

RECHERCHES SUR L'INFESTATION EXPÉRIMENTALE
A *STRONGYLOIDES STERCORALIS* AU TONKIN

(3^e note)

Par Henri GALLIARD

XII. — ACTION DES FACTEURS PHYSIQUES
ET CHIMIQUES SUR LE DÉVELOPPEMENT
EXOGENE ET ENDOGENE

A. ROLE DE LA TEMPÉRATURE DANS LE DÉVELOPPEMENT
EXOGENE

Les résultats obtenus par les différents auteurs qui ont étudié cette question (Faust, 1930 ; Van Durme, 1902 ; Kreis, 1932 ; Alicata, 1935) sont à peu près concordants.

D'après Sandground (1926), la température optima pour le développement des cycles direct et indirect de *S. stercoralis* se situe entre 25° et 30° C. La température de 37° n'est cependant pas inhibitrice. A 18°-19° C., les résultats de la culture sont comparables à ceux obtenus à 26°, mais la marche du développement est plus lente. A 14°, les résultats sont les mêmes. Entre 11° et 13°, le cycle sexué se manifeste encore, mais avec un grand retard, de même que le nombre des larves filariformes du cycle direct est considérablement réduit.

Pour Cordi et Otto (1934), utilisant *S. fülleborni*, la température optima pour la coproculture est entre 23°-30° ; les œufs éclosent en 6 à 10 heures, les adultes en 2 à 3 jours, les larves infestantes en 3 à 4 jours. A 15°-16° C., le cycle libre s'effectue normalement, mais avec retard. A 10°-11° ou à 37°-40°, seules quelques larves évoluent de façon lente dans le premier cas, accélérée dans le second. Au-dessus de 43°, les larves sont tuées. De 0° à 8°, quelques œufs éclosent, mais il n'y a pas d'évolution ultérieure.

C. Desportes (1944-45), avec une souche provenant de gibbons ou de chimpanzés, a constaté que les larves filariformes primaires se formaient le 3^e jour seulement à 14°, 24 heures à 21°-23°. A 14°, les femelles rhabditoïdes meurent le 10^e jour. A 27°-35°, les larves filariformes secondaires apparaissent le 3^e jour.

En outre, Brumpt (1921) avait montré que le rapport des sexes n'était pas modifié par les variations de température.

Notons que T. de V. Beach (1936) a signalé l'action du milieu nutritif sur la nature du cycle exogène.

Nous n'avons pas repris cette question déjà très étudiée, mais nous avons cherché à préciser exactement l'heure d'apparition des différentes formes pour les différentes souches à une température moyenne de 28°.

SOUCHES	T° MOYENNE	LARVES STRONGYLOÏDES	♀ ET ♂	DÉBUT DE MATUR. DES ŒUFS
Thuoc. 11° p.....	28°	18 heures	21 h.	37 heures
Thuoc. 53° p.....		19 h.	18 h.	25 h.
Thuoc. 65° p.....		19 h.	17 h.	27 h.
Chien I, 6° p.....		23 h.	19 h. 30	32 h.
Tour. 10° p.....		25 h.	20 h.	26 h.

Il existe donc certaines différences, suivant les souches, qui sont peut-être en rapport avec le type de développement primitif chez l'homme. La souche Thu. était du type direct pur, de même que la souche chien I, la souche Tour. du type indirect prédominant.

Quoi qu'il en soit, la transformation des larves rhabditoïdes en strongyloïdes primaires nécessite au moins 18 heures dans les conditions normales. Par contre, ainsi que nous l'avons déjà signalé, et comme d'autres ont pu l'observer, dans les cas de strongyloïdose mortelle par auto-infestation massive, l'hypervirulence est caractérisée par la transformation qui s'opère en quelques minutes après l'évacuation des larves rhabditoïdes, ou même directement dans l'intestin.

Longévité des larves et des femelles rhabditoïdes. — Aux températures permettant l'évolution, la survie de ces formes est évidemment courte. Par contre, à 8° C., le développement est arrêté.

Les larves rhabditoïdes peuvent survivre huit jours à 8° en coproculture de charbon, mais dès le quatrième jour la moitié sont mor-

tes. Remises à 30° après huit jours à 8°, elles meurent toutes en 24 heures.

Les larves de deux générations sont encore plus sensibles et meurent en trois jours à 8°.

Les femelles rhabditoïdes matures résistent trois jours à 8°.

TABLEAUX. — Longévité des larves filariformes

TEMPÉRATURE	CHARBON	BUYARD	FÈCES	EAU DISTIL- LÉE	TERRE HUMIDE	EAU PHYSIOL.	TYRODE	RINGER
- 2° (glace)	1 heure (moitiérevit à 30°) 2 heures (très rares revivent à 30°) 5 heures (aucune ne revit à 30°)							
+ 8°	47 jours	40 jrs	22 jrs	7 jrs	28	17	22	20
+ 15° (moy.)	48 —			30 jrs	45	46	49	54
+ 18° (moy.)	31 —							
+ 23° (moy.)	34 —			11 jrs	30	17	50	42
+ 25°	16 —		7 jrs		32	20	32	28
+ 27°,7 (moy.)	31 —	20 jrs						
28° (moy.)	28 —							
29° (moy.)	23 —							
30°	27 —	16 jrs	6 jrs	8 jrs	27	9	17	17
37°	8 —			5 jrs				
40°	7 —							
45°	3 —							
50°	1 heure 30							

Longévité des larves filariformes. — Les recherches faites par différents auteurs montrent que la longévité des larves filariformes de *Strongyloides stercoralis* est beaucoup moins grande que celle des larves d'*Ankylostome*.

Le tableau X montre la longévité des larves de *S. stercoralis* à différentes températures. Il semble que la température optima soit 8° à 15° C. en coproculture de charbon. Les solutions de Ringer et surtout de Tyrode permettent une longue conservation.

A une température supérieure à 25°, c'est la coproculture de

charbon et le sable humide qui constituent les milieux les plus favorables.

Si on compare, avec ces chiffres, la longévité d'*Ancylostoma caninum*, on voit qu'elle est de :

à 15° : 150 jours dans eau distillée, eau physiologique, 180 jours dans le Tyrode, 120 dans le Ringer ;

à 30° : 80 à 90 jours dans l'eau distillée, l'eau physiologique, le Ringer, 120 dans le Tyrode ;

à 8° : 150 jours dans tous les milieux, 180 dans Tyrode.

Notons que des chiffres beaucoup plus élevés ont été obtenus par différents auteurs. On peut dire que la longévité maxima des larves d'Ankylostomes n'a probablement pas encore été fixée. Leur résistance aux antiseptiques est infiniment plus grande que celle de *S. stercoralis*.

Leur virulence est certainement diminuée, comme l'a montré Ackert (1924) avec des larves de *Necator* qui avaient perdu au bout de 18 mois la faculté de pénétrer dans les tissus.

La réfrigération et le vieillissement agissent de même sur les larves de *S. stercoralis*, comme nous le montrerons plus loin.

Il est évident, également, que les larves filariformes de *S. stercoralis* vivent moins longtemps que celles d'Ankylostome dans les liquides que dans les coprocultures de charbon et la terre humide aux températures défavorables. Ceci peut expliquer, comme nous l'avons suggéré à propos des infections spontanées du chien, que l'ankylostomose soit généralisée chez les chiens et la strongyloïdose si rare.

B. — EFFETS DE LA REFRIGERATION DES LARVES INFESTANTES SUR LE DEVELOPPEMENT ENDOGENE

Ainsi, les différents auteurs qui ont étudié l'action de la température sur le développement de *S. stercoralis* se sont contentés d'envisager le cycle exogène.

Nous avons cherché à savoir si les larves rhabditoïdes et les larves strongyloïdes infestantes, soumises à l'action temporaire du froid, au cours de leur vie libre, pouvaient acquérir de nouvelles propriétés biologiques dans leur passage chez un animal neuf.

