ANNALES DE PARASITOLOGIE

HUMAINE ET COMPARÉE

TOME XXI

1946

N^{os} 1-2

MÉMOIRES ORIGINAUX

ANNALES
DE
PARASITOLOGIE

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'*HEPATOZOOM MURIS*.

UTILISATION DU XÉNODIAGNOSTIC POUR L'IDENTIFICATION DES ESPÈCES D'HÉMOGRÉGARINES (1)

Par Emile BRUMPT

L'hémogrégarine des rats, signalée dans un grand nombre de pays, semble aussi cosmopolite que les rongeurs qui l'hébergent et que l'acarien chez lequel elle évolue.

Ce parasite, découvert au Soudan par Balfour en 1905 chez un surmulot (*Mus norvegicus*), a été retrouvé aux Indes chez *Mus rattus* par Adie (1906), qui lui a donné le nom de *Leucocytozoon rattii*, puis par Miller (1908), aux Etats-Unis, dans un élevage de rats blancs malades. Ce dernier auteur, auquel nous devons une étude remarquable de ce parasite et en particulier la démonstration expérimentale de son rôle pathogène, en fit l'*Hepatozoon perniciosum*. Enfin, ce même protozoaire trouvé au Japon par Kusima, Kasai et Kobayashi, en 1919, chez *Mus rattus*, *Mus alexandrinus* et *Mus norvegicus*, fut nommé par eux *Leucocytozoon innoxia* pour indiquer l'absence de rôle pathogène du parasite étudié expérimentalement par eux chez les rats blancs.

(1) Nous adressons nos sincères remerciements au Docteur C. Desportes et à Mlle Y. Campana qui nous ont aidé à suivre la marche des expériences relatées dans ce travail.

De ces divers noms, nous ne retiendrons que celui d'*Hepatozoon muris* (Balfour, 1905), les autres noms devant tomber en synonymie.

Ce parasite fut signalé pour la première fois en France, à Toulon, par Pirot et Baldassari, en 1935, chez le surmulot (*Mus norvegicus*). Nous l'avons trouvé à différentes reprises à Paris chez ce même rongeur.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Grâce à l'obligeance du D^r Pirot, médecin principal de la marine, chef du laboratoire de bactériologie de l'hôpital Sainte-Anne de Toulon, qui a bien voulu nous adresser un lot de *Laelaps echidninus* récoltés sur un rat blanc très parasité par *Hepatozoon muris*, nous avons pu entreprendre deux élevages de cet intéressant acarien, dont le rôle d'hôte intermédiaire a été établi par Miller en 1908.

Le premier élevage, infectieux, était conservé dans une cuve profonde de zinc en présence d'un ou deux rats blancs possédant des *Hepatozoon muris* dans le sang.

Le second élevage, neuf, a été établi en partant de larves et de nymphes de l'élevage précédent mises dans une autre cuve de zinc avec un rat blanc indemne de parasites. On sait, en effet, que, d'une part, les *Hepatozoon* ne sont pas transmis héréditairement par les acariens à leurs œufs et que, d'autre part, les adultes étant seuls hématophages, il suffit de récolter, sur un papier noir, les larves et les nymphes de *Laelaps* qui pullulent dans la litière des rats infectés, pour pouvoir obtenir un élevage neuf. Ce dernier peut être utilisé pour le xéno-diagnostic d'espèces décrites chez d'autres rongeurs et aussi pour étudier jour par jour l'évolution des parasites du rat chez les acariens.

1. Etude de l'infection des rats

Nous n'avons pas repris les expériences des auteurs qui ont établi que la piqûre des *Laelaps* ne déterminait pas l'infection. Nous nous sommes contenté d'infecter nos animaux en leur faisant ingérer des acariens adultes, prélevés dans la litière de l'élevage parasité, dans lequel, suivant nos statistiques, de 30 à 100 pour 100 des animaux disséqués renfermaient de nombreux sporocystes et des sporozoïtes.

Infection par la voie buccale. — Les animaux de tout âge peuvent être utilisés dans ce but, ainsi que le démontrent les expériences résumées dans les protocoles de la page 19. Les surmulots sont aussi réceptifs que les rats blancs domestiques.

La pénurie de rats, générale à Paris en raison de circonstances diverses, nous a empêché d'expérimenter sur un grand nombre d'animaux. Il résulte néanmoins de nos recherches que les *Hepatozoon* des rats de Toulon sont pathogènes pour les rats blancs qui succombent lorsque leurs infections sont intenses d'emblée. Ces faits confirment les premières expériences de Miller en 1908 et les observations plus récentes (1939) de Le Chuiton, Bideau, Soubigou et Fauconnier.

2. Etude de l'évolution chez le rat

Miller (1908), Kusuma, Kasai et Kobayashi (1919) ont établi que les sporozoïtes provenant des *Laelaps*, ainsi que les mérozoïtes des kystes du foie, se développent dans les cellules hépatiques. Or, tout en pensant comme Wenyon (1926) que ces germes devaient se développer en réalité dans les cellules endothéliales du foie ou les cellules de Kupfer, nous avons pu vérifier, au cours de nos recherches, que c'est bien dans la cellule hépatique (fig. 1) que se fait l'évolution de l'*Hepatozoon muris*. Cependant, la présence accidentelle de quelques kystes dans les poumons et dans la rate indique que la cellule hépatique n'est pas absolument indispensable à leur formation.

D'après Miller, dans les infections expérimentales intenses, il est possible d'observer déjà du 8^e au 14^e jour des gamètes dans les leucocytes du sang périphérique et comme, d'autre part, d'après les recherches des auteurs japonais mentionnés ci-dessus, un cycle schizogonique se produit en quatre jours, il semble que, dès le second cycle, certains kystes du foie donnent naissance à des gamètes. Ces observations doivent être exceptionnelles car, dans nos expériences, deux jeunes rats (40 et 45/XXXI), ayant ingéré chacun 100 *Laelaps*, sont morts le quatorzième jour, au moment où les gamètes libérés envahissaient les premiers leucocytes ; aucun parasite n'a été vu dans le sang circulant avant le quatorzième jour. C'est pourquoi nous admettons, comme Kusuma et ses collaborateurs, qu'il se produit trois cycles schizogoniques avant l'apparition des gamètes. Ces derniers sont engendrés par les kystes du troisième cycle (fig. 2). Dans les infections intenses, on observe parfois deux et même trois schizontes dans une seule cellule hépatique.

Au moment de leur libération, les jeunes gamètes possèdent les mêmes dimensions que les parasites intra-leucocytaires qui s'en distinguent par la mince capsule qui les entoure. Tous les gamétocytes intra-leucocytaires sont morphologiquement identiques et il est impossible de différencier ceux qui donneront ultérieurement des gamètes femelles et des gamètes mâles.

