Ecologie des Leishmanioses dans le sud de la France

14. Les leishmanioses humaines en Cévennes.

Analyse clinique et biologique des formes viscérales et muqueuses

par G. LANOTTE, J.-A. RIOUX et F. PRATLONG

(Collaboration technique : A. MARTINI-DUMAS)

Laboratoire d'Ecologie médicale et Pathologie parasitaire (P^r J.-A. Rioux),
Faculté de Médecine, F 34000 Montpellier.

RESUME. Dans le foyer cévenol de leishmaniose viscérale, les cas humains sont aussi fréquents chez l'adulte que chez l'enfant. L'étude bioclinique comparée de deux classes d'âge, comprenant l'une 17 enfants, l'autre 15 adultes, montre l'existence de différences cliniques (évolution, groupement symptomatique) et immunologiques (niveau des taux d'anticorps fluorescents). Il est par ailleurs rapporté deux déterminations strictement muqueuses (larynx et pituitaire). Une nouvelle fois, le problème est posé de l'unicité ou de la pluralité étiologique des diverses expressions cliniques, tant humaines que canines, en d'autres termes, de savoir si les divergences observées sont à mettre sur le compte de l'agent pathogène (virulence, tropisme) ou de l'hôte (réceptivité).

Ecology of leishmaniasis in the south of France. 14. Leishmaniasis of man in the Cévennes : a clinical and biological analysis of visceral and mucosal forms.

SUMMARY. In the Cévennes focus of visceral leishmaniasis, human cases are equally common in adults and children. A comparative bioclinical study was made of 32 cases of which 17 were children and 15 were adults. Diagnosis of 31 of these cases was made by the demonstration of parasites and one by serological methods. There was a bimodal distribution of ages among the cases (0-8 and 17-76 years). Studies were made in each of these groups of the onset of illness, clinical signs and the level and time of evolution of antibodies demonstrable by the IFAT. Statistical comparisons made with nonparametric tests showed that :

- 1) The onset of illness was later in adults (a mean of 4 months) than in children (a mean of 1 month).
- 2) The three main signs (splenomegaly, fever and cutaneous pallor) were predominantly in children (65 %) rather than in adults (13 %).

Accepté le 26 juin 1980.

3) *The level of antibodies was significantly lower in children ($59\% \leq 1/160$), whereas the high levels ($1/1280$ and $1/20480$) were seen most often in adults (58%).*

A l'heure où une nouvelle approche, faisant appel à des techniques biochimiques, va permettre une analyse approfondie des taxons du genre *Leishmania*, il nous a paru important de faire le point des diverses expressions cliniques observées en Cévennes. Le présent article est essentiellement consacré aux formes viscérales humaines, vues sous l'angle bioclinique, comme nous l'avons fait précédemment (G. Lanotte et coll., 1979) pour la leishmaniose canine. A propos de 32 cas, colligés au cours de la dernière décennie, nous tenterons de dégager les critères cliniques et biologiques permettant d'individualiser les formes de l'enfant et de l'adulte. Un chapitre annexe sera consacré à l'analyse de deux cas de leishmaniose des muqueuses, détermination considérée par certains auteurs (R. Kirk, 1944 ; J. Ranque et coll., 1962 ; H. Hoogstraal et coll., 1969 ; R.-E. Abdalla et coll., 1975 ; J.-P. Derrien et coll., 1979) comme appartenant au même « complexe pathogène ».

I. Formes viscérales

En France, et vraisemblablement dans d'autres pays du pourtour méditerranéen, la leishmaniose viscérale atteint l'adulte dans des proportions non négligeables (J. Ranque et coll., 1977). Ainsi, dans le foyer cévenol, la répartition par classe d'âge fait apparaître deux groupes relativement distincts et par conséquent susceptibles d'être comparés, tant aux plans cliniques que biologiques.

