Contribution à l'étude d'une souche de *Trypanosoma gambiense* (Feo) isolée d'un cas humain caractérisé par une durée de plus de 20 ans de parasitémie cliniquement inappréciable

Par Jacques LAPIERRE et Marguerite COSTE

Cette souche de Trypanosome, isolée, en novembre 1961, d'un cas humain, présente la particularité d'avoir déterminé, chez une jeune Togolaise, une parasitémie apparemment inoffensive pendant plus de 23 ans, et de s'être montrée résistante à toute chimiothérapie.

Voici résumée l'histoire étonnante du cas Féo :

Féo, âgée de 4 ans, est reconnue trypanosomée le 27 juillet 1938 (trypanosomée n° 1499, registre n° 10 du secteur spécial 1/2 de Pagouda). La malade est alors en première période : deux éléments par mm³, à la cellule de Nageotte ; albuminorachie : 0,19. La présence d'adénopathies n'est pas mentionnée. Ce même jour, on découvre que la mère de Féo est également parasitée, tandis que le père, dépisté en 1931, est considéré comme guéri.

De 1938 à 1948, l'infection lymphatico-sanguine persiste malgré des tentatives répétées de stérilisation périphérique à l'aide de tous les Trypanocides connus, y compris les pentamidines aromatiques.

Contrastant avec cette chimio-résistance totale, il faut signaler l'intégrité complète du névraxe, prouvée par 27 ponctions lombaires subies au cours de ces dix années et ayant montré un liquide céphalo-rachidien constamment normal. L'examen général révèle des signes auscultatoires cardiaques, se bornant à un deuxième bruit claqué, quelques discrètes adénopathies, un foie légèrement augmenté de volume, une éosinophilie variant de 9 à 15 % sans helminthiase intestinale. Le développement de l'enfant est sensiblement normal et les signes fonctionnels sont minimes.

En mai 1949, au cours d'une nouvelle enquête de dépistage, Féo présente, dans le sang, le suc ganglionnaire et la moelle osseuse, des Trypanosomes en assez grande quantité, dont la morphologie particulière attire l'attention de Lapeyssonnie qui les décrit ainsi : « Corps cellulaire le plus souvent trapu, massif et fortement coloré par le Giemsa ; la partie postérieure de la membrane ondulante en particulier retient fortement les teintes basiques et apparaît très épaisse ; aucun des spécimens observés ne présente de flagelle libre. »

L'inoculation du sang, du suc ganglionnaire et médullaire injectés à différents animaux (souris, rats blancs, cobayes, cercopithèques patas) ne permet pas d'isoler la souche, malgré une période d'observation de plus de six mois des animaux inoculés et des subinoculations en série. Rappelons aussi qu'en novembre 1947, lors de son passage à Pagouda (Nord-Togo), notre regretté collègue, le Dr Desportes, avait tenté lui aussi de récupérer la souche. Mais sa mort brutale, survenue quelques jours plus tard, sur le chemin du retour en France, avait entraîné la perte des cobayes inoculés avec le sang infecté de Féo.

Dix ans se passent, Féo est redécouverte à la suite d'une enquête de Lapeyssonnie auprès du Ministre de la Santé de la République du Togo, en novembre 1959. Elle est alors en parfaite santé, mariée et mère de deux enfants de 1 et 6 ans. L'examen clinique est pratiquement négatif, à l'exception d'une chaîne ganglionnaire cervicale, perceptible, mais, par contre, les Trypanosomes sont toujours présents dans le sang, soit 21 ans après le dépistage. L'examen du liquide céphalo-rachidien (1,4 lymphocyte par mm³, 0,22 d'albumine par litre) confirme l'absence évidente d'évolution neurologique.

Les Trypanosomes sanguicoles sont à nouveau mis en évidence en 1960 et 1961. Une nouvelle tentative d'isolement est réalisée en novembre 1961, bien que, ce jour-là, aucun Trypanosome n'ait pu être retrouvé dans le sang, même après triple centrifugation, et par ponction d'un petit ganglion non caractéristique. Cinquante centimètres cube de sang sont néanmoins prélevés sous liquoïde à la veine fémorale afin d'inoculer un lot d'animaux comprenant 14 rats albinos splénectomisés depuis un mois, 3 rats albinos non splénectomisés et 2 cobayes. Enfin, différents milieux de culture sont ensemencés.

Parmi les animaux inoculés, un seul rat adulte splénectomisé se révèle infecté par de rares Trypanosomes, quatorze jours plus tard. Les passages ultérieurs à d'autres rats non splénectomisés sont suivis de succès.

La souche est entretenue depuis dans plusieurs laboratoires, au Togo, à Marseille, à Paris. Nous tenons à remercier le Professeur agrégé J. Schneider et le Docteur Jonchère, qui nous ont aimablement transmis la souche.

Ainsi, avec l'isolement du Trypanosome de Féo, l'étude expérimentale est enfin permise, qui ajoutera quelques épisodes à ce que Lapeyssonnie appelle avec humour : « Le feuillet parasitologique de Féo ou la trypanosomée perpétuelle !... ».

Etude expérimentale de la souche Féo

TECHNIQUE D'ENTRETIEN ET SURVEILLANCE DE LA SOUCHE.

Nous entretenons la souche dans notre laboratoire depuis le 27 novembre 1962, date à laquelle nous fut offert, par le Docteur Jonchère, un lot d'animaux infectés comprenant : un rat, un cobaye, cinq souris. Tous ces animaux avaient été inoculés à partir du sang d'un cobaye représentant le troisième passage sur cobaye, après trois passages sur rat à partir de l'isolement sur le cas humain. Voici le détail des passages antérieurs à l'entretien de la souche dans notre laboratoire : 1^{er} passage à partir du sang de Féo → rat I (2-11-1961) → rat II (nov. 1961) → rat III (13-12-1961) → cobaye IV (5-5-1962) → cobaye V (3-7-1962) → cobaye VI (7-11-1962).

A partir de cette date, nous avons entretenu la souche sur cobaye, rat et souris, de cobaye à cobaye, de rat à rat, de souris à souris, afin d'observer les différences de

comportement éventuel sur ces différents animaux. Toutefois, pour des raisons de commodité, nous avons surtout multiplié les passages sur la souris (souches RAP et ANL).

Les passages ont été faits par inoculation intra-péritonéale de sang dans un demi-centimètre cube de sérum physiologique. Ils ont été réalisés, non pas d'une façon systématique dans le temps, mais dès que les Trypanosomes apparaissaient dans le sang d'un animal nouvellement inoculé, c'est-à-dire par passages rapides, et d'autre part à partir du sang d'animaux très fortement parasités, chaque fois que l'occasion s'est présentée (10 gouttes de sang présentant 100 Tr./X) (1).

Les animaux d'expérience ont été suivis journellement pendant les quinze jours suivant l'inoculation, afin de préciser la date d'apparition des Trypanosomes dans le sang périphérique et de ne pas ignorer une manifestation fugace de la parasitémie, habituelle avec cette souche de Trypanosomes. Par la suite, suivant les types évolutifs de l'infection, les animaux ont été suivis tous les jours ou systématiquement deux fois par semaine.

