REVUE CRITIQUE

Plasmodium ovale Stephens 1922

[Laboratoire de Parasitologie et Mycologie - Faculté de Médecine
12, rue de l'Ecole-de-Médecine (P^r M. LARIVIÈRE), Paris (6^e)]

Résumé

Dans une revue critique aussi complète que possible des articles publiés sur le *Plasmodium ovale*, les auteurs envisagent successivement la morphologie du parasite chez l'homme et chez l'hôte intermédiaire, la répartition géographique, l'expression clinique de l'infestation et l'étude de l'immunité naturelle et expérimentale.

Au terme de cet exposé, l'historique permet de comprendre les étapes de l'individualisation de cette espèce plasmodiale.

Summary

Through all the publications about *P. ovale*, the authors consider the morphology of this plasmodium in man and in mosquito; the specific repartition in the world, the clinical manifestations and the immunity of this species are also studied.

An historical summary shows the different stages to the autonomy of *P. ovale*.

INTRODUCTION *

Tandis que l'accroissement des échanges de population augmente les chances d'observer sous nos climats des paludismes d'importation, il semble utile de faire le point sur la quatrième espèce de plasmodium connue chez l'homme : *Plasmodium ovale*.

Sa morphologie décrite le plus souvent comparativement aux autres espèces plasmodiales mérite d'être individualisée.

La répartition géographique de ce plasmodium est de mieux en mieux établie et l'affection présente quelques particularités.

L'étude de l'immunité naturelle et expérimentale permet de conclure à la validité de cette espèce dont la naissance sur le plan historique fut fertile en discussions.

* Les auteurs remercient M. le Professeur H. Galliard de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail.

PREMIERE PARTIE

MORPHOLOGIE ET CYCLE EVOLUTIF CHEZ L'HOMME ET CHEZ L'HOTE
INTERMEDIAIRE

par J.-J. ROUSSET, P. COUZINEAU et H. BAUFINE-DUCROCQ

En 1922, Stephens donne la description d'un nouveau parasite du paludisme humain qu'il propose de dénommer *Plasmodium ovale*.

De nombreux auteurs, arguant de la plasticité des autres plasmodiums n'ont pas jugé les caractères descriptifs établis par Stephens suffisants pour valider cette nouvelle espèce.

Si, ultérieurement, de nouveaux arguments ont confirmé l'originalité de *Plasmodium ovale* il n'en demeure pas moins que la description morphologique de Stephens reste exacte :

« FORMES JEUNES.

Petits " anneaux " impossibles à distinguer des " anneaux " des autres espèces, formes ou rondes ou ovales avec une zone petite ou non évidente (" vacuole ") autour du noyau. Aucun indice de mouvements amiboïdes comme on l'aurait apprécié par une irrégularité de forme. Les hématies parasitées sont assez fréquemment ovales avec des bords irréguliers, frangés. A ce stade, les hématies ne sont pas augmentées de volume et (généralement) ne présentent pas de granulations de Schüffner.

FORMES DE TAILLE MOYENNE.

Ce sont les formes caractéristiques. Elles ressemblent assez exactement aux parasites de la fièvre quarte sur leur aspect de " solidité " ou de " densité " et, d'autre part, la condensation de la masse chromatinienne et la répartition du pigment en une bande latérale sont des signes qui rappellent la fièvre quarte mais il n'a été trouvé, ni de formes en bandes ni de formes équatoriales comme on en voit dans le cas d'un parasite de fièvre quarte. A ce stade les parasites ont une forme globulaire ou ovale et se présentent si fréquemment dans des hématies ovales qu'il est difficile d'attribuer ce fait au hasard mais qu'il faut y voir une signification réelle. Dans les formes n'ayant qu'une seule masse chromatinienne, celle-ci est

souvent disposée latéralement et grossièrement triangulaire. Sont complètement absentes les formes parasitaires irrégulières, fantasques, "éparpillées" dans des hématies d'un diamètre assez souvent double du diamètre normal, aspects si caractéristiques des parasites de la fièvre tierce bénigne. A ce stade, les granulations de Schüffner sont bien nettes.

FORMES DE DIVISION.

L'évolution progressive des jeunes anneaux en forme de division peut être suivie avec facilité et certitude. Le nombre maximum de fragments (mérozoïtes) semble être de 12. On trouve des formes n'ayant que six masses nucléaires et avec le pigment groupé en une masse unique, mais il est impossible, en l'absence d'une segmentation complète du protoplasme, d'être sûr de la fin de la division. L'hématie parasitée par de telles formes est ou normale en taille ou légèrement augmentée de volume. On voit souvent un bord mince montrant des granulations de Schüffner et l'hématie est nettement décolorée.

Ainsi les caractéristiques de ce parasite jusqu'au stade de taille moyenne sont les suivantes : parasite non amiboïde pigmenté, compact, rond ou ovale, ressemblant au parasite de la fièvre quarte dans une hématie présentant des grains de Schüffner et, soit de taille normale, soit légèrement agrandie. Le pigment, pour autant que l'on peut en juger sur les spécimens colorés semble être brun-noir et granuleux plutôt qu'aciculé. On n'observa qu'une seule fois une double infestation d'hématie, c'est-à-dire deux parasites ovales contigus au quart de leur croissance dans une cellule ovalisée.

Il n'a été observé aucun aspect pouvant être interprété comme un gamète. »...

...« Les caractères de ce dernier me semblent être différents de ceux des espèces habituellement reconnues et je propose de l'appeler *Plasmodium ovale*. »

Telle est la description donnée par Stephens de l'espèce *Plasmodium ovale*. Quoique succincte, cette description où manque un certain nombre d'éléments représente une base morphologique suffisante puisqu'à partir de celle-ci le *Plasmodium ovale* a pu être reconnu.

En s'appuyant sur des cas indubitables, la morphologie de ce plasmodium peut être précisée et dans un même paragraphe seront réunies les descriptions de plasmodiums douteux antérieures ou postérieures à celle de Stephens.

MORPHOLOGIE DANS LE SANG.

1° LE PARASITE : Anneaux jeunes.

Disposés souvent au centre de l'hématie (Jeffery 1954), arrondis ou irrégulièrement ovalaires (Sforza 1948), les jeunes anneaux sont d'une taille supérieure à celles des anneaux de *Plasmodium falciparum* (Sforza 1948) et atteignent 2 à 2,5 μ (James 1935). Ils ont un aspect général dense, foncé et bien coloré et ne présentent pas de mouvements amiboïdes ; les seules déformations notables peuvent aller jusqu'à une forme de poire (James 1933). Cette morphologie est constante pendant 18 heures (Garnham 1955).

Le noyau arrondi ou allongé est compact, facilement colorable, parfois dédoublé (Beet 1945) ou irrégulier (James 1933), plus grand que celui des autres espèces (Garnham 1955).

La vacuole est évidente ; le pigment lorsqu'il est noté est dispersé (Sforza 1948).

En conclusion, anneaux de grande taille et avec une grande densité des différents constituants dans des hématies dont nous verrons la schüffnérisation précoce dans un tiers des cas (Languillon 1955). Ces hématies sont souvent des réticulocytes, 49 % : (Garnham 1955).

Trophozoïtes âgés et schizontes.

Le schizonte de *Plasmodium ovale* est d'assez petite taille puisqu'il n'occupe que les deux tiers ou les quatre cinquièmes de l'hématie (5 μ environ). Son aspect est toujours dense, compact et, après Stephens, tous les auteurs soulignent l'absence de formes amiboïdes ou, du moins, le caractère exceptionnel de telles formes (Webb et Herval 1940).

La morphologie générale du parasite n'évoque pas obligatoirement un ovale comme le nom du parasite a pu le faire supposer. Le schizonte peut être rond ou ovalaire parfois losangique (Sforza 1948).

James et coll. en 1933 soulignent un caractère différentiel avec le *Plasmodium vivax* : dans ce dernier, le schizonte peut être ovalaire si l'hématie a une telle forme tandis que la forme du *Plasmodium ovale* est indépendante de celle de l'hématie.

Au fur et à mesure qu'il vieillit, le schizonte prend des aspects moins arrondis. On décrit alors des formes en bande (Du Toit 1942, par exemple ou Webb 1940), mais assez limitées en longueur si bien que les bandes équatoriales vraies ceignant l'hématie sont considérées comme absentes (Jackson 1944) ou rares (Stephens et Owen 1927) à l'encontre de l'opinion de Blair (1938).

Le noyau commence à se diviser en un certain nombre de masses chromatiniennes puis évolue par divisions successives pour aboutir à la rosace.

La vacuole est peu apparente (Sforza 1948).

Le pigment est grossier et a tendance à se ramasser en une masse unique.

Pour Malamos (1934) des condensations cytoplasmiques périphériques évoqueraient une sorte de capsule, mais cette notion est unique dans la littérature.

Ainsi donc, le schizonte se caractérise par sa petite taille, malgré un noyau en division, son aspect condensé, sa forme régulière non amiboïde dans une hématie schüffnérisée.

Rosaces et mérozoïtes.

Les rosaces de *Plasmodium ovale* occupent la majeure partie de l'hématie ; elles sont caractérisées par une assez grande régularité dans la disposition des mérozoïtes autour du bloc pigmentaire réalisant la figure classique du corps en marguerite (Stephens et Owen 1927).

Le nombre des mérozoïtes constituant la rosace est variable selon les auteurs, vraisemblablement selon les souches, mais aussi selon l'ancienneté de l'infestation et l'importance du taux des anticorps. Bock (1939) souligne ainsi la diminution du nombre des mérozoïtes qui de 12 à 16 passe à 2 à 4 selon la récurrence. McIsé (1955) reprend la même notion, pourtant Hauer (1937) avait affirmé que cette variation du

nombre des éléments constitutifs des rosaces dépendait plus de l'individu que de la date de la rechute. A l'opposé Garnham (1955) trouve plus de mérozoïtes dans les rechutes tardives. Pour L. C. Brumpt*, les rosaces à petit nombre de mérozoïtes seraient à l'origine des gamétocytes (gamontes).

D'une façon générale, les auteurs s'accordent sur un nombre variant autour de 8 ; les chiffres extrêmes notés sont de 2 (Hauer 1937) au minimum et de 16 au maximum (Bock 1939, Bray 1957, Nemirovskaja 1965). Les moyennes statistiques calculées sont de 7,8 pour la souche Donaldson, de 8,8 pour une souche libérienne, tandis que les chiffres trouvés pour les *Plasmodium vivax* varient de 14,1 (souche Elisabeth) à 17,3 (souche Chesson) (Jeffery et coll. 1954).

L'éclatement des rosaces, corps en marguerite dans une hématie schüffnérisée, libère donc huit mérozoïtes en moyenne. Ces mérozoïtes sont peu discernables des mérozoïtes des autres espèces. Garnham (1955) souligne leur grande taille (3 μ).

Gamétocytes.

Stephens et Owen (1927) décrivent les premiers gamétocytes de *Plasmodium ovale* comme identiques aux gamétocytes de *Plasmodium malariae* si ce n'est le bord des hématies parasitées qui apparaît chargé de granulations de Schüffner.

La rareté des gamétocytes explique la rareté des descriptions. Le cas original de Stephens n'avait pas de gamétocytes. Dans de nombreuses publications, ils ne sont même pas mentionnés.

Wilson (1935) les trouve 30 fois sur 40. Ils sont rares pour Bock (1939), présents dans la moitié des cas pour Languillon (13 fois sur 25 : 1955) et dans un cas sur neuf pour Shute (1964). James (1932) compte douze gamétocytes mâles et 72 gamétocytes femelles par μ l de sang.

La forme générale des gamétocytes est banale : ils sont arrondis ou ovalaires, d'assez petite taille et parfois difficiles à différencier des trophozoïtes compacts (Jeffery, souche Donaldson 1954).

Pour Beet (1945) les gamétocytes n'occupent pas toute l'hématie, mais Garnham (1955) souligne que l'hématie est entièrement envahie lorsque les gamétocytes sont mûrs.

Les gamétocytes de la souche néoguinéenne observée par Jackson (1944) sont petits et n'occupent pas toute l'hématie.

Le cytoplasme bleuté ou violine selon le sexe ne présente rien de caractéristique pas plus que le noyau qui serait pourtant moins colorable que dans les trophozoïtes (Beet 1945). Le pigment très foncé (Beet 1945) brun noir avec une pointe de vert (Garnham 1955) est parfois dispersé, mais surtout périphérique. Il est souvent disposé concentriquement et perpendiculairement au rayon. Languillon (1955) le décrit comme abondant et en gros grains.

Il s'agit donc en résumé de gamétocytes morphologiquement proches des gamétocytes des *Plasmodium malariae* ou *vivax*, de petite taille, dans un reste érythrocytaire schüffnérisé.

* Communication personnelle.

Le pigment.

Les malariologues ont longtemps insisté sur la morphologie du pigment des plasmodiums. Il est donc nécessaire de comparer l'opinion de différents auteurs sur ce sujet.

Le pigment du *Plasmodium ovale* est décrit comme sombre en général, noir, brun ou brun noir. Blair (1938) le voit un peu doré, Sforza (1948) y met une nuance jaunâtre, Garnham (1955) une pointe de vert ainsi que Bray (1957).

La densité du pigment augmente au fur et à mesure que vieillit le parasite dans l'hématie. Il est dispersé dans les formes jeunes et se condense dans les schizontes, plus ramassé, semble-t-il, que dans le *Plasmodium malariae* (James 1933).

Sa forme est très variable, on le compare souvent à celui du *Plasmodium malariae*, ainsi, en particulier, Jackson (1944) pour la souche néoguinéenne. Blair (1938) le trouve fin, non grossier, mais réuni en gros agrégats. Bray (1957) le décrit en barreau dans les gamétocytes, Languillon (1955) en gros grains ; Jenkins (1957), Sforza (1948) le considèrent comme grossier.

Autres particularités.

La densité parasitaire sera étudiée avec la clinique. Le nombre de parasites dans les hématies a soulevé quelques discussions : si Beet (1945) ou Stephens considèrent le biparasitisme comme absent ou exceptionnel, seul Lacan (1963) parle de la fréquence du pluriparasitisme.

La durée totale de l'évolution dans l'hématie varie de 48 heures (James 1932) à 50 heures (Garnham 1955, souche libérienne). La souche Donaldson évolue en 49 h 30 (Jeffery 1954).

2° L'HÉMATIE PARASITÉE.

L'hématie parasitée doit être étudiée dans sa forme, sa taille et sa couleur.

Forme de l'hématie.

A l'examen d'un frottis sanguin l'ovalocytose de l'hématie parasitée est l'un des caractères morphologiques de base de la description de Stephens. Cette ovalisation des globules rouges parasités est constatée par la plupart des auteurs, mais tous sont d'accord pour souligner l'inconstance du phénomène. Pour Rodhain (1933), Wilson (1935) ou Beet (1945) l'ovalisation serait plus fréquente au stade schizonte.

Pour Garnham, 10 à 80 % des hématies seraient ainsi modifiées dans leur aspect et, selon les auteurs et les cas observés, les chiffres les plus divers sont enregistrés : un tiers pour Nemirovskaja (1965), 84 % pour Miller (1965) 74 % pour Moïse (1965).

L'extrémité de l'hématie ainsi ovalisée prend un aspect frangé, effiloché.

La cause de cette ovalisation fut attribuée à une ovalocytose constitutionnelle de l'africain (Sergent *in* Vaucel) plus ou moins induite par le parasite (Sforza 1948). Shute (1954) insiste sur l'importance de la rapidité du séchage des frottis minces pour déterminer l'ovalisation des hématies parasitées. Le bas degré d'humidité ambiante semble également favoriser l'ovalisation (Bray 1957).

En 1955, Sinton d'une part et Garnham d'autre part soulignent que cette altération morphologique est un artéfact d'étalement qui stigmatise des modifications de structures de l'hématie. A frais, l'hématie parasitée n'est pas ovale, mais plutôt globuleuse (Sinton 1955, Nemirovskaja 1965) et n'entre pas dans la constitution des rouleaux érythrocytaires.

Au moment de l'étalement, adhérant plus facilement à la lamelle (charge électrique ?), le globule rouge parasité se déforme et, étant d'une plus grande viscosité qu'un érythrocyte normal, il est plus lent à retrouver sa forme originelle. Si le frottis est séché lentement en atmosphère riche en humidité, l'hématie aura le temps de reprendre son aspect globuleux, un séchage rapide au contraire maintiendra la déformation (Garnham 1955).

Couleur de l'hématie.

L'unanimité se fait sur l'éclaircissement de l'hématie parasitée et sur la présence de grains de Schüffner quoique certains aient voulu différencier les granulations observées dans les cas de *P. ovale* de celles décrites par Schüffner pour *P. vivax*. Elles seraient plus petites et moins nombreuses (James 1929) ou plus difficiles à mettre en évidence : nécessité d'une coloration prolongée (Dixit 1959) ou d'une surcoloration (Lacan 1958).

La teinte de ces granulations irait en se modifiant depuis le rose brique jusqu'au marron au fur et à mesure que vieillit le parasite (Sforza 1948), ce qui expliquerait les termes de « roses » (Blair 1938) ou de « franchement rougeâtres » (Beet 1945).