Matériel et méthodes

Les 32 cas analysés dans le présent travail comprennent 17 enfants et 15 adultes (Tableau I). Le diagnostic a été porté dans 31 cas sur la mise en évidence du parasite dans la moelle osseuse ; dans un cas, seuls les signes immunologiques associés aux signes cliniques, ont emporté la conviction. Les deux groupes de sujets ont été constitués au vu de l'histogramme des fréquences, par classe d'âge de 10 ans. La distribution bimodale obtenue a permis de situer un premier mode entre 0 et 10 ans, un deuxième entre 30 et 40 ans (fig. 1). Pour chacun de ces groupes ont été étudiés : la durée de la phase prodromique, les signes cliniques et biologiques, le taux d'anticorps fluorescents et l'évolution sous traitement stibié. Les comparaisons statistiques (fréquences et moyennes) ont été effectuées à l'aide de tests non paramétriques, c'est-à-dire n'impliquant pas de contraintes quant à la taille des échantillons (1). Pour un certain nombre de données biologiques (nombre de leucocytes, taux de granulocytes, taux de gammaglobulines) dont les valeurs normales sont différentes chez l'enfant et chez l'adulte, les comparaisons ont été faites après changement de variable dans l'un des groupes.

(1) Ont été utilisés : le test des probabilités exactes de Fisher (comparaison de deux fréquences), le test U de Mann-Whitney (comparaison de deux distributions) et le test de corrélation de rang de Spearman (liaison entre deux variables) (cf. S. Siegel, 1956).

Tableau I. La leishmaniose viscérale humaine en Cévennes. Cas observés de 1970 à 1980.

Enfants

Année	Nom	Age	Sexe	Départ. d'origine	Diagnostic		Evolution des AIF sous traitement						
					Paras.	Taux AIF	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	6 mois	7 mois
1970	P... Jérôme	2 ans	♂	Ardèche	+	1/80	1/80	1/40	*	*	*	*	*
1972	E... Eugénie	1 an	♀	Hérault	+	1/80	*	1/80	*	1/20	*	*	*
1974	A... Philippe	2 ans	♂	Ardèche	+	1/320	*	*	1/80	*	*	*	*
	K... Aziza	2 ans	♀	Gard	0	1/80	*	1/160	*	1/80	*	*	*
1975	C... Stéphan	1 an	♂	Hérault	+	1/160	1/80	*	1/40	*	*	*	*
	C... Laurent	1 an	♂	Gard	+	1/320	1/320	1/160	1/80	*	*	*	*
	T... Laurence	1 an	♀	Gard	+	1/160	*	1/40	*	*	*	*	*
1977	B... Laurent	3 ans	♂	Hérault	+	1/160	*	1/80	*	*	*	*	*
	L... Paloma	7 mois	♀	Gard	+	1/80	1/80	*	1/20	*	*	*	*
	P... David	1 an	♂	Hérault	+	1/320	*	*	*	*	*	*	*
	R... Cyril	1 an	♂	Hérault	+	1/160	*	*	*	1/40	*	*	*
	R... Sandrine	4 ans	♀	Gard	+	1/2560	*	*	*	*	*	*	*
1978	M... Patricia	3 ans	♀	Hérault	+	1/1280	*	1/640	*	1/640	*	*	1/160
	L... Christelle	1 an	♀	Hérault	+	1/80	1/80	1/80	*	1/40	*	*	*
1979	M... Céline	1 an	♀	Ardèche	+	1/80	*	1/40	0	*	*	*	*
	L... Neil	1 an	♂	Gard	+	*	1/160	1/80	*	*	*	*	*
1980	F... Eva	1 an	♀	Hérault	+	1/80	1/40	*	*	*	*	*	*
	F... Christel	7 ans	♀	Gard	+	1/1280	1/1280	*	*	*	*	*	*