Dans les frottis et sur des coupes de foie de rats ayant succombé

FIG. 1. — Rangée supérieure : cellules hépatiques hébergeant des kystes de la troisième génération (gamontes) qui donneront les gamètes. Foie de Rat (214/XXXI) sacrifié douze jours après l'infestation ; à droite, une cellule renfermant trois jeunes parasites ; rangée inférieure : cellules renfermant des gamontes mûrs (Rat 45, mort le 14 juin).

le 14^e jour, donc à la fin du troisième cycle schizogonique, nous avons trouvé un certain nombre de schizontes à un ou deux noyaux dans les cellules hépatiques et, comme les auteurs japonais, nous nous demandons s'il s'agit d'une évolution ralentie des parasites de la troisième génération ou s'il s'agit au contraire d'une évolution accélérée d'une quatrième schizogonie. Ces mêmes parasites jeunes, observés par nous le vingtième jour et même le trente-troisième jour (exp. 76/XXXI), peuvent faire également penser à un cinquième cycle schizogonique.

Cette évolution schizogonique doit d'ailleurs cesser assez rapidement, car deux rats de 150 gr. (1.103 et 1.104/XXX), présentant

de nombreux parasites vingt jours après avoir été placés dans la cuve de *Laelaps* infectieux, n'avaient plus de parasites dans leur

FIG. 2. — En haut, extrémité d'un frottis de sang périphérique d'un Rat (40/XXXI), fait le 14^e jour, quelques heures avant la mort de cet animal. Les gamètes (G) venant de sortir de leurs kystes (gamontes) n'ont pas encore envahi les monocytes. — En bas, sang d'un Rat (54/XXXI) vingt jours après le repas infectieux. Les gamètes à contours rigides sont tous inclus dans des monocytes.

sang périphérique, respectivement les 76^e et 78^e jours de leur infection, bien qu'ils eussent été soumis dans leur cuve à une réinfection continue qui n'avait pu vaincre leur prémunition ou leur immunité active. A l'autopsie du rat (1.103/XXX), faite le 130^e jour, aucun kyste n'a été rencontré dans les frottis de foie.

Cette disparition des parasites chez les animaux âgés semble d'ailleurs un fait assez général dans les infections à *Hepatozoon* chez les mammifères, sauf peut-être chez les gerboises et les écureuils de l'Inde, car les animaux jeunes et parfois à la mamelle (1) sont plus souvent infectés que les adultes. Cette constatation n'est pas valable en ce qui concerne les animaux à sang froid, où de vieux spécimens (serpents, tortues, lézards) peuvent présenter des infections extrêmement intenses, datant certainement de plusieurs années, et montrent dans leurs viscères une schizogonie toujours plus ou moins active.

D'après Miller (1908), les kystes schizogoniques, elliptiques, qu'il a rencontrés dans le foie des rats, mesurent $25 \times 30 \mu$, parfois même de $28 \times 35 \mu$, renferment de 12 à 20 mérozoïtes, en moyenne 16, et montrent une masse résiduelle.

França et Pinto (1910) signalent, chez les surmulots du Portugal, des kystes de $26 \times 30 \mu$ renfermant une trentaine de mérozoïtes et parfois des kystes beaucoup plus grands, de $36,5 \times 38 \mu$, renfermant jusqu'à 50 mérozoïtes.

Carini (1910), chez des surmulots du Brésil, trouve dans le foie des kystes arrondis ou ovalaires variant de 15 à 30μ et renfermant de 25 à 50 mérozoïtes. Certains de ces kystes se trouvent dans la cellule hépatique.

D'après Kusuma, Kasai et Kobayashi (1919), on trouve, avant le 13^e jour qui suit l'infection, des kystes de $30 \times 24 \mu$ à $33 \times 28 \mu$, renfermant de 8 à 30 noyaux, et, après le 13^e jour, des kystes plus petits, de 13 à 15μ de diamètre pour ceux qui sont sphériques et de 17 à 19μ pour ceux de forme elliptique. Ces derniers kystes ne contiennent que trois ou quatre mérozoïtes plus grands que ceux des grands kystes et pas de corps résiduel.

Nos observations sur les kystes de la souche de Toulon sont assez différentes de celles de Miller et des auteurs japonais. C'est ainsi que la plupart des kystes, étudiés à frais dans le foie sur des frottis par apposition de cet organe, sont sphériques et rarement légèrement elliptiques. D'autre part, les kystes les plus grands de nos frottis par apposition, provenant de deux rats (40 et 45/XXXI) morts le 14^e jour, au moment où les gamètes apparaissaient dans

(1) Sur 7 *Cricetomys gambianus* examinés par Rodhain au Congo belge, 5 étaient infectés, parmi lesquels deux tout jeunes animaux à la mamelle ne voyant pas encore. Ont-ils été infectés par piqûre ou par l'ingestion accidentelle d'ectoparasites fixés sur le corps de leur mère, ou encore par la voie placentaire, ce qui est plus probable, c'est ce qu'il serait intéressant de savoir. Rodhain n'ayant pas nommé le parasite découvert par lui, nous l'avons enregistré dans le tableau de la page 21 sous le nom d'*H. cricetomysi* n. sp.

le sang périphérique, étaient de $30\ \mu$, et il y avait tous les passages entre eux et les plus petits mesurant $12\ \mu$. Chez un rat très infecté (214/XXXI), sacrifié le 12^e jour, on pouvait compter à frais dans le foie de 10 à 20 kystes par champ 6 (500 diam.) et ces kystes mesuraient de 10 à $23\ \mu$ seulement (fig. 3) ; il est vrai qu'ils n'au-

FIG. 3. — Foie d'un Rat (214/XXXI) sacrifié le 12^e jour, montrant une infestation intense de nombreuses cellules hépatiques. Tous ces kystes auraient donné de nombreux gamètes si l'animal avait été conservé encore deux jours avant d'être sacrifié. Par suite de la fixation des tissus, tous les kystes sont d'une taille plus petite qu'à l'état frais ; les plus grands mesurent de 16 à $18\ \mu$.

raient libéré leurs mérozoïtes que deux jours plus tard et auraient probablement grossi.

Les auteurs japonais ont signalé, comme nous l'avons dit ci-dessus, la présence exclusive de petits kystes sphériques de $13\ \mu$ à $15\ \mu$ ou elliptiques de $17 \times 19\ \mu$ après le 13^e jour, renfermant seulement de 3 à 4 mérozoïtes de grande taille et dépourvus de corps résiduel. Nous n'avons rien vu de semblable dans les nombreuses coupes que nous avons examinées.

Enfin, Miller ne compte que 12 à 20 mérozoïtes par kyste et les auteurs japonais de 8 à 30 pour les grands kystes du début de l'évolution et 3 ou 4 de grande taille pour les petits kystes de la

fin du cycle. Or, dans nos kystes, plus petits que ceux étudiés par ces auteurs, nous avons trouvé en moyenne 32 mérozoïtes au moment de leur libération le 14^e jour (rats 40 et 45) et dans plusieurs kystes simples, malgré les difficultés du calcul, nous avons observé jusqu'à 54 mérozoïtes.