Elles auraient tendance à se grouper à la périphérie de l'hématie (Rodhain, 1933 ou Blair, 1938).

Pour Garnham (1955), ces granulations apparaîtraient une douzaine d'heures après l'infestation de l'hématie, c'est-à-dire après le laps de temps nécessaire pour la maturation d'un réticulocyte tout comme pour *P. vivax*. Comme la forme du trophozoïte de *P. ovale* ne se modifie pas pendant 18 h, on peut observer des trophozoïtes morphologiquement jeunes dans des hématies déjà schüffnérisées ainsi que de très nombreux auteurs l'ont souligné tant pour les souches africaines que pour la souche Donaldson ou les souches néoguinéennes.

Taille de l'hématie parasitée.

L'hématie parasitée est en général de taille normale ou peu augmentée de volume (Stephens) et il semble que cette légère augmentation caractérise les formes âgées du parasite et surtout les rosaces (Webb 1940) en particulier si elles ont plus de 12 noyaux (Bray 1957, Choumara 1963).

Les gamétocytes seraient dans des hématies plutôt plus petites que la normale pour Webb (1940) tandis que Beet les voit dans des globules rouges déformés et d'une taille nettement supérieure.

Les chiffres comparatifs donnés dans le tableau suivant sont traduits en une échelle homogène en prenant pour unité une hématie de taille normale.

FIG. 1

FIG. 4

FIG. 2

FIG. 5

FIG. 3

FIG. 6

FIG. 1 et 2. — Trophozoïtes
FIG. 3 et 4. — Schizontes

FIG. 5. — Rosace
FIG. 6. — Gamétocyte

AUTEURS	ANNÉE	<i>P. ovale</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>
Wilson et Wilson ..	1935	1,1	1,2	
Webb et Hervel	1940	1,16 à 1	1,45 à 1,16	0,94 à 0,85
Jeffery et coll.	1954-1955	D* 1,18	E* 1,35 C* 1,40	

*D = souche Donaldson.

*E = souche Elisabeth.

*C = souche Chesson.

3° BRÈVE ÉTUDE MORPHOLOGIQUE DES CAS PUBLIÉS.

Il est aisé de confondre le *Plasmodium ovale* avec le *P. malariae* ou le *P. vivax* si c'est seulement la morphologie du plasmodium lui-même qui attire l'attention ou uniquement la structure de l'hématie hôte.

La méconnaissance de la description de Stephens ou de mauvaises conditions de prélèvement accroissent les risques d'erreur sans oublier les associations parasitaires, l'âge du malade, ses dysmorphies globulaires héréditaires et les modes de contamination (congénital, par injection expérimentale).

A l'heure actuelle il faut, avec Choumara (1959), Lacan (1963) ou Lysenko (1966) être assez circonspects pour les diagnostics effectués sur goutte épaisse seulement, sans pour cela réfuter d'emblée le diagnostic ; le cas de Brounst (1949) entre autres raisons est ainsi à éliminer (cf. Garnham). Par contre, l'un des trois cas guinéens de Bodylevsky diagnostiqué sur goutte épaisse peut être accepté dans le contexte épidémiologique. De même les frottis épais de Bray (1957) permettent sans doute mieux d'apprécier la taille de l'hématie et l'aspect non amiboïde du parasite.

Malheureusement le diagnostic est parfois établi sans aucune précision sur la technique employée ou sur la morphologie constatée et l'on voit ainsi affirmer des localisations géographiques aberrantes qui seront discutées ultérieurement.

Les associations de *P. vivax* et de *P. ovale* sont très difficiles à reconnaître et exigent des séjours en des lieux très précis où de façon notable, existent les deux maladies. On peut être réservé quant aux publications de Shieber (1939), de Zueleta (1942), Gurevitch (1952) lorsque l'on connaît celles de Plehn (1925), Friedman (1937), Sénevet (1941), Young (1949) ou Jaswant (1950) qui, entre autres, insistent sur le polymorphisme de *P. vivax*.

Chez les enfants et surtout chez les nouveau-nés le *P. vivax* peut prendre des aspects si atypiques qu'une confusion est toujours possible avec *P. ovale*. Das Gupta (1939) a ainsi décrit la morphologie de *P. vivax* héréditaire et en se basant sur ces travaux on peut comprendre que Reitler (1929) ait rapproché le cas de jeunes malades dont les hématies parasitées n'étaient d'ailleurs pas schüffnérisées des cas de *P. vivax minuta*. Herman Mendez (1939) de son côté décrit un cas de *P. ovale* chez un enfant de 4 ans. Il est regrettable qu'une enquête épidémiologique n'ait pas levé les doutes ;

il serait intéressant de voir la morphologie de *P. vivax* chez des enfants anémiés et hypochromes. Les localisations géographiques atypiques de *P. ovale* seraient peut-être ainsi expliquées.

Avant la description originale de Stephens le *Plasmodium ovale* avait certainement été déjà observé mais non caractérisé et surtout non dénommé.

Graig (1900) décrit, à frais, aux Philippines, un *Plasmodium* qui ressemble au *P. ovale* et est, en particulier, à rapprocher de la souche Donaldson en raison de ses origines géographiques.

Emin, en 1914, a eu le tort de réunir sous un même vocable (*Pl. vivax* var *minuta*) six cas de Plasmodiums atypiques où vraisemblablement se mêlaient des *P. ovale*.

Deux faits plaident en faveur de cette théorie :

- les malades sont des pèlerins musulmans examinés à Camaran en Mer Rouge et peuvent être d'origine africaine ;
- l'iconographie jointe à l'article permet de voir des globules rouges parasités et schüffnérisés et de taille normale pourtant. Certaines de ces hématies sont même ovalaires.

A côté de celles-ci des érythrocytes polyparasités et des formes plasmodiales curieuses évoquent un *P. falciparum* grave ou un *P. malariae*. Ziemann (1915) qui a vu trois des six lames d'Emin, grâce à l'obligeance de Marchoux, conclut à un *P. falciparum* et, propose néanmoins le nom de *P. camarense* Emin.

MORPHOLOGIE INTRA-HÉPATIQUE : cycle préérythrocytaire

Le cycle préérythrocytaire du *Plasmodium ovale* est connu depuis les travaux de Garnham, Bray, Cooper, Lainson, Awad et Williamson (1954-1955). L'un d'entre eux a été infesté en trois fois par piqûres d'anophèles, réparties sur 5 jours.

En se basant sur des travaux précédents c'est 9 jours après le début de l'expérience, juste avant l'apparition des plasmodiums dans le sang périphérique, qu'ils prélèvent 10 grammes de foie au sujet inoculé.

Dans ces dix grammes de foie coupés histologiquement de 4 en 4 μ ont été trouvés 17 formes préérythrocytaires : 9 correspondaient aux premières piqûres, 8 aux inoculations plus tardives c'est-à-dire âgées de 5 jours.

Schizontes préérythrocytaires au cinquième jour

A cet âge les schizontes préérythrocytaires (8 observés) mesurent de 28 à 60 μ . Ils se développent vraisemblablement dans des cellules hépatiques vraies et sont en forme d'ovale régulier au début puis lobés à cause d'un développement irrégulier.

Les noyaux sont gros (2 μ), à bords irréguliers mais nets parfois réniformes et semblent composés de plusieurs granules.

Le cytoplasme finement granuleux est groupé autour de chaque noyau donnant à l'ensemble un aspect crevassé ou vacuolaire.

Une membrane propre ceint le parasite.

Schizontes préérythrocytaires au neuvième jour

A cet âge les schizontes (9 observés) mesurent de 50 à 80 μ dans une cellule hépatique dont le cytoplasme a totalement disparu. Leur volume est de l'ordre de 123,940 μ^3 .

La lobulation est très marquée. Garnham distingue trois stades dans ces schizontes au dernier jour d'évolution :

- premier stade : les noyaux se multiplient encore et sont deux fois plus petits qu'au stade précédent. Ils forment des grains réguliers disposés en file par rapport à la membrane périphérique et se distinguent grâce à leur colorabilité par la méthode de Feulgen. Das Gupta (1964) a confirmé cette notion ;
- second stade : des mérozoïtes s'individualisent à l'une des extrémités du schizonte ;
- dernier stade : le schizonte est mûr ; par vagues successives les mérozoïtes se sont formés à partir de l'une des extrémités. Ces hépatozoïtes dont le nombre moyen est de 15.443 par schizonte, sont sphériques et mesurent 1,8 μ de diamètre. Le noyau petit, semi-lunaire est déjeté sur le côté.

D'après les auteurs de l'article cité, le cycle préérythrocytaire du *Plasmodium ovale* est suffisamment distinct morphologiquement pour confirmer l'indépendance de l'espèce *ovale* vis-à-vis des trois autres.

MORPHOLOGIE DU PLASMODIUM OVALE CHEZ L'ANOPHÈLE

Les premiers essais de transmission du *Plasmodium ovale* par des Anophèles ont été réalisés par James (1932) avec un *Anopheles maculipennis*. Il est plus commode de réunir en un tableau les auteurs successifs qui ont tenté des expériences comparables.

AUTEURS	DATE	ANOPHÈLES TESTÉES	RÉSULTATS
James	1932	<i>maculipennis</i> .	positifs
Gibbins	1933	<i>funestus et costalis</i> .	positifs
Weyer	1939	<i>maculipennis atroparvus</i> , <i>superpictus</i> .	rarement positifs négatifs
Shute	1954	<i>maculipennis atroparvus</i> .	positifs
Garnham	1954	<i>maculipennis atroparvus</i> , <i>gambiae</i> .	positifs dans 84 % des individus négatifs (peu de sang)
Jeffery (souche Donaldson) ...	1954	<i>albimanus</i> , <i>quadrimaculatus</i> .	positifs positifs
Bray	1957	<i>gambiae</i>	positifs
Chin	1966	<i>freeborni</i> , <i>maculatus</i> .	positifs positifs (% plus faible)

La durée d'évolution du cycle sexué est liée aux conditions extérieures ; pour une température de 25° les sporozoïtes sont trouvés dans les glandes salivaires après 16 jours (James 1932), 15 jours (Shute 1952 et Jeffery 1954) ou 14 jours (Garnham 1954, Bray, 1957), c'est-à-dire 14 à 18 jours (Chin 1966).

La morphologie du *P. ovale* chez l'anophèle est propre à l'espèce ainsi que l'a souligné James dès 1932. L'exflagellation se produit normalement à partir des microgamétocytes et donne naissance à des microgamètes plus petits que dans d'autres espèces. Les ookinètes qui résultent de la fécondation des macrogamètes sont également plus petits.

Après 72 heures d'évolution à 25°, les oocystes deviennent caractéristiques. Les grains de pigment épais et foncés comme chez *P. malariae* sont rassemblés en un ou plusieurs modes définis ; le plus fréquemment ils sont groupés en deux ou plus (James 1932, Gibbins 1933, Shute 1952) diamètres perpendiculaires constitués de 15 à 30 grains. Cet aspect est constant pendant 8 à 9 jours.

Jeffery (1954) confirme cette disposition pour la souche Donaldson. La même année, Garnham ajoute quelques notions complémentaires : le diamètre de l'oocyste mûr est de 50 μ et les sporozoïtes infectants mesurent à frais 13,7 μ et à sec 12 μ (James en 1933 avait trouvé 9 μ).

Au microscope électronique (Garnham 1963), la forme générale des sporozoïtes évoque un long cigare. Une membrane périphérique de 25 m μ d'épaisseur et de structure hétérogène (3 couches d'épaisseur variable) est interrompue au pôle apical. En dedans, des fibrilles creuses sont réparties asymétriquement : douze occupent les deux tiers de la circonférence et une seule le dernier tiers. Le noyau est granuleux et limité par une membrane qui lui est propre. Un micropyle aux parois épaissies situé au tiers antérieur, face au noyau, creuse une cavité profonde de 70 m μ et large de 50 m μ . Dans la partie du sporozoïte comprise entre le micropyle et l'extrémité apicale (tiers antérieur) une paire d'organelles, à fonction sécrétoire vraisemblable, a un aspect vésiculeux à son extrémité postérieure. D'assez nombreux tubules contournés et de rares mitochondries se répartissent dans le reste du sporozoïte. Le nombre des fibrilles périphériques ainsi que la structure des organelles et des tubules contournés permettent d'affirmer une différence fondamentale entre les sporozoïtes de *P. vivax* et ceux de *P. ovale*.

Les sporozoïtes ne sont pas infestants immédiatement après la rupture de l'oocyste. Shute a montré qu'il leur faut un certain temps de maturation et qu'ils sont sûrement infestants pour l'homme, seulement quand ils ont atteint les glandes salivaires du moustique (1943).

Le passage du *P. ovale* par le moustique a permis l'entretien de quelques souches d'homme à homme et des essais de transmission à l'animal.

Pendant trois ans (Shute 1946) ou sept ans (Ciuca 1955) une souche de *P. ovale* peut ainsi être entretenue expérimentalement d'homme à homme et en passant par l'anophèle.

Garnham de même (1955) réalise ses expériences par piqûres de moustique.

Le passage chez les singes, des chimpanzés, a été réalisé à plusieurs reprises par Bray (1963). La phase pré et exoérythrocytaire se déroule normalement mais pour obtenir une infection sanguine l'auteur doit pratiquer une splénectomie. Cette opération permet une schizogonie sanguine et une genèse de gamétocytes infectants pour l'anophèle. Il est difficile de conclure que, dans la nature, les singes jouent un rôle dans l'épidémiologie du *P. ovale*.

Ces faits permettent néanmoins de poser le problème des rapports entre les plasmodiums humains et les plasmodiums simiens. Certains plasmodiums atypiques trouvés chez l'homme sont peut-être des *P. knowlesi* du macaque, des *P. inui* du cynocéphale (Deschiens in Senevet 1941) ou, en Asie, des *P. simiovale* (Dissanaïke 1965).

DEUXIEME PARTIE

REPARTITION GEOGRAPHIQUE — SIGNES CLINIQUES

par H. BAUFINE-DUCROCQ, J.-J. ROUSSET et P. COUZINEAU

Répartition géographique de *P. ovale* :

Le paludisme à *P. ovale* est observé presque exclusivement en Afrique. Les cas originaires d'Océanie (Nouvelle Guinée) et d'Asie (Philippines) sont en très petit nombre. L'authenticité des cas contractés dans les autres parties du monde est incertaine.

I. — *P. ovale* est une espèce plasmodiale africaine dont la zone d'endémie est comprise entre le Tropique du Cancer et le Tropique du Capricorne. La zone de répartition de *P. ovale* est en fait surtout limitée de part et d'autre de l'Equateur entre le 15° parallèle Nord et le 15° parallèle Sud et, d'Ouest en Est, entre le 17° degré de longitude Ouest et le 51° degré de longitude Est.

C'est chez un sujet ayant séjourné en Afrique de l'Est que Stephens (1922) décrit le premier cas de paludisme à *P. ovale*. Macfie (1917) avait sans doute déjà vu *P. ovale* en Côte de l'Or.

La répartition de *P. ovale* intéresse les pays maritimes de l'Ouest africain qui bordent le golfe de Guinée et les pays de l'Afrique centrale et orientale ordonnés autour du bassin fluvial du Congo et des grands lacs africains. Le Cameroun est en quelque sorte le pays pivot de l'endémie à *P. ovale*.

Ce sont des pays tropicaux ; les températures y sont toujours élevées et subissent peu de variations au cours de l'année. Il n'y a pas de saison sèche ; le long du golfe de Guinée où il pleut surtout l'été, le niveau des pluies dépasse 2.000 mm et en Afrique centrale équatoriale où il pleut surtout au printemps et en automne, le niveau des pluies est compris entre 1.000 et 2.000 mm. Forêts et savanes couvrent le sol.

Ces pays sont peuplés par la race mélando-africaine où on distingue les sous-races soudanaise, guinéenne, congolaise et zambézienne et par la race négrière — les pygmées — qui habitent certaines régions du Gabon et des deux Congo. Les étrangers vivant en Afrique, Indiens principalement, sont localisés à l'Est sur la côte de l'Océan Indien. Toutes les races sont sensibles à l'infestation par *P. ovale*, mais la race mélando-

africaine présente une résistance naturelle vis-à-vis de *P. vivax*, si bien que trois espèces plasmodiales *P. ovale*, *P. falciparum* et *P. malariae* s'observent dans l'Ouest africain tropical (Bray 1957, Lacan 1963, Lysenko 1966). L'immunité acquise vis-à-vis de *P. ovale* apparaît pendant l'enfance et cette espèce plasmodiale ne s'observe à l'âge adulte que chez des sujets récemment importés en zone d'endémie.

Les enquêtes épidémiologiques en Afrique ont permis de préciser les points suivants :

1° LA DISSÉMINATION DE *P. ovale*.

