ANNALES DE PARASITOLOGIE

HUMAINE ET COMPARÉE

TOME XXVI

1951

Nos 1-2

MÉMOIRES ORIGINAUX

MODIFICATIONS DE L'ÉVOLUTION ET DE LA VIRULENCE D'UNE SOUCHE DE *TRYPANOSOMA CRUZI* CHAGAS SOUS L'ACTION DE DIVERS PRODUITS CHIMIOTHERAPIQUES ET ANTIBIOTIQUES

Par H. GALLIARD et R. BOUTET

Si les auteurs paraissent d'accord pour convenir qu'aucun médicament n'agit de façon définitive sur l'infection à *Trypanosoma cruzi*, chez l'homme, par contre, des succès indiscutables ont été obtenus expérimentalement.

L'atoxyl s'est montré actif, d'après Desterlin (1936), sur les formes sanguicoles. Jensch, en 1937, a décrit la préparation d'une substance acétate de di-(méthyl-4-amino-quinolyl-6-dialyl-mallona-mide), remarquablement active, appelée Bayer 7602. Browning, Calver, Leckie et Wallo (1946), confirment que seul le 7602 a une action favorable sur le *Trypanosoma cruzi*. D'après eux, la véritable formule est maintenant connue et publiée par le « A. M. Stationnery Office in British Intelligence Sub-Committee », c'est le diallylmallondi (4-amino-2-méthyl-quinolyl-6-amide). Mazza, Cossio et Zoccardi (1937), Mazza, Freire et Salica (1942), l'ont expérimenté cliniquement. Pour Mazza (1941), Muzzo, G. Basso et R. Basso (1942), il agit expérimentalement sur les formes flagellées, mais non sur les formes *Leishmania* dans les tissus. Cependant, chez la souris, les trypanosomes disparaissent du sang et les formes de reproduction ne

ANN. DE PARASITOLOGIE, T. XXVI, Nos 1-2, — 1951.

furent pas retrouvées. Fulton (1943) a traité les animaux en expérience de façon précoce, avant que les formes tissulaires aient pu se reproduire en abondance. L'auteur est d'accord avec Mazza en ce qui concerne la non modification et la mobilité des caractères morphologiques des formes flagellées.

En ce qui concerne les dérivés de la quinoléine, Goble (1949) a obtenu certains résultats avec le groupe des 8 aminoquinoléines. Les souris furent injectées par voie intrapéritonéale ou orale, et les résultats mesurés par le pourcentage des survies. La pentaquine dans le groupe a donné les meilleurs résultats et un pourcentage élevé de guérisons, mais cependant la toxicité du produit réduit son efficacité au point de vue clinique. Jarpa, Christen, Agosin, Pizzi, Cortès (1950) ont obtenu un résultat évident avec une combinaison de phosphate de pentaquine et de sulfate de quinine. L'action paraissait revenir au phosphate de pentaquine. La chloroquine et la quinine n'eurent aucun effet sur la marche de la maladie.

Enfin, pour les antibiotiques, Talice, en 1945, traite un enfant par la pénicilline. Le traitement fut sans effet. L'auteur conclut que ces résultats confirmaient ses propres expériences sur les animaux de laboratoire. Neghme (1945), utilisant la pénicilline, a obtenu, avec une souche léthale de *Trypanosoma cruzi*, au cours de l'infection expérimentale chez la souris, une aggravation de la maladie qui amène une mort plus rapide que chez les témoins. Jarpa, Christen, Agosin et Pizzi (1949), avec l'auréomycine, ont constaté expérimentalement une aggravation de l'infection avec mort précoce des souris en expérience, mais aucune action avec la streptomycine et la chloromycétine (1950). Ces mêmes auteurs ont essayé le T.B.1, dérivé carbazonique dont l'action sur le bacille de Koch a été démontrée. L'infection des souris traitées fut beaucoup plus intense (123 trypanosomes contre 22,6 par 5 mm³ chez les témoins), avec une survie de 37 jours contre 40. Les auteurs attribuent ce fait à la toxicité du produit qui provoque des lésions du foie et des reins.