EVOLUTION DE L'INFECTION.

De l'observation de 70 souris, nous pouvons tirer les précisions suivantes : les Trypanosomes apparaissent le plus généralement vers le septième jour ; toutefois, lors d'inoculations massives de sang infecté, les parasites apparaissent plus rapidement, quelquefois même dès le lendemain.

La parasitémie reste habituellement très faible (1 Tr./50 X) et très fugace : une seule journée. Même lorsque la parasitémie est d'emblée plus importante (2 à 20 Tr./X), elle ne se maintient pas plus de deux à trois jours. Par la suite, pendant une période d'un à quatre mois, les parasites sont absents, hormis quelques très rares, très faibles et très fugaces apparitions de Trypanosomes. Chez quelques souris cependant, nous avons observé des résurgences parasitaires beaucoup plus importantes (20 à 150 Tr./X), entrecoupées de crises trypanolytiques. Enfin, dans de très rares cas, ce degré de parasitémie s'est maintenu pendant un mois (fig. 1).

En fait, ce qui caractérise cette souche, c'est le caractère essentiellement chronique et capricieux de l'infection, nécessitant une surveillance patiente, constante et prolongée des souris infectées.

Chez le rat et chez le cobaye, bien que le lot des animaux soit moins important, nous avons observé une évolution identique de l'infection. Chez un cobaye infecté depuis sept mois, la parasitémie se maintient à un taux très élevé (100 à 200 Tr./X) depuis plus d'un mois et demi. Chez un rat, la mort est survenue le cinquième mois, en pleine cachexie, après une septicémie constante de l'ordre de 100 à 200 Tr./X pendant deux mois.

D'une façon générale, les animaux supportent très bien leur infection, sauf les cobayes, chez qui nous avons observé quelques manifestations nerveuses à type de secousses cloniques et des signes de souffrance révélés par de petits cris plaintifs.

Une dizaine de souris femelles fécondées ont mis bas des portées de souriceaux

(1) Tous nos examens de sang périphérique à l'état frais, ont été faits au microscope Stiasnie, objectif 5, oculaire 4 (grossissement 250).

jamais infectés. Une souris a eu notamment quatre portées de souriceaux en moins de quatre mois. Sur un total de 45 souriceaux, des anomalies de structure ou de croissance ont été notées chez cinq d'entre eux.

ESSAI D'EXALTATION DE LA VIRULENCE.

Notre intention étant de faire une étude biométrique, il était nécessaire d'avoir des infections importantes, pour en faciliter la réalisation. Dans le but d'exalter la virulence de la souche, nous avons donc eu recours à diverses méthodes. Nous avons déjà mentionné ci-dessus l'emploi des passages rapides et des doses massives de sang infecté (10 gouttes présentant 100 Tr./X). Dans certains cas, cette seconde technique a déterminé une apparition plus rapide des parasites (un à trois jours au lieu de sept jours), ainsi qu'une parasitémie plus importante (1 Tr./5 X à 3 Tr./X). Mais, de toute façon, cette parasitémie est restée transitoire, ne persistant pas au-delà de trois jours.

L'inoculation à des jeunes animaux (souriceaux de huit à dix jours) nous a permis d'obtenir, dans des délais plus rapides (deux à quatre jours), des taux d'infestation plus

FIG. 1. — En trait plein : Evolution caractéristique de l'infection à *Trypanosoma* sp. FEO chez la souris. En pointillé : Type d'évolution observée chez une souris encore en vie malgré une parasitémie évoluant depuis plus d'un mois. S'agit-il d'une augmentation de la virulence de la souche par adaptation progressive aux animaux de laboratoire ?

importants (5 à 10 Tr./X). La parasitémie a néanmoins été de courte durée. Chez le cobaye nouveau-né, la parasitémie initiale n'a pas été plus intense, mais des résurgences parasitaires importantes se sont manifestées plus fréquemment.

Les injections de sang humain et de Bleu de Trypan dans le but de bloquer le système réticulo-endothélial se sont avérées inefficaces. La cortisone, à raison de deux injections de 2 mg, le premier et le troisième jour, répétées même dans certains cas six fois par la suite, à partir du 45^e jour, n'a pas entraîné un développement plus accéléré de l'infection, ni de rechutes plus fréquentes.

La splénectomie s'est avérée également sans effet, même quand elle a été conjuguée avec la corticothérapie.

Quoi qu'il en soit, malgré les divers essais d'exaltation au laboratoire, nous n'avons pas pu encore obtenir une exaltation de la virulence, pour déterminer à coup sûr une infection mortelle. Il semble cependant qu'une adaptation de la souche aux différents animaux d'expérience se manifeste actuellement, se traduisant chez certains animaux et en particulier chez le cobaye par une apparition plus rapide des parasites, par des récurrences plus prolongées et parfois même par une virulence entraînant la mort. Il est donc possible, comme ce fut le cas pour d'autres souches, et en particulier pour la souche de *Trypanosoma gambiense* (Yaoundé), isolée par Jonchère en 1934, que la virulence pour les petits animaux de laboratoire ne s'établisse que progressivement.

Etude morphologique et biométrique

On sait que les Trypanosomes, pathogènes pour l'homme, sont caractérisés par leur polymorphisme. Schaudinn (1904) avait admis un trimorphisme des Trypanosomes, et Bruce et ses collaborateurs (1910), par commodité, avaient divisé les Trypanosomes du type *brucei* en trois groupes : longs et grêles, intermédiaires, courts et trapus. Par la suite, de nombreux travaux sont venus confirmer ces notions.

Nous avons voulu savoir si ces différents aspects morphologiques, caractéristiques des Trypanosomes du groupe *brucei*, pouvaient être retrouvés dans le cas du Trypanosome de Féo, et, pour ce faire, nous avons entrepris une étude biométrique et morphologique du Trypanosome de Féo, en le comparant à d'autres souches de Trypanosomes en notre possession (*Trypanosoma gambiense*, souches Casamance et Yaoundé, et *Trypanosoma brucei*).

Les frottis de sang ont été faits à partir de rats, cobayes, souris, et dans chaque espèce, sur plusieurs animaux, afin d'éliminer les variations inhérentes à l'hôte, et sur le même animal, à des périodes différentes, pour permettre l'observation éventuelle de modifications morphologiques au cours de l'évolution de l'infection. Ceci n'est pas possible lorsque l'étude est effectuée sur un seul et même frottis pour chaque animal, quel que soit d'ailleurs le nombre, même important, des Trypanosomes mesurés. Or, cette dernière méthode, qui nous paraît entachée d'erreurs à la base, a malheureusement été trop souvent employée.

Après coloration par la méthode de May-Grünwald-Giemsa, les Trypanosomes ont été dessinés à la chambre claire pour l'étude morphologique ; pour les nombreuses mesu-

Fig. 11. — Différents aspects morphologiques observés chez la souris au cours d'une phase d'exaltation de l'infection à *Trypanosoma* sp. FEO.