A l'intérieur de l'aire de répartition géographique, les cas de *P. ovale* sont sporadiques, épars et en nombre restreint ;

— en Afrique occidentale, *P. ovale* est présent en Haute-Volta, au Mali et dans les nations maritimes qui bordent l'Atlantique, Sénégal, Gambie, et pays qui longent le golfe de Guinée ;

— en Afrique Centrale et en Afrique Orientale, *P. ovale* est présent :

- au Nord, au Tchad, au Soudan et en Somalie ;
- près de l'Equateur, en République Centrafricaine, au Cameroun, au Gabon, dans les deux Congo et dans l'ancienne Fédération de l'Afrique de l'Est ;
- au Sud, au Sud-Ouest Africain, dans la Fédération des Rhodésie et du Nyasaland et au Mozambique.

P. ovale n'a pas été signalé à Madagascar. Webb (1940) l'a observé à l'île Maurice.

Le tableau ci-joint dresse la liste des pays africains où *P. ovale* est endémique. Les cas répertoriés ont été contractés dans ces pays et ont fait l'objet d'une publication. A propos de chacune d'elles, sont successivement mentionnés :

- le nombre de cas,
- le pays où le diagnostic parasitologique a été établi,
- le nom de l'auteur,
- et la date de la publication.

En effet, le paludisme à *P. ovale* a été souvent diagnostiqué hors d'Afrique après le départ du sujet de la zone d'endémie. De 1963 à 1965, 24 cas de paludisme à *P. ovale* ont été détectés en Russie (Sergiev, 1966). Les travaux de Garnham (1955) ont prouvé la persistance d'un cycle exo-érythrocytaire intra-hépatique, si bien qu'en réalité le paludisme à *P. ovale* peut se révéler après une longue latence comme cela sera précisé ultérieurement.

Le diagnostic d'un paludisme à *P. ovale* contracté pendant un séjour africain a été notamment posé en :

Allemagne : D
Australie : AUS
Belgique : B

	1922-1930	1931-1940	1941-1950	1951-1960	1961-1967
MALI					4-SU Nemirovskaja 1961
HAUTE-VOLTA				8 Masseguin 1955 1 Choumara 1959	15 Escudie 1961
SÉNÉGAL				2 Senechal 1957	12 Hocquet 1964
GAMBIE				? Mac Gregor 1956 in Bray 1957	9 Mac Gregor 1966
GUINÉE PORTUGAISE ..					2-SU Nemirovskaja 1965
GUINÉE					2-SU Sergiev 1963 11-SU Pokrovsky 1965 6-SU Nemirovskaja 1965 1-R Lupasco 1966 3-SU Bodylevski 1967 1-F Rousset 1967
SIERRA-LEONE		1-GB Manson-Bahr 1937 1-GB Sinton 1939	1-GB Manson-Bahr 1945		1-SU Nemirovskaja 1965
LIBERIA		2-D Bock 1939	1 Moore 1945 1 Young 1949	94 Bray 1957	15 Durante 1963
CÔTE D'IVOIRE					24 Lacan 1963
GHANA	1 Macfie 1917 ant. à la description de Stephens.	1-GB Sinton 1939		? Colbourne 1955	1-SU Nemirovskaja 1965 1-NL Zuidema 1966 1-USA Chin 1966

	1922-1930	1931-1940	1941-1950	1951-1960	1961-1967
TOGO					1-USA Trager 1963 1-YU Jevtic 1965
DAHOMEY					13 Lacan 1963
NIGERIA	1-GB Stephens 1927 1-GB Yorke 1930	12 Barber 1931 1-GB Fairley 1933 3-D Mühlhens 1934 1-GB Manson-Bahr 1937 1-GB Sinton 1939 1-D Bock 1939	1 Du Toit 1942	1 Archibald 1956 1-GB Dixit 1958	1-USA Trager 1963 9-Madecki 1966
TCHAD				4 Lacan 1958 4 Galliard 1960	
CAMEROUN		13-D Bock 1939	1 Vaucel 1941	25 Languillon 1955	1 Cavalié 1961 826 Choumara 1963 1-F Rousset 1967 1-NL Zuidema 1967
FERNANDO POO		2-D Bock 1939			1-NL Zuidema 1966
GABON					3 Lacan 1963
RÉP. CENTRE AFRICAINE					
CONGO BRAZZA.				18 Lacan 1958	
CONGO KINSHASA		1 James 1933 1-B Rodhain 1933 1 Schwetz 1933 1-GB Manson Bahr 1937 4 Schwetz 1938 1-GB Sinton 1939	1 Peel 1938 + 6 douteux		

	1922-1930	1931-1940	1941-1950	1951-1960	1961-1967
AFRIQUE DE L'OUEST ..		1-D Bock 1939 1-GB Murgatroyd 1939			6-USA Schultz 1963-1964 in Chin 1966 2-CDN Miller 1965 1-AUS Miller 1965
RHODÉSIE		8 Blair 1939 1 Meillon 1940 2 Alves 1939	15 Beet 1945		
NYASSALAND		3 Thomson 1935			
MOZAMBIQUE		3 Soeiro 1938			
TANGANYIKA		28 Wilson 1935 6 Wilson 1936			? Clyde 1962 1-GB Webbe 1966 in Garnham
OUGANDA		1-GB Manson-Bahr 1937			6 Lacan 1963 251 Onori 1967
KENYA	1-GB Stephens 1922 East Africa 1 Cochran 1926 (incertain)	1 Tonking 1934 1-D Bock 1939 ? Roberts 1940 (incertain)		2 Jones 1957 2 Jenkins 1957	
SOMALIE		3 Mariani 1936 (incertains)		14 Moïse 1955	
ÉRYTHRÉE			1 Sforza 1948		2 Wernsdorfer 1967
SOUDAN					
ÉGYPTE		1 Mageed 1936			
ÎLE MAURICE		2 Webb 1940			

Canada : CDN
 Etats-Unis : USA
 France : F
 Grande-Bretagne : GB
 Hollande : NL
 Roumanie : R
 Russie Soviétique : SU
 Yougoslavie : YU

2° LA RARETÉ DE *P. ovale*.

8 cas sur	64.847 examens positifs	en Haute-Volta - Masseguin (1955).
1 » »	3.104 » »	au Libéria - Young (1949).
25 » »	6.000 » »	au Tchad, au Congo-Brazza, en République Centre Africaine - Lacan (1958).
25 » »	3.626 » »	au Cameroun - Languillon (1957).
826 » »	14.225 » »	au Cameroun - Choumara (1963).
251 » »	128.046 »	totaux en Ouganda - Onori (1967).

Choumara (1963) recense un nombre relativement important de cas à *P. ovale*, mais l'enquête a été réalisée dans une zone où une prophylaxie fut instituée puis interrompue.

3° L'OBSERVATION du parasitisme chez des sujets non prémunis pendant l'enfance ou chez des sujets récemment arrivés en zone d'endémie. Onori (1967) en Ouganda trouve 251 cas de *P. ovale* dont plus de 80 % avant 10 ans, environ 5 % de 10 à 20 ans et 10 à 15 % après 20 ans. Choumara (1963) trouve 826 cas de *P. ovale* dont la répartition par tranche d'âge est équilibrée, mais l'ensemble de la population avait perdu sa prémunition, si bien que tous les individus étaient également sensibles à l'infestation paludéenne.

4° L'ASSOCIATION fréquente de *P. ovale* aux autres espèces plasmodiales.

examens positifs	25 <i>P. ovale</i> seul	4	Lacan (1958).
	105	27 %	Lacan (1963).
	25	4	Languillon (1957).
	826	364	Choumara (1963).

5° LA BÉNIGNITÉ des manifestations cliniques et le bas niveau de la parasitémie du paludisme à *P. ovale* seront étudiés ultérieurement. A titre d'exemple, Bray (1957) sur 94 cas de *P. ovale* au Libéria ne trouve qu'un cas avec manifestations cliniques ; la parasitémie est à 2.300/μl.

Dans les territoires impaludés, *P. ovale* est souvent asymptomatique, souvent associé aux autres espèces plasmodiales et passe inaperçu, néanmoins, les enquêtes épidémiologiques révèlent un certain nombre de parasitémies faibles qui permettent l'infestation des anophèles et la survie de l'espèce.

Enquêtes épidémiol. en Afrique	HAUTE- VOLTA	SÉNÉGAL		LIBERIA		
	Masseguin 1955	Senecal 1957	Hocquet 1964	Moore 1945	Young 1949	Bray 1957
Examens totaux ...	69.307			1.236	10.128	
Positifs	64.847	350	720		3.104	4,4 % Ex. p.
<i>P. ovale</i>	8	2	12	1	1	94
<i>P. ovale</i> seul		1				
<i>P. ovale</i> plus <i>P. fal-</i> <i>ciparum</i>			6		1	
<i>P. ovale</i> plus <i>P. mala-</i> <i>riae</i>						
<i>P. ovale</i> plus <i>P. fal-</i> <i>ciparum</i> plus <i>P. ma-</i> <i>lariae</i>		1	6			
AGE	7 cas sujets 4 ans		enfants	soldats	homme	enfants sur- tout, mais <i>P. ovale</i> est observé de 11 mois à 33 ans

II. — Des cas de paludisme à *P. ovale* contractés hors des zones d'endémie africaine ont été rapportés, mais ces cas sont peu nombreux et disséminés. La description des plasmodiums est souvent incomplète ou incorrecte. L'enquête épidémiologique est négligée. Les souches, à l'exception de la souche Donaldson, n'ont pas été entretenues et n'ont pas pu être étudiées.

P. ovale est sporadique aux Philippines.

— Craig (1900) rapporte l'observation d'un plasmodium différent de *P. vivax* qu'il a vu dans le sang de six soldats revenant des Philippines. Cet auteur (1914) identifie ce plasmodium à celui décrit par Emin la même année, puis (1926), après la description de Stephens, à *P. ovale*.

— Garcia (1941) donne la description correcte d'un *P. ovale* qu'il a vu dans le sang d'un enfant de onze ans à Manille.

— Jeffery (1954 et 1955) présente un important travail sur une souche de plasmodium — souche Donaldson — isolée chez un officier sanitaire militaire impludé

Durante 1961	Territoires africains d'expression française		TCHAD	CAMEROUN			CONGO KINSHASA
	Lacan 1958	Lacan 1963	Galliard 1960	Languillon 1957	Cavalié 1961	Choumara 1963	Peel 1948
500	17.000			7.762	3.200	55.297	403 ♀
35 %	6.000		100	3.626		14.225	243
1,7 %	25 (4 ass., <i>P. vivax</i>)	105	4	25	1	826	1 + 6 douteux
1,1 %	4	27 %		4		364	
	5	39 %				454	
0,6 %	1	3 %		21		5	
	11	31 %				3	
		enfants de moins de 8 ans		1-9 ans	2-9 ans	1 an = 28 1-4 ans = 143 5-14 ans = 296 15 ans = 365	femmes enceintes

aux îles de l'Amirauté ou à Luzon aux Philippines en 1944. Cette souche a été entretenue par passage à l'anophèle et chez les malades neuro-syphilitiques. Cet auteur a pu préciser les différences de cette souche de plasmodium et de deux souches de *P. vivax* et les analogies de cette souche et d'une souche africaine de *P. ovale*.

En Nouvelle-Guinée, Gunther récuse (1952) puis admet (1956) *P. ovale*. Dans la région Nord-Est, il a été fait état de six cas.

— Heydon (1923) identifie chez un autochtone un plasmodium dont les particularités morphologiques justifient pour cet auteur l'appellation de *P. vivax* variété *minuta*. Cet auteur n'avait pas pu prendre connaissance de la description de Stephens (1922).

— Jackson (1944) observe deux cas de *P. ovale* chez des soldats venus en Nouvelle-Guinée accomplir leurs obligations militaires. Jackson mentionne une communi-

cation personnelle de Price et Heydon qui ont observé *P. ovale* chez un Européen en 1942.

— Bruce Mac Millan (1967) rapporte trois cas de *P. ovale* — 1942 - 1962 et 1963.

Les autres cas de *P. ovale* décrits en Asie, dans des pays de forte endémie palustre, sont douteux.

— Raman (1940) publie un cas indien. La description est confuse, les microphotographies des plasmodiums ne sont pas convaincantes, mais surtout le lieu de contamination est ignoré.

— Yao (1941) présente un cas chinois. Le malade âgé de 21 ans a été examiné à l'hôpital ; l'auteur prudemment, propose le diagnostic de *P. ovale*, mais aucune enquête épidémiologique n'a été entreprise.

— Masseguin (1955) fait état d'une communication personnelle de Galliard qui a vu *P. ovale* en Indochine, mais ni la provenance de ce cas, ni l'éventualité d'un déplacement, aux Philippines notamment, ne sont précisées.

— Field (1956), dans son livre, affirme (p. 124) que *P. ovale* n'existe pas en Malaisie.

— Ho-ch'i (1965) mentionne *P. ovale* en Chine, mais ne donne aucune précision.

— Jevtic (1965) observe en Yougoslavie un cas de *P. ovale* qui aurait été contracté au Pakistan, mais le sujet a séjourné 34 mois plus tôt au Togo. Une contamination en Afrique est probable. Celle-ci s'est révélée après une longue latence.

Pareillement les cas de *P. ovale* vus au Proche-Orient sont incertains. Ils furent observés :

— en Palestine par Reitler (1929) et Shieber (1939) ; le cas de Reitler est originaire de Haute-Galilée ; les hématies parasitées ne présentent pas de grains de Schüffner ; Shieber publie deux cas de *P. ovale* associé à *P. vivax*, le premier a été vu par Adler en 1924, le second par l'auteur.

— en Irak par Adler (1952) et Gurévitch (1952) ; ces auteurs présentent dans deux publications le même cas de *P. ovale* associé à *P. vivax*.

— au Liban, par Brounst (1949) ; le diagnostic fut posé à Beyrouth, uniquement après examen d'une goutte épaisse.

Les quatre observations de *P. ovale* originaire d'U.R.S.S. sont aussi discutables :

— dans les régions de l'Oural (à Ufa) par Eskin (1938) qui décrit un cas de *P. ovale* associé à *P. vivax* ; Sofiev (1946) utilise la souche d'Eskin ; il note les particularités morphologiques de certains plasmodiums, mais hésite sur le diagnostic de *P. ovale* ; Lisova et Eskin (1946) mettent en doute le cas de *P. ovale* décrit par l'un des auteurs en 1938.

— en Arménie par Matevosian (1940) qui fonde le diagnostic de *P. ovale* uniquement en se référant à la description de Stephens (1922).

— en Georgie par Gvelisiani (1940) et Fridman (1946) ; les descriptions ne sont pas caractéristiques de *P. ovale* ; dans aucun de ces cas, il n'y a eu d'enquêtes épidémiologiques.

Nikolaev (1951) et Lysenko (1966) n'acceptent pas les cas de *P. ovale* originaires de Russie.

Deux cas originaires de Grèce sont rapportés par Papafigou (1939 et 1947), l'un en Epire, l'autre en Macédoine. Dans cette province, en 1915, Wenyon, écrit l'auteur, aurait déjà vu *P. ovale*. En fait, la provenance de ces cas n'est pas établie, car pendant ces périodes, dans ces régions, les déplacements de population furent nombreux.

Plusieurs cas de *P. ovale* furent aussi observés en Amérique du Sud :

— sur la côte Ouest par Mülhens (1934) ; le sujet était marin, le diagnostic fut fait à Hambourg.

— en Colombie par Zulueta ; *P. ovale* était associé à *P. vivax*.

— au Vénézuéla par Hernan Mendez (1939) ; le malade est un enfant de quatre ans ; chez un jeune enfant, *P. vivax* peut prendre des aspects atypiques et prêter à confusion avec *P. ovale*.

Gabaldon dans le chapitre qu'il a rédigé pour le livre de Boyd (1949) fait mention de *P. ovale* (p. 778) dans sept localités du Nord Ouest du Vénézuéla, mais l'auteur ne donne aucune précision, ni aucune référence.

Signes cliniques du paludisme à *P. ovale*

INCUBATION.

Après inoculation expérimentale de sporozoïtes par voie intra-veineuse ou après exposition aux piqûres d'anophèles infectés, la durée d'incubation clinique est de 14-15 jours, James (1932), Sinton (1939). Garnham (1955). La durée de l'incubation clinique de la souche Donaldson est de 17 jours, Jeffery (1954).

Après inoculation des plasmodiums endo-érythrocytaires à des malades paralytiques généraux, la durée d'incubation clinique est de six jours, James (1933) ; la durée d'incubation est variable quand le malade est successivement impaludé avec diverses espèces de plasmodium : Bock (1939) utilise *P. vivax*, puis *P. ovale*, la durée d'incubation fut de onze jours.

Garnham (1955) établit le site hépatique du cycle pré-érythrocytaire de *P. ovale* et précise la durée de l'incubation parasitologique : neuf jours.

LATENCE.

Les symptômes cliniques du paludisme à *P. ovale* peuvent s'extérioriser après une longue latence ; le fait a été établi lorsque le diagnostic est posé hors des zones d'endémie.

1° Soit que les malades aient été traités pour des accès palustres antérieurs pendant leur séjour en pays impaludé.