Nous avons cherché quelle pouvait être l'action d'un certain nombre de produits (1), les uns réputés comme efficaces, comme le 7602, les autres non spécifiques. Nous avons présenté, au V^e Congrès de Microbiologie (Rio de Janeiro, août 1950), une note préliminaire sur le sujet que nous développons ici, et auquel nous avons ajouté l'action d'autres antibiotiques.

Les effets de certains de ces produits pouvant être d'exalter

(1) Nous tenons à exprimer notre gratitude envers le professeur E. Brumpt, qui a rapporté et conservé pendant des années la souche de *T. cruzi*; au D^r J. Schneider, et à MM. les Directeurs des Maisons Specia et Roussel, pour les produits qu'ils ont bien voulu nous confier.

l'infection plutôt que de la guérir, nous avons choisi une souche non léthale (E. Brumpt, Villa de Cura, Vénézuéla). La plupart des auteurs ont utilisé, en effet, pour leurs essais thérapeutiques, des souches de *T. cruzi* donnant une infection mortelle à la souris, et ont apprécié les résultats par la proportion des animaux survivants. Nous n'avons pas recherché l'effet thérapeutique, qui est en général bien connu, mais nous avons voulu étudier les modifications de l'évolution, si légères soient-elles.

De plus, nous avons utilisé, comme mode d'infection pour les souris (toutes mâles, adultes de 20 gr.), les formes métacycliques contenues dans les déjections des réduvidés (*Triatoma infestans* et *Rhodnius prolixus*), introduites par scarification de la peau. L'expérience nous a montré qu'en se plaçant dans les conditions naturelles, en utilisant la voie dermique, on obtenait chez les témoins une évolution, une durée et une intensité de l'infection beaucoup plus constantes. Les courbes sont pratiquement superposables alors qu'elles sont irrégulières lorsque les trypanosomes du sang ou des déjections sont injectées par toute autre voie. Ainsi, on peut considérer que la moindre modification de la courbe est due à un phénomène anormal. Par ailleurs, on peut vérifier avec certitude l'action des produits chimiothérapiques sur les différentes phases du développement.

Les trypanosomes ont été comptés par champ dans une goutte de sang (ocul. 6, obj. 6). Cette méthode n'est pas d'une précision rigoureuse, mais elle est suffisante, avec un opérateur entraîné, pour donner des résultats comparables entre eux, comme le montre la régularité des courbes d'infection chez plus de 200 souris ayant servi à entretenir la souche et à l'expérimentation.

Dans ces conditions, la durée d'incubation (appréciable au microscope) est de 10 jours en moyenne ; la durée de l'infection est de 55 jours en moyenne ; le maximum de la courbe se place au 30^e jour, le taux maximum de l'infection est de 20 à 30 trypanosomes par champ. Pour simplifier nous avons adopté, comme test de guérison, la disparition des formes sanguicoles.

I. 7602 Bayer. — 1^o *Préventivement et curativement* (0 mgr., série de 4 injections tous les 2 jours, les 8 jours avant inoculation, puis 0 mgr. 8 les 2^e, 4^e et 6^e jours après le début de l'infection). Les deux souris n'ont jamais présenté de trypanosomes pendant 90 jours. 2^o *Curativement* (0 mgr. 8 les 2^e, 4^e, 6^e et 8^e jours après le début de l'infection). L'infection chez les deux souris a atteint son maximum les 22^e et 24^e jours (au lieu du 30^e jour), avec 5 et 6 trypanosomes par champ au lieu de 20, et s'est terminée le 38^e jour au lieu du 55^e.

3° *Préventivement* : 4 fois 0 mgr. 8 tous les 2 jours, les 8 jours précédant l'inoculation. Retard de 6 jours dans l'incubation, maximum même jour que le témoin, maximum : 1 trypanosome contre 20, terminaison le 47° jour au lieu du 55° (fig. 1).

Il y a donc ici une action nettement trypanocide. Les courbes de traitement sont enfermées dans le triangle du témoin, contrairement à ce qui se passe pour tous les autres produits. L'action préventive est nulle. L'association des traitements préventif et curatif a empêché l'infection de se manifester (fig. 1). Ce fait est dû à la quantité de produit injectée mais non à une action sur les formes *Leishmania*.