Action du froid sur les larves strongyloïdes. — Les larves ont été soumises au froid pendant 10 jours afin d'éviter toute mortalité qui aurait pu fausser l'expérience, bien que la longévité à cette température soit beaucoup plus longue. Puis les larves sont placées six

SOUCHE TOUR. PASS. AVEC L. STR. RÉFRIGÉRÉES	LARVES STRONGY- LOÏDES. CYCLE DIRECT %.			L. S. CYCLE SEXUÉ %.			L. S. MIXTES %.		
	L.S.	♀	♂	L.S.	♀	♂	L.S.	♀	♂
Formule initiale.....							3	85	11
Après 1 ^{er} passage.....				21	55	24			
Après 2 ^e passage.....				35	42	22			
Après 3 ^e passage.....				39	37	23			
Après 4 ^e passage.....	48	32	21	45	36	17	52	30	20
Après 5 ^e passage.....	64	17	19	62	15	23	59	22	19
Après 6 ^e passage.....	78	5	17	69	7	24	74	6	20

SOUCHE THU. L. RHABD. RÉFRIGÉRÉES	COPRO-CULTURE	L. STRONGY- LOÏDES %.	♀ RHABDI- TOÏDES %.	♂ RHABDI- TOÏDES %.
Formule initiale à 25°.		6	71	23
Après 48 h. à 8°.....		17	56	27
Après 1 ^{er} passage.....	25°.....	16	61	23
	après 48 h. à 8°	18	62	20
Après 2 ^e passage.....	25°.....	15	56	29
	après 48 h. à 8°	18	59	23
Après 3 ^e passage.	25°.....	19	59	22
	après 48 h. à 8°	21	55	24
Après 4 ^e passage.....	25°.....	14	65	21
	après 48 h. à 8°	18	63	19

Ainsi, au 9^e passage, le type de développement indirect presque pur est passé au type direct pur (p. 205, 1^{er} tableau).

L'opération inverse a été ensuite pratiquée. On a continué les passages sans réfrigérer les larves infestantes à partir du 12^e passage. Mais, ici, on a séparé à partir du 15^e passage les larves en trois séries, de provenance directe, indirecte et mixte (p. 205, 2^e tableau).

On voit que l'évolution a été parallèle pour les trois cycles et que la formule initiale a été récupérée après huit passages de larves non soumises à la réfrigération. Cependant, il s'agissait d'une souche qui, à l'origine chez l'homme, était hypervirulente et du type direct pur. Il s'agissait peut-être d'un retour au type ancestral sous l'effet du froid. Nous avons donc répété l'expérience sur une souche qui, à l'origine, était du type indirect prédominant (p. 206, 1^{er} tableau).

L'effet du froid a donc été identique. L'évolution a été sensiblement la même dans les trois séries de larves infestantes de provenance directe, indirecte ou mixte. L'expérience a été arrêtée au 6^e passage.

Effet de la réfrigération sur les larves rhabditoïdes. — La survie des larves rhabditoïdes est courte à 8° et le séjour n'y doit pas dépasser 24 heures si on veut obtenir à 25°-28° un développement

L. RHABD. ET STRONG. RÉFRIGÉRÉES	COPROCULTURE	LARVES STRONGYLOÏDES	FEMELLES RHABDITOÏDES	MALES RHABDITOÏDES
Coproculture initiale.	à 25° constants après 48 h. à 8° puis 25°	6 17	71 56	23 27
Après 1 ^{er} passage	à 25° après 48 h. à 8°	8 18	67 58	25 24
Après 2 ^e passage	à 25° après 48 h. à 8°	22 26	59 54	19 20
Après 3 ^e passage	à 25° après 48 h. à 8°	28 31	50 47	22 22
Après 4 ^e passage	à 25° après 48 h. à 8°	33 37	46 38	21 24
Après 5 ^e passage	après 48 h. à 8°	43	34	23
Après 6 ^e passage	à 25°	28	58	14

ultérieur normal. Les larves filariformes obtenues ont été inoculées à des chiens par voie cutanée, et l'opération a été répétée entre chaque passage (p. 206, 2^e tableau).

Ainsi, l'action du froid sur les larves rhabditoïdes a eu pour effet de diminuer une fois pour toutes le pourcentage des formes sexuées. Mais le type de développement ne s'est plus modifié ultérieurement, même après quatre passages.

Dans une deuxième série d'expériences, les larves rhabditoïdes ont été réfrigérées à 8° pendant 48 heures, puis cultivées à 25°-28° ; puis les larves filariformes ont été réfrigérées à leur tour pendant 10 jours (p. 206, 2^e tableau).

Ici, l'accroissement du pourcentage du cycle direct s'est manifesté, mais plus lentement que dans les cas où les larves rhabditoïdes n'avaient pas été réfrigérées.

Modification de la virulence des larves réfrigérées. — Nous avons essayé la virulence des larves strongyloïdes après 10 jours à 8° et après huit passages successifs avec des larves ainsi traitées.

NOMBRE DE PASSAGES AVEC LARVES RÉFRIGÉRÉES	LARVES INFESTANTES	DURÉE D'EXPOSITION À 30° AVANT INOCULATION	VOIES D'INOCULATION	DURÉE DE L'EXPÉRIENCE	FEMELLES TROUVÉES	TÉMOINS
0.....	500	10 minutes	sur la peau	21 jours	21	121
0.....	500	10 minutes	sous la peau	22 jours	52	304
0.....	500	2 jours	sur la peau	22 jours	75	121
0.....	500	5 jours	sur la peau	21 jours	49	121
0.....	500	5 jours	sous la peau	21 jours	123	304
0.....	1.200	4 heures	sur la peau	20 jours	65	278
0.....	1.200	12 heures	sur la peau	22 jours	61	278
8.....	1.200	4 heures	sur la peau	20 jours	58	278
8.....	1.200	12 heures	sous la peau	20 jours	115	

La virulence est donc considérablement réduite, que l'infestation soit faite sur la peau ou sous la peau. Par ailleurs, le temps d'exposition à 30° des larves réfrigérées le plus favorable semble être 48 heures. Le nombre de passages ne paraît pas influencer sur la virulence.

Nous avons d'autre part essayé la virulence des larves strongyloïdes provenant de chiens infestés avec des larves normales provenant elles-mêmes d'animaux infectés avec des larves réfrigérées :

NOMBRE DE PASSAGES NORMAUX	LARVES INFESTANTES	VOIE D'INOCULATION	DURÉE DE L'EXPÉRIENCE	FEMILLES TROUVÉES	TÉMOINS
1	1.200	sur la peau	12 jours	16)	225
1.....	1.500	— —	12 jours	77	225
2.....	1.200	— —	12 jours	209	
3	1 200	— —	12 jours	408	225
6.....	1.200	-- --	12 jours	234	225
7.....	500 (Directes)	— —	25 jours	147	118
7.....	500 Indirectes)	— --	25 jours	92	118
7.....	500 (Mixtes)	— —	25 jours	112	118

Les résultats sont très variables. Dans certains cas, la virulence tend à s'élever au-dessus du niveau normal. En séparant les larves des différents cycles, direct, indirect et mixte, on voit que les larves directes sont plus virulentes que les autres.

Conclusion. — L'action temporaire du froid sur les larves strongyloïdes, remises à 30° avant inoculation, et au cours des passages successifs, a pour effet de réduire la virulence de ces larves, et cette réduction persiste après un certain nombre de passages normaux. Mais l'effet le plus remarquable et le plus constant est l'augmentation du pourcentage du cycle direct, et la souche finit par devenir du type direct absolument exclusif. De plus, il y a retour au type de développement primitif après quelques passages normaux.

L'action temporaire du froid sur les larves rhabditoïdes réduit le pourcentage des larves du cycle direct dans les coprocultures ultérieures et chez les chiens infestés. Mais cette réduction est obtenue en une fois et ne se modifie pas au cours des passages ultérieurs avec les larves ainsi traitées. Quand les larves rhabditoïdes, puis ensuite les larves strongyloïdes qui en sont issues, sont réfrigérées ainsi au cours des passages successifs, tout se passe, mais de façon moins marquée, comme dans le cas des larves strongyloïdes soumises seules à l'action temporaire du froid.