Longévité des gamètes. — Comme nous l'avons signalé ci-dessus, il semble qu'après deux mois et demi ou trois mois, les parasites disparaissent du sang des rats devenus immuns. Ce fait, qui semble être assez général chez les rongeurs, tout au moins chez ceux qui présentent un faible pourcentage de sujets infectés, souffre cependant quelques exceptions. C'est ainsi qu'aux Indes, Patton qui, en 1906, n'a jamais trouvé de formes schizogoniques chez les écureuils (*Funambulus*), a observé 51 fois l'infection sur 52 animaux tués au hasard. Donc ici, même après l'arrêt de la schizogonie, les gamètes persistent très longtemps dans le sang. Nous devons ajouter cependant qu'un peu plus tard, en 1908, Patton a observé, dans les cellules de l'épithélium pulmonaire, des formes schizogoniques qu'il n'avait peut-être pas recherchées dans les poumons lors de ses premières investigations.

Nous avons eu l'occasion de faire, en 1928, les mêmes constatations que Patton en 1906, à Khartoum où nous étions l'hôte du Dr Balfour. Chez plusieurs gerboises adultes (*Jaculus*), qui renfermaient de nombreux *Hepatozoon* dans le sang, nous n'avons pu trouver aucun kyste schizotonique dans les frottis des organes et dans les coupes.

3. Rôle pathogène

Ainsi que Miller l'a établi expérimentalement, *Hepatozoon muris* est pathogène pour les rats. Sur 16 rats ayant atteint les deux tiers de leur taille normale, 8 ont succombé, accusant ainsi une mortalité de 50 pour 100. Dans une première série d'expériences, 8 rats isolés dans des bocaux ont pu ingérer au maximum de 10 à 25 *Laelaps* infectés et Miller a enregistré quatre ou peut-être cinq décès dus aux hémogrégaires. Dans une seconde série, 8 rats ont ingéré de 7 à 10, parfois même un nombre un peu plus grand, d'acariens broyés et mélangés à du pain, et il s'est produit quatre décès. Dans les élevages où les *Laelaps* abondaient, la mortalité était élevée.

Dans les expériences de Kusuma, Kasai et Kobayashi, aucun décès n'a été constaté sur 23 jeunes rats blancs, mais chacun de ces animaux n'avait consommé que 4 *Laelaps* infectieux. C'est certai-

nement ce petit nombre d'acariens qui explique la non-nocivité de l'hémogrégarine étudiée par les auteurs japonais à Tokio.

Le Chuiton et ses collaborateurs ont déterminé deux infections mortelles chez trois rats blancs ayant ingéré des *Laelaps*.

Dans nos expériences, nous avons pu infecter des animaux de tout âge, ainsi que des surmulots, mais il semble bien que les animaux jeunes soient plus sensibles à l'action pathogène des *Hepatozoon* que les animaux âgés. Cependant, comme la dose des parasites ingérés simultanément en un seul repas est fonction des troubles observés, il serait nécessaire d'infecter des rats de poids connu avec une dose proportionnelle à ce poids, par exemple 50 *Laelaps* positifs par 100 grammes d'animal. Le manque de rats nous a empêché de réaliser des expériences en série, que nous comptons reprendre dès que les circonstances le permettront.

Marche de la maladie. — Dans les infections bénignes, les rats ne présentent aucun symptôme, mais, dans les infections déterminées par de nombreux *Laelaps*, les animaux maigrissent, deviennent anémiques et succombent brusquement au moment où les gamètes libres apparaissent en grand nombre dans le sang périphérique, à la suite de la rupture des kystes plus ou moins nombreux du foie, ce qui se produit le quatorzième jour. Parfois, l'animal résiste quelques jours, puis succombe une ou deux semaines plus tard.

La mortalité dans l'infection naturelle peut être plus ou moins élevée et nous avons signalé plus haut la forte léthalité observée par Miller, puis par Le Chuiton dans leurs élevages. Expérimentalement, la mort peut être déterminée si le rat ingère simultanément plus de 20 *Laelaps* parasites.

Pour obtenir la mort des rats blancs dès le 14^e jour, il suffit, comme nous l'avons observé, de faire ingérer un grand nombre de *Laelaps* infectés. C'est ainsi que les deux rats blancs 40 et 45/XXXI, pesant chacun 140 grammes environ, ont succombé tous deux le 14^e jour après l'ingestion d'un broyat d'un mélange de 200 *Laelaps* infectés et non infectés partagé entre eux. Cette infection massive a évolué suivant le type habituel et les animaux, en présence de leurs sévères lésions hépatiques (fig. 4), n'ont pas eu le temps d'atteindre la période de prémunition qui précède celle d'immunité stérilisante.

L'immunité s'acquiert vite, dans les infections naturelles ou expérimentales, quand les animaux ingèrent un petit nombre de *Laelaps* chaque jour, en leur faisant la chasse sur leur corps ou quand on leur fait absorber simultanément quatre ou cinq acariens infectieux. L'incubation parasitaire est dans ce cas plus longue et

dépasse de dix jours au moins l'incubation de quatorze jours dont nous avons parlé plus haut.

Après avoir augmenté dans le sang, le nombre de gamètes décroît, même quand les rats continuent à vivre au milieu de *Laelaps* qu'ils dévorent chaque jour, ce qui montre qu'un état de prémunition

FIG. 4. — Fragment de foie d'un Rat (700/XXXI), mort le quinzième jour après l'infestation. Les parties foncées renferment encore du tissu hépatique plus ou moins normal ; la partie centrale claire en forme de V est dégénérée et présente des plages hémorragiques. De nombreux kystes ont évacué leurs gamètes dans les vaisseaux et de nombreux autres, visibles sur la figure, les auraient évacués en quelques jours si l'animal avait survécu.

s'établit rapidement. Vers le 80^e jour, les parasites ont disparu du sang et, vers la fin du troisième mois, il semble exister un état d'immunité stérilisante qui les met totalement à l'abri des surinfections et des réinfections.

Anatomie pathologique. — Dans les infections intenses, à l'autopsie des animaux, le foie présente des taches hémorragiques de

petite taille et la rate est parfois augmentée de volume, mais les altérations les plus intéressantes sont observées dans le sang.

Sang. — Miller a signalé, en sus d'une leucocytose due surtout à l'augmentation des monocytes, une réduction marquée du nombre des hématies et de l'hémoglobine. Cette anémie est également caractérisée par la présence d'un nombre parfois très grand d'hématies nucléées. Miller ne donne pas la formule leucocytaire sanguine des animaux normaux, mais il signale que les monocytes et les formes de transition, qui sont les seules cellules parasitées, constituent un pourcentage variant de 37 à 85 chez des animaux ayant des infections plus ou moins intenses ; la leucocytose semble être proportionnelle au nombre de parasites du sang.

Kusuma et ses collaborateurs, qui n'ont observé que des infections bénignes faibles, n'ont pas constaté d'anémie chez leurs animaux, mais ils ont observé une forte leucocytose à grands mononucléaires.

D'après ces auteurs, chez les rats normaux, la moyenne des leucocytes, par millimètre cube de sang de dix rats examinés, serait de 12,835 et présenterait les pourcentages suivants des divers types :

Polynucléaires neutrophiles : 39,2.
Polynucléaires éosinophiles : 2,2.
Petits lymphocytes : 18,0.
Grands lymphocytes : 30,0.
Grands mononucléaires : 7,0.
Formes de transition : 3,4.