Dans une autre expérience, une souris a reçu le 14° jour (5 jours après l'apparition des trypanosomes) une injection unique de 7602 (0 mgr. 8). La courbe est devenue oscillante sans dépasser 1 trypanosome par 5 champs et la guérison a été retardée de 15 jours. Ainsi à dose faible, l'action retardante s'est manifestée, mais le nombre des trypanosomes est resté très faible.

La même expérience a été répétée avec une injection unique de 7602, mais dilué dans du sang de souris. Une souris neuve a reçu une dose unique et massive de 2 mgr. de 7602. Une demi-heure après, on ponctionne le sang total par voie intra-cardiaque, on citrate et on inocule 1 cc. 10 jours après le début de l'infection à une souris présentant ce jour un trypanosome par champ. Acmé en plateau du 25° au 29° jour (5 trypanosomes par champ au lieu de 12). Guérison le 54° jour au lieu du 55°. Peu d'action.

Dans une autre expérience, on injecte à une souris présentant 20 trypanosomes par champ 2 mgr. de 7602. Une demi-heure après, on prélève son sang par ponction intra-cardiaque et on inocule à une souris neuve comme précédemment. Retard de l'incubation : 8 jours. Courbe oscillante avec maxima réguliers ne dépassant pas 1 trypanosome par champ au lieu de 12. Guérison retardée de 27 jours (83° jour). L'action retardante a été forte et le nombre des trypanosomes, à l'acmé, faible par rapport au témoin. Cependant, le nombre total des trypanosomes est sensiblement égal à celui du témoin.

II. Lomidine. — Ce produit est le diméthane sulfonate de PP' diamidino 1-5 diphénoxy pentane. 1° *Préventivement et curativement* : 5 injections de 0 mgr. 2 pendant les 10 jours précédant l'infection ; 5 injections de 0 mgr. 2 du 2° au 10° jour (période du début de l'apparition des trypanosomes chez les témoins). Les deux souris ainsi traitées n'ont jamais présenté d'infection. 2° *Curativement* : comme ci-dessus 5 injections de 0 mgr. 2 du 2° au 10° jour après le début de l'infection. Le maximum a été réduit (4 au lieu de 20 trypanosomes par champ), mais la durée de l'infection a été prolongée

de 8 jours par rapport au témoin. 3° *Préventivement* : 5 injections de 0 mgr. 2 à 2 jours d'intervalle pendant les 10 jours précédant l'infection. L'incubation a été retardée de 18 jours, la courbe est oscillante sans dépasser 1 trypanosome par 2 champs. L'infection a été prolongée de 27 jours par rapport au témoin (fig. 5).

Dans une 2° série d'expériences avec ce produit (fig. 6), 3 souris ont été inoculées par injection intra-péritonéale avec 1 cc. du sang citraté d'une souris infectée 16 jours avant, ayant reçu 2 injections de 0 mgr. 7 de lomidine à 24 heures d'intervalle ; ce sang, qui présentait 4 trypanosomes par champ, avait été prélevé par ponction cardiaque une demi-heure après la 2° injection. L'évolution a été remarquable : incubation normale mais oscillations considérables du taux de l'infection avec maximum ne dépassant pas 6 trypanosomes par champ (contre 15), et guérison retardée de 25, 30 et 33 jours par rapport au témoin. Les trois courbes sont superposables.

III. Antimoniote de N méthyl glucamine (glucanthime, 2168 R.P.).

1° *Curativement* : 12 injections intra-musculaires, tous les deux jours, de 2 mgr., commencées le 11° jour après l'apparition des trypanosomes. La courbe présente des oscillations avec deux maximums réduits (3 et 5 trypanosomes par champ contre 12) les 25° et 45° jours ; guérison 5 jours après le témoin. 2° *Curativement et préventivement* : 8 injections de 2 mgr. tous les deux jours avant inoculation, puis 8 injections de 2 mgr. tous les deux jours en commençant le 5° jour après l'apparition des trypanosomes (fig. 3).