— Manson-Bahr (1945) relate le cas d'un malade victime de plusieurs attaques de paludisme à *P. falciparum* ayant nécessité des traitements itératifs. Un paludisme à *P. ovale* est observé 19 mois après le retour.

— Jenkins (1957) et Rousset (1967) ont observé deux cas analogues : paludisme à *P. falciparum* pendant le séjour africain et paludisme à *P. ovale*, dans un cas deux mois, dans l'autre cas 16 mois après le retour.

2° Soit que les malades aient suivi une chimioprophylaxie antipalustre correcte au cours de leur séjour en pays impaludé.

— Manson-Bahr (1937), Meillon (1940) et Shute (1954) insistent sur les limites de la chimioprophylaxie vis-à-vis de *P. ovale*.

— Fairley (1933) signale une longue incubation, deux mois, et observe qu'il ne s'agit pas d'une rechute.

— Murgatroyd (1939) relate le cas d'un paludisme à *P. ovale* huit mois après le retour ; quinze jours plus tôt, le sujet a été vacciné contre la fièvre jaune.

— Jeffery (1954) constate pareillement l'inefficacité de la chimioprophylaxie vis-à-vis de la souche Donaldson qui fut isolée aux Etats-Unis chez un officier sanitaire militaire qui a été en poste aux Philippines.

— Dixit (1958) relate un cas de paludisme à *P. ovale* 52 mois après le retour. C'est la plus longue période de latence mentionnée dans la littérature médicale concernant cette espèce plasmodiale.

— Trager (1963) observe une latence de 43 mois.

— Jevtic (1965) publie en Yougoslavie un cas de paludisme à *P. ovale* chez un sujet qui revient du Pakistan, mais qui a séjourné au Togo 34 mois plus tôt.

— Depuis, de nombreux cas de paludisme à *P. ovale* malgré une bonne prophylaxie se sont révélés hors des zones d'endémie : en Roumanie, Lupasco (1966), période de latence 145 jours ; en Russie Bodylevski (1966), trois cas, périodes de latence, deux mois, trois mois et demi et neuf mois ; en Hollande, Zuidema (1966), deux cas, périodes de latence, cinq et six mois ; aux Etats-Unis, Chin (1966), période de latence, quinze mois ; en France, Rousset (1967), période de latence, trois mois.

SYMPTOMATOLOGIE.

Stephens (1922), dans son article original, établit que le paludisme à *P. ovale* détermine une fièvre tierce et évolue spontanément vers la guérison. Ces faits n'ont pas été démentis.

Les symptômes cliniques ont été étudiés dans deux circonstances, au cours du paludisme naturel et au cours du paludisme expérimental.

1° *Les observations des sujets infectés hors des zones d'endémie dans un but expérimental ou dans un but thérapeutique sont les plus instructives.*

— Yorke (1930) inocule six malades syphilitiques ; la température s'élève à (104° F), 40° C ; chez un sujet elle atteint même (105° F), 40,5° C.

— James (1932-1933-1935), Alves (1939), Bock (1939) ont fait bénéficier leurs malades mentaux et syphilitiques de la malariathérapie et ont utilisé *P. ovale*.

— Sinton (1939) étudie l'immunité au cours du paludisme à *P. ovale* et observe chez 108 sujets primo-inoculés 106 fois de la fièvre, celle-ci atteint parfois (104° F) 40° C ; la température est élevée surtout au cours des premiers accès.

— Shute (1943) montre que les sporozoïtes de *P. ovale* contenus dans les glandes salivaires des anophèles ont un pouvoir infectieux plus grand que ceux issus des oocystes. Cet auteur (1954) précise qu'au cours du premier accès, la température peut atteindre 40° C.

— James (1949) inocule *P. ovale* à 197 patients, dans 15 % des cas, la température est supérieure à (103° F), 39,4° C.

— Ciuca (1955) réalise 888 inoculations avec *P. ovale* ; deux fois la température initiale s'est élevée à 42° C et chez 15 % des sujets la température a atteint 40° C.

— L'expérimentation clinique de Garnham (1955) est très intéressante. L'infestation est réalisée avec des sporozoïtes. Les durées d'incubation parasitologique et clinique sont respectivement de neuf et de quinze jours. La fièvre est du type tierce irrégulier et en l'absence de traitement peut se prolonger une vingtaine de jours ; dans un cas, la température s'est élevée jusqu'à (105° F) 40,5° C. Des maux de tête, des frissons sont constants ; certains des malades ont vomi ; la rate est palpable à partir du dixième jour. Malgré le traitement, quand l'infestation est effectuée avec des sporozoïtes, des rechutes surviennent.

— Jeffery (1954) inocule la souche Donaldson à 125 neuro-syphilitiques ; dans 10 % des cas, la température est supérieure à (103° F) 39,4° C.

— Zuidema (1966) étudie le moment d'apparition des anticorps fluorescents chez des sujets inoculés avec *P. ovale* ; dans un cas, la température a dépassé 41° C.

2° *L'extériorisation clinique des infestations palustres à P. ovale induites en zone d'endémie n'est pas constante et parfois, seule, la parasitémie est le témoin de l'impaludation, Bray (1957).*

— Stephens (1922), un cas, température : (100,4° F) 38° C (courbe thermique).

— Yorke (1930), un cas, température : (102° F), 38,9° C.

— Rhodain (1933), un cas, température : 40° C, splénomégalie et subictère.

— Fairley (1933), un cas, température : (101° F), 38,3° C, splénomégalie et ictère ; urobiline et pigments biliaires sont présents dans les urines, mais il n'y a pas d'hémoglobinurie.

SIGNES CLINIQUES	Température maxima degré C°	Fris- sons	Sueurs	Cépha- lée	Algies	Subic- tère	Pâleur	T. diges- tif	Spléno- mégalie	
Paludisme naturel.										
Stephens, 1922	38°									
Yorke, 1930	38° 9									
Rodhain, 1933	40°					+			+	
Fairley, 1933	38° 3					ictère			+	
Manson-Bahr, 1937, 4 cas .	39° 4				lombai- res				+	douleurs : appendice 1 cas vésicule 1 cas abdomen 1 cas
Blair, 1938, 8 cas	37° 6 à 38° dans 6 cas								+	dans 7 cas
Meillon, 1940	39° 4		+	+	lombai- res					
Jackson, 1944	+	+		+	lombai- res					
Manson-Bahr, 1945	+		+	+	lombai- res				+	

[illegible]

— Manson-Bahr (1937) décrit quatre cas et observe chaque fois de la fièvre (103° F) 39,4° C et une splénomégalie. Un malade présente une douleur appendiculaire, un malade une douleur vésiculaire, un malade une souffrance abdominale.

— Blair (1938) décrit huit cas ; six fois le niveau thermique était compris entre (99,8 et 100,4° F) 37,6 et 38° C ; sept fois, la rate était palpable.

— Meillon (1940), un cas, température (103° F), 39,4° C, céphalée, sueurs et douleur lombaire.

— Jackson (1944) décrit deux cas originaires de Nouvelle-Guinée ; il observe fièvre, frissons, céphalée et douleur lombaire.

— Manson Bahr (1945), un cas, fièvre, sueurs, céphalée, douleur lombaire et splénomégalie.

— Jenkins (1957) décrit deux cas, l'un chez une femme enceinte (température : 38,9° C) et l'autre chez son enfant après la naissance (température : 40,5° C).

— Dixit (1958), un cas, fièvre et courbatures.

— Trager (1963), un cas, fièvre (99,4° F) 37,4° C et des frissons.

— Miller (1965) décrit deux cas et observe chaque fois fièvre, frissons, sueurs, pâleur, céphalée, courbatures, nausées et splénomégalie.

— Chin (1966), un cas, fièvre (100,4° F) 38° C, frissons et céphalée.

— Zuidéma (1966) décrit deux cas et observe une fois de la fièvre 40,5° C et une splénomégalie.

— Webbe communique à Garnham (1966) les cas d'une femme enceinte et de son enfant ; celui-ci a présenté une température qui s'est élevée à (104° F) 40° C.

— Bruce Mac Millan (1967) décrit deux cas originaires de Nouvelle-Guinée et observe chez l'un d'entre eux de la fièvre (99° F) 37,2° C et des courbatures.

— Rousset (1967) décrit deux cas ; chaque fois, la température était modérée ; la rate était palpable une fois. Une pneumopathie dans un cas, une réaction à la prise de Diéthyl-carbamazine chez une malade parasitée par des filaires dans l'autre cas ont précédé immédiatement les manifestations palustres.

RYTHME DES ACCÈS FÉBRILES.

Les accès palustres à *P. ovale* ont un rythme tierce ; Stephens dès 1922 précise que *P. ovale* est l'agent d'une tierce bénigne.

Les difficultés de l'individualisation morphologique de *P. ovale* du fait des ressemblances de cette espèce plasmodiale avec *P. vivax* (présence de grains de Schüffner dans l'hématie parasitée) et avec *P. malariae* (trophozoïtes non amiboïdes, rosaces à petit nombre de mérozoïtes) rendaient nécessaires l'établissement de l'horaire et du rythme des accès fébriles.

— Yorke (1930) note les similitudes de *P. ovale* et de *P. malariae*, mais la fièvre a un rythme tierce.

— Fairley (1933) observe que les accès fébriles surviennent tous les deux jours entre 18,30 et 19,30 h.

— Bock (1939) observe aussi un rythme tierce ; les accès fébriles sont vespéraux, en avance sur l'horaire normal.

— Jeffery (1954) expérimente la souche Donaldson ; la durée de la shizogonie est de 49,30 h. En 1955, cet auteur établit la durée de la shizogonie d'une souche libérienne ; celle-ci est de 50 h.

— Les cas cliniques de Garnham (1955), Trager (1963) et Lupasco (1966) ont une fièvre tierce.

— Miller (1965) observe chez un malade une double tierce.

NOMBRE DES ACCÈS FÉBRILES.

Les accès fébriles sont peu nombreux et courts : Stephens (1922), Jeffery (1954), Garnham (1955). Le nombre des accès fébriles est plus élevé au cours du paludisme provoqué qu'au cours du paludisme naturel. Dans tous les cas, au cours du déroulement d'une attaque de paludisme à *P. ovale*, leur sévérité et leur durée sont de moins en moins grandes.

Au cours de la surveillance des paludismes expérimentaux et thérapeutiques :

— Yorke (1930) inocule cinq malades neurosyphilitiques, le nombre des accès varie de 7 à 14.

— Sinton (1939) constate un chiffre moyen de huit accès chez les sujets primoinoculés et de deux accès chez les sujets réinoculés avec la même souche de *P. ovale*.

— Shute (1954) effectue 366 inoculations avec douze souches différentes de *P. ovale* ; le chiffre moyen du nombre des accès est de sept.

— Ciuca (1955) observe un maximum de quatorze accès.

— Zuidema (1966) décrit un cas expérimental qui a présenté douze accès.

— Jeffery (1954) utilise la souche Donaldson ; le chiffre moyen du nombre des accès est de huit ; cet auteur en 1966, avec la même souche obtient 9,4 accès chez les sujets primoinoculés et 2,4 accès chez les sujets réinoculés.

Au cours du paludisme naturel à P. ovale :

— Fairley (1933) observe six accès ;

— Trager (1963), trois accès.

EVOLUTION.

Le paludisme à *P. ovale* est bénin, comme en témoigne l'observation régulière d'une guérison spontanée : James (1935), Bock (1939), Sinton (1939), Shute (1954), Zuidema (1966). Le traitement est exceptionnellement nécessaire ; lors de l'expérimen-

tation de la souche Donaldson et de son inoculation à 125 neuro-syphilitiques, Jeffery (1954) a dû interrompre le déroulement des accès palustres dans 1,9 % des cas.

Les rechutes à distance sont très rares, comme le soulignent Sinton (1939), une rechute sur 22 cas et James (1949), aucune rechute sur 36 cas dont 14 ne requièrent aucun traitement antipaludique ; Shute (1954) confirme cette notion. Néanmoins, les rechutes sont possibles comme le signalent Mühlens (1934) et Bock (1939) ; Du Toit (1942) observe une rechute chez une femme enceinte. Garnham (1955) précise que si l'infestation a été réalisée avec des sporozoïtes, malgré un traitement correct, les rechutes sont possibles : deux patients présentent chacun deux rechutes à distance, 103, puis 68 jours plus tard dans un cas, 98, puis 101 jours plus tard dans l'autre cas.

PARASITÉMIE.

1° *Paludisme naturel.*

Le paludisme à *P. ovale* est rare : l'endémie est basse, les manifestations cliniques sont discrètes ou absentes. Sur 94 infestations spontanées, Bray (1957) n'observe qu'un seul cas clinique. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des plasmodiums dans le sang périphérique, mais les traits communs de *P. ovale* avec *P. vivax* et *P. malariae* peuvent être la cause d'une confusion si la recherche des plasmodiums n'est pas effectuée sur frottis, bien que le niveau de la parasitémie soit habituellement bas. Le seul malade de Bray (1957) avait 2.300 parasites par μ l.

James (1949) notait que le niveau de la parasitémie est moins élevé pour *P. ovale* que pour *P. vivax*. En 1952, cet auteur compte 65 plasmodiums pour 500 leucocytes. Trager (1963) compte 125 plasmodiums pour 1.000 leucocytes, c'est-à-dire 600 à 1.000 parasites par μ l. Zuidema (1966) relate deux cas cliniques et compte dans un cas 41 plasmodiums et dans l'autre cas 19 plasmodiums pour 500 leucocytes. Bruce Mac Millan (1967) compte deux globules rouges parasités pour 1.000 globules rouges indemnes.

2° *Paludisme provoqué.*

Niveau :

— Lorsqu'une souche de *P. ovale* a été utilisée dans des buts thérapeutiques ou expérimentaux, l'infestation détermine une parasitémie beaucoup plus élevée, quoique variable, d'un malade à l'autre avec la même souche plasmodiale, Shute (1954).

— Sinton (1939) avait noté des parasitémies comprises entre 8 et 100 plasmodiums pour 100 champs microscopiques (frottis) dans 82 % des cas chez les sujets précocement réinoculés.

— Jeffery (1954) sur l'ensemble des cas cliniques expérimentés avec la souche Donaldson obtient un chiffre moyen de 7.132 plasmodiums par μ l. Cet auteur (1966) montre que la parasitémie qui s'élève à 10.000 plasmodiums par μ l chez les sujets primoinoculés s'abaisse à 2.000 plasmodiums par μ l chez les sujets réinoculés.

Durée :

— Sinton (1939) établit expérimentalement que la parasitémie se prolonge en moyenne vingt-cinq jours chez les sujets primoinoculés et cinq à sept jours chez les sujets réinoculés.

— James (1949) observe une parasitémie pendant 20 à 30 jours.

— Ciuca (1955) pendant sept à douze jours.

— Jeffery (1954) calcule la durée de la parasitémie induite par la souche Donaldson ; la parasitémie consécutive à l'inoculation de sporozoïtes se prolonge de 28 à 91 jours et celle consécutive à l'inoculation de trophozoïtes de 28 à 103 jours. En 1966, cet auteur chez un sujet immun, observe une parasitémie d'une durée supérieure à 100 jours.

TROISIEME PARTIE

IMMUNITE NATURELLE ET EXPERIMENTALE

par P. COUZINEAU, H. BAUFINE-DUCROCQ et J.-J. ROUSSET

Immunité et « *Plasmodium ovale* »

L'immunité peut être étudiée au cours des infections à *P. ovale* par les observations cliniques publiées, par les enquêtes épidémiologiques et par les nombreuses infestations provoquées dans un but thérapeutique.

On constate ainsi certains caractères :

— une absence d'immunité naturelle spontanée de chaque individu vis-à-vis de *P. ovale* ;

— une absence, ou du moins une très faible immunité croisée avec les autres espèces de plasmodiums humains ;

— après l'infection spécifique, la résistance acquise se développe très rapidement, mais elle ne dure que quelques mois.

I. — IMMUNITÉ NATURELLE SPONTANÉE.

A. Tout individu est sensible,

quel que soit son âge lors de la première infestation.

1° Adultes.

De nombreuses publications montrent que des adultes de tous âges, non prémunis, ont développé des accès palustres à *P. ovale* après leur séjour en zone d'endémie, quelquefois même malgré la chimioprophylaxie, ou un accès palustre traité, dû à l'une des trois autres espèces de plasmodiums humains.

Certaines observations sont remarquables :

Stephens (1922) : naissance officielle de *Plasmodium ovale*. Le malade est un jeune soldat anglais revenant d' « East Africa » et hospitalisé à Liverpool pour un accès palustre.

Certains auteurs publient leur cas personnel :

Trager (1963), Membre de l'Institut Rockefeller en mission au Nigéria, n'échappe pas à l'infection de cette espèce, malgré une chimioprophylaxie régulière. Dans le même article, avec Malamos, il mentionne l'atteinte d'un noir américain de 23 ans, qui a séjourné au Togo cinq mois auparavant, en prenant régulièrement de la Chloroquine.

Chin (1966), après une mission au Ghana et au Togo, malgré la prophylaxie, est atteint d'un accès palustre à *Plasmodium ovale*. Avec Contacos, il transmet sa propre souche à un malade caucasien non immunisé, à des neurosyphilitiques et à des anophèles.