Chez les rats parasités, le nombre des leucocytes s'élève à 29,701 en moyenne et montre les pourcentages suivants :

Polynucléaires neutrophiles : 15,6.
Eosinophiles : 1,8.
Petits lymphocytes : 18,0.
Grands lymphocytes : 25,6.
Grands mononucléaires : 10,8.
Formes de transition : 27,5.

Ces chiffres nous prouvent la forte augmentation des monocytes et des formes de transition qui passent de 10,4 chez les rats normaux à 38,3 chez les rats infectés d'hémogrégarines.

Les auteurs japonais ont d'autre part suivi les variations de la formule leucocytaire de deux rats blancs infectés expérimentale-

ment. Chez un premier animal, qui avait un pourcentage de 16,6 monocytes et des formes de transition avant l'expérience, ce chiffre était encore à ce taux le dixième jour et s'est élevé à 56,6 le trente-cinquième jour. Chez le second animal, le pourcentage passe de 6,9 à 48,9 le vingt-troisième jour et tombe à 46,3 le cinquantième jour.

Dans nos expériences, nous avons pu confirmer les résultats des auteurs précédents en ce qui concerne la forte leucocytose à monocytes au cours de l'infection. Cependant, chez les rats 40 et 45, le 14^e jour, au moment où les parasites libres ont fait leur apparition en grand nombre dans le sang périphérique, nous avons noté une leucopénie très nette. Chez les rats ayant une infection moins intense, nous avons observé une monocytose en rapport avec le nombre de parasites. Chez le rat 1.103/XXX, un frottis de sang du 19 novembre, sept jours après l'apparition des parasites dans le sang, montrait environ 5 pour 100 de polynucléaires et plus de 80 pour 100 de grands monocytes dont les deux tiers renfermaient un gamète.

Un fait intéressant à signaler, c'est que les gamètes mis en liberté par la rupture des kystes hépatiques ne pénètrent jamais dans les cellules phagocytaires fixes de l'organisme. Malgré les milliers de parasites libres, accumulés dans les capillaires du foie et même dans les foyers détruits du tissu hépatique, aucun d'entre eux ne se fixe dans les cellules de Kupfer ou dans d'autres cellules du système réticulo-endothélial vers lesquelles divers autres parasites, tels que les *Leishmania* et certaines *Rickettsia*, sont attirés.

Le fait que les *Hepatozoon* sont phagocytés par les monocytes, dont ils doivent favoriser la formation par les produits de leur métabolisme, et ne le sont pas par les histiocytes, ne permet d'ailleurs pas d'établir l'absence de parenté entre ces éléments, mais vaut néanmoins la peine d'être signalé et rapproché du comportement de ces différentes cellules vis-à-vis du carmin.

Comment expliquer l'intense monocytose observée dans les infections à *Hepatozoon* des rats ? Est-elle due à une simple diapédèse d'origine chimiotactique, déterminée par la présence des parasites libres dans le sang, ou s'agit-il d'une prolifération des monocytes dans leurs centres de formation, sous l'influence d'hormones de croissance produites par les *Hepatozoon* au moment de la mise en liberté des gamètes, ou encore sous l'action des produits de la dégénérescence des cellules hépatiques détruites par les formes schizogoniques du parasite ? C'est ce qu'il est difficile d'établir actuellement.

Un fait certain, c'est que cette mononucléose est due à la présence des *Hepatozoon* dans le sang. Ce phénomène de chimiotaxie positive est d'autre part favorable à la conservation de cette espèce de parasite, dont les gamètes ne peuvent vivre que dans les monocytes, qu'ils parasitent dans un pourcentage parfois très élevé, pouvant atteindre 70 à 80.

Mononucléose expérimentale. — Les observations relatées ci-dessus montrent le rapport étroit existant entre la mononucléose et l'infection parasitaire. Ce fait est particulièrement intéressant car, grâce à l'*Hepatozoon* du rat, nous pouvons déterminer cette réaction leucocytaire à volonté, ce qui permettra d'étudier l'origine et le rôle si discutés de ces leucocytes et surtout quelques-uns des facteurs qui déterminent leur afflux dans le sang viscéral et dans le sang périphérique.

Nous savons qu'en pathologie humaine, une mononucléose généralement assez faible existe dans diverses infections, telles que le paludisme, le typhus exanthématique, la variole, l'endocardite ulcéreuse, certaines formes de tuberculose, les leishmanioses, la dysenterie amibienne. On l'observe aussi dans une forme rare de leucémie avec ou sans réaction splénique et surtout dans les angines à monocytes. Dans cette dernière infection, le nombre des leucocytes peut atteindre 30.000. Sur ce nombre, les polynucléaires ne représentent que 5 à 20 pour 100 de la formule leucocytaire et, en tenant compte de la leucocytose, leur nombre absolu peut être considéré comme à peu près normal, tandis que le nombre relatif et absolu des monocytes est considérablement augmenté.

Cette monocytose infectieuse a pu être transmise à des singes (*Macacus rhesus*), par inoculation de sang du malade, par Van der Berghe et Liessens (1939), puis par Sohier, Lépine et Sautter (1940). Les singes ont présenté une mononucléose très nette sous l'influence de l'ultravirus de l'angine à monocytes.

En pathologie comparée, il existe une maladie spontanée du lapin et du cobaye, provoquée par le *Bacterium monocytogenes*, qui détermine une forte mononucléose, pouvant atteindre vingt fois le taux normal et que l'on peut reproduire expérimentalement par injections de faibles doses de cultures (Murray, Webb et Swann, 1926) (1).

Des mononucléoses expérimentales faibles ont pu être détermi-

(1) MURRAY (E. G. D.), WEBB (R. A.) et SWANN (M. B. R.). — A disease of rabbits characterised by a large mononuclear leucocytosis, caused by a hitherto undescribed bacillus: *Bacterium monocytogenes* (n. sp.). *Journ. Path. Bact.*, XXIX, 1926, p. 407-439.

nées chez divers animaux, le lapin en particulier, par des injections répétées de diverses substances irritantes.

Or, malgré les nombreuses observations cliniques et les moins nombreuses observations expérimentales, une grande partie des problèmes suscités par la mononucléose sont loin d'être résolus et tout particulièrement ceux concernant l'origine des monocytes, leurs rapports avec les cellules des organes hématopoïétiques, leur signification clinique et leur rôle dans l'immunité. Nous estimons

FIG. 5. — Foie d'un Rat (45/XXXI), mort le quatorzième jour après l'infestation, au moment où les gamètes apparaissent dans le sang. Beaucoup de kystes ont évacué leur contenu et les vaisseaux du foie sont remplis de gamètes libres n'ayant pas encore envahi de monocytes.

que l'étude de la monocytose parasitaire du rat, facile à reproduire, sera susceptible de jeter quelque lumière sur ces divers points.