FIG. III. — Infection à *Trypanosoma* sp. FEO chez le rat. Veille de la mort. Noter la proportion beaucoup plus élevée des formes courtes par rapport à la figure précédente.

res complémentaires, nous avons seulement tracé la ligne médiane des Trypanosomes. C'est en effet la technique classique de mensuration au compas, suivant l'axe longitudinal du Trypanosome, que nous avons adoptée, et non pas la détermination simple de la longueur du flagelle, préférée par certains auteurs. Plusieurs lames ont servi à l'établissement des moyennes ; pour chacune d'elles, 75 éléments ont été comptés et mesurés. Les formes de division, comptées à part, n'ont pas été retenues pour la détermination de la longueur moyenne.

Nous avons établi des diagrammes (courbes de Galton), en portant en abscisse la longueur des Trypanosomes et en ordonnée le nombre des Trypanosomes de chaque longueur. Ces schémas ont l'avantage d'objectiver au simple coup d'œil l'uniformité de la population, ou, au contraire, l'existence de types distincts, conséquence du polymorphisme.

ETUDE MORPHOLOGIQUE.

La souche Féo était isolée depuis plus d'un an lorsque nous avons entrepris son étude. En supposant que le polymorphisme fût une de ses caractéristiques, on pouvait craindre son atténuation ou sa disparition, puisqu'on sait qu'il est surtout appréciable lors des premiers passages après isolement sur l'animal. Mais, dès l'apparition des premiers Trypanosomes, l'évidence du polymorphisme était patente (fig. II).

Cependant, par la suite, nous avons observé qu'il était surtout accentué lors des crises trypanolytiques, où les formes courtes apparaissent en nombre beaucoup plus important. Nous avons d'ailleurs constaté ce phénomène en provoquant chez le cobaye une crise trypanolytique par la lomidine. Lors des phases d'exacerbation de l'infection, c'est surtout une majorité de formes longues que l'on rencontre. Cependant, chez le rat, au terme d'une forte parasitémie évoluant depuis plus d'un mois, nous avons vu augmenter brusquement la proportion des formes courtes à la veille de la mort (fig. III).

Dans le cas du Trypanosome de Féo, on retrouve donc ce polymorphisme caractéristique, avec présence de formes longues et grêles, possédant un long flagelle libre sur une longueur de 8 à 10 μ et parfois jusqu'à 14 μ . Le noyau en position centrale est très allongé. Le blépharoplaste est subterminal, à environ 2 μ de l'extrémité postérieure pointue.

Les formes courtes, typiques, sont trapues, sans flagelle libre, le noyau est arrondi, le blépharoplaste nettement terminal et l'extrémité postérieure arrondie.

Entre ces deux formes extrêmes, se situent des formes intermédiaires, chez lesquelles nous avons retrouvé les trois types décrits par Wijers (1959) :

— Les formes intermédiaires, longues, ont l'extrémité postérieure pointue, le kinétoplaste plus proche de l'extrémité postérieure et le flagelle, libre, plus court. Le corps est moins grêle.

— Les formes intermédiaires, proprement dites, ont le noyau ovale ou arrondi, l'extrémité postérieure est arrondie ou légèrement pointue, le kinétoplaste est terminal, le flagelle libre est plus court ou égal à celui de la forme précédente.

FIG. IV. — Différents aspects morphologiques du *Trypanosoma* sp FEO. a : Formes longues et grêles - b : Formes intermédiaires longues - c : Formes intermédiaires proprement dites - d : Formes intermédiaires courtes et courtes typiques - e : Formes en voie de division.

— Les formes intermédiaires, courtes, ont un noyau arrondi, l'extrémité postérieure est arrondie. Le corps s'épaissit, le kinétoplaste est terminal et le flagelle libre plus ou moins bien défini.

Les formes de division sont l'apanage des formes longues et des formes intermédiaires longues. Nous n'avons pas observé de formes nucléo-postérieures.

On voit que ces définitions laissent une part d'interprétation à l'observateur, surtout à propos des différentes formes intermédiaires, et leur terme de passage vers les formes longues ou courtes mettant parfois dans l'embarras, lorsqu'il s'agit de les classer (fig. IV).

D'une façon générale, en correspondance avec les aspects morphologiques décrits, les formes courtes mesurent de 11 à 21 μ (exceptionnellement, nous avons observé deux formes mesurant 9 et 10 μ), les formes intermédiaires de 22 à 24 μ et les formes longues de 25 à 34 μ . Cependant, les caractères morphologiques d'une part, et la longueur d'autre part, ne sont pas toujours concordants et rendent alors difficile la classification en formes longues, intermédiaires et courtes. Ainsi, tel *Trypanosome* mesurant 14 μ , ayant un noyau arrondi, un blépharoplaste terminal et une extrémité postérieure arrondie, donc tous les caractères d'une forme courte, possède par ailleurs un flagelle libre de 4,5 μ ; inversement, tel autre *Trypanosome* mesurant 24 μ et ayant les caractéristiques d'une forme intermédiaire longue, ne présente pas de flagelle libre.

Ces difficultés avaient déjà été mentionnées par d'autres auteurs. Swellengrebel avait signalé que la concordance des caractères morphologiques n'était pas absolue; se basant alors sur la longueur des *Trypanosomes*, il en arrivait à distinguer sept types chez *Trypanosoma gambiense* (var. *rhodesiense*). Laveran et Mesnil (1912), Lavie (1933), étudiant les manifestations du polymorphisme chez divers *Trypanosomes*, avaient aussi remarqué les difficultés d'interpréter certaines formes courtes: « Le flagelle présente généralement une partie libre antérieure, mais on observe une certaine proportion de

Trypanosomes dans lesquels le protoplasme longe le flagelle jusqu'à son extrémité ; il n'y a donc pas à proprement parler dans ce cas de partie libre du flagelle. »

Il est bien entendu que cette correspondance que nous avons cherchée à établir entre l'aspect morphologique et la longueur n'est valable que pour le cas de la souche Féo. Il ne faut pas oublier en effet que le polymorphisme est un caractère basé sur l'aspect flagellaire et non sur la longueur. En effet, si nous voulions appliquer cette correspondance à une autre souche, par exemple *Trypanosoma gambiense* (Casamance), dont la longueur moyenne est de 20,54 μ , 99 % des formes devraient être considérées comme des formes courtes, ce qui est en contradiction formelle avec leur aspect morphologique.

FIG. V. — Diagramme de *Trypanosoma brucei*.

ETUDE BIOMÉTRIQUE.

Les mensurations établies pour chaque souche (fig. V, VI, VII, VIII), à partir de plusieurs frottis et de plusieurs animaux, nous ont donné les longueurs moyennes suivantes :

<i>Trypanosoma brucei</i>	22,70 μ	} souris
<i>Trypanosoma gambiense</i> (Casamance)	20,54 μ	
<i>Trypanosoma gambiense</i> (Yaoundé) .... (1949)	25,39 μ	
..... (1963)	25,23 μ	

<i>Trypanosoma</i> sp. Féo	souris	25,36 μ
	cobaye	24,03 μ
	rat	24,55 μ

Notons d'abord la remarquable fixité de la longueur de la souche Yaoundé, qui ne s'est pas modifiée au cours de 14 années de conservation au laboratoire. Ce fait a déjà été signalé par Caubet (1944) et Fromentin et Lapeyssonnie (1963), qui mentionnent des longueurs de 27,3 μ et 26,8 μ , donc très semblables à dix-huit ans d'intervalle.