Des articles récents montrent des circonstances souvent identiques.

L'origine géographique de ces infestations et leur lieu de diagnostic sont indiqués au chapitre : géographie.

ANNÉE	AUTEURS	AGE	SEXE	PAYS D'ORIGINE
1967	Bruce Mc Millan	40 ans	masc.	Nouvelle Guinée
		2 adultes	masc.	<i>idem.</i>
	Lupasco	38 ans	masc.	Roumanie
	Rousset	53 ans	masc.	France
1966	Bodylewsky	21 ans	fem.	France
		3 adultes	—	Russie
		adulte	masc.	U.S.A.
		adulte jeune	fem. enceinte	Angleterre
		23 ans	masc.	Hollande
1965	Jentic	35 ans	masc.	<i>idem.</i>
		adulte	—	Yougoslavie
		21 ans	masc.	Canada
		25 ans	masc.	<i>idem.</i>
1963	Trager	adulte	masc.	U.S.A.
		23 ans	masc.	U.S.A. (noir)
1958	Dixit	31 ans	masc.	Angleterre
1957	Jenkins	adulte	fem. enceinte	<i>idem.</i>
1954	Jeffery	adulte	masc.	U.S.A.
1945	Manson-Bahr	adulte	fem.	Angleterre
1944	Jackson	2 adultes	masc.	Australie
1942	Du Toit	adulte	fem.	Swaziland
1940	De Meillon	34 ans	fem.	Afrique du Sud
1939	Alvès	adulte	—	Afrique du Sud (européen)
		20 adultes (+ 1)	—	Allemagne
1938	Blair	4 adultes	1 fem.	Rhodésie
			3 hom.	<i>idem.</i>
1937	Manson-Bahr	4 adultes	—	Angleterre
		28 ans	—	
1933	Rodhain	adulte	fem. enceinte	Belgique

Plasmodium ovale est rarement découvert chez des adultes indigènes (Onori, Choumara).

Il faut citer, en particulier, les travaux de Peel (1948) à la maternité indigène de Léopoldville.

Chez des femmes enceintes indigènes ne présentant que peu de symptômes, ce plasmodium est trouvé :

— dans le sang périphérique une fois et six autres fois sans diagnostic certain, sur 403 examens effectués.

— dans le placenta, en abondance, mais le nouveau-né n'est jamais atteint.

A l'inverse, il existe deux cas congénitaux comparables (incubation, césarienne, race blanche) ; l'un rapporté par Garnham (1966) : la femme du Dr Webbe, au Tanganyka, est traitée, au début de sa grossesse, pour un accès à *Plasmodium falciparum*. Elle part en Angleterre et au septième mois, on décide une césarienne. La veille de l'intervention, un accès palustre se déclare. La responsabilité de *Plasmodium ovale* est découverte, sur les frottis de sang, lorsqu'au vingt-et-unième jour, le nourrisson présente, lui aussi, un accès fébrile à 40° C.

Jenkins (1957) publie un cas identique ; la mère, 25 ans, habite « l'East Africa » pendant deux ans. Elle prend du Proguanil d'une façon irrégulière, si bien qu'un accès à *Plasmodium falciparum* se déclare en janvier 1955 et est traité activement. En septembre 1955, une césarienne est décidée ; cette intervention déclenche un accès palustre à *Plasmodium ovale* ; vingt-deux jours après, le nourrisson est, lui aussi, atteint de paludisme.

2° Enfants.

Les enquêtes épidémiologiques montrent que *P. ovale*, dans ses territoires d'élection, parasite essentiellement les jeunes enfants autochtones, et très rarement les adultes aborigènes. L'immunité se développe très vite pendant l'enfance.

Si cette immunité (ou prémunition) naturelle s'affaiblit, à cause d'une campagne d'éradication bien menée par exemple (Choumara, 1963), *P. ovale*, quelques mois après l'arrêt de cette campagne, se retrouve sans prédominance particulière chez des individus de tous les âges.

Cinq ans avant la description officielle de Stephens, Mac Fie (1917) publie le premier cas de *P. ovale*, sans le nommer, découvert chez une petite fille de 4 ans, habitant Accra.

Jones, en 1957, découvre un cas de *Plasmodium* chez un enfant de Nairobi.

Les enquêtes faites en Afrique révèlent d'une façon frappante la fréquence de l'infestation chez les enfants (Onori 1967 ; Clyde, 1965).

Voici une interprétation graphique (p. 309) d'une enquête menée par Onori (1967) en Ouganda pour l'O.M.S. Dans la région de Bunyoro, la proportion de *P. ovale* par rapport aux autres espèces de *Plasmodium* est, chez les enfants, de 9,5 % pour 201 cas examinés.

Des enquêtes antérieures confirment ce fait :

ANNÉE	AUTEURS	ENFANTS %	AGES	PAYS ÉTUDIÉ
1967	CLYDE	37 enfants	6 à 14 ans	Tanzanie
	ONORI	cf. graphique	cf. graphique	Ouganda
	WERNSDORFER	2 cas	enfants	Soudan
1965	CLYDE	1,4 %	6 à 10 ans	Tanganyika
		0,9 %	3 à 5 ans	
		3 %	0 à 11 mois	
		0,6 %	11 à 15 ans	Nord Uboudi
1964	HOCQUET	12 enfants (sur 720 pers.)	—	Sénégal et Basse Casamance
1963	BRUCE-CHWATT	10 % enf. + 1,2 % adultes +	enfants	West Africa
	CHOUMARA	4 cas + 11 cas + 4 cas + 3 cas + 6 cas +	0 à 1 an 1 à 5 ans 6 à 10 ans 11 à 20 ans > 20 ans	Cameroun
	LACAN	25 cas +	tjrs < 8 ans	Territoires africains d'expression française
1961 ...	CAVALIÉ	1 cas +	groupe de 2 à 9 ans	Cameroun
1958	LACAN	25 +, isolé ou associé	1 à 8 ans	A.E.F.
1957	BRAY	10 cas + 9 cas +	1 à 4 ans 5 à 15 ans	Libéria
	MASSEGUIN	7 cas +	4 ans	Haute-Volta
1956	LANGUILLON	25 enfants (sur 4.883 ex.)	1 à 9 ans	Cameroun
1955	MOÏSE	7 cas +	2 à 10 ans	Somalie
1936	WILSON	2 cas + 1,2 %	0 à 1 an 1 à 5 ans	Tanganyika

Le rapport de Clyde (1965) permet de suivre, en Tanzanie, l'évolution de *P. ovale* par rapport à l'endémie palustre, puis par rapport à *P. falciparum* et *P. malariae*.

Âges en années	0-2 ans	3-5 ans	6-10 ans	11-15 ans	> 15 ans
Taux brut. %	89 %	86 %	74 %	61 %	24 %
<i>P. ovale</i>	3 %	0,9 %	1,4 %	0,6 %	—
<i>P. falciparum</i>	—	97,9 %	97 %	—	—
<i>P. malariae</i>	—	20 %	5,6 %	—	—

P. ovale se rencontre beaucoup plus fréquemment pendant la première enfance que pendant la deuxième enfance, ou l'âge adulte (Onori, 1967). Cf. p. 308.

P. ovale est trouvé chez les enfants de moins de 10 ans : il donnerait une immunité réelle (Garnham, 1963).

P. falciparum est l'espèce plasmodiale dominante à tous les âges.

P. malariae est trouvé dans 20 % des lames positives entre 3 et 5 ans, puis sa fréquence diminue (5,6 % entre 6 et 10 ans).

L'« immunité acquise fournit la meilleure protection pendant des années. » De un à trois ans, les enfants sont sensibles, puis ils acquièrent progressivement leur immunité (Charmot, 1966).

Une campagne d'éradication diminue l'immunité en quelques mois.

Choumara (1963) trouve, au Cameroun, quelques mois après l'arrêt d'une campagne d'éradication, 14 225 lames positives sur 55 297 lames examinées, dont 830 *P. ovale*. La répartition en est faite suivant quatre groupes d'âges, couvrant de plus en plus d'années :

de 0 à 1 an	28
1 à 4 (soit 4 années)	143
5 à 14 (soit 10 années)	296
plus de 15 ans (soit 15 années ou plus)	365

Ainsi, dans une zone d'endémie, cette espèce peut atteindre avec une égale fréquence des indigènes de tous les âges lorsque leur immunité n'est plus entretenue.

B. Etudes expérimentales.

Elles confirment l'absence d'immunité naturelle spontanée.

Certains auteurs ont pratiqué la malariathérapie sur un nombre important de malades, ce qui confère une grande valeur aux conclusions de ces observations.

P. ovale a été utilisé fréquemment et comparativement aux autres espèces de plasmodiums humains ainsi qu'à *P. knowlesi*.

Certaines publications se dégagent des autres :

- celles de Sinton, Huton et Shute, Hôpital d'Horton (Angleterre) ;
- celles de Ciuca et col., Hôpitaux de Berceni et Socola (Roumanie) ;
- celles de Jeffery, Bethesda (U.S.A.) ;
- celles de Shute et Maryon (Angleterre).

MATÉRIEL ET MÉTHODES.

Sinton (1939) pratique à l'hôpital psychiatrique de Horton, pendant 7 ans, 108 infections primaires avec *P. ovale*. Les malades sont presque tous européens, n'ayant jamais été exposés antérieurement à ce plasmodium.

Ciuca (1955) impalude 888 malades avec 2 souches importées de *P. ovale* sur un total de 11 838 sujets traités dans les hôpitaux de Berceni et Socola de 1927 à 1954.

Certaines inoculations sont faites uniquement avec *P. ovale*, en particulier celles qui sont pratiquées sur la demande de Sinton.

Jeffery (1966) inocule 53 neurosyphilitiques des deux sexes, de races noire et caucasienne, avec 2 souches différentes : l'une du Liberia, l'autre des Philippines (souche Donaldson).

Dans ces expériences, la maladie est transmise par inoculation de sang virulent (trophozoïtes) ou de sporozoïtes.

Les critères de succès sont les suivants :

- parasitémie (intensité et durée),
- manifestations cliniques, fièvre en particulier (intensité et durée).

De plus, dans les expériences de Jeffery, s'ajoutent, dans certains cas, l'infestation des moustiques et le titrage des anticorps par fluorescence.

RESULTATS.

a) Sinton (1939) : Sur les 108 malades traités, indemnes en principe de tout accès palustre, 86 sont inoculés par des trophozoïtes et 22 par des sporozoïtes.

Dans tous les cas, sauf deux, il existe une parasitémie. L'auteur note à ce sujet que ces derniers malades ont été inoculés par des trophozoïtes et qu'une infection antérieure à *P. vivax* est probable dans cinq de ces cas.

Les symptômes typiques de l'accès palustre traduisent le succès de l'infection, à l'exception, toutefois, de sept cas, où ces symptômes s'avèrent atténués ou absents.

b) Les observations de Ciuca *in Sinton* (1939) sont les suivantes :

Sur 116 inoculations à *P. ovale* pratiquées sur la demande de Sinton on obtient, à Berceni : un seul échec, à Socola : trois échecs pour 69 inoculations par trophozoïtes, un échec pour 38 inoculations par sporozoïtes.

92 % des patients sont réceptifs à cette espèce. L'auteur les compare aux autres inoculations primaires :

- à *P. vivax* : 34 % de résistance sur 1.198 cas ;
- à *P. malariae* : 36 % d'échec sur 322 cas ;
- à *P. falciparum* : 22 % d'échec sur 544 cas.

D'autre part, Ciuca (1955) inocule 888 malades pour la première fois avec *P. ovale* : 92 % sont réceptifs ; les échecs seront commentés au chapitre des inoculations croisées.

c) Jeffery (1966) ne donne pas les résultats numériques de ses primo-inoculations ; il semble, cependant, avoir obtenu un succès total.

C. Toutes les races humaines sont sensibles.

Il n'y aurait pas, en particulier, d'immunité naturelle chez les sujets de race noire. Leur sensibilité à *P. ovale* est comparable à celle des blancs, caractère qui l'oppose à *P. vivax* (Lysenko, 1966).

Sinton (1939) mentionne le cas d'un malade de race noire qui reçoit successivement des inoculations de *P. vivax*, *P. falciparum*, et *P. knowlesi* sans aucun résultat ; *P. malariae* déclenche de légères manifestations, mais *P. ovale* provoque un accès palustre typique.

Trager (1963) rapporte le cas d'un noir américain de 23 ans.

Charmot (1966) signale que les Africains de l'Ouest auraient, comme pour les autres espèces plasmodiales, une certaine résistance naturelle à *P. ovale* s'ils sont atteints d'une drépanocytose, ou, d'après l'auteur, d'un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Jeffery (1955) étudie comparativement deux souches de *P. ovale* (l'une du Libéria, l'autre des Philippines : Donaldson) et deux souches de *P. vivax*. Il ne trouve aucune immunité naturelle des noirs ou des blancs avec ces deux souches de *P. ovale* ; dans les deux races, les souches déclenchent un accès initial typique.

Jeffery (1966) inocule des malades de race noire et caucasienne.

II. — IMMUNITÉ CROISÉE.

L'immunité croisée avec les autres espèces de plasmodiums humains est faible ou nulle. Ce caractère prouve la validité de l'espèce *Plasmodium ovale* (Garnham, 1966).

Parmi les observations cliniques publiées, certaines mentionnent des accès palustres antérieurs dus à une autre espèce humaine nécessitant l'application d'un traitement curatif ; on constate, pourtant, quelques mois plus tard, un accès typique à *P. ovale*. (Manson-Bahr, 1945 ; Jenkins, 1957 ; Webbe *in* Garnham, 1966 ; Rousset, 1967).

Parmi les inoculations thérapeutiques, certains malades de Sinton, Ciuca, Jeffery

ont reçu, antérieurement, d'autres espèces humaines ; *P. ovale* prouve toujours son efficacité.

James in Thomson (1932), James (1935) suit un neurosyphilitique pendant 7 ans ; ce malade est inoculé d'abord avec *P. vivax* qui déclenche une attaque, puis 2 rechutes à distance deux ans plus tard ; une deuxième inoculation à *P. vivax* puis d'autres par piqûres de moustiques ne provoquent aucune réaction. *P. falciparum* provoque un accès qui doit être traité ; une nouvelle tentative avec *P. vivax* reste sans effet. *P. ovale*, un an plus tard, détermine un accès palustre typique, bien qu'une immunité solide soit établie vis-à-vis de *P. vivax*.

Dans son premier article de 1939, Sinton cite en particulier le malade noir chez qui, après des inoculations successives à *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. knowlesi* et *P. malariae*, *P. ovale* provoque une réaction thermique importante. Il mentionne aussi un européen n'ayant pas réagi à *P. vivax* ni à *P. malariae* et deux autres malades inoculés antérieurement sans succès par *P. vivax* ; ces trois patients ont un accès palustre provoqué par *P. ovale*.

Ciua (1955) écrit : « Les réinfections thérapeutiques à *P. ovale* après les réimpaludations thérapeutiques à *P. vivax* et *P. malariae* ont prouvé qu'il n'y avait pas d'immunité croisée entre *P. ovale* et les autres espèces de paludisme humain. »

James (1935) et Sojero (1938) étaient arrivés à cette même conclusion.

James (1938) conclut que les inoculations thérapeutiques à *P. ovale* sont d'un grand secours, lorsque les autres espèces de plasmodiums humains et, éventuellement, *P. knowlesi*, ont perdu toute efficacité.

Les travaux de Jeffery (1966) sont d'un grand intérêt à ce sujet : le deuxième chapitre de cet article rapporte en effet les résultats obtenus par des inoculations croisées :

— avec *P. vivax* : 15 patients sont inoculés ultérieurement avec *P. ovale* ; il y a peu de modifications évolutives pour cette dernière espèce ; 5 patients reçoivent d'abord *P. ovale* puis *P. vivax* ; la parasitémie et le nombre d'accès sont peu modifiés, mais ne nécessitent ici aucun traitement précoce et les symptômes cliniques s'atténuent spontanément ;

— avec *P. falciparum* : si cette espèce est inoculée en un premier temps et *P. ovale* ensuite, on ne constate qu'une faible modification évolutive : parasitémie : 7.000 hématozoaires par μ l au lieu de 9.000 par μ l - nombre de paroxysmes fébriles : 7,3 au lieu de 9.

En revanche, chez les 11 patients traités d'abord avec *P. ovale* puis avec *P. falciparum*, la parasitémie et le nombre de paroxysmes sont diminués ; on constate une différence frappante dans la proportion des cas nécessitant un traitement curatif ; cinq fois sur onze, l'évolution clinique s'atténue spontanément, alors que normalement le traitement est de règle dans les primo-infestations à *P. falciparum*.

Si *P. vivax* et *P. falciparum* n'ont que peu d'action sur une infestation ultérieure à *P. ovale*, cette dernière espèce est capable d'atténuer considérablement une infection ultérieure à *P. falciparum*.