Foie. — Le foie des animaux ayant succombé à une infection aiguë le 14^e jour présente de petites hémorragies superficielles et profondes ; celles-ci semblent dues en partie à la pénétration dans les capillaires des gamètes mis en liberté par la rupture des kystes qui les engendrent et qui éclatent sans laisser de traces. C'est ainsi que chez des animaux qui devaient avoir une moyenne de dix kystes à gamètes par champ d'immersion, l'autopsie, faite au moment où les gamètes se rencontrent par milliers dans le foie, ne montre plus que ces derniers qui occupent soit des vaisseaux sanguins, soit des petits foyers hémorragiques, probablement déterminés par eux (fig. 5).

Comme nous l'avons déjà signalé, les formes schizogoniques de l'*Hepatozoon* présentent un habitat rare, car elles se développent dans la cellule hépatique. Aussi pensons-nous qu'il sera facile d'étudier expérimentalement les réactions de la cellule du foie au parasitisme et sa rapide dégénérescence, en infectant des rats avec un nombre suffisant d'acariens, pour produire à volonté soit des infections bénignes, soit des infections mortelles.

4. Essai de traitement

Nous avons traité sans succès des rats par des injections de plasmoquine et de quinacrine. L'évolution de l'infection a suivi son cours comme chez les animaux témoins.

5. Identification de *Hepatozoon* des rongeurs

En parcourant les travaux des auteurs qui ont pu étudier ces parasites dans le sang, c'est-à-dire à l'état de gamètes, on est frappé par le peu ou l'absence de différences morphologiques que présentent ces êtres. C'est ainsi que la description des gamètes de l'*Hepatozoon muris* concorde à peu près complètement avec celles de l'*H. musculi* (Porter, 1908) de la souris blanche, de l'*H. sylvatici* (Coles, 1914), de *Mus sylvaticus*, de l'*H. arvalis* (Martoglio, 1913) d'un rongeur d'Abyssinie (1), de l'*H. lavieri* (2), trouvé par Lavier chez un campagnol de France (*Microtus arvalis*), de l'*H. microti* Coles 1914 de *Microtus agrestis* d'Angleterre, d'*H. pitymysi* Splendore 1918 du *Microtus subterraneus savii* d'Italie, d'*H. cuniculi* Sangiorgi 1914 et de nombreux autres parasites de divers rongeurs.

Nous connaissons des faits identiques dans le cas des trypanosomes non pathogènes du type *T. lewisi* des petits rongeurs, bien adaptés à leurs hôtes naturels et non inoculables au rat, ce qui permet de les identifier et de les séparer du *T. lewisi*.

(1) Cet auteur dit avoir trouvé ce parasite chez 20 pour 100 des campagnols (*Microtus arvalis*) d'Asmara (Erythrée) ; cependant, comme cette espèce n'existe pas en Afrique (Trouessart, 1899), il s'agit sans doute d'un autre genre de rongeur, peut-être de l'*Arvicanthis abyssinicus* chez lequel Schwetz et Collart (1930) ont trouvé leur *H. arvicanthis*.

(2) Lavier a adopté le nom donné par Martoglio, croyant que ce dernier auteur avait fait déterminer d'une façon précise ses rongeurs par un spécialiste. Comme il s'agit certainement d'un hôte tout à fait différent de *Microtus arvalis* dans le cas de Martoglio, et en attendant de pouvoir identifier les hémogregarines de rongeurs par le xénodiagnostic, nous donnerons à l'*Hepatozoon* découvert par Lavier, chez le *Microtus arvalis*, le nom de *H. lavieri* n. sp.

Dans le cas des *Hepatozoon*, il nous est impossible d'utiliser cette épreuve du pouvoir infectieux du sang pour identifier les espèces, puisque nous avons affaire à des gamètes. Ceux-ci ne pourraient donner une infection que s'ils subissaient, dans le sang de l'animal inoculé, une schizogonie régressive ; or, nous savons que ce dernier phénomène n'existe chez aucune espèce de protozoaire.

L'identification des *Hepatozoon* des rongeurs, dont les caractères morphologiques, parfois un peu différents, peuvent être attribués à leur habitat chez des hôtes d'espèces particulières, doit donc se faire d'après l'ensemble de leurs caractères biologiques : hôte, habitat des gamétocytes et des schizontes, longévité des gamètes, cycle évolutif chez leur hôte intermédiaire, rôle pathogène éventuel et immunité.

Nous allons examiner successivement ces divers caractères :

1. Hôte. — En attendant qu'il soit possible de transmettre les *Hepatozoon* d'un rongeur à une autre espèce de rongeur, le mieux est de considérer comme distincts tous les parasites qu'ils hébergent (1). Peu importe, en effet, que le genre *Hepatozoon* soit divisé actuellement en dix ou cent espèces, le principal est que nous sachions de quel type il s'agit quand un auteur en aborde l'étude. Si, par exemple, on croit bon de réunir en une seule espèce tous les *Hepatozoon* des gerboises, on pourrait être tenté de croire que certains auteurs se sont trompés en indiquant un hôte vecteur particulier aux Indes et d'autres très différents en Russie ou en Afrique. Ici, comme dans d'autres groupes zoologiques, les tendances unicistes sont néfastes et ne peuvent qu'introduire la confusion dans les problèmes à résoudre. A notre avis, c'est seulement quand nous connaissons un moyen d'identifier les espèces morphologiquement identiques, trouvées chez des hôtes de genres et d'espèces différents, qu'il sera possible de réduire leur nombre et d'en faire tomber quelques-unes en synonymie.

2. Habitat des gamètes. — La nature de la cellule parasitée ne suffit pas pour affirmer qu'une espèce, parasite des hématies d'un hôte déterminé, est différente d'une espèce vivant dans des leucocytes d'un autre animal. Le choix de la cellule peut être en rapport avec l'espèce animale infectée, mais cette hypothèse doit être vérifiée par l'expérimentation.

(1) C'est pourquoi nous avons cru utile de donner les noms d'*H. dendromysi*, d'*H. criatomysi*, d'*H. alactaguli*, d'*H. arvicola* et d'*H. lavieri* à des espèces découvertes, mais non nommées par les auteurs, citées dans le tableau de la page 21.

3. **Habitat des schizontes.** — Le tableau de la page 21 nous indique la présence de kystes schizogoniques dans les cellules hépatiques (*H. muris*, *H. balfouri*) d'hôtes très différents, comme les rats et les gerboises, ou, au contraire, chez des hôtes très voisins, tels que les rats et les souris, dans le foie des premiers et dans le poumon et la moelle osseuse des seconds. Ici encore, ces habitats différents peuvent être dus à des tropismes physico-chimiques qui attirent directement les schizontes vers certains organes, chez des hôtes d'espèces particulières.

On peut constater, d'autre part, que certains *Hepatozoon*, l'*H. muris* par exemple, peuvent infecter, en plus de la cellule hépatique qui est leur habitat normal, des cellules de la rate ou du poumon.