Adultes

Année	Nom	Age	Sexe	Départ. d'origine	Diagnostic		Evolution des AIF sous traitement						
					Paras.	Taux AIF	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	6 mois	7 mois
1973	M... Louis	76 ans	♂	Hérault	+	1/2560	1/1280	*	*	*	*	*	*
	R... Roland	38 ans	♂	Gard	+	1/2560	1/320	1/320	1/320	*	*	*	*
1975	B... Denis	34 ans	♂	Gard	+	1/640	*	1/320	*	*	*	*	*
	C... J-Claude	32 ans	♂	Aveyron	+	1/320	*	1/80	*	*	*	*	*
	G... Henri	22 ans	♂	Gard	+	1/320	1/320	1/160	*	1/40	*	*	*
	M... Michel	30 ans	♂	Gard	+	1/20480	1/5120	*	*	*	*	*	*
1977	B... Janick	17 ans	♂	Hérault	+	1/160	1/160	1/80	*	*	*	1/80	*
	B... Raymond	52 ans	♂	Gard	+	1/20480	1/2560	*	*	*	1/1280	1/640	*
	P... Josiane	20 ans	♀	Gard	+	*	*	1/80	*	*	*	*	*
	V... Jacques	42 ans	♂	Ardèche	+	1/2560	1/1280	1/160	*	*	*	*	1/80
	V... Raymond	48 ans	♂	Hérault	+	1/160	*	1/160	1/160	*	*	1/80	*
1978	M... André	44 ans	♂	Gard	+	1/2560	1/1280	1/2560	1/640	*	*	*	*
	V... Louis	62 ans	♂	Gard	+	1/1280	1/640	1/640	*	1/320	*	1/320	1/320
	V... M.-Andrée	66 ans	♀	Ardèche	+	1/320	1/160	1/320	*	*	1/80	*	*
1979	T... Françoise	38 ans	♀	Hérault	+	1/1280	*	*	*	*	*	*	*

Fig. 1. — La leishmaniose viscérale humaine en Cévennes. Histogramme des fréquences par tranches d'âge de 10 ans. Noter l'aspect bimodal de la distribution. Les deux modes sont nettement décalés et d'amplitude différente. En haut et à droite : détail de la tranche d'âge de 0 à 10 ans. Seize cas sur dix-sept intéressent l'enfant au-dessous de cinq ans.

Résultats

En première analyse, les divers critères étudiés peuvent être regroupés selon leur valeur probatoire, en deux catégories : différentiels et non différentiels.

La catégorie des *critères non différentiels* inclut l'ensemble des constantes biologiques (*Tableau II*) ainsi que les types évolutifs sous thérapeutique (2).

(2) Ainsi, sous traitement stibié, on note la même vitesse de régression des symptômes (disparition de la fièvre en deux à six jours, normalisation du volume du foie et de la rate dès la fin de la deuxième cure) et des taux d'anticorps (abaissement significatif en 95 jours). Pour chaque groupe et pour chaque individu, dans la mesure où le nombre de prélèvements est suffisant, on peut construire une courbe théorique de chute des anticorps fluorescents. En première approximation, les valeurs observées peuvent s'ajuster à une courbe exponentielle de la forme $y = y_0 \cdot e^{-at}$ où y_0 représente le taux avant traitement, y le taux observé et t le temps écoulé depuis la mesure de y_0 . Aucune différence n'est notée entre le groupe « enfant » et le groupe « adulte » (*fig. 2*).

Tableau II. La leishmaniose viscérale humaine en Cévennes. Valeurs moyennes des constantes séro-hématologiques chez l'enfant et l'adulte.

	Enfants			Adultes		Différence inter-groupe après correction ⁽²⁾
	N° sujets	Moyenne ($\bar{m}_E$) et écart-type ((σ_E))	Moyenne après correction ($\bar{m}_E^{(1)}$)	N° sujets	Moyenne ($\bar{m}_A$) et écart-type ((σ_A))	
N° d'hématies ($1 \times 10^9/\mu l$)	17	$3,2 \pm 0,7$	—	14	$3,5 \pm 0,6$	NS
N° leucocytes ($1 \times 10^3/\mu l$)	17	$4,7 \pm 2,6$	$2,8^{(a)}$	14	$2,5 \pm 1,3$	NS
N° thrombocytes ($1 \times 10^3/\mu l$)	14	93 ± 52	—	13	92 ± 57	NS
Granulocytes (%)	15	28 ± 12	$56^{(b)}$	13	44 ± 19	NS
Gammaglobulines (%)	10	23 ± 6	$38^{(c)}$	13	41 ± 12	NS
Taux d'anticorps	17	$231^{(3)}$	—	14	$1218^{(3)}$	sig. 1%

(1) $\bar{m}_E'$ est calculée en corrigeant $\bar{m}_E$ à l'aide du rapport : $R = \frac{\text{constante de l'enfant normal}}{\text{constante de l'adulte normal}}$;

(a) : $\bar{m}_E' = \bar{m}_E \times R$, avec $R = 0,6$; (b) : $\bar{m}_E' = \bar{m}_E/R$ avec $R = 0,5$; (c) $\bar{m}_E' = \bar{m}_E/R$ avec $R = 0,6$.