En comparant les moyennes de longueur obtenues, on voit que *Trypanosoma* sp. Féo (25,36 μ) est certes assez près de *Trypanosoma gambiense* (Yaoundé) (25,23 μ), mais qu'il est plus éloigné du *Trypanosoma gambiense* (Casamance) (20,54 μ) que du *Trypanosoma brucei* (22,70 μ). Fromentin et Lapeyssonnie, d'ailleurs, en comparant le *Trypanosoma* de Féo au *Trypanosoma brucei* et à d'autres souches de *Trypanosoma gambiense*, se sont heurtés aux mêmes difficultés. La longueur ne paraît donc pas être un bon caractère permettant la classification des Trypanosomes. D'ailleurs, si l'on compare différentes mesures de *Trypanosoma* sp. Féo, réalisées dans le but d'établir une moyenne,

TABLEAU I

Relevé des mensurations de *Trypanosoma* sp. Féo chez différents animaux

N° des animaux	Jour de l'infection	Parasitémie	Moyenne des longueurs
souris 15 gF	4° jour	15 Tr./X	23,14 μ
— 2 F	8° —	1 Tr./3 X	22,27 μ
— 15 cF	23° —	5 Tr./X	27,46 μ
— 15 cF	24° —	1 Tr./50 X	24,05 μ
— 47 F	75° —	5 Tr./X	24,89 μ
— 47 F	76° —	20 Tr./X	25,25 μ
— 47 F	77° —	5 Tr./X	19,88 μ
— 23 F	94° —	20 Tr./X	27,16 μ
rat 7 F	112° —	5 Tr./X	25,97 μ
— 7 F	148° —	100 Tr./X	23,13 μ
cobaye 6 F	209° —	100 Tr./X	26,03 μ
— 6 F	210° —	30 Tr./X	22,04 μ

aussi bien chez la souris que chez le cobaye et le rat, on voit qu'elles sont sujettes à des fluctuations importantes (tableau n° I).

En éliminant, bien entendu, toute comparaison entre des souris infectées à des degrés différents, on constate néanmoins que, chez des souris présentant sensiblement le même taux de parasitémie, les longueurs sont très variables : $27,16 \mu$ - $25,25 \mu$ - $23,14 \mu$, pour une parasitémie de 20 Tr./X, et $19,88 \mu$ et $27,46 \mu$ pour une parasitémie de

FIG. VI. — Diagramme de *Trypanosoma gambiense* (Casamance)

5 Tr./X. Ainsi, on observe des écarts de 4μ dans le premier cas et 7μ dans le second cas. Ces mensurations ayant été effectuées sur des animaux différents, on pourrait penser qu'il s'agit de variations inhérentes à l'hôte, mais le même phénomène a été observé chez une souris (n° 47 F), chez qui, à deux jours d'intervalle et pour une même parasitémie de 5 Tr./X, nous avons obtenu des longueurs moyennes de $24,89 \mu$ et $19,88 \mu$.

D'ailleurs, en suivant régulièrement les animaux, il est facile de constater qu'au cours de l'évolution en fonction de l'exacerbation de l'infection et des crises trypanolytiques, il n'y a aucune fixité des caractères biométriques, des variations importantes s'observant à quelques jours d'intervalle (fig. IX, X, XI). Bruce (1911) avait déjà signalé cette variation de taille des Trypanosomes qui, chez un Européen, mesuraient $17\ \mu$ en début d'infection et $25,8\ \mu$ plus tard.

FIG. VII. — Diagramme de *Trypanosoma gambiense* (Yaoundé)

Aussi croyons-nous, avec Reichenow, Stephens et Fanthan, qui ont observé ces mêmes variations suivant l'hôte et chez le même hôte, « qu'il y a lieu de penser que la courbe biométrique ne présente pas toujours un bon caractère d'espèce ». Tout au moins serait-il nécessaire de préciser les conditions exactes de réalisation de toute étude biométrique : infection en phase d'exacerbation, à proximité d'une crise trypanolytique, nombre de Trypanosomes et surtout pourcentage des divisions.

L'importance de cet indice de division est à souligner. Pour Lavier, l'apparition du pouvoir pathogène est en corrélation avec l'augmentation définitive du pouvoir de division qui se produit alors d'une façon continue. Les divisions, se succédant à une cadence rapide, entraînent un raccourcissement de la vie individuelle, ayant pour conséquence la disparition de ces formes longues et effilées dites adultes, qui caractérisent le stade d'épanouissement de l'espèce.

Caubet, comparant deux souches de *Trypanosoma gambiense* (souche Anvers et souche Yaoundé), constatait que la souche Anvers, déterminant une infection mortelle plus rapidement évolutive chez la souris, était caractérisée effectivement par une moindre longueur du Trypanosome et un indice de division supérieur.

FIG. VIII. — Diagramme de *Trypanosoma* sp. FEO.

Nous avons établi les indices de division pour la souche Féo et nos deux autres souches (Casamance et Yaoundé) :

Trypanosoma gambiense (Casamance) :

2 ^e jour (1 Tr./2 X)	30 %	de formes de division	
3 ^e jour (20 Tr./X)	45 %	—	—
4 ^e jour (100 Tr./X)	65 %	—	—

FIG. IX. — Diagramme de la souris 47 F au 76^e jour de l'infection à *Trypanosoma* sp. FEO. Parasitémie 5 Tr./X. Longueur moyenne 24,89 μ

FIG. X. — Diagramme de la souris 47 F au 77^e jour de l'infection à *Trypanosoma* sp. FEO. Parasitémie 20 Tr./X. Longueur moyenne 25,25 μ

FIG. XI. — Diagramme de la souris 47 F au 78^e jour de l'infection à *Trypanosoma* sp. FEO. Parasitémie 5 Tr./X. Proximité d'une crise trypanolytique. Longueur moyenne 19,88 μ . La comparaison de ce diagramme avec les deux précédents montre des variations biométriques importantes

Trypanosoma gambiense (Yaoundé) :

2 ^e jour (1 Tr./3 X)	35 %	de formes de division	
3 ^e jour (30 Tr./X)	45 %	—	—
4 ^e jour (150 Tr./X)	42 %	—	—

Trypanosoma sp. Féo :

Pour un même animal, nous avons vu, suivant les phases de l'infection, l'indice de division varier chez la souris entre 3 et 20 %, chez le cobaye entre 4 et 24 % et chez un rat, au cours d'une évolution qui s'est terminée par la mort, entre 1 et 20 %.

Si l'on compare la souche Féo aux souches de *Trypanosoma gambiense* Casamance et Yaoundé, on constate en effet que, pour une virulence moindre, le Trypanosome de Féo est plus long et que son indice de division est moins élevé.