Mais des infestations palustres antérieures sont susceptibles de créer un état réfractaire, même à la première inoculation de *P. ovale*. Ciua (1955) explique ainsi la résistance totale ou presque de 71 de ses 888 malades — soit 8 %. Ceux-ci

proviennent pour 50 % de certaines régions de Roumanie fortement impaludée ; il se développerait ainsi une immunité croisée, due à des réinfestations répétées.

Sinton (1939) interprète de la même façon les symptômes et parasitémies atténuées lors de ses primo-inoculations.

III. — IMMUNITÉ ACQUISE — UTILISATION DE SOUCHES HOMOLOGUES ET HÉTÉROLOGUES.

Les réinoculations font apparaître rapidement un état réfractaire. C'est ainsi que *P. ovale* est plus souvent trouvé chez les enfants des pays endémiques que chez les adultes.

La malariathérapie a permis plusieurs observations expérimentales. La nouvelle infestation est faite soit avec des trophozoïtes, soit avec des sporozoïtes. L'interprétation des résultats se fait sur l'observation des symptômes cliniques (fièvre : maximum et durée, et parasitémie : intensité et durée).

Sinton (1939) inocule pour la deuxième fois 53 malades parmi 108 déjà traités en utilisant deux souches de *P. ovale*.

a) *Parasitémie*. — L'inoculation secondaire est réalisée dix-neuf fois par des trophozoïtes : absence de parasitémie quinze fois, soit 79 % d'échec et trente-quatre fois par des sporozoïtes : absence de parasitémie douze fois, soit 35 % d'échec.

La densité parasitaire du sang périphérique est faible quarante-cinq fois (soit 85 %). La durée de cinq à sept jours en moyenne (au lieu de vingt-cinq lors de la première infestation).

Ainsi, dès la première réinoculation, on constate une diminution très nette de la fréquence de la parasitémie, de son intensité et de sa durée.

b) *Manifestations cliniques*. — Elles se produisent dix-huit fois, sont très modérées et guérissent spontanément. La fièvre est rarement élevée (9 %), la durée de

Nombre d'inoculations	<i>P. ovale</i>			<i>P. vivax</i>			<i>P. malariae</i>			<i>P. falciparum</i>			<i>P. knowlesi</i>		
	Nbre cas	Parasite %	Fièvre %	Nbre cas	Parasite %	Fièvre %	Nbre cas	Parasite %	Fièvre %	Nbre cas	Parasite %	Fièvre %	Nbre cas	Parasite %	Fièvre %
1	86	97	97	1198	65,8	50,8	322	64	53	544	78	71,4	321	99	88
3	15	25	13	204	27,5	13,2	93	54	30	95	72	53,6	33	24	6
2	1	0	0	101	13	2	67	37	12	61	42	25,8	10	10	0
4				58	5,4	1,8	48	22	10	57	21	3,4	10	0	0
5				32	0	0	40	23	0	49	8	0	8	0	0

Ce tableau, in Sinton, est très évocateur et montre que l'immunité acquise se développe beaucoup plus vite pour *P. ovale* que pour les autres espèces.

l'accès est de quatre à cinq jours (au lieu de dix-huit jours). La résistance acquise est plus solide vis-à-vis d'une souche homologue que d'une souche hétérologue. Les sporozoïtes développent une immunité acquise plus efficace que les trophozoïtes.

Sinton (1939) tente une troisième inoculation à 11 patients. Il obtient seulement cinq parasitémies dont certaines ne sont détectables que sur goutte épaisse. A partir de la quatrième inoculation, la résistance acquise est absolue. L'auteur compare ses propres résultats à ceux de Ciuca (1934, 1937) pour les trois autres espèces plasmodiales humaines et *P. knowlesi*.

Ciuca (1955) réinocule 13 malades et obtient les résultats suivants :

— 13 parasitémies, trois fois absence totale de symptômes, sept fois atténuation des accès, deux fois seulement nécessité d'un traitement.

Jeffery (1966) réinocule 10 malades avec une souche hétérologue et un malade avec la souche homologue. La deuxième infection n'est jamais absente, mais son intensité est très atténuée.

Trois de ces infections hétérologues et l'infection homologue ne produisent aucun symptôme, mais la parasitémie est moins intense. Dans les autres cas, le nombre de paroxysmes est en moyenne de 2,4, au lieu de 9,4 en l'absence d'immunité, le nombre de parasites endoérythrocytaires par μ l de 2.000 au lieu de 10.000, mais la durée n'est pas modifiée ; une seule fois elle persiste 132 jours. Le pouvoir infectieux sur les moustiques est diminué.

Shute (1954) traite 366 malades avec 12 souches différentes de *P. ovale* ; les rechutes sont rares même après les inoculations de sporozoïtes ; l'immunité est rapidement obtenue après une première infestation.

Jeffery (1955) en comparant deux souches de *P. ovale* (l'une venant du Libéria, l'autre des Philippines : souche Donaldson) avec deux souches de *P. vivax* constate l'existence d'une immunité à la réinfection par la même souche et une immunité croisée entre les souches du Libéria et celle des Philippines (Donaldson), mais aucune immunité croisée avec les deux souches de *P. vivax*.

Existence de deux facteurs immunitaires.

Sinton (1939-1940), dans les deux derniers articles de cette monumentale expérimentation, évoque l'existence de deux facteurs immunitaires différents : l'un dit « antitoxique », l'autre dit « antiparasitaire ».

Le facteur « antitoxique » serait beaucoup plus précoce que le facteur « antiparasitaire », ce qui expliquerait une parasitémie plus fréquente et plus durable que la fièvre.

Parasitémie :

		Gouttes épaisses positives		Durée
Inoculations primaires	108	93 = 98 %	25	jours
» secondaires	40	21 = 52 %	3	»
» tertiaires	12	5 = 41 %	2,2	»
» quaternaires	1	0 = 0	0	

Manifestations fébriles :

		Présence	Durée moyenne
Inoculations primaires	108	98 %	17,5 jours
» secondaires	40	33 %	1,6 »
» tertiaires	12	16 %	0,7 »

Ce facteur « antitoxique », même après l'inoculation par des trophozoïtes, apparaît plus rapidement pour *P. ovale* que pour *P. vivax* ; l'absence de symptôme ou les guérisons spontanées sont plus fréquentes pour cette première espèce que pour la deuxième. La guérison spontanée est toujours obtenue en moins de 10 jours à partir de la deuxième inoculation, sans exception, pour *P. ovale*. Malgré la persistance de la parasitémie qui peut durer deux à trois mois quelquefois, les rechutes fébriles sont très rares. Chez les sujets immunisés, les superinfections donnent peu de phénomènes fébriles alors qu'il existe une parasitémie. Les enfants des régions endémiques présentent une parasitémie sans manifestation fébrile (les enquêtes épidémiologiques récentes confirment cette notion). De même, les femmes enceintes de ces régions présentent peu de symptômes, alors qu'il existe très souvent une infestation simultanée du sang périphérique et du placenta (Peel, 1948) et que ce dernier héberge de nombreux plasmodiums (Sinton, 1939). Madecki (1966) trouve 8,2 % de *P. ovale* et 58,2 % de *P. falciparum* dans le sang périphérique de 110 femmes hospitalisées dans une maternité du Nigeria ; *P. ovale* ne semble pas être retrouvé dans le sang périphérique du nouveau-né.

DURÉE DE CETTE IMMUNITÉ.

Sinton (1939-1940) étudie quelques réinoculations faites avec des sporozoïtes hétérologues et des intervalles de temps différents :

- 8 fois avec des intervalles de 4 à 6 ans, il obtient 90 % de parasitémie et 75 % de fièvre,
- 16 fois avec des intervalles de 4 à 14 mois, il obtient 44 % de parasitémie et 25 % de manifestations fébriles.

L'immunité se perd graduellement et le facteur « antitoxique » disparaît le premier.

Ciuca (1955) observe qu'une première impaludation à *P. ovale* confère une résistance aux réinoculations de la même souche, plus marquée si l'intervalle de temps entre les deux inoculations est inférieur à un an ; plus faible s'il est supérieur à un an.

D'après Jeffery (1966), il semble qu'au-delà de 1 an l'immunité acquise diminue considérablement et plus vite avec des souches hétérologues.

Choumara (1963), quelques mois après la cessation de l'éradication au Cameroun, constate la réapparition de *P. ovale* chez des individus de tous âges.

DÉTECTION DES ANTICORPS PAR FLUORESCENCE, ÉVOLUTION, RÉPARTITION SUIVANT L'ÂGE.

Parmi les nombreuses inoculations à des paralytiques généraux, les expériences de Zuidema (1966) portent sur l'évolution des anticorps fluorescents chez quatre

d'entre eux. Trois de ces malades ont reçu *P. vivax* antérieurement, dont un plusieurs fois, un autre est inoculé pour la première fois.

Les antigènes utilisés sont : *P. ovale*, *P. vivax*, *P. feldi*.

Il constate que les anticorps fluorescents homologues prédominent sur les anticorps hétérologues et que *P. ovale* est plus proche de *P. feldi* que de *P. vivax*.

Evolution : Pour deux de ces malades, les titres successifs sont les suivants :

- au 13^e jour : 1/ 20°+
- au 19^e jour : 1/160°+
- au 25^e jour : 1/640°+

Pour le troisième malade inoculé précédemment plusieurs fois avec *P. vivax* :

- les symptômes sont atténués,
- la parasitémie est faible,
- au 19^e jour : 1/160°+.

Le quatrième malade est inoculé pour la première fois :

- les symptômes sont très marqués,
- la parasitémie est élevée,
- au 22^e jour, le malade doit être traité,
- au 17^e jour de l'infection patente (soit 21^e jour environ) Ac. F. = 1/20°+,
- au 22^e jour = 1/320°+.

L'apparition des anticorps est donc un peu retardée par rapport aux sujets déjà paludéens.

Le développement des anticorps fluorescents commence entre deux et quatre jours après l'apparition de la parasitémie chez les réinoculés, vers le septième jour lors de la primo-infection, mais il ne semble pas que les anticorps précèdent l'infestation évidente.

Il n'y a pas de parallélisme entre le taux des anticorps fluorescents et le taux de la parasitémie.

Collins (1967) donne un tableau de la positivité en fluorescence des sérums de 498 indigènes de la région d'Ibadan, Nigeria.

Il répartit les résultats suivants en 4 groupes d'âges.

Avec *P. ovale*, la positivité est élevée dans le jeune âge. Au 1/20, comparé aux autres antigènes (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. feldi*), les réponses sont positives avec *P. falciparum* dans 63 % des cas,

suivi de *P. ovale* : 55 %,

puis de *P. vivax* : 30 %,

mais des réactions croisées sont possibles.

Cette enquête montre bien une fois de plus que *P. ovale* développe des anticorps au cours de l'enfance, dans une proportion importante (le taux de 1/80 est rarement dépassé).

L'auteur constate aussi que *P. feldi* permet de révéler les anticorps développés par *P. ovale*.

CONCLUSION

Avant la description de Stephens (1922), il est vraisemblable que *P. ovale* avait déjà été observé aux Philippines par Craig (1900), à Camaran par Emin (1914) chez au moins un de ces malades, mais associé à *P. falciparum*, en Côte-de-l'Or par Macfie (1917).

Après 1922, l'originalité de *P. ovale* est remise plusieurs fois en cause bien que de nouveaux cas soient décrits. Certains traits communs de *P. ovale* avec *P. vivax* et *P. malariae*, l'observation d'infections associées *P. ovale*-*P. vivax*, les aspects particuliers de *P. vivax* chez le jeune enfant et chez les sujets anémiés, les modifications morphologiques des souches de *P. vivax* entretenues uniquement chez l'homme ont pu faire mettre en doute l'individualité d'une quatrième espèce plasmodiale humaine.

La durée du cycle chez l'anophèle (1932), la disposition du pigment dans l'oocyste (1932), la structure des sporozoïtes au microscope électronique (1963), la durée du cycle hépatique chez l'homme et la morphologie des hépatozoïtes (1955) sont caractéristiques de l'espèce *P. ovale*.

P. ovale est une espèce plasmodiale de l'Afrique Equatoriale. Jusqu'en 1950, la répartition géographique de *P. ovale* apparaît étendue à diverses régions du globe. Mais tous ces cas contractés hors des zones d'endémie africaine sont demeurés isolés, leur description est parfois partielle ou incorrecte, l'existence de nouveaux foyers de *P. ovale*, à l'exception de ceux des Philippines et de Nouvelle-Guinée, n'a pas été établie. Depuis 1960, les enquêtes épidémiologiques sont plus nombreuses, elles révèlent que *P. ovale* est endémique mais sporadique et disséminé partout en Afrique Equatoriale avec toutefois une prédominance le long des côtes du Golfe de Guinée.

P. ovale peut se révéler après une longue période de latence (1958), notamment après le retour d'Afrique des individus qui ont été protégés par une chimioprophylaxie antipalustre correcte.

Les accès fébriles du paludisme à *P. ovale* sont du type tierce et bénins. Les rechutes tardives sont exceptionnelles. La discrétion des manifestations cliniques et l'évolution spontanément favorable ont justifié l'utilisation de *P. ovale* en malariathérapie (1930).

Le paludisme à *P. ovale* suscite certains phénomènes immunitaires (1939) : toutes les races, même la race noire, sont réceptives ; il n'y a pas d'immunité naturelle, mais la possibilité d'acquérir une prémunition ; les enfants africains et les adultes qui séjournent occasionnellement en zone d'endémie sont seuls atteints. Il n'y a pas d'immunité croisée avec les autres espèces plasmodiales, mais un état réfractaire à *P. ovale* à la suite des surinfestations itératives. Les anticorps fluorescents montrent une antigénicité de *P. ovale* plus proche de celle de *P. fildi* que de celle de *P. vivax* (1966).

Comme l'avait soupçonné Stephens, l'autonomie de *P. ovale* paraît indiscutable.

Bibliographie

(Arrêtée à la date du 1^{er} janvier 1968)

- ADLER (S.) & ZUCKERMAN (A.), 1952. — Observations on the morphology of a strain of *Plasmodium ovale*. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 46, 289-296.
- ANTONI (J. S. d'), 1937. — *Plasmodium ovale*. *New Orleans Med. Surg. Jl.*, 89, 691-692.
- ALVES (W.), 1939. — Two European infections with *Plasmodium ovale* in Southern Rhodesia. *South Afr. Med. Jl.*, 13, 250-251.
- ARCHIBALD (H. M.), 1960. — The appearance of *Plasmodium falciparum* resistant to Pyrimethamine in a Northern Nigerian Village. *West. Afr. Med. Jl.*, 9, 21-25.
- ARTHUR (J. H.), 1965. — Antimalarial prophylaxis in primary schools in Eastern Nigeria, 41 pp., Londres, Wellcome Museum of Medical Science.
- BARBER (M. A.), OLINGER (M. T.) et PUTNAM (P.), 1931. — Studies on malaria in Southern Nigeria. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 25, 461-501.
- BEET (E. A.), 1945. — A note on *Plasmodium ovale*. *East Afr. Med. Jl.*, 22, 85-88.
- BLAIR (D. M.), 1938. — Infection with *Plasmodium ovale* in Southern Rhodesia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 32, 229-236.
- BLOCK (E.) & MOHR (W.), 1939. — Kurze Mitteilung über eine Malaria quartana unbekannter Herkunft. *Arch. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 43, 167-170.
- , 1939. — Ueber morphologische Veränderungen menschlicher Malariaparasiten durch Atebrineinwirkung. *Arch. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 43, 209-214.
- , 1939. — Zur Epidemiologie, Klinik und Parasitologie der durch das *Plasmodium ovale* Stephens 1922 hervorgerufenen Malaria. *Arch. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 43, 327-352.
- BODYLEVSKY (V. N.), 1966. — (Découverte de *Plasmodium ovale* chez des habitants de la région de Krasnodar, infectés en Guinée). *Méd. Paraz. Paraz. Bol.*, 35, 730.
- BOYD (M. F.), 1949. — Malariology, *W. B. Saunders company éd.*, Philadelphie et Londres.
- BRUMPT (E.): p. 105-113. — BOYD (M. F.): p. 143. — BOYD (M. F.), CHRISTOPHERS (R.) & COGGESHALL (L. T.): pp. 169, 174, 195, 196. — HACKETT (L. W.): p. 733-734. — GABALDON (A.): p. 778. — WILSON (D. B.): p. 804. — CLARK (H. C.) & TOMLINSON (W. J.): p. 896. — KITCHEN (S. F.): p. 967. — JAMES (S. P.), NICOL (W. D.) & SHUTE (P. G.): *Ovale malaria*, p. 1046.
- BRAY (R. S.), 1957. — Studies on malaria in chimpanzees. IV. *Plasmodium ovale*. *Amer. Jl. Trop. Med. Hyg.*, 6, 638-645.
- , 1957. — *Plasmodium ovale* in Liberia. — *Amer. Jl. Trop. Med. Hyg.*, 6, 961-970.
- , 1957. — 961-970.
- , BURGESS (R. W.) & BAKER (J. R.), 1963. — Studies on malaria in chimpanzees X. The presumed second generation of the tissue phase of *Plasmodium ovale*. *Amer. Jl. Trop. Med. Hyg.*, 12, 1-12.
- BROUNST (G.), 1949. — Présence de *Plasmodium ovale* à Beyrouth (Liban). *Bull. Soc. Path. Ex.*, 42, 257-259.