(2) NS : non significatif au risque de 5 %.

(3) Inverse du titre géométrique moyen (GRMT).

Dans la catégorie des *critères différentiels* se placent les signes cliniques et immunologiques. Au plan clinique, la période d'invasion apparaît nettement plus longue chez l'adulte (quatre mois en moyenne) que chez l'enfant (un mois en moyenne). Par ailleurs, les signes d'appel varient selon la classe d'âge (*Tableau III*). Ainsi, chez l'enfant, la triade pathognomonique (splénomégalie - fièvre irrégulière - pâleur cutanée) prime dans 65 % des cas (11/17). Chez l'adulte par contre, elle est rarement présente (13 % des cas : 2/15 - différence significative à 4 %), remplacée dans 60 % des cas (9/15) par l'association : splénomégalie - hépatomégalie - amaigrissement majeur. Au plan immunologique, la différence essentielle réside dans le niveau des taux d'anticorps fluorescents. Les « taux limites » (1/80 et 1/160) s'observent essentiellement chez l'enfant (59 % : 10/17), les taux élevés (1/1 280 et 1/20 480) sont surtout relevés chez l'adulte (58 % : 8/14). Il en résulte un GRMT nettement plus élevé dans le second groupe (1 218) que dans le premier (231) (*Tableau II*). En fait, comme le montre l'étude des corrélations, le taux d'anticorps semble lié à la fois à l'âge et à la durée d'évolution de la maladie (3).

(3) Liaison avec l'âge : positive chez l'enfant ($r_s = 0,737$ pour $N = 17$), négative chez l'adulte ($r_s = 0,268$ pour $N = 14$), au risque de 0,05. Liaison avec la durée d'évolution : positive dans les groupes enfants ($r_s = 0,737$ pour $N = 17$), adulte ($r_s = 0,769$ pour $N = 14$), r_s étant le coefficient de Spearman et N le nombre de couples.

Tableau III. *La leishmaniose viscérale humaine en Cévennes. Fréquence des signes cliniques observés chez l'enfant et chez l'adulte.*

Signes cliniques		Enfants (N°)	Adultes (N°)	Différence inter-groupe et degré de signification ⁽¹⁾
Signes majeurs	• Splénomégalie	16	14	NS
	• Pâleur cutanée	14	9	NS
	• Fièvre irrégulière	13	5	sig. 2%
Signes d'accompagnement	• Hépatomégalie	9	13	sig. 5%
	• Polyadénopathie	9	9	NS
	• Hémorragies	2	6	NS
	• Oedèmes	3	0	NS
	• Ictère	0	1	NS
	• Amaigrissement	6	10	NS
	• Asthénie	11	12	NS
Total des observations		17	15	

(1) NS : non significatif (risque supérieur à 5 %).

Fig. 2. Courbes théoriques de régression des anticorps fluorescents sous traitement stibié. Les taux observés, tant chez l'enfant que chez l'adulte, peuvent s'ajuster à une courbe exponentielle de la forme $y = y_0 \cdot e^{-at}$. La courbe établie sur l'ensemble des valeurs montre que la baisse significative des taux ($y_0/4$) est obtenue après 3 mois environ (95 jours).

En définitive, au plan symptomatique, la leishmaniose viscérale est d'autant plus diversifiée que l'on avance en âge. De même, son évolution est plus chronique, chronicité qui semble favoriser la production d'anticorps.

II. Formes muqueuses

Dans les foyers méditerranéens, la leishmaniose muqueuse est signalée en Italie (F. La Cava, 1913 ; G. Lissia, 1950 ; M. d'Anna et coll., 1964). Elle est retrouvée en Algérie (A. Michel, 1954) et au Maroc (M. Meyruey et coll., 1974). En France, le premier cas est décrit par J. Ranque et coll. (1962). Dans le foyer cévenol, la maladie demeure cependant inconnue jusqu'en 1974. Depuis cette date, deux cas de l'adulte ont été observés et, chez l'un d'eux, le parasite a pu être isolé (J.-A. Rioux et coll., 1980). L'histoire de ces deux cas est brièvement résumée :