Mais le fait qui nous paraît le plus important à signaler, c'est la variabilité de cet indice au cours des différentes phases de l'évolution chronique de l'infection. A ce propos, nous n'avons trouvé que peu de renseignements dans les différents travaux consultés. En outre, il est intéressant de remarquer le parallélisme assez constant qui existe entre les courbes du pourcentage de division et de parasitémie : l'élévation subite du taux des formes de division annonçant une augmentation de la parasitémie, son maintien, une parasitémie stable et sa régression, l'annonce d'une crise trypanolytique (fig. XII).

Il apparaît donc que l'établissement de cet indice de division est plus important que le degré même de la parasitémie, car il permet de prévoir l'allure que l'infection va prendre dans les jours suivants. Il nous a constamment aidé dans la surveillance de nos animaux d'expérience. L'exemple de la souris 47 F est typique à cet effet. Pour un taux de parasitémie identique (5 Tr./X), à deux jours d'intervalle, le taux de division était passé de 20 % à 14 % et à 3 %, laissant prévoir la proximité d'une crise trypanolytique apparue effectivement le lendemain, et qui se traduisit, avec l'augmentation du pourcentage des formes courtes de 1 à 24 %, par une baisse de la longueur moyenne de 24,89 μ à 19,88 μ .

Ainsi l'étude morphologique du Trypanosome de Féo nous a permis de constater le polymorphisme typique des Trypanosomes pathogènes du groupe *Brucei*. Son isolement à partir d'un cas humain, les caractéristiques de sa pathogénicité pour les animaux de laboratoire, l'absence de formes nucléopostérieures sont autant de facteurs qui militent en faveur de son assimilation à l'espèce *Trypanosoma gambiense*.

L'étude biométrique de la souche Féo en particulier nous a montré les faiblesses de la méthode en général. La longueur est un mauvais caractère de classification ; des variations importantes des caractères biométriques s'observent à quelques jours d'intervalle. Par contre, l'intérêt de l'indice de division est à souligner. Non seulement il représente un des principaux caractères des Trypanosomes pathogènes, mais ses variations, au cours de l'évolution de l'infection chronique, permettent de prévoir les phases septicémiques et les crises trypanolytiques. Il facilite donc, sur le plan expérimental, la surveillance des animaux d'expérience.

FIG. XII. — Comparaison des courbes de parasitémie et du taux de division, montrant la correspondance étroite qui existe entre elles

**Recherche des phénomènes de protection croisée éventuels
entre la souche Féo et d'autres souches de *Trypanosoma gambiense*
hypervirulentes pour la souris**

Nous avons voulu savoir si des phénomènes de protection croisée existaient entre le *Trypanosome* de Féo et d'autres souches hypervirulentes de *Trypanosoma gambiense* (souche Yaoundé et Casamance).

TABLEAU II

Réinfection de souris primitivement infectées avec *Trypanosoma gambiense* (Féo)
par une souche hétérologue de *Trypanosoma gambiense* (Casamance)

Souche FEO			Souche CASAMANCE	
Souris d'expérience	Durée de l'infection primitive avant réinoculation	Caractéristiques de la parasitémie avant réinoculation	Durée de survie des animaux réinfectés	TÉMOINS Durée de survie
12 F	14 jours	1 Tr./50 X le 7 ^e jour	5 jours	5 jours
13 F	14 —	<i>idem</i>	5 —	5 —
30 F	28 —	1 Tr./20 X les 6, 7, 13 et 14 ^e jours	5 —	5 —
31 F	28 —	1 Tr./50 X les 6, 7 et 9 ^e jours	5 —	5 —
4 F	29 —	1 Tr./20 X le 10 ^e jour	5 —	5 —
24 F	29 —	1 Tr./15 X le 11 ^e jour	5 —	5 —
25 F	29 —	<i>idem</i>	5 —	5 —
26 F	29 —	1 Tr./20 X les 7, 8 et 14 ^e jours	5 —	5 —
27 F	29 —	1 Tr./50 X le 14 ^e jour	5 —	5 —
28 F	29 —	1 Tr./20 X le 7 ^e jour	5 —	5 —
29 F	29 —	1 Tr./2 X le 11 ^e jour	5 —	5 —
15 aF BI	77 —	1 Tr./40 X le 8 ^e jour	6 —	6 —
15 aF TJ	77 —	1 Tr./50 X le 7 ^e jour	6 —	6 —
15 aF TQJ	77 —	6 Tr./50 X le 14 ^e jour et 3 Tr./50 X le 15 ^e jour	6 —	6 —
15 bF BI	77 —	1 Tr./20 X le 9 ^e jour	6 —	6 —

L'hypothèse d'une certaine communauté d'anticorps protecteurs entre la souche Féo et les deux autres pouvait être facilement vérifiée, au moins dans un sens, puisque la souche Féo détermine chez la souris une infection chronique de longue durée.

Afin de pouvoir préciser la date d'apparition des anticorps protecteurs éventuels dans l'infection à *Trypanosoma gambiense* (Féo), nous avons surinfecté les animaux d'expérience à des dates variables allant de 14 à 77 jours dans le cas de *Trypanosoma gambiense* (Casamance) et de 8 à 153 jours pour *Trypanosoma gambiense* (Yaoundé).

a) SURINFECTION AVEC *Trypanosoma gambiense* (CASAMANCE) :

Quinze souris, dont les caractéristiques de l'infection à *Trypanosoma gambiense* (Féo) sont précisées dans le tableau II, ont été réinoculées avec une dose de 2 millions de *Trypanosoma gambiense* (Casamance) dans des délais de 14 à 77 jours.

En aucun cas nous n'avons constaté d'effets protecteurs puisque les souris surinfectées sont mortes dans les mêmes délais que les témoins. Tout au plus, chez trois souris (15 aF TJ, 15 aF TQJ, 15 bF BI), avons-nous observé au 4^e jour un léger retard de la parasitémie par rapport au témoin, mais le décès est survenu néanmoins dans tous les cas le 6^e jour.

b) SURINFECTION AVEC *Trypanosoma gambiense* (YAOUNDÉ) :

Quinze souris infectées depuis 8 à 153 jours avec le Trypanosome de Féo ont été surinfectées par l'inoculation intrapéritonéale de 2 millions de Trypanosomes de la souche *Trypanosoma gambiense* (Yaoundé) (tableau n° III) (1).

Nous n'avons constaté aucun effet protecteur lorsque la surinfection a été effectuée sur des animaux infectés depuis 8 à 37 jours avec la souche Féo. Il est probable que dans ces conditions le développement des anticorps n'a pas eu le temps de se manifester, même lorsque le taux de la parasitémie a été suffisamment important (souris 15 gF BI, 15 gF TJ, 15 gF TQJ).

Par contre, à partir du 61^e jour, nous avons observé l'existence d'un effet protecteur. Il s'est avéré total dans certains cas (56 F, 57 F, 34 F, 17 F), puisque plus d'un mois après les souris étaient toujours vivantes et sans que la moindre apparition de Trypanosomes se soit manifestée. Dans d'autres cas, il n'a été que partiel, suivant des modalités variables : infection à évolution mortelle mais retardée (32 F, 35 F et 36 F) ou évolution de la surinfection suivant un mode chronique (38 F).