D'ailleurs, si nous quittons le domaine des protozoaires pour passer à celui des helminthes, nous voyons *Schistosoma hæmatobium*, qui, chez l'homme, détermine toujours une cystite parasitaire, avec parfois des lésions associées du gros intestin, donner exclusivement des lésions intestinales chez les hérissons, les souris et les singes. Les conditions déterminantes des localisations parasitaires suivant l'hôte sont ici tout à fait nettes (E. Brumpt, 1928).

4. **Cycle évolutif.** — Le cycle évolutif, chez les hôtes intermédiaires, n'est connu que pour quelques espèces. Dès 1905, Christophers a trouvé des sporocystes dans la cavité générale du pou (*Hæmatopinus stephensi*) d'une gerboise de l'Inde (*Gerbillus indicus*) ; en 1906, Balfour en a observé une fois chez une puce de *Jaculus* du Soudan. Une même espèce d'*Hepatozoon*, l'*H. pilymisi*, peut évoluer à la fois chez des puces (*Ceratophyllus fasciatus*, *Typhlopsylla assimilis*) et exceptionnellement chez un pou (*Hoploneura acanthopus*), d'après Splendore (1918).

Il serait intéressant d'utiliser le xénodiagnostic, c'est-à-dire la culture ou l'évolution des *Hepatozoon* chez des hôtes vecteurs normaux et vicariants, afin de les identifier, mais cela demanderait des élevages de nombreux arthropodes piqueurs sur des hôtes dépourvus de parasites.

On peut encore employer une autre méthode, en utilisant des arthropodes infectés par une espèce d'*Hepatozoon* connue, et les faire ingérer à des hôtes d'espèces différentes dépourvus de parasites. C'est ainsi que nous avons fait ingérer sans succès de nombreux *Laelaps echidninus*, remplis de sporozoïtes, à des souris, à un cobaye et à un lapin, alors que les rats témoins (6, 7 et 58/XXXI) s'infectaient comme d'habitude.

Nous avons d'ailleurs été précédé dans cette identification expérimentale par Kusama, Kasai et Kobayashi (1919), qui ont fait ingérer des *Laelaps* infectés à des singes, des chiens, des chats, des lapins, des cobayes, des souris et des « *field voles* » (*Microtus* ?), sans obtenir de résultats positifs, ainsi que par Splendore (1920), qui n'avait pu infester des campagnols d'Italie (*Microtus subterraneus savii*) en leur faisant ingérer des *Laelaps echidninus* du rat présentant des sporocystes et des sporozoïtes. Mais il est possible que ces campagnols, dont l'âge ou le poids ne sont pas spécifiés, aient déjà eu une infection et se soient trouvés en état d'immunité au moment de l'expérience. Il aurait fallu compléter cette épreuve en faisant ensuite ingérer à ces animaux des puces infectées par les sporozoïtes de leur *Hepatozoon*.

5. Rôle pathogène. — Le rôle pathogène des *Hepatozoon* ne peut guère tenir lieu d'élément d'appréciation pour l'identification des espèces : d'une part, parce qu'une même espèce de protozoaires, qui peut vivre sans déterminer aucun trouble morbide chez une espèce, peut néanmoins entraîner la mort d'une autre, et, d'autre part, parce que la plupart des espèces décrites, à l'exception de l'*H. muris*, on été trouvées chez des animaux sauvages bien portants, comme les rats par exemple ; mais nous ignorons le sort des animaux jeunes très infectés qui succombent peut-être au fond de leurs terriers. Ici encore, ce caractère biologique ne peut nous être d'aucun secours dans l'état actuel de nos connaissances.

6. Épreuves d'immunité croisée. — Ces épreuves, effectuées par inoculation de sang virulent et si précieuses pour l'identification de nombreux parasites, sont inutilisables dans le cas des *Hepatozoon* dont les gamètes ne sont pas infectieux. Cependant, elles pourraient être faites en utilisant les sporozoïtes trouvés chez divers hôtes intermédiaires. Par exemple, chez certains rongeurs comme les rats, chez lesquels se développe rapidement soit une immunité stérilisante, soit un état de prémunition, il serait possible de faire ingérer à des animaux, microscopiquement guéris, des hôtes intermédiaires infectés sur des rongeurs d'autres espèces, hébergeant des *Hepatozoon* à identifier.

Toutes ces expériences doivent être tentées ; elles ne pourront certainement pas être réalisées en peu de temps, mais leurs résultats, quels qu'ils soient, contribueront à résoudre le problème de la spécificité parasitaire, toujours si âprement discuté par les morphologistes et les biologistes.

Protocoles d'expériences

Rat 1.103/XXX. — Poids 150 grammes. Exposé à l'infestation naturelle dans une cuve de zinc profonde, riche en *Laelaps*, le 20 octobre 1941. Sang très positif le 12 novembre (20^e jour). Des examens effectués en décembre ont montré une diminution très notable des parasites. L'examen est négatif les 2, 19, 20 et 30 janvier ; les 21 et 27 janvier, un parasite seulement pour 1.200 leucocytes. Cet animal, qui est resté dans la cuve infectée jusqu'au 27 janvier et qui a dû manger de nombreux *Laelaps*, a donc guéri de son infection qui lui a conféré une solide immunité. Si les rats d'égout se comportent comme les rats blancs, ces faits expliquent pourquoi les rats sauvages ne sont généralement infectés que pendant leur jeune âge.

Rat 1.104/XXX. — Poids : 150 grammes. Même histoire que le précédent. Le 2 janvier, cet animal montre encore 10 parasites dans 50 champs, mais du 19 au 30 janvier, il demeure toujours négatif malgré son séjour dans la cuve à *Laelaps* infectieux.

Rat 1.186/XXX. — Rat d'environ 150 grammes, splénectomisé le 14 novembre 1941, il présente une forte infection à *Bartonella muris*. Placé dans la cuve infectieuse avec les deux rats précédents. Le sang, examiné fréquemment, présente de nombreux mononucléaires parasités le 18 décembre, soit 25 jours après le début de l'expérience. L'animal est sacrifié le 19 décembre. Le foie, étudié à frais, en frottis colorés et sur coupes, présente d'assez nombreux kystes et des gamètes libres sur le point de pénétrer dans les mononucléaires.

Rat 6/XXXI. — Poids : 140 grammes. Infection expérimentale. Le 19 décembre 1941, ingère quelques gouttes d'un broyat d'environ 15 *Laelaps* infectieux. Le 4 janvier, les premiers parasites se rencontrent dans le sang périphérique. L'animal, sacrifié le lendemain, montre des kystes assez rares dans le foie sur frottis et sur coupes. L'infection a été trop faible pour permettre de bien étudier la schizogonie et la gamétogonie.

Rat 7/XXXI. — De la même taille que le précédent et infecté par la voie buccale avec un broyat d'environ 15 *Laelaps* le 19 décembre. Sacrifié dix jours plus tard, un seul kyste est observé à frais et aucun dans les frottis et les coupes de foie. L'infection avait été beaucoup trop faible.