Première observation : M. L... Paul, âgé de 71 ans vivant à Alès, consulte le 21-08-74 pour une sensation d'obstruction nasale droite (D^r J. Goubert). On découvre sur le tiers antérieur de la cloison une tuméfaction ($\varnothing$ 5 mm) de couleur rosée, ulcérée et saigneuse. Les examens complémentaires montrent une légère anémie ($GR = 3,9 \times 10^6/\mu l$) ainsi qu'une discrète augmentation de la vitesse de sédimentation (23/41). Un traitement par Elarzone[®] et Auréomycine[®] est instauré. Le 6-12-74 la lésion a augmenté de volume ($\varnothing$ 1 cm). L'examen biopsique montre, à la coupe, de très nombreuses leishmanies (D^r J. Roustan). Un prélèvement local permet d'isoler le parasite. En revanche, la médulloculture demeure négative. Les anticorps fluorescents sont au 1/160. Un traitement par Glucantime[®] (12 injections à raison de 75 mg/kg/j), institué le même jour, amène l'effacement complet de la lésion dans un délai de deux semaines. Par la suite, le malade ne présente plus aucun trouble local ou général.

Deuxième observation : M. P... Paul, âgé de 56 ans, vit dans la banlieue de Montpellier, mais se déplace fréquemment en Cévennes. Depuis décembre 1975, il accuse un enrouement progressif. Le 12-05-1976, l'examen oto-rhino-laryngologique (D^r J. Igounet) montre la présence d'un polype sessile siégeant au tiers moyen de la corde vocale droite, sans atteinte lésionnelle du larynx. Le 7-07-1976, la lésion, muriforme, a pris un aspect angiomateux. Elle intéresse à présent l'ensemble de la corde vocale. L'hémogramme est normal, l'état général reste excellent. Le 18-08-1976, un pelage de la corde vocale est effectué. L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire (D^r M. Marty et J.-Y. Monthieu) montre la présence de leishmanies intra-histiocytaires. Le 20-08-1976, une ponction médullaire pratiquée s'avère négative (examen direct et mise en culture). La réaction d'immunofluorescence indirecte montre la présence d'anticorps (1/80). Malgré l'absence de thérapeutique stibiée, aucune récurrence locale ni générale n'est observée.

Conclusion

Dans le foyer leishmanien des Cévennes méridionales, les formes viscérales humaines sont aussi fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant. Au surplus, deux groupes d'âges (modes 0-10 ans et 30-40 ans) peuvent être distingués sur la base des critères cliniques et immunologiques. Quant à la détermination muqueuse, elle se singularise

à la fois par sa localisation, l'absence de viscéralisation et la relative bénignité de son évolution.

Sans remettre en cause la réalité du cycle « Chien - *Phlebotomus ariasi* - Homme », il importe à présent de savoir si les différences biocliniques et évolutives enregistrées tiennent, comme on pourrait s'y attendre, aux réactions spécifiques des divers hôtes ou relèvent de causes strictement parasitaires telles que virulence ou histotropisme. L'analyse chimiotaxonomique devrait apporter une première réponse à cette importante question.

REMERCIEMENTS : Nous remercions vivement MM. les P^{rs} A. Bertrand, D. Brunel, A.-J. Ciurana, J. Dauverchain, J.-M. Emberger, P. Izarn, F. Janbon, R. Jean, M. Michel, J. Othoniel et H. Serre ainsi que MM. les D^{rs} P. Axelrud, P. Bonnet, J.-R. Goubert, J. Igounet, R. Killick-Kendrick, R. Lloret, A. Mailhe, M. Marty, J.-Y. Monthieu et J. Ribeyre qui nous ont apporté leur concours et nous ont prodigué leurs remarques et leurs conseils.