Le cas de la souris 38 F est assez remarquable puisque, malgré l'apparition des Trypanosomes le 22^e jour et le développement d'une phase parasitémique importante (100 Tr./X), les anticorps protecteurs se sont manifestés d'une façon suffisamment efficace pour déterminer une crise trypanolytique et une évolution ultérieure chronique de l'infection.

Il semble donc que le phénomène de protection croisée observé avec *Trypanosoma gambiense* (Yaoundé) soit un argument supplémentaire confirmant l'appartenance du Trypanosome de Féo à l'espèce *Trypanosoma gambiense*.

(1) Cette expérience, refaite depuis sur un lot de dix souris infectées avec la souche Féo depuis au moins 52 jours et au plus 235 jours, a confirmé les résultats obtenus précédemment. Deux d'entre elles sont encore en vie au 60^e jour, sans trypanosomes dans le sang périphérique.

TABLEAU III

Réinfection de souris primitivement infectées avec *Trypanosoma gambiense* (Féo)
par une souche hétérologue de *Trypanosoma gambiense* (Yaoundé)

Souche FEO			Souche YAOUNDE	
Souris d'expérience	Durée de l'infection primitive avant réinoculation	Caractéristiques de la parasitémie avant réinoculation	Durée de survie des animaux réinfectés	TÉMOINS Durée de survie
15 gF BI	8 jours	1 Tr./50 X le 2 ^e jour 2 Tr./X le 3 ^e jour 5 Tr./X le 4 ^e jour	7 jours	7 jours
15 gF TJ	8 —	3 Tr./50 X le 3 ^e jour	7 —	7 —
15 gF QJ	8 —	2 Tr./X le 3 ^e jour 10 Tr./X le 4 ^e jour	7 —	7 —
15 gF TQJ	8 —	1 Tr./5 X le 2 ^e jour 2 Tr./X le 3 ^e jour 10 Tr./X le 4 ^e jour	7 —	7 —
18 F	18 —	1 Tr./10 X le 7 ^e jour 1 Tr./50 X le 15 ^e jour	5 —	6 —
16 F	37 —	1 Tr./50 X le 6 ^e jour	9 —	6 —
8 F	61 —	1 Tr./4 X le 9 ^e jour 1 Tr./4 X le 18 ^e jour	10 —	6 —
56 F	61 —	1 Tr./50 X le 32 ^e jour	} vivante Protection totale	7 —
57 F	61 —	<i>idem</i>		7 —
38 F	82 —	1 Tr./50 X le 11 ^e jour	} vivante Infection chronique	7 —
32 F	85 —	1 Tr./50 X le 7 ^e jour		7 —
34 F	85 —	1 Tr./10 X le 7 ^e jour 1 Tr./50 X le 8 ^e jour	} vivante Protection totale	7 —
35 F	85 —	1 Tr./50 X le 7 ^e jour 1 Tr./15 X le 8 ^e jour		7 —
36 F	85 —	1 Tr./20 X le 7 ^e jour	17 —	7 —
17 F	153 —	1 Tr./15 X le 21 ^e jour 1 Tr./30 X le 145 ^e jour	} Protection totale	7 —

Essai de vaccination par Trypanosomes tués

Nous avons voulu appliquer à la souche Féo la méthode de vaccination par Trypanosomes tués par le formol, qui nous avait permis d'obtenir des effets protecteurs durables allant jusqu'à un an dans la plupart des cas avec la souche de *Trypanosoma gambiense* (Casamance), mais qui s'était par contre avérée beaucoup moins efficace dans le cas de *Trypanosoma gambiense* (Yaoundé).

Un lot de douze souris a reçu trois injections d'environ 2 millions de Trypanosomes tués par le formol, à 15 jours d'intervalle. Cinq semaines après la troisième injection vaccinante, la protection éventuelle a été recherchée en inoculant dans le péritoine des souris une suspension de sérum physiologique contenant 2 millions de Trypanosomes vivants.

Un effet protecteur vraisemblable, caractérisé par l'absence d'apparition des Trypanosomes au bout d'un mois, n'a été observé que dans la moitié des cas. Le terme d'effet protecteur vraisemblable est employé à dessein, étant donné la difficulté d'affirmer l'absence d'infection dans le cas de cette souche dont la fugacité des manifestations septicémiques a été précisée plus haut.

Mais à l'inverse il convient de mentionner que les échecs peuvent être imputés à l'emploi d'une technique moins rigoureuse. En effet, étant donné le caractère capricieux et chronique de l'infection déterminée par le Trypanosome de Féo, il ne nous a pas été possible d'avoir à notre disposition au moment voulu une souris suffisamment infectée en phase de primo-infection. En définitive, ce sont donc des Trypanosomes de rechute qui ont été inoculés et l'on connaît l'existence des variations antigéniques au cours des différentes crises trypanolytiques.

Afin de pouvoir mettre réellement en évidence l'apparition d'anticorps protecteurs, à la suite de la vaccination, il faudrait avoir recours à la méthode de l'immunoélectrophorèse, ce que nous nous proposons de faire prochainement.

Recherche d'une protection à l'infection* chez des souriceaux nés de mères infectées

On sait que la question de la transmission transplacentaire du Trypanosome reste une question très discutée. Certains auteurs la nient, d'autres, au contraire, ont rapporté des observations prouvant que la contamination fœtale pouvait se produire, mais que cela ne correspondait pas à la généralité des cas. Dans l'infection à *Trypanosoma gambiense* Féo, nous avons signalé plus haut que sur 45 souriceaux nés de mères infectées, nous n'avons jamais observé de contamination.

Un autre problème est de savoir si les anticorps et les substances anti-trypanosomiques peuvent franchir le placenta ? De nombreux travaux ont été consacrés à ce problème dans le but de le résoudre, mais là encore les avis divergent. Pour certains auteurs, si les anticorps passent à travers le placenta, ils perdent leurs propriétés antiparasitaires quelques jours après la naissance, mais les petits issus de mères parasitées semblent cependant un peu plus résistants que les témoins à l'égard des parasites.

Plus récemment, R. Pautrizel, C. Ripert et J. Duret (1960), après une enquête

bibliographique approfondie de la question, ont reconsidéré le problème en étudiant la résistance du fœtus de rongeur (rat, cobaye, lapin) vis-à-vis de *Trypanosoma equiperdum*. Comme Chedid et Boyer (1951) chez la souris avec *Trypanosoma brucei*, ils ont montré que les embryons inoculés directement *in utero* peuvent développer une résistance à l'infection alors que le parasite se développe chez la mère.

En ce qui nous concerne, nous nous sommes limités à rechercher l'existence d'une protection à l'infection chez des souriceaux nés de mères infectées avec *Trypanosoma gambiense* (Féo).

Vingt-huit souriceaux provenant de mères infectées depuis 9 à 103 jours et indemnes d'infection à la naissance ont reçu, dans des délais variant de 10 à 38 jours, des quantités plus ou moins importantes de parasites (10 000 à 4 000 000). Sans qu'il ait été possible de préciser l'importance des deux derniers facteurs cités — âge des souriceaux, quantité des parasites inoculés —, nous avons pu constater que quatorze souriceaux (soit la moitié du lot) ne s'étaient pas infectés. L'absence d'infection a été contrôlée non seulement par l'examen de sang au microscope, mais par l'inoculat de broyats de viscères à des animaux neufs (tableau IV).