Rat 40/XXXI. — Poids d'environ 140 grammes. Infecté par ingestion de la moitié d'un broyat de 200 *Laelaps*, le 13 janvier 1942. Le sang, examiné chaque jour, ne montre aucun parasite avant le 27 janvier matin, où on observe quelques très rares monocytes infectés, mais, par contre, un nombre considérable de gamètes mis en liberté par la rupture des kystes hépatiques. A l'extrémité des frottis de sang, on observe des agglomérats de nombreux parasites encore libres (fig. 2). Le sang, examiné le même jour à 17 heures, montre le même aspect. Le rat est très malade et il succombe à 19 h. 30. L'autopsie, faite immédiatement, permet de constater

une altération macroscopique du foie dont les frottis et les coupes font apparaître une quantité innombrable de kystes remplis de jeunes gamètes et quelques kystes jeunes en voie d'évolution. Sur les coupes, il reste à peine un tiers du foie montrant des cellules d'apparence normale. Les deux autres tiers présentent des foyers hémorragiques, des cellules

FIG. 6. — Foie d'un Rat (199/XXXI) ayant succombé 14 jours après l'infestation; les parties nécrosées du foie et les vaisseaux sanguins sont remplis de gamètes (g) qui, quelques jours plus tard, auraient tous envahi des monocytes. Ces gamètes se montrent en grand nombre dans les frottis de sang périphérique (fig. 2).

hépatiques dégénérées et de très nombreux kystes qui semblent pouvoir continuer leur évolution, même en dehors de la cellule du foie.

Les gamètes libres, venant de quitter les kystes, se trouvent en nombre considérable dans les parties dégénérées et hémorragiques du foie ; mais nous n'avons rencontré aucun jeune parasite dans les cellules hépatiques, ce qui semble indiquer que la production des mérozoïtes est terminée et que les kystes hépatiques de la troisième génération ne produisent que des gamètes.

Hepatozoon de rongeurs

ESPÈCE	HABITAT	HÔTE	PAYS	SCHIZOGONIE	VECTEUR	AUTEUR	DATE
<i>H. akodon</i>	Leucocyte	<i>Akodon fuliginosus</i>	Brésil	Inconnue	Inconnu	Carini et Maciel	1915
<i>H. alactagali</i> n. sp.	Hématie	<i>Alactagulus acontium</i>	Russie	Inconnue	Inconnu	Sassuchin	1931
<i>H. arvalis</i>	L.	Rongeur sp.	Erythrée	Moelle osseuse	Inconnu	Martoglio	1913
<i>H. arvicantalis</i>	L.	<i>Arvicantalis abyssinicus rubescens</i>	Congo Belge	Inconnue	Inconnu	Schwartz et Collart	1930
<i>H. arvicole</i> n. sp.	?	<i>Arvicola batanegumi</i>	Japon	Poumon, foie	<i>Trombicula akanushi</i>	Miyairi	1932
<i>H. bulfour</i>	H.	<i>Jaculus orientalis</i>	Tunisie	Foie	Inconnu	Laveran	1905
<i>H. citellicolum</i>	L.	<i>Otospermophilus beecheyi</i>	Californie	Inconnue	Inconnu	Wellman et Wherry	1910
<i>H. ericeti</i>	L.	<i>Cricetus frumentarius</i>	Autriche	Inconnue	<i>Liponyssus arcuatus</i>	Nöller	1912
<i>H. cricetomysi</i> n. sp.	H.	<i>Cricetomys gambianus</i>	Congo Belge	Inconnue	Inconnu	Rodhain	1915
<i>H. cuniculi</i>	L.	<i>Lepus cuniculus</i>	Italie	Inconnue	Inconnu	Sangiorgi	1914
<i>H. dendromysi</i> n. sp.	H.	<i>Dendromys insignis</i>	Tanganyika	Foie	Inconnu	Kleine	1910
<i>H. funambuli</i>	L.	<i>Funambulus pennanti</i>	Indes	Cellules de l'épithélium pulmonaire	Inconnu	Patton	1906
<i>H. gerbilli</i>	H.	<i>Gerbillus indicus</i>	Indes	Inconnue	<i>Hematozoon stephensi</i>	Christophers	et 1908
<i>H. galatum</i>	L.	<i>Atlantoxenus gatlatus</i>	Sahara Constantinois	Inconnue	Inconnu	Et. Sergeant	1921
<i>H. jaculi</i>	H.	<i>J. jaculus, J. jordanii</i>	Soudan	Foie	<i>Pulex</i> sp. (<i>P. eltopatrae</i> ?)	Balfour	1905
<i>H. lavieri</i> n. sp.	L.	<i>Arvicola arvalis</i>	France	Cellules pulmonaires	Inconnu	Lavie	1921
<i>H. groenlandi</i> n. sp.		<i>Groenlandia medius</i>	Argentine	Inconnue	Inconnu	C. Romaña	1915

ESPÈCE	HABITAT	HÔTE	PAYS	SCHIZOGONIE	VECTEUR	AUTEUR	DATE
<i>H. teporis</i>	Leucoecyte	<i>Lepus nigricollis</i>	Indes	Inconnue	Inconnu	Patton	1908
<i>H. lusitanicum</i>	?	<i>Eliomys lusitanicus</i>	Espagne	Inconnue	Inconnu	Najera-Angulo	1937
<i>H. mereschkowskii</i> ..	L.	<i>Spermophilus guttatus</i> , <i>S. musicus</i>	Russie	?	Inconnu	Tartakowsky	1913
<i>H. microti</i>	L.	<i>Microtus agrestis</i>	Angleterre	Poumon	Inconnu	Coles	1914
<i>H. muris</i>	L.	<i>Rattus norvegicus</i> <i>R. rattus</i> <i>R. alexandrinus</i>	Soudan	Foie quelque- fois, rate et poumon	<i>Laelaps echidninus</i>	Balfour Miller	1905 1908
<i>H. musculi</i>	L.	<i>Mus musculus</i> domestique	Angleterre	Moelle osseuse	Inconnu	Porter	1908
<i>H. pilymysi</i>	L.	<i>Microtus subterraneus</i> <i>M. savii</i>	Italie	Poumon rare- ment, rate et foie	<i>Ceratophyllus fasciatus</i> , <i>Typhlophyl- laussimilis</i> , <i>Hoplonereia acanthopus</i>	Splendore	1918
<i>H. plicatum marmo- te</i>	L.	<i>Hyrax</i> ? (1)	Somaliland	Inconnue	Inconnu	Martoglio	1913
<i>H. sciuri</i>	L.	Ecureuil	Angleterre	Poumon, cœur foie	Inconnu	Coles	1914
<i>H. sylvatici</i>	L.	<i>Mus sylvaticus</i>	Angleterre	Inconnue	Inconnu	Coles	1914
<i>H. sp.</i>	Hématique	<i>J. jaculus</i>	Congo Belge	Inconnue	Inconnu	Rodhain et coll.	1913
<i>H. sp.</i>	L.	<i>Mus cunninghami</i>	Tanganyika	Inconnue	Inconnu	Kleine	1910

(1) Martoglio dit qu'il a trouvé ce parasite chez une marmotte dont il donne le nom latin, *Arctomys marmota*, du pays somali. Or, il n'existe aucune marmotte en Afrique ; cet auteur a certainement eu affaire à des *Hyrax*, très abondants dans les rochers du pays somali, où leur aspect peut les faire prendre pour des marmottes.