Retard d'incubation : 8 jours ; courbe oscillante avec maximum les 25° et 50° jours (1 et 2 trypanosomes par champ contre 12). Guérison retardée de 20 jours.

IV. 309 Fourneau (205 Bayer, Moranyl). — 1° *Curativement* : 5 injections de 0 mgr., 3, 10, 15, 20, 25 et 30 jours après l'apparition des trypanosomes. Maximum le 35° jour (contre 30), avec 4 trypanosomes par champ au lieu de 10. Guérison le 65° jour (contre le 52°). 2° *Préventivement et curativement* : 5 injections de 0 mgr. 2 tous les 3 jours pendant les 15 jours précédant l'inoculation. Puis curativement comme ci-dessus (mais 0 mgr. 2 chaque fois), les 5°, 10°, 15°, 20° et 25° jours après l'apparition des trypanosomes. Incubation retardée de 5 jours. Oscillation de la courbe avec maximum le 45° jour et rechute le 70°. Guérison le 88° jour (contre le 52°). Retard de 36 jours (fig. 2).

V. Tryparsamide. — 1° *Curativement* : 6 injections de 2 mgr. en solution à 20/100 à raison de 2 par semaine, commencées le 2° jour après le début de l'infection. Réduction du maximum : 10 trypano-

FIG. 1

FIG. 2

FIG. 3

FIG. 4-5-6

FIG. 7

FIG. 8

FIG. 9

FIG. 10

somes par champ au lieu de 20, guérison avancée de 8 jours. 2° *Préventivement-curativement* : 6 injections préventives de 1 mgr., à raison de 2 par semaine, et 6 curatives de 1 mgr. Incubation retardée de 5 jours, maximum retardé de 8 jours et abaissé à 8 trypanosomes par champ contre 25 Guérison retardée de 5 jours (fig. 4).

VI. Nivaquine. — 1° *Curativement* : au 3° jour de l'infection, 5 injections de 0 mgr. 2 pendant 5 jours. Série d'oscillations, maximum ne dépassant pas 5 trypanosomes par champ, mais prolongation très importante de l'infection (35 jours de plus que le témoin). 2° *Préventivement et curativement* : 0 mgr. 1 par jour, 5 jours avant l'infection, puis comme précédemment. Série d'oscillations ascendantes atteignant 40 trypanosomes par champ le 65° jour. Mort le 89° jour avec 10 trypanosomes depuis 10 jours. Témoin guéri le 50° jour. L'action exaltante est tout à fait remarquable, surtout dans le cas préventivement-curativement. 3° *Préventivement* : 5 injections de 0 mgr. 2 en 5 jours. Inoculation le 6° jour. Courbe oscillante ascendante jusqu'au 45° jour avec maximum de 10 trypanosomes par champ (comme le témoin, mais avec retard de 20 jours). Remontée le 78° jour, puis abaissement progressif et guérison le 105° jour (fig. 7).

VII. Pénicilline. — 1° *Préventivement et curativement* : 5.000 unités par jour 5 jours avant l'inoculation, et 5.000 unités à partir du 5° jour de l'infection apparente. Incubation retardée de 2 jours, acmé le même jour que le témoin, mais 18 trypanosomes par champ au lieu de 25. Guérison 9 jours avant le témoin. 2° *Curativement* : mêmes doses à partir du 5° jour de l'infection apparente. Acmé le même jour que le témoin, mais 20 trypanosomes au lieu de 25. Guérison avancée de 3 jours. L'effet est donc faible. Les maxima sont cependant modifiés (fig. 9).

VIII. Auréomycine. — Le contenu de 3 capsules de 0 gr. 25, dilué dans du lait, a été administré à la souris en 10 jours (7 egr. 5 par jour), à partir du 20° jour après l'inoculation (ou 10 jours après le début de l'infection sanguine). La courbe monte plus rapidement que celle du témoin et atteint un maximum de 40 trypanosomes le 34° jour (au lieu de 57 jours). Il y a eu exaltation très nette de la virulence et retard de guérison de 18 jours. De plus, la souris a présenté une anémie extrême (fig. 10).