TABLEAU IV

Recherche de l'existence d'une protection à l'infection chez des souriceaux
nés de mères infectées

Numéros des diffé- rentes portées	Nombre de souri- ceaux consti- tuant la portée	Durée de l'infection de la mère au moment de la mise bas	Age des souriceaux au moment de l'inoculation	Quantité de parasites inoculés	RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE	
					non pro- tection	protection
15 aF	5	9 jours	38 jours	30 000	3	2
15 gF	4	25 —	10 —	3 000 000	4	0
15 dF	2	33 —	10 —	1 000 000	2	0
15 bF	6	37 —	15 —	10 000	1	5
15 eF	5	55 —	36 —	4 000 000	0	5
15 fF	6	103 —	33 —	4 000 000	4	2
	28				14	14

Les résultats de cette expérience sont donc en faveur d'une transmission placentaire possible de substances antitrypanosomiques. Une étude que nous nous proposons de faire par la méthode immunoélectrophorétique précisera ultérieurement l'existence de ces anticorps chez les souriceaux nés de mères infectées.

Discussion

Le cas Féo, extraordinaire par la durée record du parasitisme parfaitement toléré pendant plus de 23 ans, a suscité diverses hypothèses étiopathogéniques.

Lapeyssonnie et Péliissier, en se basant sur l'aspect morphologique des *Trypanosomes* sanguicoles recueillis lors d'une poussée parasitémique et sur les échecs répétés de la thérapeutique, avaient émis l'hypothèse qu'il pouvait s'agir d'une souche animale récemment adaptée à l'homme.

Notre étude, entreprise dans le but de classer le *Trypanosome* de Féo, permet, par la constatation des caractères morphologiques, biométriques et par les phénomènes de protection croisée obtenus avec *Trypanosoma gambiense* (Yaoundé), de le classer dans l'espèce *Trypanosoma gambiense*.

Récemment, Mattern, Fromentin et Pilo-Moron ont montré que les singes cerco-pithèques étaient sensibles au *Trypanosoma* sp. souche Féo, alors que les cynocéphales étaient réfractaires. Ceci est un caractère de plus en faveur de l'appartenance du *Trypanosome* de Féo aux *Trypanosomes* du groupe *Brucei* et, étant donné son origine humaine, à *Trypanosoma gambiense*. Ces mêmes auteurs ont prouvé par ailleurs que la chimio-résistance jusqu'alors constatée n'était pas absolue puisque les singes infectés, traités par l'arsobal, avaient parfaitement guéri, comme le prouvent l'évolution de la courbe de la B2M sérique et les échecs des essais de transmission à des animaux neufs après traitement.

Néanmoins, le mystère du comportement tout à fait exceptionnel de Féo et sa remarquable tolérance du parasitisme pendant plus de 23 ans persistent. Faut-il chercher l'explication dans une qualité particulière du *Trypanosome* ou dans le « biotope Féo ».

Certes, on sait que le *Trypanosoma gambiense* présente des degrés de virulence variables. Mesnil signalait déjà le fait en 1912. Tantôt plus virulent même que le *Trypanosoma rhodesiense*, il est quelquefois, au contraire, presque totalement dépourvu de pathogénicité. Harding et Hutchinson (1949) ont observé au Sierra Leone une épidémie asymptomatique de trypanosomiase caractérisée par l'absence à peu près totale de symptômes cliniques avec évolution vers la guérison spontanée. On serait donc tenté de classer le *Trypanosoma gambiense* (Féo) parmi ces souches peu virulentes dont l'existence est connue. Mais l'étude expérimentale de ce *Trypanosome* a révélé que s'il déterminait le plus habituellement une infection chronique, il y avait tout de même des évolutions plus sévères, voire même mortelles. En fait, dans le cas de Féo, on ne peut pas dire qu'il y ait eu absence totale de signes cliniques, car on a tout de même relevé, au cours de l'évolution, des discrètes adénopathies, une hépatomégalie, des signes cardiaques, une éosinophilie dont il est d'ailleurs assez difficile de préciser l'étiologie. Ce qu'il y a de caractéristique, c'est surtout l'absence évidente d'atteinte du névraxe, or, chez le cobaye, nous avons observé des manifestations nerveuses. Il serait donc intéressant, puisque le singe s'avère sensible, d'étudier chez lui le tracé électroencéphalographique afin de préciser finalement si l'absence d'évolution

neurologique chez Féo est due au Trypanosome ou à un comportement individuel particulier.

Si l'on envisage cette dernière hypothèse, une idée vient tout naturellement à l'esprit : celle que Féo, née de parents trypanosomés, ait bénéficié d'une plus grande résistance à l'égard d'une infection ultérieure. La migration transplacentaire d'anticorps protecteurs à l'égard de différents Trypanosomes a été prouvée chez l'animal ; dans le cas de l'infection expérimentale à *Trypanosoma gambiense* (Féo) chez la souris, nous avons mis en évidence l'existence, 14 fois sur 28, d'une protection contre l'infection chez des souriceaux nés indemnes de mères infectées.

Mais le fossé est grand entre les phénomènes expérimentaux et la réalité humaine, et la transposition, bien que tentante, reste toujours hasardeuse. Et en définitive, malgré les quelques éclaircissements que cette étude a pu apporter, Féo garde son mystère.

Résumé

Le Trypanosome concerné par cette étude a été isolé d'un cas humain (Féo), caractérisé par une durée de plus de 23 ans de parasitémie cliniquement inappréciable.

Il détermine chez les animaux de laboratoire (souris, cobayes, rats) une infection chronique de longue durée, se manifestant le plus habituellement par des poussées parasitémiques fugaces. Jusqu'ici, de rares infections mortelles ont été observées, mais il semble que l'adaptation aux animaux de laboratoire avec augmentation de la virulence s'établisse progressivement.

Par ailleurs, ses caractères morphologiques, biométriques et les phénomènes de protection croisée observés avec une autre souche hypervirulente pour la souris de *Trypanosoma gambiense* (Yaoundé) permettent de le classer dans l'espèce *Trypanosoma gambiense*.

Les essais de vaccination par Trypanosomes tués par le formol n'ont permis d'obtenir une protection que dans la moitié des cas. Il convient toutefois de préciser que ce Trypanosome se prête mal à de tels essais de vaccination.

Quarante-cinq souriceaux nés de mères infectées ne se sont jamais révélés porteurs de parasites. Quatorze souriceaux sur vingt-huit, dans des délais de 10 à 38 jours après la naissance, ont témoigné d'une protection vis-à-vis de l'infection.

Dans la discussion sont envisagées les différentes hypothèses pouvant expliquer ce cas extraordinaire de trypanosomose humaine : c'est-à-dire celles concernant la nature du Trypanosome ou un comportement particulier de l'organisme de Féo.