C. — EFFETS DES RAYONS X SUR LE DEVELOPPEMENT ENDOGENE

S. stercoralis est très sensible aux agents chimiothérapiques introduits par voie veineuse ou parentérale. Il ne paraissait donc pas impossible que sa biologie ne fût modifiée par certains agents

physiques comme les rayons X et que, en particulier, on n'obtint une stérilisation des femelles parasites et par conséquent la suppression de l'auto-infestation par voie interne qui est responsable de la persistance désespérante de la strongyloïdose. Par ailleurs, les bons résultats obtenus depuis quelques années par cette méthode dans certains accidents de la filariose permettaient d'espérer certains résultats.

Action thérapeutique. — Le traitement a été effectué comme suit :

N° DE L'EXPÉR.	NBRE DE LARVES	DOSE	DURÉE	♀ retrouvées dans duodénum
1.748.....	500	Trait. à partir du 25 ^e jour 4.000 r., 120 kvolts, filtré par 20/10 mm Alum., 8 séances en 24 jours, 3 jours d'intervalle.	54 jours	57
1.749....	500	2.500 r., 120 kvolts, filtré 20/10 mm., 5 séances, 15 jours, 3 jours d'intervalle.	40 jours	105
1.751.....	500	témoin	30 jours	124

Il y a donc une réduction importante du parasitisme après traitement, surtout lorsqu'il est prolongé (1.748).

Chez les chiens traités, nous avons constaté de plus une diminution de la fertilité, certaines femelles semblent stériles. Le nombre des larves rhabditoïdes dans le duodénum est très faible par rapport aux témoins.

Action biologique. — a) SUR LE CYCLE D'ÉVOLUTION EXOGÈNE. — L'action des rayons X s'est traduite également par une inversion du cycle d'évolution extérieure. Les résultats suivants ont été obtenus par numération, dans les coprocultures des selles des chiens traités, des larves infestantes du cycle direct, des mâles et des femelles rhabditoïdes libres.

N° DE L'EXPÉRIENCE	NOMBRE DE SÉANCES DE R. X.	L. S.	♀	♂
1.748.....	3° s.	4	76	20
«	* s.	54	30	16
1.749.....	3° s.	4,6	80	15,4
«	5° s.	58	27	15
1.751.....	témoin	2,9	76,1	21

Il y a donc une augmentation considérable des formes d'évolution directe aux dépens des formes sexuées non parasites.

b) SUR LA VIRULENCE. — Les larves infestantes provenant des selles des chiens traités ont montré une virulence très atténuée dans le cas 1.748, où le traitement a été prolongé.

Chez des chiens non traités, infestés avec les larves de chiens traités, le pouvoir infestant s'est à peine relevé, même après deux passages, et a même tendance à diminuer chez les autres chiens.

N° DU CHIEN	ORIGINE DE L'INFECTION	NBRE DE LARVES	DURÉE	COPROCULTURES			
				♀ re-trouvées	L. S.	♀	♂
1.794...	A partir de 1.749	500	39 jours	62	23,8	54	22
1.820...	— 1.794 (2° p.)	500	22 —	108	18	60	21
1.795...	— 1.749	500	21 —	37	21	52	27
1.806...	-- 1.748	500	40 —	51	26	54	21

Il est possible qu'il y ait une modification définitive du pouvoir infestant. Par contre, le type de développement exogène n'a été que temporairement altéré et a une tendance à revenir à la normale.

D. — EFFETS DES AGENTS THERAPEUTIQUES SUR LE DEVELOPPEMENT ENDOGENE

TRAITEMENT PAR VOIE DIGESTIVE

Action des purgatifs salins. — Nous avons cherché à savoir si un purgatif salin ordinaire et complètement dépourvu de vertus parasitocides pouvait réduire le taux de l'infestation.

A partir du 18^e jour de l'infestation et pendant 10 jours, l'animal a reçu une dose totale de 64 grammes, par prise ne dépassant pas 10 grammes. L'animal a été sacrifié le 33^e jour. A l'autopsie, le duodénum et la partie initiale du grêle étaient absolument normaux, ne présentant ni congestion, ni lésion de la muqueuse qui auraient pu favoriser l'élimination des parasites. Nous avons constaté que à 500 larves strongyloïdes infestantes correspondaient 52 parasites. Normalement, le chiffre trouvé, pour 18 jours, est 121; pour 35 jours, il est de 125. Il y a donc eu une réduction de 73 parasites adultes et non entraînement des larves strongyloïdes non encore développées.

Un purgatif salin ordinaire peut donc réduire de plus de la moitié le nombre des parasites.

Essence de chenopodium. — Ce produit est, comme on le sait, un des plus couramment employés comme anthelminthique, et nombreux sont ceux qui en ont obtenu de bons résultats.

Un chien a reçu 1.200 larves sur la peau ; 20 jours après, le traitement a été commencé : 20 gouttes par jour avec périodes de repos, pendant 90 jours. La dose totale a été de 688 gouttes ou 12,3 cc. environ. Aucun purgatif n'a été administré.

A l'autopsie, on a trouvé 84 femelles parasites, alors que le chiffre normal est de 322. La réduction a donc été de trois quarts.

L'efficacité de l'essence de chenopodium est certaine. Son association avec un purgatif salin devrait, comme le montre la première expérience, améliorer encore les résultats obtenus.

ESSAIS CHIMIOTHÉRAPIQUES

Nos essais ont porté ensuite sur deux produits chimiothérapiques : le P. amino-phényl-sulfamide et l'antimonio-thiomallate de lithium, administrés par injection sous-cutanée.

P. AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDE. — Ce produit est connu sous le nom de *soluseptazine*. Les sulfamidés n'ont pas la réputation d'être parasitocides, mais nous avons néanmoins recherché leur action possible.

Voici le résultat obtenu : Infestation avec 500 larves, 30 injections, 0,30 cc. Au bout de 68 jours, l'autopsie a été pratiquée et 45 parasites ont été trouvés dans l'intestin au lieu de 125. Il y a donc eu une réduction sensible du parasitisme.

ANTIMONIO-THIOMALLATE DE LITHIUM (ANTHIOMALINE). — Nous avons eu l'idée en 1938 de conseiller ce médicament à un de nos confrères atteint de strongyloïdose. Les premiers résultats furent surprenants. Après une série de huit injections d'anthiomaline à 1, 2, puis 3 cc., les larves avaient complètement disparu à la fin du traitement. Les symptômes cliniques s'étaient améliorés. Cinq mois plus tard, les troubles réapparurent, mais les larves ne furent pas trouvées dans les selles diarrhéiques. Elles réapparurent en petit nombre un mois plus tard. Le résultat fut donc évident, mais provisoire.

Sur notre conseil, notre élève, le D^r Lau, a continué les essais à l'Hôpital Yersin à Hanoï. Dans les deux cas traités, la disparition des larves et la suppression de la diarrhée ont été obtenues. Mais les malades n'ont pu être suivis assez longtemps.

Aussi, nous avons cherché à quoi correspondait cette action qui, cliniquement, semble, provisoirement du moins, remarquable. Les résultats ont été les suivants :

NOMBRE DES LARVES INFESTANTES	DURÉE DE L'EXPÉRIENCE	NOMBRE DE PARASITES DANS L'INTESTIN	NOMBRE NORMAL
I. 500.....	93 jours	4	127
II. 500.....	46 —	61	124
III. 7.000.....	13 —	1.225	1.890

Dans les différents cas, le traitement a consisté en : I : 20 piqûres de 0,006 gr. sur la peau, II : 9 injections de 0,006 gr., III : dose totale de 0,018 gr.

Dans les deux premiers cas, le traitement a commencé au bout de 25 jours, c'est-à-dire lorsque l'infestation de l'intestin est complètement achevée ; dans le cas III, on a traité dès l'apparition des larves dans les selles, c'est-à-dire le 8^e jour.

On voit que la réduction de l'infestation, proportionnelle à la durée du traitement, a été importante, mais le résultat n'est pas supérieur à celui qui a été obtenu par les autres procédés.

TRAITEMENT PRÉVENTIF. — Nous avons cherché à savoir si, par la chimiothérapie, on pouvait prévenir l'infestation pendant le cours de la migration des larves strongyloïdes depuis la peau jusqu'à l'intestin.