IX Streptomycine. — Une injection quotidienne de 0 mgr. 5 pendant 10 jours, à partir du 16° jour après l'inoculation, 5 jours après le début de l'infection, jusqu'au 26° jour. La courbe est pratique-

ment superposable à celle du témoin. Le produit est sans effet sur l'infection (fig. 10).

X. Chloromycétine (typhomycine). — 0 gr. 10 tous les deux jours, 5 fois, par voie orale, le 14^e jour après l'inoculation, le 4^e jour de l'infection. Acmé le 33^e jour avec 22 trypanosomes par champ (20 chez le témoin). Guérison le 52^e jour (57 chez le témoin). La courbe est pratiquement superposable à celle du témoin. Le produit est sans effet (fig. 10).

XI. Acide para-amino salicylique. — 1^o *Curativement* : 1 cgr. tous les jours pendant 5 jours, en débutant le 7^o jour après l'apparition des trypanosomes. Acmé le même jour que le témoin avec 10 trypanosomes par champ contre 15. Guérison avancée de 3 jours. 2^o *Curativement et préventivement* : 1 cgr. 5 jours de suite avant l'inoculation, puis même dose du 5^o au 10^o jour après l'apparition des trypanosomes. Incubation retardée de 2 jours. Acmé retardé de 5 jours ; 6 trypanosomes par champ contre 15. Guérison retardée de 5 jours. L'action est pratiquement nulle. Les courbes sont calquées les unes sur les autres.

XII. 1-diethyl carbamyl-4-méthyl piperazine. — 1^o *Préventivement et curativement* : on a dissous un comprimé de notézine dans 20 cc. d'eau que l'on a laissé à boire aux souris, pendant 10 jours avant l'inoculation. Le traitement a été ensuite repris 15 jours après le début de l'infection apparente. 2^o *Curativement* : même procédé. Début au 12^o jour après le début de l'infection apparente. Dans le premier cas, aucun changement dans le temps d'incubation (10 jours). Acmé le 30^e jour de la maladie avec 5 trypanosomes par champ contre 18 ; un second acmé à 8 trypanosomes par champ le 45^e jour. Guérison retardée de 7 jours. Dans le 2^o cas acmé le 28^e jour comme le témoin avec 10 trypanosomes par champ contre 18 ; guérison retardée de 4 jours. L'action de ce produit est donc faible. Mais il existe une certaine irrégularité et un décalage des courbes (fig. 8).

RÉSULTATS

Seuls trois produits, la pénicilline, la chloromycétine et la streptomycine, se sont montrés complètement inactifs. Les courbes sont superposables à celles des témoins.

L'hétrazan = notézine et l'acide para-amino-salicylique ont eu un effet peu marqué, mais les courbes sont cependant modifiées.

A l'extrême autre, le 7602 a une action très nette sur les formes sanguines : les courbes de traitement préventif et de traitement

curatif sont contenues dans la courbe du témoin. En combinant les deux traitements, l'animal n'a jamais présenté d'infection apparente. Le traitement curatif seul n'a pas empêché l'animal de s'infecter.

Dans le cas de la lomidine, du glucanthine, de la tryparsamide, les courbes sont typiques. Le traitement curatif abaisse le maximum, mais la courbe est oscillante et la guérison est retardée. Le traitement préventif, ou préventif et curatif, prolonge l'incubation, abaisse les maximums et retarde aussi la guérison. Dans le cas de la lomidine, du Bayer 205 (= 309 Fourneau), la courbe est complètement décalée en dehors du triangle du témoin. Dans le cas de la lomidine cependant, la combinaison des deux traitements a empêché toute infection, tout au moins jusqu'au 90^e jour. La pentamidine à forte dose a une action trypanocide certaine mais moins marquée que le 7602. Mais le produit est très toxique, surtout au cours de l'infection. L'auréomycine a eu un effet nettement exaltant.