De nombreux rats ont été infectés jusqu'en juillet 1944, époque à laquelle la souche d'*Hepatozoon* a été perdue.

Essai d'infection d'animaux divers

Souris 8, 9 et 10/XXXI. — Infection expérimentale. Le produit de broyage de 20 *Laelaps* environ, ingéré par ces trois souris, ne les a pas infectées, alors que les deux rats témoins 6 et 7 ont été positifs.

Souris 11, 12, 13, 14 et 15/XXXI. — Infection naturelle. Ces cinq souris, mises dans une cuve avec de nombreux *Laelaps* infectieux, n'ont jamais montré de parasites dans leur sang. Résultats négatifs.

Souris 73 et 74/XXXI. — Infection expérimentale. Ingèrent le produit de broyage de 80 *Laelaps*. Résultats négatifs.

Lapin ♂ 82/XXXI. — Poids : 2.020 gr. Sang négatif avant l'expérience. Ingère un broyat d'environ 100 *Laelaps* le 4 février. Résultats négatifs.

Cobaye 83/XXXI. — Poids : 300 gr. Sang négatif avant l'expérience. Ingère un broyat d'environ 50 *Laelaps* le 4 février. Résultats négatifs.

BIBLIOGRAPHIE (1)

- ADIE (J. R.). — Note on a leucocytozoon found in *Mus rattus* in the Punjab. *Journ. Trop. Med.*, IX, 1906, p. 325.
- BALFOUR (A.). — A hæmogregarine of mammals. *Second Rep. Welcome Res. Lab.*, Khartoum, 1906, p. 97-112.
- BRUMPT (E.). — Réalisation expérimentale du cycle complet du *Schistosoma hæmatobium*. *Ann. parasit.*, VI, 1928, p. 440.
- Monocytose parasitaire du rat. Son utilisation pour l'étude de la monocytopenie. *C.R. Soc. Biol.*, CXXXVI, 1942, p. 362.
- CARINI (A.). — Sobre a *Hæmogregarina muris*. *Rev. Soc. Scient. de S. Paulo*, V, 1910.
- FRANÇA (C.) et PINTO (M.). — Sur le leucocytozoaire du *Mus decumanus*. *Arch. Real Inst. Bact. Camara Pestana*, III, 1910, p. 207-217.
- KLEINE (F.). — Trypanosomenbefunde am Tanganika und andere Beobachtungen. *Deutsche med. Woch.*, 28 juillet 1910, p. 1400-1403.
- KUSAMA (S.), KASAI (K.) et KOBAYASHI (R.). — The leucocytozoon of the wild Rat with special reference to its life-history. *Kitasato Arch. Exp. Med.*, III, 1919, p. 103-122.
- LAVIER (G.). — Hémogrégarines, *Grahamella*, Spirochètes et Trypanosome du campagnol indigène *Microtus arvalis* Pallas. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XIV, 1921, p. 569-576.
- LE CHUITON (F.), BIDEAU (J.), SOUBIGOU (X.) et FAUCONNIER (J.). — Note sur une épidémie à *Hæmogregarina muris* chez des rats d'élevage. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXXII, 1939, p. 487-489.

(1) Cette bibliographie est mise au point jusqu'à l'année 1942 incluse.

- MILLER (W. W.). — *Hepatozoon perniciosum* (n. g., n. sp.) ; a hæmogregarine pathogenic for white rats ; with a description of the sexual cycle in the intermediate host, a mite (*Laelaps echidninus*). *Bull. Hyg. Lab. Pub. Hlth. and Mar. Hosp. Serv. U.S.A.*, Washington, n° 46, 1908.
- MONASTIA-ARATE (A.). — Leucocytenegregarinenbefund in Ratten (*Mus decumanus*). *Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg. Beiheft*, XIX, 1925, p. 114.
- MARTOGLIO (F.). — Contributo alla conoscenza dell leucocytogregarine. *Ann. d'Ig. sperim.*, XXIII, 1913.
- NÖLLER (W.). — Die Blutprotozoen der Hamsters (*Cricetus frumentarius*) und ihre Uebertragung. *Arch. f. Protistenkunde*, XXV, 1912, p. 377.
- PIROT (R.) et BALDASSARI (M.). — Présence d'*Hæmogregarina muris* chez *Mus decumanus* à Toulon. *Bull. Soc. Path. exot.*, XXVIII, 1935, p. 517-519.
- PORTER (A.). — *Leucocytozoon musculi* sp. n., a parasitic protozoon from the blood of white mice. *Proc. Zool. Soc. Londres*, 1908, p. 703.
- PATTON (W. S.). — On a parasite found in the white corpuscles of the blood of palm squirrels. *Scient. Mem. by Off. of the Med. a. Sanit. Serv. of the Gov. of India* ; new series, n° 24, 1906, 1 pl.
- *Annual report upon the work of the bacteriological section of the King Institute of preventive medicine for the year 1907*. Madras, 1908, 16 p. in-4°.
- REGENDANZ (P.) et KIKUTH (W.). — Sur les hémogrégaires du « Gamba » (*Hæmogregarina didelphydis*), de la « Quica » (*Hæmogregarina melachiri* n. sp.) et sur l'*Hæmogregarina ratti*. *Soc. Bresil. Biol.*, janvier-mars 1928 ; *C.R. Soc. Biol.*, XCVIII, 1928, p. 1565.
- RODHAIN (J.). — Quelques hématozoaires de petits mammifères de l'Uele (Ouellé), Congo belge. *Bull. Soc. Path. Exot.*, VIII, 1915, p. 726-729.
- SANGIORGI (G.). — *Leucocytozoon musculi*. *Patologica*, IV, 1912, p. 380 ; *Centralbl. f. Bakt., Orig.*, LXVI, 1917, p. 287.
- SANGIORGI (A.). — *Leucocytozoon musculi* n. sp. *Patologica*, 1914, p. 49.
- SASSUCHIN (D.). — Material zum Studium der Blutparasiten der Nager in Süd-Osten R.S.F.S.R. II. Blut parasiten des *Citellus pygmaeus* Pallar. *Arch. f. Protistenkunde*, LXXV, 1931, p. 135-156.
- SPLENDRE (A.). — Sui parassiti del arvicole. *Ann. d'Igiene*, XXX, 1920, p. 465, 560, 625.
- WELLMAN (C.) et WHERRY (W. B.). — Some new internal parasites of the California ground squirrel *Otospermophilus beecheyi*. *Parasitology*, III, 1910, p. 417.
- WENYON (C. M.). — *Protozoology*. Baillière, Tyndall et Cox édit., Londres, 1926.
- YAKIMOFF (W. L.) et SHOKHOR (N. J.). — *Leucocytozoon musculi* A. Porter, à Petrograd. *Bull. Soc. Path. Exot.*, X, 1917, p. 100.

Institut de parasitologie de la Faculté de médecine de Paris.
Directeur : Professeur E. Brumpt.