Nous avons tenté deux essais :

Anthiomaline : 0 gr. 006 injecté 4 heures avant puis tous les jours (8 piqûres) en 15 jours ; 100 larves ; 15^e jour : 38 femelles au lieu de 36 à 39.

Solusepazine : 0 cc. 30 injecté 2 heures avant l'inoculation, puis tous les jours : 100 larves ; 8^e jour : 0 femelle au lieu de 21 ; 100 larves ; 15^e jour : 39 femelles au lieu de 36 à 39.

On voit que la médication a retardé quelque peu le cycle évolutif, mais que ce retard est compensé puisque le nombre des femelles trouvées dans l'intestin est absolument normal.

On peut prévoir aussi qu'avec un purgatif salin, on pourrait obtenir des résultats plus intéressants, à condition de l'administrer dès le 6^e jour et d'une façon continue jusqu'au 15^e jour environ.

**Modification de la biologie de *Strongyloides stercoralis*
à la suite du traitement chimiothérapique**

Modifications des types de développement exogène. — E.-C. Faust (1932) a constaté qu'un traitement expérimental par le violet de gentiane avait pour action de transformer le type de développement indirect en type direct, de modifier les souches hyperinfestantes et de leur donner également le type direct.

Nous avons constaté un fait analogue avec l'anthiomaline.

Le type initial était stable malgré un grand nombre de passages.

	L. STR.	FEMELLES RHABDITOIDES	MALES RHABDITOIDES
Avant traitement....	1,3	82,4	16,3
Après traitement....	42,8	38	19
Après le 1 ^{er} passage.	7,6	70,3	23

Il y a donc eu, dès le premier passage, une modification radicale du type de développement, une augmentation brusque du cycle direct, comparable à celui que nous avons obtenu par l'exposition des larves strongyloïdes au froid, puis retour à la normale après un premier passage.

Par contre, avec la soluseptazine, nous n'avons obtenu aucune modification.

Modification de la virulence. — Nous avons constaté également une modification très nette de la virulence, ou pouvoir infestant, pour les chiens neufs des larves strongyloïdes des chiens traités.

Anthiomaline : premier passage : 100 larves sous la peau donnent en 15 jours 19 femelles, normal : 36 ; 100 larves sous la peau donnent en 11 jours 10 femelles, normal : 30 ; 1.200 larves sous la peau donnent en 12 jours 106 femelles, normal : 225.

Deuxième passage : 100 larves sous la peau donnent en 13 jours 28 femelles normal : 36.

Soluseptazine : premier passage normal : 100 larves 15 jours, 15 femelles au lieu de 36.

Il y a donc une diminution très nette de la virulence. Par contre, après passage chez un chien non traité, la virulence augmente et il n'est pas douteux qu'elle ne redevienne normale après le 3^e passage.

Action sur la fécondité des femelles parasites. — L'action d'un médicament sur les parasites doit être considérée non seulement par son effet d'élimination, mais aussi par son effet stérilisant, ce qui amènerait une suppression de l'auto-infestation toujours possible.

Seule l'anthiomaline semblerait pouvoir agir ainsi. Alors que, avec les autres méthodes, on constate que les femelles parasites ont des œufs dans l'utérus, dans ce cas on trouve au moins la moitié des femelles stériles. De plus, le nombre des larves rhabditoïdes trouvées dans le duodénum est nettement réduit par rapport à la normale.

Action sur la fécondité des femelles du cycle exogène. — Dans les coprocultures provenant des selles d'un chien traité par l'anthiomaline, on constate une réduction nette du nombre des œufs dans l'utérus des femelles rhabditoïdes. Ils sont normalement au nombre de 32 en moyenne. Après traitement, ce chiffre tombe à 23. Il remonte à 27 après un passage chez un chien non traité.

Par les autres procédés, la fécondité des femelles est inchangée.

Conclusion. — Ainsi, quelle que soit la médication utilisée, on voit que la réduction du parasitisme est toujours importante, ce qui coïncide bien avec ce que l'on observe généralement en clinique. Il est même curieux de constater que des produits chimiques, tels qu'un sulfamidé, qui n'ont en principe aucune action parasiticide, agissent aussi bien que les autres ; il est probable que l'on obtiendrait des résultats semblables avec la quinacrine, par exemple.

Il semble cependant que les composés antimoniaux agissent plus favorablement. C'est ce que nous avons constaté en clinique. Et nous venons de dire qu'ils modifient nettement la biologie du parasite. Comme c'est probablement l'auto-infestation qui est responsable de la persistance indéfinie de la strongyloïdose, il est certain que les procédés de choix sont ceux qui tendent à la stérilisation des femelles parthénogénétiques parasites du duodénum. La réduction du nombre et de la fécondité des femelles du cycle exogène présente par ailleurs un intérêt épidémiologique très net. L'antimoine seul nous a donné ce résultat.

Ainsi, un simple purgatif salin réduit le nombre des vers adultes à 42 p. 100 du chiffre normal. L'essence de chenopodium (1) le réduit à 25 p. 100. La chimiothérapie par voie sous-cutanée semble donner des résultats moins rapides. Avec l'antimonio-thiomallate de lithium, on réduit l'infestation de 32 p. 100 ; avec le P. amino-phényl-sulfamide, de 36 p. 100.

(1) L'échantillon nous a été fourni par notre collègue, le Prof. Bonnet, qui a extrait cette essence d'une chenopodiacée devenue sauvage, importée autrefois des Antilles, et cultivée au Tonkin.

Cependant, la chimiothérapie altère les caractères biologiques des parasites. Il y a d'abord diminution très importante du pouvoir infestant des larves strongyloïdes provenant des chiens traités. La virulence tend à redevenir normale après passage chez les chiens non traités. De plus, dans le cas de l'antimonio-thiomallate de lithium, il y a augmentation du pourcentage des larves du type direct, ce qui a pour résultat de réduire le nombre des larves infestantes formées dans le milieu extérieur. La diminution de la fécondité des femelles rhabditoïdes du cycle exogène, ainsi que celle des parasites adultes, a été constatée également.

C. — LE DETERMINISME DES TYPES DE DEVELOPPEMENT EXOGENE DE STRONGYLOIDES STERCORALIS

Le rôle des facteurs physico-chimiques dans la modification du cycle de développement exogène nous conduit à envisager les différentes hypothèses destinées à donner une explication du déterminisme de ce développement.

Leichtenstern (1895) avait admis l'existence de deux variétés de *S. stercoralis* : l'une, des pays tempérés présentant le mode de développement direct ; l'autre, des régions tropicales avec développement indirect. Lorsqu'une souche est introduite de la zone tropicale dans un pays tempéré, des conditions plus défavorables interviennent pour modifier le cycle exogène et produire des races sélectionnées.

Or il a démontré actuellement dans différentes régions tropicales (Darling, Faust, Sandground, H. Galliard), que le type direct peut y exister également et semble même fréquent.

Darling (1911) avait constaté qu'il existait à Panama des porteurs de *S. stercoralis* dont le type de développement exogène était très varié, contrairement aux affirmations de Leichtenstern en Europe septentrionale.

En se basant sur le fait que certains vers étaient libres dans la lumière de l'intestin et d'autres plus ou moins profondément enchâssés dans l'épaisseur de la muqueuse, il avait pensé que le degré de nutrition des larves pouvait influencer sur leur transformation ultérieure, celles qui étaient bien nourries dans la profondeur des tissus donnant directement des larves filariformes, alors que les larves nées superficiellement et mal alimentées donneraient naissance à la génération bisexuée. Il s'appuyait en particulier sur le fait que dans le cas de *S. fulleborni*, en effet, qui ne donne que le cycle sexué, les œufs n'éclosent que dans le milieu exté-

rieur. Mais cette théorie est infirmée par l'existence des deux cycles dans le cas de *S. cebus*, *S. papillosus* et *S. ratti*, par exemple, dont les œufs sont également évacués à l'extérieur.