L'effet de la nivaquine a été remaquable. Le traitement curatif a prolongé l'infection de 35 jours par rapport au témoin. Le traitement préventif a prolongé l'infection ; quant au traitement préventif-curatif, il a exalté la virulence du germe. Le maximum a été atteint le 70^e jour avec 30 trypanosomes par champ, contre 10 pour le témoin. La mort s'est produite le 90^e jour.

CONCLUSIONS

Quelles conclusions peut-on tirer de ces expériences, tout au moins avec les produits actifs ?

1° Aucun produit, même le 7602, n'empêche la transformation des formes métacycliques, provenant de l'intestin des réduvidés, en formes *Leishmania*, ni leur multiplication dans les cellules réticulaires d'abord et dans les autres tissus ensuite, non plus que la production des formes flagellées du sang.

2° Seul le 7602 a un effet curatif évident sur les formes flagellées sanguicoles. L'association des traitements préventif et curatif empêche toute infection dans les cas du 7602 et de la lomidine.

3° Pour la lomidine et pour les autres produits, le traitement préventif ou curatif produit un ralentissement de l'activité et de la multiplication des formes tissulaires, mais ne les inhibe nullement : l'incubation est prolongée, le maximum est abaissé, mais il se produit des oscillations des courbes et un allongement parfois considérable de la durée de l'infection.

4° Il s'ensuit que si l'on mesure la surface circonscrite par les courbes, on constate, qu'en définitive, chez les souris traitées, le nom-

bre total des trypanosomes du sang est égal ou même très supérieur à celui des témoins. Cette action exaltante est particulièrement marquée dans le cas de la nivaquine et, à un moindre degré, de l'aureomycine.

5° Ce phénomène ne peut s'expliquer par une action toxique sur l'hôte, puisque les souris guérissent de leur infection et survivent ensuite indéfiniment.

6° Bien que la souche de *T. cruzi* donne une infection spontanément curable chez les témoins, le traitement neutralise le processus d'immunité et retarde la guérison.

7° Des recherches préliminaires nous ont montré que la lomidine et le 7602 ne parviennent ni à stériliser les triatomes infectés gorgés sur des souris neuves traitées, ni à empêcher l'infection de triatomes neufs gorgés du sang à la fois parasité et saturé par ces produits. D'autre part, l'inoculation à la souris par scarification de formes métacycliques provenant de triatomes infectés sur une souris parasitée ayant reçu une injection massive soit de 7602, soit de nivaquine, a démontré une exaltation considérable de la virulence de la souche : mort avec un nombre de trypanosomes incomptables au lieu de 30 par champ chez les témoins.

BIBLIOGRAPHIE

- BROWNING (C. H.), CALVER (K. M.), LECKIE (M. W.) et WALLS (L. P.). — Phenanthridine Compounds as chemotherapeutic agents in experimental *Trypanosoma cruzi* Infection. *Nature*, London, CLVII, 1946.
- BROWNING (C. H.), MORGAN (G. T.), ROBB (J. U. M.) et WALLS (L. P.). — The Trypanocidal Action of certain Phenanthridium compounds. *Jl. Bact. Path.*, XLVI, 1938, p. 203.
- FULTON (J. D.). — A comparison of the biological action of Bayer 7602 (A.C.) and the corresponding I.e.i. synthetica product. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, XXXVII, 1943.
- GALLIARD (H.) et BOUTET (R.). — Effets de certains produits chimiothérapiques sur l'évolution chez la souris d'une souche non léthale de *Trypanosoma cruzi*. V^e Congrès International de Microbiologie, Rio-de-Janeiro, 17-24 août 1950.
- GOBLE (F. C.). — Chemotherapeutic activity of certain 8-amino-quinoline particularly Pentaquine in experimental Chagas'Disease. *J. Parasit.*, V, 1949, p. 375.
- HAUSCHKA (T. S.). — Persistence of strain specific behaviour in two strains of *Trypanosoma cruzi* after prolonged transfer through subred mice. *J. Parasit.*, XXXV, Sect. I, p. 593.
- JARPA (A.), CHRISTEN (R.), AGOSIN (M.) et PIZZI (T.). — Ensayos de quimioterapia en la enfermedad de Chagas experimental. Aureomycina. *Boletín de Informaciones Parasitarias Chilenas*, IV, 1949, p. 49.