- BRUCE-CHWATT (L. J.), 1963. — A longitudinal survey of natural malaria infection in a group of West African adults. *West Afr. Med. J.*, 12, 141 et 199.
- BRUCE MC MILLAN & KELLY (A.), 1967. — Ovale malaria in Eastern New Guinea. *Trop. Geogr. Med.*, 19, 172-176.
- BRUMPT (E.), 1949. — Précis de Parasitologie. Paris, Masson et C^{ie}, éd.
- CATANEI (A.), 1923. — Essai critique sur la morphologie des parasites du paludisme. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1, 10-108.
- CAVALIÉ (P.) & MOUCHET (J.), 1961. — Les campagnes expérimentales d'éradication du paludisme dans le nord de la République du Cameroun. *Méd. Trop.*, 21, 846-869.
- CHARMOT (G.) & ANDRÉ (L.-J.), 1966. — Infection palustre et réactions immunitaires. *Méd. Trop.*, 26, 115-130.
- CHIN (W.) & CONTACOS (P. G.), 1966. — A recently isolated West African strain of *Plasmodium ovale*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 15, 1-2.
- , — & BUXBAUM (J. N.), 1966. — The transmission of a West African strain of *Plasmodium ovale* by *A. freeborni* et *A. maculatus*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 15, 690-693.
- CHOUMARA (R.), HAMON (J.), RICOSSE (J.) & BAILLY (H.), 1959. — Le paludisme dans la zone pilote de Bobo-Dioulasso, Haute Volta. *Cahiers Orstom*, 17-123.
- , 1963. — Note sur *Plasmodium ovale* au Sud-Cameroun. *O.M.S. Mal/387*. Genève.
- CIUCA (M.), 1955. — Contributii experimentale la studiul imunitatii in malaria. *Ed. Acad. Republ. Popul. Rom.*, 356 pp.
- CLYDE (D. F.), MSANGI (A. S.), MZOO (F. M.), MLUBA (S.) & EMANUEL (E.), 1962 à 1965. — Malaria distribution in Tanganyika. *East Afr. Med. J.*, 39, 528-535 ; 40, 71-82 ; 41, 7-14 et 375-385 ; 42, 438-446 et 695-707.
- , 1967. — Antimalarial effect of diaphenylsulfone and three sulfonamides among semi-immune africans. *Amer. J. Trop. Méd. Hyg.*, 16, 7-10.
- COCHRANE (T. S) et ALLEN (G. V), 1926. — A rare form of *Plasmodium vivax*. *Kenya Méd. J.*, 2, 344-345.
- COLBOURNE (M. J.) et WRIGHT (F. N.), 1955. — Malaria in the Gold Coast. *W. Afr. Med. J.*, 4, 3-17 et 161-174.
- COLLINS (W. E.), SKINNER (J. C.) & COIFMAN (R. E.), 1967. — Fluorescent antibody studies in human malaria. V. Response of sera from Nigerians to five *Plasmodium* antigen. *Amer. J. Trop. Méd. Hyg.*, 16, 568-571.
- CRAIG (C. F.), 1900. — Surgeon-general's report U.S. Army, page 59.
- , 1914. — New varieties and species of malaria plasmodia. *Jl. Paras.*, 1, 85-94.
- , 1926. — The parasitic protozoa of man. — Philadelphie et Londres, J. B. Lippincott Company ed., pp. 569.
- , 1933. — The nomenclature of *Plasmodium ovale* Stephens 1922. — *Am. Jl. Trop., Méd.*, 13, 539-542.
- & FAUST (E. C.), 1951. — Clinical Parasitology, 5th ed., Philadelphia, p. 243.
- DAS GUPTA (B. M.), 1939. — Some anomalies in the morphology of *Plasmodium vivax* occurring in a newborn baby. *Indian Méd. Gaz.*, 74, 273-274.
- DASGUPTA (B.), 1958. — Cytochemical studies on certain parasitic protozoa. Thèse pour le titre de Ph. D., Université de Londres.

- , 1964. — Some uses of acridine orange in the study of parasitology. *Proc. Zool. Soc. Calcutta*, 17, 101-107.
- DELAMARE (G.) & DJEMIL (S.), 1926. — Formes anormales de *Plasmodium vivax*. *C.R. Acad. Sc.*, 182, 178-180.
- DESCHIENS (R.), 1941. — Discussion in SENEVET (G.), SARROUX (C.), CHABELARD (R.) et BOULARD (C.). — *Bull. Soc. Path. Exo.*, 34, 170-171.
- DISSANAIKE (A. S.), NELSON (P.) & GARNHAM (P. C. C.), 1965. — *Plasmodium simiovale* sp. nov., a new simian malaria parasite from Ceylon. *Ceylon J. Méd. Sc.*, 14, 27-32.
- DIXIT (N. S.), 1958. — Unusual length of a *Plasmodium ovale* infection. *Brit. Méd. J.*, 1578.
- DUNN (F. L.) & BRODY (J. A.), 1959. — Malaria surveillance in the United States 1956-1957. *Am. J. Trop. Méd. Hyg.*, 8, 447-455.
- DURANTE (L. J.) & PFLUEGER (O. H.), 1961. — A malaria survey in Liberia. *Jl. Paras.*, 47, 926.
- EMIN (A.), 1914. — Une variété nouvelle du parasite de Laveran. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 7, 385-387.
- ESCUDIÉ (A.) et HAMON (J.). — Le paludisme en Afrique Occidentale d'expression française. Section du paludisme. Centre Muraz. Bobo-Dioulasso, 1961.
- & —, 1961. — Le paludisme en Afrique Occidentale d'expression française. *Méd. Trop.*, 21, 661-687.
- ESKIN (V.-A.), 1938 [Cas d'infection naturelle d'un homme d'U.R.S.S. par le *Plasmodium ovale* (Taschkent)]. — *Méd. Paraz. Paraz. Bol.*, 7, 40-43.
- FAIRLEY (N. H.), 1933. — A case of malaria due to *Plasmodium ovale* Stephens, 1922. *Brit. Méd. J.*, 101-102.
- FIELD (J. W.), 1941. — A Malayan parasite morphologically resembling *Plasmodium ovale* Stephens, 1922. *Bull. Inst. Méd. Rés., Féd. Malay States*, n° 4.
- , 1942. — Morphological variation in *Plasmodium vivax*. Grassi et Feletti, 1890. *Paras.*, 34, 82-87.
- & SHUTE (P. G.), 1956. — The microscopic diagnosis of human malaria. II. A morphological study of the erythrocytic parasites. Kuala Lumpur B.T. Fudge éd.
- , SANDOSHAM (A. A.) & YAP LOY FONG, 1963. — The microscopical diagnosis of human malaria. I. Morphological study of the erythrocytic parasites in thick blood films. Kuala Lumpur Econ. Print. Ltd., 2^e édition.
- FRIDMAN (M.-M.), 1946 (Découverte d'un nouveau cas de *Plasmodium ovale* en Géorgie). — *Tr. Tbil. Klin. Bol. Z. K. B. zd.*
- FRIEDMANN (J.), 1937. — Ueber einige Probleme der Morphologie atypischer Tertiana-parasiten, insbesondere über das *Plasmodium ovale*. *Zeitsch. Parasitenk.*, 9, 563-599.
- GALLIARD (H.) & HO-THI-SANG, 1960. — Indices plasmodiques dans la région du Tchad : Fort-Lamy et Moyen-Chari (Fort-Archambault). *Bull. Soc. Path. Ex.*, 53, 789-791.
- GARCIA (E. Y.), 1941. — A *Plasmodium ovale*-like parasite in the blood of a native Filipino. *Act. Méd. Philippina.*, 2, 341-349.

- GARNHAM (P. C. C.), 1954. — Distribution of blood Protozoa in Africa. *Proc. Linn. Soc. London*, 165, 61-66.
- , BRAY (R. S.), COOPER (W.), LAINSON (R.), AWAD (F. I.) et WILLIAMSON (J.), 1954. — Pre-erythrocytic stages of human malaria : *Plasmodium ovale*. A preliminary note. — *Brit. Méd. J.*, 257.
- , —, —, —, — & —, 1955. — The pre-erythrocytic stages of *Plasmodium ovale*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Méd. Hyg.*, 49, 158-167.
- , BIRD (R. G.) & BAKER (J. R.), 1963. — Electron microscope studies of motile stages of malaria parasites. The fine structure of the sporozoites of four species of *Plasmodium*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Méd. Hyg.*, 57, 27-31.
- , 1963. — An Introduction to Protozoal Immunity in « Immunity to Protozoa ». Blackwell. Scientific Publications Oxford, p. 3-21.
- , 1966. — Malaria parasites and other haemosporidia Blackwell. Scientific Publications Oxford. *P. ovale*, p. 216-230.
- GIBBINS (E. G.), 1933. — Morphological study of malaria pigment in oocysts of naturally infected *Anopheles*. — *Parasit.*, 25, 428-435.
- GIOVANNOLA (A.), 1935. — *Plasmodium ovale* considered as a modification of *Plasmodium vivax* after a long residence in human host. *Am. J. Trop. Med.*, 15, 175-186.
- GUNTHER (C. E. M.), FRAZER (N. M.) & WRIGHT (W. G.), 1952. — Proguanil and malaria among nontolerant New Guinea natives. *Trans. Roy. Soc. Trop. Méd. Hyg.* 46, 185-190.
- , 1956. — The problems of malaria in New Guinea. *Méd. J. Aust.*, 1, 493-498.
- GUREVITCH (J.) & LAUFER (A.), 1952. — A mixed infection with « *Plasmodium vivax* » and « *Plasmodium ovale* » revealed after splenectomy. *Ann. Trop. Méd. Parasit.*, 46, 238-239.
- GVELISIANI (I. D.), 1940. — Un cas de *Plasmodium ovale* Stephens en Géorgie. *Sovetsk. Med.*, 3 (en géorgien).
- HAMON (J.) & Coz (J.), 1966. — Epidémiologie générale du paludisme humain en Afrique Occidentale. Répartition et fréquence des parasites et des vecteurs et observations récentes sur quelques-uns des facteurs gouvernant la transmission de cette maladie. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 59, 466-483.
- HAUER (A.), 1937. — Ueber neue Beobachtungen an Einem *Plasmodium ovale* Stamm. *Arch. Schiffs- u. Trop. Hyg.*, 41, 153-157.
- HEYDON (G. A. M.), 1923. — Malaria at Rabaul. *Med. J. Aust.*, 2, 625-633.
- HERNAN-MENDEZ, 1939. — *Plasmodium ovale*. Relacion del primer caso observado en Venezuela. *Min. San. Asist. Soc. Caracas*, 9-15. Publication de la division de malariologie.
- HO CH'I, 1965. — Studies on malaria in New China. *Chinese Med. J.*, 84, 491-497.
- HOCQUET (P.), LARIVIÈRE (M.), CAMERLYNCK (P.) & DIALLO (S.), 1964. — Présence de *Plasmodium ovale* au Sénégal oriental et en Basse Casamance. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lang. Fr.*, 9, 393-397.
- JACKSON (A. V.), 1944. — *Plasmodium ovale* malaria : a report of two cases contracted in New-Guinea. *Med. J. Aust.*, 278-279.

- JAMES (S. P.), 1929. — A note on the Shute technique for staining malaria parasites with Leishman's stain and on the stippling in infected red blood corpuscles which it reveals. *Trans. Roy. Soc. Trop. Méd. Hyg.*, 23, 269-278.
- , NICOL (W. D.) & SHUTE (P. G.), 1932. — *Plasmodium ovale* Stephens. Passage of the parasite through mosquitoes and successful transmission by their bites. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 26, 139-145.
- , in THOMSON (J. G.), 1932. — Discussion à propos de : Immunity in malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Méd. Hyg.*, 26, 483-503, voir p. 508.
- , NICOL (W. D.) & SHUTE (P. G.), 1933. — *Plasmodium ovale* Stephens, 1922. *Parasit.*, 25, 87-95.
- , 1935. — *Proc. R. Soc. Méd.*, 28, 404.
- , 1935. — Le paludisme par *Plasmodium ovale*. *Riv. di Malar.*, 14, Suppl., 27-31.
- , NICOL (W. D.) & SHUTE (P. G.), 1935. — The specific status of *Plasmodium ovale* Stephens. *Am. Jl. Trop. Méd.*, 15, 187-188.
- , & CIUCA (M.), 1938. — Species and races of human Malaria parasites and a note on immunity. *Acta Conv. Tertii de Trop. atque Mal. Morb.*, 2, 269. Congrès Intern. Med. Trop. Pal. Amsterdam 1939, p. 269.
- JASWANT SINGH & NAIR (C. P.), 1950. — Abnormal forms of *Plasmodium vivax*, Grassi et Feletti, 1890. *Indian Jl. Malar.*, 4, 193-202.
- JEFFERY (G. M.), 1954. — The Donaldson strain of malaria. *Am. Jl. Trop. Med. Hyg.*, 3.
- I. — JEFFERY (G. M.), YOUNG (M. D.) & WILCOX (A.). — History and characteristics of the infection in man, 628-637.
- II. — WILCOX (A.), JEFFERY (G. M.) & YOUNG (M. D.). — Morphology of the erythrocytic parasites, 638-649.
- III. — JEFFERY (G. M.). — The infection in the mosquito, 651-659.
- IV. — JEFFERY (G. M.) & YOUNG (M. D.). — An evaluation and status, 660-664.
- , WILCOX (A.) & YOUNG (M. D.), 1955. — A comparison of West African and West Pacific strains of *Plasmodium ovale*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 49, 168-175.
- , 1966. — Epidemiological significance of repeated infections with homologous and heterologous strains and species of *Plasmodium*. *Bull. O.M.S.*, 35, 873-882.
- JENKINS (H. G.), 1957. — Congenital malaria in England. *Plasmodium ovale*. *Brit. Med. Jl.*, 88-89.
- JERACE (F.), 1935. — Il *Plasmodium ovale*. *Riv. Cr. Ros.*, 10, n° 8.
- JEVTCIĆ (M.) & BOKIĆ (P.), 1965. — Prvi slučaj ovale malarije kod nas Glasnik zavoda za zdravstvenu zaštitu. *S.R.S., Belgrade*, 14, 40.
- JONES (S. A.), 1952. — Malaria treated with Daraprim, including cerebral malaria and high parasitaemia. *Trans. Roy. Soc. Med. Hyg.*, 46, 564-569.
- KUEHNHOLD (G.), 1926. — Abnorme Formen von Malaria tertiana-Parasiten bei Impfmalaria. *Centr. Bakt. Paras. Inf.*, 98, 113-124.
- LACAN (A.) & PEEL (E.), 1958. — *P. ovale*, Stephens, 1922 en Afrique Equatoriale Française. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 51, 167-169.

- , 1962. — *Plasmodium ovale* dans les territoires africains d'expression française. *Doc. polyc. Genève*, Mal/363.
- , 1963. — Le *Plasmodium ovale* dans les territoires africains d'expression française. *Bull. O.M.S.*, 29, 415-417.
- , 1965. — *Plasmodium ovale* Stephens, 1922, sa distribution en Afrique. *Doc. Polyc. Genève*, Mal/525.
- , 1967, in « Le Paludisme », *Méd. Af. Noire*, 14, 203.
- LANE (C.), 1923. — Commentaire de l'article de Stephens sur un nouveau plasmodium humain. *Trop. Dis. Bull.*, 20, 296-297.
- LANGUILLON (J.), MOUCHET (J.) & RIVOLA (E.), 1955. — Contribution à l'étude du *Plasmodium ovale* Stephens, 1922, dans les territoires français d'Afrique. Sa relative fréquence au Cameroun. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 48, 819-823.
- , —, — & RATEAU (J.), 1956. — Contribution à l'étude de l'épidémiologie du paludisme dans la région forestière du Cameroun. *Méd. Trop.*, 16, 347-378.
- , 1957. — Carte épidémiologique du paludisme au Cameroun. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 50, 585-600.
- LISOVA (A. I.), SOFIEV (M. S.) & ESKIN (V. A.), 1946. (Infection expérimentale des moustiques par *Plasmodium ovale*). — *Méd. Paraz. Paraz. Bol.*, 15, 40-44.
- LUPASCO (G.), BOSSIE-AGAVRILOAEI (A.), LENGHEL (I.) & SMOLINSCHI (M.), 1966. — Sur un cas de paludisme à *Plasmodium ovale* provenant de Guinée. *Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol.*, 25, 561-566.
- LYSENKO (A. Ja.) & BELJAEV (A. E.), 1966. — (Aires de distribution du *Plasmodium ovale* et ses caractéristiques). — *Doc. Polyc. Genève*, Mal/577.
- MACFIE (J. W. S.) & INGRAM (A.), 1917. — Observations on malaria in the Gold Coast Colony, West Africa. — *Ann. Trop. Med. Par.*, 11, 1-23.
- MACGREGOR (I. A.), WILLIAMS (K.), WALKER (G. H.) et RAHMAN (A. K.), 1966. — Cyclo-guanil pamoate in the treatment and suppression of malaria in the Gambia West Africa. *Brit. Med. J.*, 19, 695-701.
- MADECKI (O.) & KRETSCHMAR (W.), 1966. — Frequency and causes of malaria in new-born Babies in West-Africa. *Ztschr. Tropenmed. Parasit.*, 17, 195-210.
- MAGEED (A. A. A.), 1936. — A case of *Plasmodium ovale* in Egypt. *Jl. Egypt. Med. Ass.*, 19, 229-233.
- MALAMOS (B.), 1934. — Ueber eigentümliche Parasitenkapseln bei menschlicher Malaria (*Pl. vivax* und *Pl. ovale*) und Affenmalaria (*Pl. knowlesi*). *Arch. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 38, 342-349.
- MANSON-BAHR (P.) & MUGGLETON (W. J.), 1937. — *Plasmodium ovale* infection contracted in different parts of West and Central Africa. *Brit. Méd. J.*, 217-218.
- & —, 1945. — The persistence of *Plasmodium ovale*, *Brit. Méd. J.*, 369.
- MARIANI (G.) & TADDIA (L.), 1936. — Conziderazioni cliniche e morfologiche su alcuni casi di malaria osservati in Somalia. *Arch. Ital. Sc. Méd. Col. Par.*, 17, 621-627.
- MASSEGUIN (A.) & PALINACCI (A.), 1955. — Présence de *Plasmodium ovale* Stephens 1922, en Haute Volta (A.O.F.). *Bull. Soc. Path. Ex.*, 48, 170-174.