E. Brumpt (1921) a été le premier à attirer l'attention sur la transformation du type de développement exogène par transfert d'un hôte à un hôte d'espèce différente et il avait montré que *S. papillosus* donne peu de mâles chez le mouton, alors que le pourcentage en devient considérable chez le lapin. Il en conclut que c'était le milieu qui agissait sur les œufs et orientait leur développement dans un sens donné, alors que jusque-là on n'avait admis que les conditions extérieures agissant sur les formes libres. Sandground (1926), a montré que la forme parasitaire de *Strongyloides ratti* était non parthénogénétique mais hermaphrodite et que le sexe de la génération rhabditiforme libre était déterminé suivant que l'œuf était fertilisé avec un spermatozoïde présentant ou non un hétérochromosome. Quant au mécanisme du développement direct, il n'a pas été élucidé, mais il serait raisonnable d'envisager aussi une explication de cet ordre. En somme, le milieu biologique intervient comme l'a pensé Brumpt, le premier ; il agit non sur l'œuf mais sur le ver parasite et le sens du développement de l'œuf est déjà prédestiné au moment de la ponte.

G.-L. Graham (1936), a réussi à obtenir 14 passages de rat à rat avec, chaque fois, une seule larve filariforme du cycle direct ou homogonique, sans que la virulence de la souche ait été en rien affectée et les passages auraient pu se faire indéfiniment.

Ceci infirmait également l'hypothèse de la nécessité d'un mâle parasite issu des larves infestantes du cycle sexué exogène (Kreis). L'auteur conclut, comme Sandground, que la phase parastaire est ou bien syngonique ou parthénogénétique.

Dans une seconde série d'expériences analogues (1938), G.-L. Graham a obtenu 34 passages et a constaté qu'une larve du cycle direct donne une femelle parasite dont la descendance est directe ou sexuée. Ni l'âge de l'hôte ni celui du parasite n'est susceptible d'influencer le déterminisme du développement, non plus que le milieu dans lequel se développent les larves dans leur phase de vie libre. La nature du cycle exogène est donc, comme Brumpt, Sandground l'ont montré, déjà déterminée au moment de la ponte.

Les différents auteurs ont donc observé des faits souvent contradictoires, qui ne peuvent expliquer que partiellement le problème.

Quelques points semblent définitivement établis. On n'arrive pas à supprimer le cycle direct ou indirect par inoculation en série de larves strongyloïdes de l'un ou de l'autre cycle (Sandground, H. Galliard). Ce fait a été définitivement prouvé par G.-L. Graham par inoculation d'une seule larve. Ceci prouve également que la femelle parasite est parthénogénétique ou hermaphrodite.

Il est certain que la nature du cycle exogène est déterminée au moment de la ponte, car les faits expérimentaux et épidémiologiques démontrent que les conditions extérieures ne peuvent à elles seules modifier la nature du développement.

Les faits que nous avons rapportés montrent cependant que des modifications du type d'évolution exogène peuvent être obtenues en agissant soit sur le cycle exogène (réfrigération des larves filariformes), soit sur les formes endogènes (rayons X, chimiothérapie).

Différents auteurs se sont en effet contentés d'étudier l'influence de l'abaissement de température sur la vitesse du développement pour conclure, tout au moins certains d'entre eux, que, à une température suffisamment basse, seules les larves filariformes primaires pouvaient se former et créer ainsi par passages successifs une race sélectionnée du type direct.

Cette hypothèse semblait valable, puisque, chez le chien, nous avons réussi (p. 204), en soumettant les larves filariformes à une température de 8° pendant plusieurs jours, puis en les remettant à 30° pendant quelques heures avant l'inoculation et en répétant la même opération entre chaque passage, à transformer le type indirect presque exclusif en type direct pur. On pourrait supposer qu'en agissant ainsi, nous avons détruit les larves susceptibles de donner le cycle indirect; cette hypothèse n'est pas soutenable, puisque, en continuant l'expérience dans les conditions normales, avec des larves non soumises au froid, la souche a récupéré le type d'évolution primitif après cinq passages.

Ainsi les conditions du milieu extérieur ont exercé une action indiscutable mais réversible. Il est certain également que de pareilles conditions expérimentales se réalisent difficilement dans la nature et que les larves infestantes maintenues à une basse température sont immobilisées et n'ont guère l'occasion d'être replacées, au moment propice, à une température favorable pour devenir capables de passer à travers la peau d'un hôte éventuel. Par ailleurs, la strongyloïdose, dans les pays tempérés, se contracte surtout dans les mines où les conditions ne sont pas tellement différentes de celles qui existent dans les pays tropicaux.

Le fait que le cycle exogène soit modifié suivant la composition du milieu, ou après plusieurs générations en culture, n'apporte aucune explication du fait que les larves obtenues n'ont pas été réinoculées à l'animal.

Nous avons montré d'autre part que la biologie des vers parasites pouvait être modifiée par les rayons X ou par certains produits chimiothérapiques avec, pour résultat principal, la transformation du type exogène indirect en type direct (voir aussi E.-C. Faust, 1932).

Il y a donc, quel que soit le mode d'action, un déterminisme précis qui oriente le type d'évolution exogène indirect vers le cycle direct. Un déterminisme inverse, non moins précis, oriente le mode de développement, si remarquablement varié, des souches humaines vers le type indirect par passages chez le chien. Mais, dans le premier cas, le phénomène est réversible après arrêt de l'action extérieure. Dans le second, la transformation est définitive.

Comme nous l'avons montré par l'étude de certaines souches d'origine étrangère au Tonkin, ces faits ne sont valables que pour des souches locales et ne peuvent être généralisés. Une autre preuve en est que les souches du Nouveau Monde étudiées par Sandground et par Faust présentent une tendance inverse à se transformer chez le chien en type direct, ou sont tout au moins d'une instabilité remarquable (E.-C. Faust). Ainsi, des facteurs identiques ont des effets absolument inverses suivant la région du globe considérée.

Il faut considérer en outre que, en plus des races géographiques, plus ou moins adaptables au chien, il existe une multiplicité de races locales, chaque souche étudiée chez l'homme présentant un type d'évolution et un pouvoir infestant pour le chien très particuliers. La biologie de *S. stercoralis* chez l'homme comme chez le chien, au cours de sa vie parasitaire ou de sa vie libre, est d'une extraordinaire malléabilité. Les modifications des cycles exogènes chez les individus traités, l'existence de cas sporadiques de strongyloïdose mortelle due à un parasite se développant de façon anarchique et devenu hypervirulent en sont des preuves indéniables. Seuls des facteurs agissant sur la femelle parasite ont été susceptibles de changer ses caractères et d'en faire un biotype nouveau et stable. Nous ignorons encore comment se comportent des souches ainsi modifiées quand elles passent de l'homme à l'homme ou de l'animal à l'homme. Il n'est donc pas possible de prouver cette stabilité. Aussi, n'existe-t-il, à notre avis, aucune explication valable et complète du processus qui oriente le développement exogène de *S. stercoralis*.

RÉSUMÉ

1° Dix-neuf souches de *Strongyloides stercoralis* ont été étudiées, dont plusieurs du type de développement exogène direct pur, ce qui confirme les observations faites dans le Nouveau Monde sur l'existence de ce type dans les régions tropicales.

2° Le chien au Tonkin est remarquablement réceptif. Dans tous les cas, par passage des souches humaines chez cet animal, le type

de développement exogène converge vers le type mixte, avec cycle indirect prédominant. La formule devient stable, se maintient indéfiniment (88 passages en cinq ans dans un cas) et le passage en série des larves du cycle direct ne change pas les résultats.

3° La strongyloïdose spontanée du chien est très rare : trois cas seulement ont été trouvés au Tonkin. Etant donné sa grande réceptivité pour les souches d'origine humaine, ce fait semble paradoxal. Il ne prouve pas la dualité des espèces humaines et canines, mais que les conditions d'infestation par *S. stercoralis* et *Ankylostoma caninum*, qui parasite la totalité des chiens et des chats, sont différentes. En outre, l'existence de races géographiques, plus ou moins adaptables au chien, est prouvée par l'étude de deux souches humaines importées (Afrique et Antilles), auxquelles cet animal s'est montré réfractaire.