Bibliographie

- ASHCROFT (M. T.), 1957. — The polymorphism of « *Trypanosoma brucei* » and « *T. rhodesiense* », its relation to relapses and remission of infections in white rats and the effect of Cortisone. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, LI, p. 301-312.
- BRUCE (D.), 1911. — The morphology of *Tr. gambiense*. *Proc. of the Roy. Soc. of London*, LXXXIV, p. 327.

- BRUCE (D.), 1911. — The morphology of *Trypanosoma evansi* Steel. *Proc. Royal Soc., B*, LXXXIII, 181.
- CAUBET (P.), 1944. — A propos des caractéristiques raciales des souches de *Trypanosoma gambiense* déterminant des maladies expérimentales différentes. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXXVII, p. 285.
- CHEDID (L.), BOYER (F.), 1951. — Action du placenta dans l'infection expérimentale de la souris par *Trypanosoma brucei*. *C.R. Acad. Sc. (Paris)*.
- CULBERTSON (J. T.), 1940. — The natural transmission of immunity against *Trypanosoma duttoni* from mother mice to their young. *J. Immunol.*, XXXVIII, p. 51-66.
- CULBERTSON (J. T.), 1938. — Natural transmission of immunity against *Trypanosoma lewisi* from mother rats to their offspring. *J. Parasit.*, XXIV, p. 65-81.
- FROMENTIN (H.) et LAPEYSSONNIE (L.), 1962. — Etude biométrique sur la souris d'un *Trypanosome* sp. souche Féo. *Bull. Soc. Path. Exot.*, LV, 1069-1077.
- GALLIARD (H.), 1961. — Le polymorphisme des Trypanosomes pathogènes pour l'homme. *Anais Congres. Intern. Sobre Doença de Chagas*, vol. II, Rio-de-Janeiro, p. 572-590.
- HARDING (R. D.), et HUTCHINSON (M. P.), 1948. — Sleeping sickness of an unusual type in Sierra Leone and its attempted control. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, XLI, p. 481-512.
- HINDLE (E.), 1910. — A biometric study of *Tr. gambiense*. *Parasitology*, III, p. 445.
- LAPEYSSONNIE (L.), 1948. — Un cas exceptionnel de pan-chimio-résistance. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XLI, p. 613-621.
- LAPEYSSONNIE (L.), 1960. — Deuxième note concernant un cas exceptionnel de trypanosomiase. *Bull. Soc. Path. Exot.*, LIII, p. 28-32.
- LAPEYSSONNIE (L.) et CAUSSE (J.), 1962. — Troisième note concernant un cas exceptionnel de trypanosomiase. Isolement de la souche Féo. *Bull. Soc. Path. Exot.*, LV, p. 1064-1068.
- LAPIERRE (J.) et ROUSSET (J.-J.), 1961. — Etude de l'immunité dans les infections à *Trypanosoma gambiense* chez la souris blanche. Variations antigéniques au cours des crises trypanolytiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, LIV, n° 2, p. 332-336.
- LAPIERRE (J.) et ROUSSET (J.-J.), 1961. — Caractères biologiques d'une souche virulente de *Trypanosoma gambiense*. Immunisation par vaccin tué. *Bull. Soc. Path. Exot.*, LIV, n° 2, p. 336-345.
- LAVERAN (A.) et MESNIL (F.), 1912. — *Trypanosomes et Trypanosomiasés*. 2^e édition, Paris, Masson.
- LAVIER (G.), 1925. — Infections héréditaires par les parasites animaux. *Ann. Parasit.*, III, n° 3, p. 306-324.
- LAVIER (G.), 1933. — Sur le polymorphisme réel de certains Trypanosomes réputés monomorphes. *Ann. Parasit.*, XI, n° 4, p. 280-286.
- LAVIER (G.), 1943. — Evolution de la morphologie du genre *Trypanosoma*. *Ann. Parasit.*, XIX, p. 168.
- MATTERN (P.), FROMENTIN (H.) et PILO-MORON (E.), 1963. — Comportement de la B2M sérique chez le singe expérimentalement infecté par un Trypanosome sp., souche Féo. *Soc. Path. Exot.*, séance du 12 juin 1963.

- MESNIL (F.), 1912. — Variations de virulence du *Trypanosoma gambiense* de deux origines humaines. *Bull. Soc. Path. Exot.*, V, p. 375.
- PAUTRIZEL (R.), RIPERT (C.) et DURET (J.), 1960. — Résistance du fœtus de Rongeur (Rat, Cobaye, Lapin) vis-à-vis de *Trypanosoma equiperdum*. *Ann. Parasit.*, XXXV, p. 469-487.
- PÉLISSIER (P.), 1958. — Les inconnues dans la trypanosomiase humaine africaine et le problème de la chimio-résistance « à propos d'une observation de chimio-résistance prolongée ». *Thèse de Médecine*, Montpellier, novembre 1958, 97 p.
- REICHENOW (E.), 1921. — Untersuchungen über das Verhalten von *Tr. gambiense* im Menschlichen Körper. *Zeitschrift f. Hygiene und Infektionskrankh.*, XCIV, p. 266.
- ROUBAUD (E.), 1944. — A propos des caractéristiques raciales des souches de *Trypanosoma gambiense*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXXVII, p. 290-291.
- ROUBAUD (E.), STÉFANOPOULO (G.-J.) et DUVOLON (S.), 1944. — Etude chez le Rat blanc d'une souche neurotrope de *Trypanosoma gambiense*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXXVII, p. 292-296.
- STEPHENS (J. W. W.) et FANTHAM (H. B.), 1912. — The measurement of *Trypanosoma rhodesiense*. *Proc. Roy. Soc. B.*, LXXXV, p. 223-234.
- STEPHENS (J. W. W.) et FANTHAM (H. B.), 1913. — Further measurements of *Tr. rhodesiense* and *gambiense*. *Ann. Trop. Med. a Parasitology*, VII, p. 27.
- SWELLENGREBEL (N. H.), 1911. — Zur Kenntnis des Dimorphismus von *Tr. gambiense*. *Zentralbl. f. Bakt.*, Abt. I, Orig., p. 193.
- TAUTE (M.), 1913. — Untersuchungen über die Bedeutung des Grosswildes und Haustieres für die Verbreitung der Schlafkrankheit. *Arbeiten a. d. Kais. Gesyntheitsamt*, XLV, p. 102.
- WERNER (H.), 1954. — Ueber die Frage der placentaren Trypanosomen Infektionen und Uebertragung von Trypanosomen und Antikörper durch die Milch auf das Neugeborene. *Z. Tropenmed. Parasit.*, V, p. 422-442.
- WERNER (H.), 1958. — Ueber den placentaren Uebergang von Protozoen Erkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt*, V, p. 70-72.
- WIJERS (D. J. B.), 1957. — Polymorphis in human trypanosomiasis. *Nature* (Lond.), CLXXX, p. 391-392.
- WIJERS (D. J. B.), 1959. — Polymorphism in « *Trypanosoma gambiense* » and « *Trypanosoma rhodesiense* » and the significance of the intermediate forms. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, LIII, p. 59-68.

Institut de Parasitologie, Faculté de Médecine de Paris
(Directeur : Prof. L.-C. BRUMPT)