- MATEVOSIAN (Ch. M.), 1940. — (Découverte du *Plasmodium ovale* Stephens, 1922 en Arménie). — *Med. Paraz. Paraz., Bol.*, 9, 291-294.
- MEILLON (B. de) & GEAR (J.), 1940. — *Plasmodium ovale* infection acquired during a short visit to a malarious country. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 33, 597-600.
- MELVIN (D. M.), 1955. — The microscopical detection and identification of malaria parasites in preparations from clotted blood. *Am. Jl. Trop. Med. Hyg.*, 4, 712-715.
- MEUWISSEN (J. H. E. Th.), 1966. — Fluorescent antibodies in human malaria especially in *Plasmodium ovale*. *Trop. Geogr. Med.*, 18, 250-259.
- MILLER (M. J.), MARCUS (D. M.) & CAMERON (D. G.), 1965. — Latent infections with *Plasmodium ovale* malaria. *Can. Med. Ass. Jl.*, 92, 1241-1247.
- MISSIROLI (A.) & SINISCALCHI (R.), 1929. — Sulle modificazioni morfologiche e biologiche dei parassiti malarigeni nei trapianti interumani. *Riv. di Malar.*, 8, 251-259.
- MOORE (L. D.), 1945. — Incidence of malaria among troops in Liberia. *Jl. Nat. Mal. Nav. Trop.*, 60, 630-657.
- , 1945. — Incidence of malaria among troops in Liberia. *Jl. Nat. Mal. Soc.*, 4, 109-113.
- MUHLERS (P.), 1934. — Ueber *Plasmodium ovale* Stephens. *Arch. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 38, 367-374.
- MURGATROYD (F.), 1939. — A long latent infection with *Plasmodium ovale* which first became manifest following inoculation against yellow fever. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, 33, 9.
- , FINDLAY (G. M.) & MAC CALLUM (F. O.), 1939. — Long latent infection with *Plasmodium ovale* becoming manifest after yellow-fever vaccination. *Lancet*, I, 1262.
- NEMIROVSKAJA (A. J.), PAVLOVA (E. A.), STEPENKO (A. S.) et GLUSHKOVA (M. R.), 1965 — (Découverte de *Plasmodium ovale* à Moscou chez des sujets infectés en Afrique de l'Ouest). *Med. Paraz. Paraz. Bol.*, 34, 83-91.
- NIKOLAEV (B. P.), 1951. (Une quatrième espèce de parasite du paludisme humain (*Plasmodium ovale*) et sa découverte en U.R.S.S.). — *Zool. J.*, 30, 211.
- ONORI (E.), 1967. — Distribution of *Plasmodium ovale* in the Eastern, Western and Northern Regions of Uganda. *Doc. Polyc. Genève Mal.*, 617 & *Bu'l. O.M.S.*, 37, p. 665.
- PAPAFIGOU (T.), 1949. (Présentation d'un frottis d'un cas de *Plasmodium ovale*). — *Soc. Méd. Athènes*, 43-47.
- , 1947. — Deux cas d'infection à *P. ovale* Stephens en Grèce. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 40, 161-165.
- PEEL (E.) et VAN HOOF (L.), 1948. — Le paludisme à la maternité indigène de Léopoldville. *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 28, 413-420.
- PENE (P.), BAYLET (R.) & MICHEL (R.), 1967. — in « Le Paludisme ». *Méd. Af. Noire*, 14, 187.
- PEREKROPOFF (G. J.), 1926. — Zur Morphologie der Parasiten der chronischen Malaria. *Centr. Bakt. Paras. Inf.*, 108, 26-41.
- PLEHN (A.), 1924. — Die Malariabehandlung der progressive Paralyse. *Deutsch. Med. Woch.*, 50, 136-138, 1827-1828.

- , 1925. — Beobachtungen bei Paralytikermalaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.*, 29, 56-65.
- POKROVSKY (S. N.) & SPUDIS (V. K.), 1967. (Paludisme dans les RSFSR pendant la période 1962-1965). — *Med. paraz. Paraz. Bol.*, 36, 345-348.
- RAMAN (T. K.), 1940. — *Plasmodium ovale* in India. *Jl. Indian Med. Ass.*, 9, 583-585.
- REITLER (R.), 1929. — Ueber eine Varietät des Quartanparasiten. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.*, 33, 93-95.
- ROBERTS (J. I.), 1940. — A new malaria parasite of man in East Africa. *East Afr. Med. Jl.*, 17, 212-216.
- RODHAIN (J.), 1933. — Notes cliniques sur la malaria chez les Européens rentrant du Congo Belge. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 13, 421-427.
- , & DELLAERT (R.), 1955. — Contribution à l'étude de « *Plasmodium schwetzi* » E. Brumpt (2^e note). Transmission du *P. schwetzi* à l'homme. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 35, 73-76.
- ROUSSET (J.-J.) et BAUFINE-DUCROCQ (H.), 1967. — Paludisme à *Plasmodium ovale* contracté en Afrique ; deux cas observés dans la région parisienne. *G.M. de France*, 74, 4529-4532.
- SCHNEIDER (J.) in LANGUILLON (J.), MOUCHET (J.) & RIVOLA (E.), 1955. — Discussion. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 48, 823.
- SCHWETZ (J.), BAUMANN (H.), PEEL (M^{lle}) & DROESHAUT (M^{lle}), 1933. — Etude comparative de la malaria chez les pygmées et les indigènes originaires de la forêt de l'Ituri (Congo Belge). *Bull. Soc. Path. Ex.*, 26, 639-651.
- , 1938. — Sur quelques parasites rares trouvés dans le paludisme endémique des Noirs de l'Afrique Centrale (*Plasmodium ovale* et schizontes de *P. falciparum*). *Riv. di Malar.*, 17, 431-437.
- SÉNÉCAL (J.) et LARIVIÈRE (M.), 1957. — Fréquence des différentes formes de plasmodiums rencontrées chez les enfants africains à Dakar. *Bull. Méd. A.O.F.*, 2, 248-251.
- SENEVET (G.), SARROUY (C.), CHABELARD (R.) & BOULARD (C.), 1941. — A propos d'un cas de triple infection palustre chez un infantile nord-africain. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 34, 168-170.
- TERGIEV (P. G.), DUKHANINA (N. N.), ZHUKOVA (T. A.) & LYSENKO (A. Ja), 1963. (Déroulement et perspectives d'une éradication totale du paludisme en U.R.S.S.). — *Med. Paraz. Paraz. Bol.*, 32, 424-435.
- , —, —, & SARIKYAN (S. Ja), 1966. (Paludisme en U.R.S.S. en 1963-1965 et aspects des mesures prophylactiques en 1966-1970). — *Med. Paraz. Paraz. Bol.*, 35, 444-455.
- SFORZA (M.), 1948. — Segnalazione del *Plasmodium ovale* Stephens 1922 in Eritrea. Nota preventiva. *Riv. di Malar.*, 27, 261-264.
- SHIEBER (Ch.), 1939. (Présence de *Plasmodium ovale* en Palestine). — *Harefuab*, 16, 122-125.
- SHUTE (P. G.), 1943. — Successful transmission of human malaria with sporozoites which have not come into contacts with the salivary glands of the insect host. *Jl. Trop. Med. Hyg.*, 46, 57-58.
- , 1946. — The maintenance of a strain of *Plasmodium vivax* through man and mosquito over a period of 21 years. *Month. Bull. Min. Health Emerg. Pub. Health Lab. Serv.*, 5, 110-112.

- & MARYON (M. E.), 1952. — A study of human malaria oocysts as an aid to species diagnosis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 46, 275-292.
- , —, 1954. — A contribution to the problem of strains of human *Plasmodium*. *Riv. Malar.*, 33, 1-21.
- , —, 1964. — Imported malaria as a serious problem during surveillance and consolidation phase of malaria eradication campagne. *Jl. Trop. Med. Hyg.*, 67, 19-23.
- , 1965. — Some observations on malaria in children returning from holidays in the tropics. *Lancet*, 1232-1234.
- SINTON (J. A.), HUTTON (E. L.) & SHUTE (P. G.), 1939-1940. — Studies of infections with *Plasmodium ovale*.
 - I. Natural resistance to *ovale* infections.
 - II. Acquired resistance to *ovale* infections.
 - III. Resistance to the inoculation of sporozoites as compared with trophozoites.
 - IV. The efficacy and nature of the immunity acquired as a result of infections induced by sporozoite inoculations as compared with those by trophozoite injections.
 - V. The effects of multiple inoculations upon the degree and nature of the immunity developed.
- Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 32, 751-762 ; 33, 47-68, 305-318, 439-446, 585-595.
- , 1955. — Morphology of the parazited erythrocyte in infections with *Plasmodium ovale*. *Trans. Roy. Soc. Med. Hyg.*, 49, 286-287.
- SOEIRO (A.) & REBELO (A.), 1938. — Notes on the epidemiology and parasitology of malaria (according to an inquiry now proceeding in Lourenço Marques). *South African Med. Jl.*, 12, 841-847.
- SOFIEV (M.-S.), 1946. (Paludisme provoqué par l'infestation à *Plasmodium ovale*). — *Med. Paraz. Paraz. Bol.*, 15, 36-39.
- STEPHENS (J. W. W.), 1922. — A new malaria parasite of man. *Ann. Trop. Med. Par.*, 16, 383-388.
- & OWEN (D. U.), 1927. — *Plasmodium ovale*. *Ann. Trop. Med. Par.*, 21, 293-303.
- THOMSON (J. G.), 1935. — Malaria in Nyasaland. *Proc. Roy. Soc. Med.* 28, 391-403.
- TOIT (M.-L. du), 1942. — A case of *Plasmodium ovale* infection. — *South Afr. Med. Jl.*, 16, 182.
- TONKING (H. D.), 1934. — A case of *Plasmodium ovale* in an East African native. *East Afr. Med. Jl.*, 11, 166.
- TRAGER (W.) & MOST (H.), 1963. — A long delayed primary attack of *ovale* malaria. *Am. Jl. Trop. Med. Hyg.*, 12, 837-839.
- VAUCHEL (M.), 1952. — Médecine tropicale. *Coll. Méd. Chir. éd. méd.* Flammarion, Paris.
- WEBB (J.-L.) & HERVEL (J.-E.), 1940. — A new record of *Plasmodium ovale* Stephens 1922. *Parasit.*, 32, 63-66.
- WERNSDORFER (G.) & WERNSDORFER (W.), 1967. — Malaria im mittleren Nilbecken und dessen Randgebieten. *Zeitschr. Trop. Med. Paras.*, 18, 17-44.
- WEYER (F.) & BOCK (E.), 1939. — Versuche zur Uebertragung verschiedener Plasmodien-Arten auf Anophelen. *Arch. Schiffs-u. Tropenhyg.* 43, 256-266.
- WILSON (D. B.) & WILSON (M. E.), 1935. — Infections with *Plasmodium ovale* Stephens in Tanganyika territory. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 28, 469-474.

- , 1936. — Rural hyperendemic in Tanganyika territory. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 29, 583-618.
- YAO (Y. T.) & WU (C. C.), 1941. — On the peculiar morphology of the malaria parasite from a patient and the possibility of its being *Plasmodium ovale*. *Chin. Med. J.*, 60, 178-183. *Jl. Trop. Med. Hyg.*, 1942, 45, 9.
- YORKE (W.) & OWEN (D. U.), 1930. — *Plasmodium ovale*. *Ann. Trop. Med. Par.*, 24, 593-599.
- YOUNG (M. D.), EYLES (D. E.) et BURGESS (R. W.), 1948. — Studies on imported malarías. 10. An evaluation of the foreign malarías introduced into the United States by returning troops. *Jl. Nat. Mal. Soc.*, 7, 171-185.
- , & EYLES (D. E.), 1949. — Parasites resembling *Plasmodium ovale* in strains of *Plasmodium vivax*. *Jl. Nat. Mal. Soc.*, 8, 219-223.
- , & JOHNSON (T. H.), 1949. — A malaria survey of Liberia. *Jl. Nat. Mal. Soc.*, 8, 247-266.
- ZIEMANN (H.), 1915. — Ueber eigenartige Malariaparasitenformen. *Centr. Bakt. Paras. Inf.*, 76, 384-391.
- , 1938. — Zum Problem der Bildung verschiedener Rassen. Varietäten oder Spezies bei den Malariaparasiten. *Zentralbl. Bakt.*, 142, 366-373.
- ZUIDEMA (P. J.) & MEUWISSEN (J. H. E. Th.), 1966. — *Malaria ovale*; some clinical and serological observations. *Bull. Soc. Path. Ex.* 59, 668-677.
- , 1967. — *Malaria ovale*. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 111, 1745-8.
- ZULUETA (J. de), 1942. — *Plasmodium ovale* en Colombia. *Rev. Fac. Med. Bogota*, 10, 497-502, p. 487 in Boyd (1949).

**

MISE A JOUR 1968

Depuis que ce texte a été confié aux éditeurs, quelques articles intéressants ont été publiés en 1968. Il a été, notamment, fait mention de 16 cas en Zambie, Allen (1968) et Wolfe (1968) et de deux nouveaux cas chez des prisonniers de l'île Palawan qui n'ont jamais quitté les Philippines, Alves (1968). En France, Basset (1968), à Strasbourg, relate un paludisme à *P. ovale* survenu quatorze mois après un séjour au Gabon chez un sujet qui a suivi une chimioprophylaxie correcte ; trois autres cas ont été observés à Paris en provenance du Congo Brazza (Lapierre), du Gabon et de la Guinée Portugaise (Solle) (Communications personnelles).

Cette bibliographie a pu être réalisée en partie grâce à l'obligeance des auteurs, des revues et des bibliothèques françaises et étrangères. Néanmoins, certaines publications n'ont peut-être pas été répertoriées ; que les auteurs veuillent bien ne pas se formaliser de ces omissions involontaires. Leurs articles seront reçus avec gratitude.

ALLEN A. V. H. & LOWENTHAL M. N. (1968). — *Med. J. Zambia*, 2, p. 55.

ALVES W., SCHINAZI L. A. & ANICETO F. (1968). — *Plasmodium ovale* infections in the Philippines. *W.H.O./Mal./68-649* & *Bull. O.M.S.* 68, 39, n° 3, p. 494-95.

- BASSET M., KREMER M. & CALLOT J. (1968). — Réflexions sur deux cas de paludisme observés à Strasbourg. *Strasbourg Médical*, 2, p. 191-95.
- BRUCE Mac MILLAN (1968). — Further observations on *ovale* Malaria in New Guinea. *Trop. Geo. Med.*, 20, n° 4, p. 342-46.
- MEUWISSEN JHET (1968). — Antibody responses of patients with natural malaria to human and simian *Plasmodium* antigens measured by the fluorescent antibody test. *Trop. Geo. Med.*, 20, n° 2, p. 137-40.
- REY M., CAMERLYNCK P., DIOP MAR I., LAFaix Ch. & SOW A. (1968). — Le paludisme dans l'agglomération dakaroise (d'après une expérience hospitalière). *Bull. Soc. Med. Afr. Noire Langue Fr.*, 13, p. 353-65.
- VOLLER A. & BRUCE-CHWATT L. J. (1968). — Serological malaria surveys in Nigeria. *Bull. O.M.S.*, 39, p. 883-97.
- WOLFE H. L. (1968). — *Plasmodium ovale* in Zambia. *Bull. O.M.S.*, 39, p. 947-48.
-