- JARPA (A.), CHRISTEN (R.), AGOSIN (M.), PIZZI (T.) et CORTÈS (G.). — Ensayos de quimioterapia en la enfermedad de Chagas experimental. IV. Compuento de quinina, Pentaquina, Cloroquina y Quinina. *Boletín de Informaciones Parasitarias Chilenas*, V, 1950, p. 19.
- JARPA (A.), CHRISTEN (R.), AGOSIN (M.) et PIZZI (T.). — Ensayos de quimioterapia en la enfermedad de Chagas experimental. II. Estreptomycina y Cloromicetina. *Boletín de Informaciones Parasitarias Chilenas*, V, 1950, p. 5.
- JARPA (A.), CHRISTEN (R.), AGOSIN (M.) et PIZZI (T.). — Ensayos de quimioterapia en la enfermedad de Chagas experimental, III, T.B. 1. *Bol. de Inform. Parasitarias Chilenas*, V, 1950, n° 2, p. 18.
- JENSCH (H.). — Neue chemotherapeutica der 4-Amino-Chenolin Reihe. *Angewandte Chemie*, XXVII, 1937, p. 891.
- KOFOID (A.), NEIL (E. M.) et DWOOD (F.). — Effects of Arsenicals on *Trypanosoma cruzi* in tissue culture. *Journ. Pharm. Experim. Therap.*, LIX, n° 4, 1937.
- MAZZA (S.), COSSIO (R.) et ZUCCARDI. — Primer caso agudo de Enfermedad de Chagas comprobado en Tucumán y su tratamiento con Bayer 7602 (A.C.). *Universidad de Buenos-Aires, M.E.P.R.A.*, XXXII, 1937, p. 3.
- MAZZA (S.). — Die Behandlung der akuten Chagas Krankheit mit 7602 (A.C.) Bayer. *Deutschr. Trop. Zeitschr.*, XLV, 1941, p. 577.
- MAZZA (S.), BASSO (G.) et BASSO (R.). — Ensayos therapeuticos del producto 9736 (A.S.) Bayer y de su action comparada con el 7602 (A.C.) Bayer en la enfermedad de Chagas. *Universidad de Buenos-Aires, M.E.P.R.A.*, LXI, 1942, p. 3.
- MAZZA (S.), FREIRE (R.) et SALICA (P.). — Investigaciones sobre enfermedad de Chagas. Formas encephalicas primitivas y secundarias de enfermedad de Chagas, considerable gravedad del processo y tratamiento adecuado con 7602 (A.C.) Bayer. *Universidad de Buenos-Aires, M.E.P.R.A.*, LX, 1942, p. 32.
- MAZZA (S.), BASSO (G.) et BASSO (R.). — Contribution para la therapeutica de la enfermedad de Chagas. Ultimos essayos quimiotherapicos M. 3024 I.c.i. Application de Penicillina. *Universidad de Buenos-Aires, M.E.P.R.A.*, LXX, 1945, p. 1.
- NEGHME (A.). — Penicillin sodium in experimental Trypanosomiasis of Mice. *Science*, II, 1945, p. 115.
- OESTERLIN. — Beiträge zur chemotherapie des Germanins und der Arsinauren. *Centralbl. f. Bakf.*, CXXXV, 1935, p. 347.
- TALICE (R. V.). — Penicillin attempted in acute form of Chagas disease. *Arch. Urug. Med. Cir. Espec.*, XXVII, 1945, p. 152.
- TALICE (R. V.) et LOPEZ FERNANDEZ (J.). — First attempts at treating acute forms of Chagas disease with new arsenical « Arsenosophenylbutyric acid ». *Arc. Urug. Med. Cir. Espec.*, 1945, p. 33.
- TORREALBA (F. J.). — *Penicillin and Schizotrypanum cruzi*. *Gac. Med. de Caracas*, LIII, 1945, p. 175.

(Faculté de Médecine de Paris, Institut de Parasitologie)
(Dir. : Prof. H. Galliard)