentrations supérieures à 1 p. 100, les douves perdent très rapidement leur mobilité ; elles subissent des rétractions, se replient sur elles-mêmes et restent inertes. Mais, pour des concentrations inférieures, les douves présentent une vitalité persistante et paraissent peu incommodées, ce qui explique la faible action de la fougère mâle utilisée *in vivo* en petites quantités.

Pour 100	10	5	2	1	0,5	0,25	0,1	0,05	0,01
Pyréthrine.....									
Thymol.....	25 s.	40 s.	1 m. 20 s.	1 m. 30 s.	1 m. 40 s.	2 m.	4 m. 30 s.	3 m.	1 h. 15
Phénol.....	2 s.	50 s.	1 m. 30 s.	3 m.	11 m.	2 h.	+ 5 h. 30	8 m.	+ 2 h.
Fougère mâle (Ringer).....	2 m.	3 m.	5 m.	11 m.	16 m.	25 m.	30 m.	50 m.	1 h. 45
Pelletiérine.....	25 s.	2 m.	13 m.	15 m.	20 m.	25 m.	60 m.	+ 3 h.	
Rose de Magdala.....			10 m.	13 m.	25 m.	60 m.	1 h. 15	+ 4 h. 30	
Violet de gentiane.....			23 m.	40 m.	1 h. 15	2 h.	+ 3 h. 30		
Quinine.....	3 m.	16 m.	45 m.	50 m.	1 h. 20	+ 2 h.			
Fougère mâle (Bile).....	5 m.	9 m.	15 m.	1 h. 30	3 h. 30	+ 8 h.			
Thymol sulfone phtaléine.....			10 m.	55 m.	1 h. 45	+ 4 h.			
Vanadate de sodium.....			10 m.	12 m.	+ 3 h. 30				
Ethyl sulfonal.....			13 m.	15 m.	+ 3 h. 30				
Emétique.....	10 m.	23 m.	1 h. 30	+ 2 h. 30					
Bleu de méthylène.....			2 h. 30	2 h. 45	2 h. 50	3 h.	+ 4 h.		
Chlorure de sodium.....	40 s.	55 s.	1 m. 30 s.	+ 5 h.					
Emétine.....		45 m.	2 h.	4 h. 30	+ 5 h.				
Stovarsol.....	4 m. 30 s.	3 h.	+ 5 h.						

h. : heure ; m. : minute ; s. : seconde. Le signe + indique que les douves sont encore vivantes au moment marqué.

THYMOL. — Le thymol s'est révélé expérimentalement comme un excellent fasciolicide. Très actif *in vitro*, il l'est très peu *in vivo* par suite de son absorption minime et de son élimination rénale. Les douves, même avec une concentration en thymol très faible, sont presque immédiatement paralysées et se contractent ; il faut employer des milieux à teneur en thymol très réduite, allant jusqu'à 0,01 p. 100, pour voir les douves résister victorieusement.

PELLETIÉRINE. — La pelletière a été utilisée notamment par Watson qui a introduit directement cet anthelminthique dans les voies biliaires après laparotomie, sans obtenir d'ailleurs aucun résultat intéressant. Nous avons essayé la pelletière de Polonovski ; quoique moins toxique que le thymol, ce corps se montre assez actif, mais à des concentrations supérieures à celles que l'on pourra jamais obtenir *in vivo*.

PYRÉTHRINES. — Les pyréthrines, utilisées bien souvent contre les vers intestinaux, possèdent un grand pouvoir toxique. Nous avons essayé l'action de ce corps sur la grande douve, bien que son mode d'administration *per os* anihile presque complètement son efficacité vis-à-vis des parasites intrahépatiques. Ce produit (Chrysémine Carteret) se montre plus actif que la fougère mâle, plus actif même que le thymol, puisqu'il suffit d'une dilution de 0,05 p. 100 pour tuer les douves en 3 minutes ; mais en diminuant la concentration, la courbe de toxicité des pyréthrines finit par rencontrer celle de la fougère mâle : une concentration de 0,01 p. 100 tue les douves en 1 heure 20, alors que la même concentration de fougère mâle demande 1 heure 40 ; avec une dilution de 0,005 p. 100, les deux produits agissent en plus de 3 heures.