Bibliographie

- Abdalla R.E., El Hadi A., Ahmed M.A., El Hassan A.M. : Sudan mucosal leishmaniasis. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1975, 69, 443-449.
- Anna M. (d'), Jemma S. : Sulla leishmaniosi laringea clinicamente primitiva. *Arch. Ital. Laryng.*, 1964, 72, 385-394.
- Cartwright G.E., Chung H.L., Chang A. : Studies on the pancytopenia of Kala-azar. *Blood*, 1948, 3, 249-275.
- Derrien J.P., Dedet J.P., Vedy J., Delpy P., Sirol J. : Généralisation et cancérisation sous corticothérapie d'une leishmaniose cutanéomuqueuse (à propos d'un cas observé au Tchad). *Méd. Trop.*, 1978, 38, 447-451.
- Galliard H. : Unicité ou pluralité des leishmanioses. *Afr. Méd.*, 1969, 69, 305-312.
- Giraud P., Bernard R., Orsini A. : Leishmaniose viscérale infantile méditerranéenne. Kala-azar infantile. *Rev. Méd.*, 1970, 18, 1055-1064.
- Giraud G., Bert J.M., Serre H., Harant H., Loucas S. : Un cas de Kala-azar de l'adulte en Lozère cévenole. *Montpellier Méd.*, 1937, 11, 145-153.
- Giraud P., Poinso R. : Les signes vasculo-sanguins dans le Kala-azar infantile. *Presse Méd.*, 1933, 4, 72-74.
- Hoogstraal H., Heyneman D. : Leishmaniasis in the Sudan Republic 30. Final Epidemiologic Report. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1969, 18, 1091-1210.
- Kirk R. : Studies in leishmaniasis in the Anglo-Egyptian Sudan. VI. The evolution of leishmania infections in man. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1944, 38, 61-70.
- La Cava F. : Sulla leishmaniosi delle mucose e del primo reperto di leishmania tropica flagellata nel corpo umano. *Bull. Inst. Pasteur*, 1913, 11, 401.
- Lanotte G., Rioux J.-A., Périères J., Vollhardt Y. : Ecologie des leishmanioses dans le sud de la France. 10. Les formes évolutives de la leishmaniose viscérale canine. Elaboration d'une typologie bio-clinique à la finalité épidémiologique. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1979, 3, 277-295.
- Laveran A. : Leishmanioses. Kala-azar. Boutons d'Orient. Leishmaniose américaine. *Masson* édit., Paris, 1917, 519 p.
- Lissia G. : Considerazioni su alcuni casi atipici di leishmaniasi cutanea con particolare riferimento alle forme ulcerose e cutaneo-mucose. *Studi sassar*, 1950, 3-15.
- Meyruey M., Ben Kiran D., Landon A. : Leishmaniose stomato-pharyngo-laryngée observée au Maroc. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1974, 67, 625-632.

- Michel A. : Un cas de leishmaniose buccale. *Cah. Odonto-stomat.*, 1954, 5, 46-48.
- Nicolle C. : Sur trois cas d'infection splénique infantile à corps de Leishman observés en Tunisie. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1908, 3-26.
- Elsnitz M. d' : Ce que les praticiens doivent actuellement connaître du Kala-azar autochtone de l'enfant et de l'adulte. *Paris Méd.*, 1935, 95, 519-525.
- Elsnitz M. d' : Le Kala-azar de l'enfant et de l'adulte. Acquisitions récentes du diagnostic clinique. *Presse Méd.*, 1936, 2, 28-30.
- Olmer J. : Kala-azar de l'adulte. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, 1306-1310.
- Ranque J. : Kala-azar. *Encycl. Médico-Chirurg. maladies infectieuses*, 5, 8093 A¹⁰, 1974, 51-60.
- Ranque J., Picard D., Depieds R., Roche R., Ranque M. : Leishmaniose laryngée autochtone à forme pseudo-tumorale. Note parasitologique et épidémiologique. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1962, 146, 82-86.
- Ranque J., Quilici M., Dunan S. : Les leishmanioses de la région provençale. Considérations épidémiologiques et écologiques. *Colloques internationaux du C.N.R.S. n° 239*, Ecologie des Leishmanioses, 1977, pp. 285-293.
- Rioux J.A., Goubert J.R., Lanotte G., Roustan J., Marco A. : Un cas de leishmaniose autochtone de la muqueuse nasale. *Cah. O.R.L.*, 1980, 15, 423-425.
- Siegel S. : Nonparametric statistics for the behavioral sciences. *Intern. Student Edition*, 1956, 312 p.
- Sirol J., Vedy P., Delpy P. : La leishmaniose cutanéomuqueuse au Tchad. A propos des six premières observations. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1971, 64, 856-864.
-