4° La migration larvaire obligatoire par le poumon, que la voie de pénétration soit cutanée, sous-cutanée ou digestive, est prouvée par l'utilisation de souches d'origine canine. On ne peut donc prétendre, comme certains l'ont fait, que la migration, après introduction des larves par voie digestive, ne se produit que si l'hôte n'est pas spécifique. Les résultats de l'introduction des larves par entérotomie aseptique, dans les différents segments de l'intestin, démontrent aussi que la migration est un fait d'ordre général. Ces notions sont également valables pour *Ancylostoma caninum*.

5° Au cours du développement endogène, nous n'avons jamais trouvé de femelles adultes dans le poumon, ni constaté l'existence de mâles. La transformation de la larve strongyloïde se fait après retour dans le pylore et le début du grêle. La durée minimum du développement en femelle adulte est de cinq jours par les voies transcutanées et sous-cutanées, neuf jours par la voie gastrique et onze jours par la voie péritonéale.

6° L'évolution de l'infection expérimentale chez le chien est fonction du nombre de larves infestantes utilisées. Avec 5.000 larves et au-dessus, l'évolution est rapidement mortelle (18 à 24 jours). Mais, quelle que soit l'intensité de l'infection, il se produit souvent des oscillations de la courbe des larves rhabditoïdes dans les selles, pouvant passer de l'infini à zéro le lendemain. Même avec un nombre de larves infestantes faible, on obtient des infections qui persistent pendant près d'un an. Il n'y a aucune tendance à la guérison spontanée, ni à l'immunité, et, quelle que soit la durée de l'expérience, on retrouve dans le duodénum un nombre de femelles, fertiles, correspondant à celui des larves ayant servi à l'infestation. Les longues périodes de latence, sans larves rhabditoïdes dans les selles, ne s'ex-

pliquent pas par des irrégularités de la ponte, car, même pendant ces périodes, le nombre des larves trouvées dans le duodénum est toujours élevé. Il semble plutôt que ce soit le milieu intestinal qui règle le transit et devienne, à certains moments, défavorable à la survie des larves.

7° La sensibilité du chien au parasite humain a permis de conserver aisément plusieurs souches d'origine humaine et canine (88 passages en cinq ans pour une souche d'origine humaine, 38 passages en trois ans pour une souche canine). Cependant, en infestant le chien avec un nombre donné de larves, on s'aperçoit que chaque souche présente une biologie spéciale, caractérisée par sa virulence ou son pouvoir infestant : c'est le rapport fixe qui existe entre le nombre de femelles retrouvées et le nombre de larves infestantes, pour un nombre de jours et pour une voie de pénétration donnés. Le pouvoir infestant n'est pas obligatoirement lié à la nature du type exogène chez l'homme, mais les larves du cycle direct semblent plus virulentes.

Il apparaît également qu'il existe un rapport, ou tout au moins une coïncidence qui s'est renouvelée dans sept cas, entre la virulence expérimentale d'une souche et l'intensité de l'infection observée chez le malade d'où elle provenait ; il est possible que le pouvoir infestant conditionne le processus d'auto-infestation.

8° Deux souches importées (Antilles et Afrique) se sont révélées comme inadaptables au chien, qui n'a pu être infecté que par voie sous-cutanée dans le premier cas, et qui est devenu réfractaire à l'infection au 4^e passage dans le second ; contrairement à tout ce qui a été observé avec les souches locales, il y a eu tendance à la transformation du type exogène mixte en type direct. Ces faits confirment l'existence de races ou biotypes géographiques plus ou moins adaptables à l'animal, ce qui explique la divergence d'opinion concernant l'unicité ou la pluralité de *Strongyloides* de l'homme et du chien.

9° Le chat, qui n'a jamais été trouvé spontanément infesté au Tonkin, est peu sensible et manifeste un état réfractaire au 6^e et 7^e passage aux souches d'origine humaine ou canine.

10° La strongyloïdose hypervirulente, mortelle, a été observée chez l'homme dans cinq cas. Il s'agit d'auto-infestation par voie interne. La transformation prématurée des larves rhabditoïdes en larves infestantes dans l'intestin n'est pas due à un ralentissement du transit intestinal, tous les malades étant atteints de diarrhée profuse. Il ne s'agit pas d'un phénomène *post mortem*, des larves strongyloïdes ayant été prélevées dans l'ampoule rectale avant la

mort, ni de souches particulièrement virulentes (hyperinfective strains de Faust), car il s'agit de cas sporadiques. Il semble que ce soit l'état du terrain, du milieu intestinal (malades cachectiques ou affamés), qui détermine une modification biologique du parasite, se traduisant par une accélération du cycle et un développement véritablement anarchique. L'état du milieu favorise la surinfestation massive qui, à son tour, devient incompatible avec la vie.

11° Il n'existe dans l'infection expérimentale avec nos souches aucune tendance à la guérison spontanée, aucun phénomène d'immunité, mais plutôt hypersensibilité. Les chiens réinoculés périodiquement présentent en définitive un nombre de femelles correspondant, ou même supérieur, à celui des larves infestantes. Une surinfection massive peut déterminer la mort à tout moment. Les essais d'immunité croisée montrent qu'aucune souche ne protège contre une surinfection par une autre. Des essais de vaccination avec des larves tuées d'ankylostomes et de strongyloïdes n'ont donné aucun résultat probant.

12° a) Le degré de température exerce une action évidente sur le développement exogène. La survie des larves infestantes est la plus longue entre 8° et 15° en coproculture de charbon, solutions de Tyrode ou de Ringer. La longévité est infiniment moins grande que celle des larves d'ankylostome.

b) En plaçant, entre chaque passage chez le chien, les larves à 8° pendant 10 jours, puis pendant 6 heures à une température normale avant l'inoculation, on obtient une modification radicale du type de développement exogène : au 9° passage, le type est direct pur, le cycle sexué est supprimé. Le retour au type normal d'origine se fait lorsque l'on cesse l'exposition au froid. Le pouvoir infestant des larves ainsi réfrigérées est considérablement diminué, et cette diminution persiste après un certain nombre de passages.

c) L'application de rayons X sur la région duodénale réduit en partie le parasitisme. Leur action se traduit aussi par une inversion du cycle exogène (tendance très marquée vers le type direct) et une réduction importante du pouvoir infestant.

d) L'effet des agents thérapeutiques, quels qu'ils soient (purgatifs salins, chenopodium, sulfamidé, composés d'antimoine), par voie digestive ou sous-cutanée, est de réduire plus ou moins, toujours incomplètement, le nombre des femelles parasites. Le traitement préventif (au cours de la migration des larves) ne donne aucun résultat. L'anthiomaline modifie le type de développement exogène dans le sens direct. L'anthiomaline et la soluseptazine réduisent le pouvoir infestant. Toutes ces modifications sont réversibles.

L'action des différents facteurs physiques et chimiques prouve donc l'extraordinaire malléabilité de la biologie de *Strongyloides stercoralis* dans sa vie parasitaire ou exogène. Cette fragilité des caractères biologiques explique l'existence d'une multiplicité de biotypes, non seulement géographiques, mais aussi locaux, et la présence de cas sporadiques de strongyloïdose hypervirulente mortelle. Il est également certain, si l'on en juge par les résultats expérimentaux divergents obtenus par les différents auteurs et par nous-même, que ces mêmes facteurs peuvent agir de façon absolument inverse suivant la région du globe considérée. Aussi, et en raison du fait que l'expérimentation sur l'homme n'a pas été faite, il est impossible d'expliquer de façon complète et valable le déterminisme du type de développement exogène.