II. Composés chimiques divers

Mais ce ne sont pas là les seuls agents anthelminthiques qui ont été utilisés contre les douves du foie, nombre d'autres produits minéraux ou organiques ont été employés tour à tour avec des résultats variables.

PHÉNOL. — Nous ne ferons que citer pour mémoire le phénol préconisé par Perroncito. Doué d'une activité indiscutable, même à très faible dose, il est malheureusement d'une administration difficile. Il se classe immédiatement après le thymol dans l'échelle de toxicité, c'est dire que son action est grande. Comme on ne pourrait sans danger faire pénétrer, dans l'appareil circulatoire, la dose

suffisante, le phénol n'est appelé à aucun avenir thérapeutique contre la distomatose. Son élimination d'ailleurs ne s'effectue pas par le foie.

ÉMÉTIQUE. — L'émétique a donné, entre les mains des auteurs, des résultats très différents. Utilisé par Christopherson dans la bilharziose, son application a été étendue à la distomatose hépatique. Brug l'a utilisé dans la clonorchiasse avec de bons résultats, mais par contre, Toullec et Riou, dans la même affection, n'ont enregistré que des échecs.

In vitro, l'émétique se montre très peu actif. Pour obtenir une mort rapide des douves, il faut employer des concentrations très fortes. Une solution à 20 p. 100 tue bien les douves en 4 minutes ; mais à 1 p. 100, il faut près de 3 heures. Dans le tableau de toxicité que nous avons dressé, l'émétique se classe avec les corps très peu actifs, avant le bleu de méthylène ou le chlorure de sodium.

STOVAR SOL. — Le stovarsol, que l'on a voulu indiquer comme fasciolicide, se montre totalement dépourvu d'action *in vitro*. C'est le dernier corps inscrit dans notre tableau ; il est donc à rayer de la thérapeutique antidistomienne directe, on devra le conserver comme médication adjuvante pour remonter l'état général déficient du malade.

VANADATE DE SODIUM. — Nous avons essayé également l'action expérimentale *in vitro* du vanadate de sodium, dont l'élimination se fait en partie par la voie biliaire. Cet agent est doué d'une toxicité assez grande vis-à-vis des douves qu'il tue en 10 minutes à la concentration de 2 p. 100 et en 12 à 15 minutes à 1 p. 100 ; son action est donc semblable à celle de la fougère mâle ou de la pelletière. Mais en diminuant la concentration, la toxicité s'affaiblit considérablement et il faut plus de 4 heures pour tuer les parasites mis dans une solution à 0,5 p. 100.

ETHYL-SULFONAL. — L'éthyl-sulfonal s'élimine aussi par la voie biliaire, mais il est doué d'une toxicité relativement minime étant donné son faible degré de solubilité. Une solution saturée demande 10 minutes pour tuer les douves ; quand on augmente la dilution, le pouvoir toxique baisse très rapidement et la solution saturée diluée de 4 fois son volume se montre presque inactive pour le parasite. Nous avons pensé à utiliser ce corps dans la distomatose hépatique à cause de son élimination biliaire ; ce corps aurait agi contre les douves, non pas en les tuant directement, mais en les paralysant, en les anesthésiant en quelque sorte. Un flux biliaire artificiellement provoqué aurait chassé ensuite les parasites hors

des canaux biliaires. Mais *in vitro*, l'action a été trop faible pour que l'on puisse, à notre avis, en tirer un parti pratique quelconque.

CHLORURE DE SODIUM. — Avant de passer à un autre groupe de corps, nous citons l'action du chlorure de sodium sur les douves. En solutions hypertoniques, les douves meurent très rapidement ; dans une solution titrant 2 p. 100, c'est-à-dire de concentration légèrement supérieure à celle du sérum physiologique, la résistance du parasite ne dépasse pas 1 minute 30. Nous avons mis le chlorure de sodium dans notre tableau pour établir, d'une façon nette, le faible degré de toxicité de certains corps tels que l'émétine et le stovarsol, qui, *in vitro*, se sont montrés encore moins actifs que le sel ordinaire : celui-ci sert ainsi de point de comparaison.

III. Alcaloïdes

ÉMÉTINE. — L'émétine s'est révélée un bon agent de lutte contre la douve du foie et la thérapeutique enregistre à son actif un certain nombre de guérisons. Mais s'agit-il de guérison définitive ou simplement d'amélioration temporaire dans l'état général du sujet, les observations ne sont pas toutes concluantes à cet égard. Assez souvent, en effet, on constate que les œufs de douve persistent dans les selles des malades, ce qui prouve que le parasite n'a pas été atteint. Cette conclusion concorde avec celle de nos expériences *in vitro*. L'émétine se montre presque inefficace puisque nous avons pu mettre les douves dans une solution de chlorhydrate à 4 p. 100, telle qu'on la vend dans le commerce, sans que les parasites en soient très incommodés : la mort n'arrivait qu'après 45 minutes. En diminuant la dilution, les douves restent presque aussi actives dans l'émétine que dans le Ringer pur.

Il se peut que l'émétine subisse des transformations dans l'organisme, ce qui expliquerait la différence des actions *in vivo* et *in vitro* ; on aurait, dans ce cas, un processus semblable à celui que l'on a observé pour la quinine vis-à-vis de l'hématozoaire du paludisme.

QUININE. — Nous avons aussi essayé l'action de la quinine sur la douve. Caujolle a montré que cet alcaloïde est éliminé en partie par la bile, quoique la majeure partie soit rejetée dans l'urine. Son pouvoir fasciolicide n'est pas négligeable, car il se classe dans notre tableau après le violet de gentiane et avant l'émétine ; mais il est certain que, dans l'organisme, il ne faudrait pas attendre d'aussi bons résultats ; l'élimination urinaire est trop rapide pour qu'on puisse avoir une concentration suffisante de quinine au niveau du foie.

IV. Matières colorantes

On a préconisé, contre la distomatose hépatique, diverses substances colorantes d'activité très différente ; le bleu de méthylène et le violet de gentiane ont, tour à tour, été utilisés.

BLEU DE MÉTHYLÈNE. — Le bleu de méthylène est sans action. Les observations cliniques avaient déjà rapporté ce résultat négatif ; nos expériences l'ont confirmé. Même avec des concentrations relativement fortes en bleu de méthylène, les douves vivent presque aussi bien que dans le Ringer glycosé normal.

VIOLET DE GENTIANE. — Ce colorant est beaucoup plus actif que le précédent. Faust l'a employé avec de bons résultats, ainsi qu'Olivier et Kandou. *In vitro*, cette matière colorante tient un rang très honorable dans l'échelle de toxicité, elle vient après les anthelminthiques proprement dits, mais il ne faut pas oublier que, par suite de l'habitat intrahépatique de la douve, l'action *in vivo* est totalement différente : dans ce cas, le violet de gentiane se classerait en tête de liste. C'est un corps dont l'élimination biliaire est importante ; Caujolle, après injection intraveineuse à un chien, a observé le passage dans la bile en moins de 14 minutes et l'urine recueillie pendant deux heures ne contenait pas trace de violet de gentiane. Quand le foie est altéré, et dans la distomatose hépatique il présente toujours des lésions plus ou moins importantes, on constate un passage de violet dans les urines ; c'est d'ailleurs ce qu'avaient constaté Olivier et Kandou chez leur malade.

BLEU DE THYMOL. — Outre ces deux matières colorantes, nous avons expérimenté *in vitro* le bleu de thymol et le rose de Magdala.

Le bleu de thymol s'élimine aussi bien par la bile que par l'urine. Son action contre la douve est peu importante, contrairement à ce que nous avons prévu ; le thymol qui se trouve inclu dans la molécule est dépourvu de la remarquable toxicité que nous avons constatée pour le thymol libre.