BIBLIOGRAPHIE

- ASKANAZY (M.). — Ueber Art und Zweck der Invasion der *Anguillula intestinalis* in die Darmwand. *Centralbl. f. Bakt. Parasit. u. Infektionskr.*, 27, 1900, pp. 569-578.
- AUGUSTINE (D.-L.) et DAVEY (D.-G.). — Observations on a natural infection with *Strongyloides* in the dog. *Jour. of Parasit.*, XXV, 1939, p. 117.
- BODON (G.-R.). — A case of *Strongyloides stercoralis* infestation. *J. Lab. et Clin. Med.*, juill. 1941, vol. 26, n° 10, pp. 1608-1611.
- BRUMPT (E.). — Recherches sur le déterminisme des sexes et de l'évolution des Anguillules parasites. *C.R. Soc. Biol.*, 85, 1921, p. 149.
- *Précis de Parasitologie*, 6^e édition, Paris, Masson, 1949.
- CADHAM (F. T.). — Infestation with *Strongyloides stercoralis* associated with severe symptoms. *Canad. Med. assoc. J.*, 1933, XXIX, p. 130.
- CANÇADO (J.-R.). — Incidencia da estrogiloidiase a tubagem duodenal. *Brasil Medico*, 4-11 sept. 1943, vol. 57, n° 36-37, pp. 370-371.
- CHANDLER (A. C.). — The species of *Strongyloides*. *Parasitology*, XVII, 1925, p. 426.
- The helminthic parasites of cat in Calcutta and the relations of cats to human helminthic infections. *Ind. Journ. Med. Res.*, XIII, 1925, p. 213.
- DARLING (T. S.). — *Strongyloides* infection in man and animals in the Isthmian Canal Zone. *Jour. Exp. Med.*, 14, 1911, pp. 1-24.
- DESPORTES (C.). — Sur *Strongyloides stercoralis* (Bavay 1876) et sur les Strongyloïdes de primates. *Ann. Parasit. Humaine et Comparée*, 1944-1946, vol. 20, n° 3-4, pp. 160-190.
- FAUST (E. C.). — The Panama strains of human *Strongyloides*. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1930, vol. 28, pp. 253-255.
- Human strongyloidosis in Panama. *Amer. Journ. Hyg.*, XIV, 1931, p. 203.
- The symptomatology, diagnosis and treatment of strongyloides infection. *J. Amer. Med. Ass.*, XCVIII, 1932, p. 2776.
- Experimental studies on human and primate species of *Strongyloides*. II. The development of *Strongyloides* in the experimental host. *Amer. Journ. Hyg.*, XVIII, 1933, p. 114.

- Experimental studies on human and primate species of *Strongyloides*. IV. The pathology of *Strongyloides* infection. *Arch. of Path.*, XIX, 1935, p. 769.
- FAUST (E. C.), WELLS (J. W.), ADAMS (C.) et BEACH (T. D.). — Experimental studies on human and primate species of *Strongyloides*. III. The fecundity of *Strongyloides* females of the parasitic generation. *Arch. Path.*, XVIII, 1934, pp. 605-625.
- FAUST (E. C.) et DE GROAT (A.). — Internal autoinfestation in human strongyloidosis. *Amer. Jl. Trop. Med.*, XX, 1940, p. 359.
- FAUST (E. C.) and KAGY (E. S.). — Experimental Studies on human and primate species of *Strongyloides*. I. The variability and instability of types. *Amer. Jl. Trop. Med.*, XIII, 1933, p. 47.
- FISCHER (F. K.). — Beitrag zur Kenntnis der Anguilluliasis oder Strongyloidosis. *Schweiz. Med. Woch.*, 16 fév. 1946, v. 76, n° 7, pp. 137-140.
- FROES (H. P.). — Contribucao ao estudo da biologia do *Strongyloides stercoralis*. Bahia, 1930.
- Identification of Nematode Larvae in the exudate of an sero-hoemorrhagic pleural effusion. *Jl. Trop. Med. Hyg.*, XXXIII, 1930, p. 18.
- FÜLLEBORN (F.). — Untersuch. über den Infektionsweg bei *Strongyloides* und *Ankylostomum*. *Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg.*, 1914, p. 26.
- Spezifisch Kutanreaktionen bei infektion mit *Strongyloides* und anderen Helminthen. *Arch. f. sch. Trop. Hyg.*, XXX, n° 12, 1926, pp. 732-749.
- Hautquaddeln und Autoinfektion bei *Strongyloides*-Trägern. *Arch. of Schiffs u. Tropenhyg.*, 1926, vol. 30, pp. 721-732.
- Ueber das Verhalten der Larven von « *Strongyloides stercoralis* » as biologisch zu Deuten. *Sch. Trop. Hyg. Beiheft*, 1927, XXXI, n° 2, pp. 153-202.
- GAGE (J. G.). — A case of *Strongyloides intestinalis* with larvae in the sputum. *Arch. Internal. Med.*, 1911, vol. 7, pp. 561-579.
- Larvae of *Strongyloides intestinalis* in human lung. *Jl. of Med. Res.*, XXIII, n° 1, 1910, pp. 177-182.
- GALLIARD (H.). — Sur un cas mortel de strongyloïdose. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, XIV, 1936, p. 335.
- L'autoinfestation au cours de la strongyloïdose humaine. *C.R. Soc. Biol. Paris*, 1938, CXXVIII, 1938, p. 572.
- Unicité ou pluralité des strongyloïdes. *C.R. Soc. Biol.*, CXXX, 1939, p. 413.
- Recherches sur la strongyloïdose au Tonkin. Rôle des animaux domestiques dans l'étiologie de l'infestation humaine. *Ann. parasit. hum. et comp.*, XVII, 1939-40, p. 533. *Ann. Ecole Méd. Indochine*, 1938, vol. 2, pp. 104-112.
- Sur la fréquence de la strongyloïdose et de l'ankylostomose au Tonkin. *Rev. méd. Fr. Extr.-Or.*, janvier 1940, n° 1, pp. 1-7, et *Ann. Ecole sup. Méd. et Pharm. Indochine*, 1939, vol. 3, pp. 108-114.
- Les cycles de développement exogène de *Strongyloides stercoralis* en Indochine. *Ann. Fac. Méd. et Pharm. Hanoï*, t. VI, 1942, p. 47.
- Pluralité des races de *Strongyloides stercoralis* d'origine humaine. Mesure de leur virulence par le test du pouvoir infestant expérimental. *Rev. Méd. Fr. Extr.-Or.*, 1942.
- Sur la strongyloïdose spontanée du chien, à propos d'un cas observé à Hanoï. *Ann. Fac. Méd. Pharm. Hanoï*, 1942, VI, p. 43.
- Les cycles de développement exogène de *Strongyloides stercoralis* en Indochine. *Ann. Fac. Méd. et Pharm. Hanoï*, 1942, t. VI, p. 47.

- Les types de développement exogène de *Strongyloides stercoralis*. Leur transformation par passages expérimentaux. *C.R. Soc. Biol.*, fév. 1947, vol. 141, n° 3-4, pp. 102-105.
- Races géographiques de *Strongyloides stercoralis*. *C.R. Soc. Biol.*, janv. 1948, vol. 142, n° 1-2, pp. 50-52.
- Les souches hyperinfestantes de *Strongyloides stercoralis*. *C.R. Soc. Biol.*, 28 mai 1949, CXLIII, p. 686.
- GOODEY (T.). — Observations on certain conditions requisite for and skin penetration by the infective larvae of strongyloides and ankylostomes. *Jl. Helminth.*, t. III, 1925, pp. 51-62.
- GRASSI (G. B.) et SÈGRE (R.). — Nuove osservazione sull'eterogenia del *Rhabdonema (Anguillula) intestinale*. Considerazioni sull'eterogenia. *Attir. Acad. d. Lincei Roma Rendic.* An. 284, 5 (S. 3), 1887, pp. 100-108.
- HARTZ (P. H.). — Human strongyloidiasis with internal autoinfection. *Arch. Pathology*, juin 1946, vol. 41, n° 6, pp. 601-611.
- HINMAN (E. H.) et BAKER (D. D.). — Helminthological survey of 1315 dogs from New Orleans with special reference to age resistance. *Journ. Trop. Med. and Hyg.*, XXXIX, 1936, p. 101.
- HOUEMER (F.-H.). — *Recherches de pathologie comparée indochinoise*. Le François, Paris, 1938.
- KOURI (P.), BASNUEVO (J. G.) et ARENAS (R.). — Contribucion al Conocimiento del Ciclo evolutivo del *Strongyloides stercoralis*. *Rev. Parasit. Clin. y labor. Habana*, II, 1936, p. 1.
- KREIS (H. A.). — Studies on the genus *Strongyloides* (Nematoda). *Amer. Jour. Hyg.*, vol. 16, 1932, pp. 450-491.
- KYLE (L. H.), MCKAY (D. G.) et SPARLING (H. J.). — Strongyloidiasis. *Ann. Intern. Med.*, décembre 1948, vol. 29, n° 6, pp. 1014-1042.
- LAPTEV (A. A.). — Strongyloidiasis of the lungs. *Klinitheskaia Meditsina*, Moscou, 1945, XXIII, n° 3.
- LAU (L.-V.). — Contribution à l'étude de la strongyloïdose humaine et expérimentale au Tonkin. *Thèse*, Hanoï, 1938.
- LAWER (H. J.). — The relation of Vitamin A to immunity to *Strongyloides* infection. *Amer. Jl. Hyg.*, novembre 1941, vol. 34, sect. D, pp. 65-72.
- LEICHSTENSTERN (O.). — Ueber *Anguillula intestinalis*. *Deutsch Med. Woch.*, 24, (8), 1898, pp. 118-121.
- Studien über *Strongyloides stercoralis*. *Arch. aus. d. k. Gesundheitsamte*, XXII, 1905, p. 309.
- LEVIN (M. B.). — Infestation with *Strongyloides stercoralis*. *Jl. Lab. Clin. Med.*, mars 1943, vol. 28, n° 6, pp. 680-682.
- LIE KIAN JOE. — Autoinfectie bij Strongyloidiasis al vermoedelijke doodsoorzaak. *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indic.*, 22 oct. 1940, vol. 80, n° 43, pp. 2550-2553.
- LOOSS (A.). — La migration des larves d'*Ankylostomum* et de *Strongyloides* de la peau vers l'intestin avec démonstration. VI^e Congrès intern. Zool. *Berre Bull.*, n° 4, 1904, p. 3.
- LOWE (T. E.) et LANCASTER (H. O.). — Strongyloidiasis in man ; Infestation with *Strongyloides stercoralis* (Bavay, 1876). *Med. J. Australia*, 13 mai 1944, vol. 1, n° 20, pp. 429-435.
- LUONG-VAN-LAU. — Contribution à l'étude de la strongyloïdose humaine et expérimentale au Tonkin. *Thèse*, Hanoï, 1938.

- MEIRA (J. A.) et AMARAL (A. D. F.). — Consideracoes sobre disseminacao helmintica entre operarios, com especial referencia aos casos positivos para *S. stercoralis* e *S. mansoni*. *Rev. Biol. e Hig.*, São-Paulo, juin 1940, vol. 10, n° 2, pp. 119-138.
- MILLER, EINHORN et WHITTIN. — Ancylostoma and Strongyloides Clinical survey in children. *Amer. Jl. Dis. Childr.*, vol. 69, 1945, p. 359.
- DE MORAES (R. G.). — Contribuicao para o estudo do *Strongyloides stercoralis* e da estrogiloidose no Brasil. *Rev. Servico. Especial de Saude Publica*, Rio-de-Janeiro, janvier, vol. 1, n° 3, pp. 507-624.
- NISHIGORI (M.). — The factors which influence the external development of *Strongyloides stercoralis* and on autoinfection with this parasite. *Jour. Formosan Med. Ass.*, n° 276, 1928, p. 1-56.
- The factors which influence the external development of *Strongyloides stercoralis*. *Taiwan Igakkai Zasshi*, 1928, n° 276, p. 337.
- NOLASCO (J. O.) et AFRICA (C. M.). — A fatal case of paralytic ileus associated with severe Strongyloides infestation suggesting in ternal autoinfection. *Jour. Philipp. Ids. Med. Assn.*, 16, 1936, 275-280.
- OHIRA et SHIMURA. — 1920, 1921. Cités par Nishigori, 1928.
- OPHULS (W. A.). — A fatal case of Strongyloidosis in man, with autopsy. The life cycle of *Strongyloides stercoralis* in man. *Arch. Pathology*, VIII, 1927, p. 1.
- OUDENDAL (A. J.). — Die Darmwand bei « *Anquilliasis intestinales* ». *Arch. f. Sch. Trop. Hyg.*, XXX, 1926, pp. 510-521.
- PALMER (E. D.). — A consideration of certain problems presented by a case of Strongyloidiasis. *Amer. J. Trop. Med.*, juill. 1944, vol. 24, n° 4, pp. 249-254.
- ROUSSEAU (L.). — Le parasitisme par les anguillules en Guyane. *Bull. Soc. Path. exot.*, XIX, 1921, p. 124.
- SANDGROUND (J. H.). — Some studies on susceptibility, resistance, acquired immunity to infection with *Strongyloides stercoralis* in the dog. *J. comp. Path. and Therap.*, XXVI, 1923, p. 108.
- Speciation and specificity in the Nematode genus strongyloides. *Jl. Parasit.*, t. XII, 1925, pp. 59-80.
- Some observations on the life cycle, methods of diagnosis and incidence of *Strongyloides stercoralis* in the tropics. *14th Ann. rep. Unit. fruit comp. Medic. depart.*, 1925.
- The role of *Strongyloides stercoralis* in the causation of diarrhœa. Some observations on the condition of dogs and cats experimentally infected with this parasite. *Amer. Jl. of Trop. Med.*, t. VI, n° 6, 1926, pp. 421-432.
- Biological studies of the life cycle in the genus *Strongyloide* Grassi. *Amer. Jour. Hyg.*, XI, 1926, p. 337.
- SHIKHOBALOVA (N. P.) et SEMENOVA (N. E.). — On the Problem of the Clinical study and Treatment of Strongyloidosis. *Med. Parat. et Parasite. Dis.*, Moscou, 1942, vol. 11, n° 5, pp. 76-83.
- SHIMURA (S.) et OGAWA (T.). — On the filariform larvæ found in vomit of a patient infested with Strongyloides. *Tokio Iji Shinshi* (Tokio medical news), n° 2197, 2 oct. 1920, pp. 1829-1836.
- DE SILVA (P. B.). — Estrongiliodiase. Sintomatologia e tratamento. *Publicacoes Medicas*, São-Paulo, février 1946, vol. 17, n° 7, (159), 49, pp. 51-52.
- STEKHOFEN (J. H. S.). — Researches on nemas and their larvae, III. *Strongyloides stercoralis* Bavay. *Ztschr. f. Parasitenk.*, 1, 1928, p. 231.

- TESSIER (P.). — Contribution à l'étude de l'anguillule stercorale ; de la pénétration dans le sang des embryons de l'anguillule stercorale. *Arch. Med. expér. et anat. pathol.*, n° 6, 1^{er} novembre 1895.
- THIRA (T.). — Studies über *Strongyloides stercoralis*. *Meit. de Med. gesell. Z.*, Tokio, XXXIII, 1919, p. 2.
- TORRES (C. M.) et PENNA DE AZEVEDO (A.). — Lesões produzidas no homem por *Strongyloides*. Sobre a « hyperinfection ». In *Livro Jubilar do Professor Lauro Travassos*, Rio-de-Janeiro, 1938, pp. 475-488.
- WARE (F. et M.). — A fatal case of *Strongyloides stercoralis* in the dog. *J. comp. Path. and Therap.*, XXXI, 1923, p. 108.
- WHITEHILL et MILLER (M. H.). — Infestation of the genito-urinary tract by *Strongyloides stercoralis*. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, septembre 1944, vol. 75, n° 3, pp. 169-174.
- WHITELAW (J. C. C.) et SANDY (F.). — A Case of infection of a european with *Strongyloides stercoralis*. *J. Roy. Army Med. Corps*, janvier 1945, vol. 84, n° 1, p. 35.
- WHITNEY (L.). — A study of 1.000 fecal examination reports. *Vet. Med.*, XXI, 1936, p. 104.
- YOKOGAWA (S.). — *Congrès Méd. Trop. Extr.-Orient*, Saïgon, 1913.
- YOSHIDA (S.). — A new course for migrating *Ancylostoma* and *Strongyloides* larvae after oral infection. *Journ. Parasit.*, VII, n° 1, 1920, pp. 46-48.
- YOSHINO (K.). — Clinical observations on 25 cases of *Strongyloides stercoralis* in the Yaeyama archipelago. *Jl. Med. Assoc. Formosa*, XXI, 1932, p. 224.

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Hanoï