ROSE DE MAGDALA. — Injecté par voie veineuse, le rose de Magdala, suivant Caujolle, « apparaît exclusivement et rapidement dans la bile. Après lésion du foie, il semble qu'il puisse passer dans l'urine ». Ce corps mérite donc de retenir tout particulièrement l'attention, car il est doué d'une action fasciolicide plus considérable que celle du violet de gentiane. Une solution de rose de Magdala à 1 p. 100 tue les douves en 13 minutes, alors qu'il faut 40 minutes pour le violet de gentiane à la même concentration. Dans toutes nos expériences, le rose de Magdala s'est montré nettement supérieur

au violet. Son élimination élective par le foie en ferait un excellent agent thérapeutique.

CONCLUSIONS

De toute cette étude expérimentale, il résulte que les divers agents employés au cours de la distomatose hépatique à *Fasciola hepatica* sont d'activité très inégale. *In vitro*, certains se sont montrés très toxiques, qui le sont beaucoup moins *in vivo*, par suite des doses minimes arrivant au contact de la douve ; ces corps sont à ranger dans l'arsenal thérapeutique de deuxième zone. Certains n'ont montré aucune action antidistomienne, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* : ils sont à abandonner définitivement. D'autres agents enfin ont montré un grand pouvoir toxique *in vitro* ; quand ils peuvent être injectés par voie veineuse, comme c'est le cas pour les matières colorantes, par exemple, ils méritent de retenir spécialement l'attention, surtout si l'élimination du produit se fait électivement par la voie biliaire. Le rose de Magdala réunira peut-être toutes les conditions désirables pour être un excellent fasciolicide.

BIBLIOGRAPHIE

- BACHEM. — *Zeitschr. f. experiment. Medizin*, XLIX, 1925, p. 656.
 BRUG (S.-L.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1921, p. 161-162.
 BRUMPT (E.). — *Ann. Paras. hum. et comp.*, III, 1925, p. 252-254.
 BUSQUET (H.). — *C. R. Soc. biol.*, LXXXVIII, 1923, p. 71-73.
 CAUJOLLE (F.). — *Thèse de Médecine*, Alger, 1929.
 CHRISTOPHERSON (J.-B.). — *British med. Journ.*, 1920.
 FAUST (E.-C.), KE-FANG (Y.), KHAW (O.-K.) et YUNG-AN (C.). — *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.*, XXIII, 1926, p. 607-608.
 LIEVRE (H.). — *Thèse de Médecine*, Alger, 1932.
 — *C. R. Soc. biol.*, CXV, 1934, p. 635-636.
 MÜHLENS (P.) et KIRSCHBAUM (W.). — *Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg.*, XXVII, 1924, p. 131-144.
 OLIVIER (P.-H.) et KANDOU (R.). — *Geneesk. Tijdschr. v. nederl. Indië*, LXVII, 1927, p. 59-63.
 PERRONCITO (E.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1913, p. 584-589.
 RAILLIET (A.). — *Bull. Soc. zool. France*, 1890, p. 88-92.
 REBELLO (S.), COSTA (S.-F. Gomes da) et RICO (J.-Toscano). — *C. R. Soc. biol.*, CXIII, p. 509-510.
 SCHROEDER. — *Arch. f. Pathol. und Pharmak.*, XIX, 1902, p. 290.
 SCHULEMANN. — *Deutsch. Medizin. Wochenschr.*, 1920, p. 1050.
 SOLLMANN. — *Jl. of Pharmacol. and experiment. Therapeut.*, XII, 1919, p. 129.
 STRAUB. — *Arch. f. exper. Path. und Pharmakol.*, XLVIII, 1902, p. 1.
 TOULLEC (F.) et RIOU (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1932, p. 147-149.
 TRENDLENBURG. — *Arch. f. Pathol. und Pharmakol.*, LXXIX, 1915, p. 190.
 YAGI. — *Zeitschr. f. experiment. Medizin*, III, 1914, p. 64.

Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de médecine d'Alger.