L'infection à plasmodium malariae du chimpanzé chez l'homme. Étude d'une première souche isolée de l'anthropoïde Pan satyrus verus

PAR

J. RODHAIN et R. DELLAERT.

L'un de nous, J. Rodhain (1) a montré que le plasmodium du chimpanzé dont la morphologie correspond à celle du *Plasmodium malariae* humain peut infecter l'homme et déterminer chez lui une fièvre intermittente du type quarte.

Il a pu suivre dans ses grandes lignes, l'évolution clinique de l'infection chez 4 malades impaludés dans un but thérapeutique. Ses observations furent interrompues par les tragiques événements du 10 mai 1940. Reprises en octobre de cette même année, elles ont été étendues à un plus grand nombre de patients avec la collaboration de R. Dellaert qui dirige le service de psychiâtrie de l'hôpital Stuyvenberg.

La présente étude expose les données recueillies au cours de ces observations qui ont porté sur 23 malades impaludés, la souche de plasmodium ayant subi du 16-IX-40 au 20-I-42 quinze passages successifs.

*
* *

Dans une première partie nous étudierons les particularités cliniques et hématologiques des impaludations provoquées, dans une deuxième nous comparerons les données obtenues à celles connues pour d'autres souches de *Plasmodium malariae* employées dans un but thérapeutique en Hollande et en Roumanie.

Comme introduction, nous croyons utile de préciser l'origine de la souche du *Plasmodium malariae* employée et de résumer brièvement les faits acquis par les toutes premières inoculations à l'homme.

*
* *

Introduction. Origine de la souche et premiers essais.

Origine de la souche. — Parmi 10 chimpanzés originaires du Congo belge examinés de septembre 1937 à août 1939, seul le dernier reçu, Thomas, un jeune mâle âgé d'environ 1 1/2 ans, montra une infection discrète du plasmodium du type malariae que E. Brumpt avait appelé *Pl. rodhaini* (2). L'infection de ce singe s'était révélée à Anvers, 61 jours après son arrivée et n'avait pas été constatée en Afrique. C'est au moyen de cette souche « Thomas » qu'ont été réalisées les infections étudiées ici.

Une seule inoculation fut pratiquée chez l'homme avec le sang du singe Thomas lui-même. Le malade D. B. reçut le 26-X-39 dans la veine 9 cc. de sang de l'anthropoïde, sang qui montrait de rares trophozoïtes en frottis. La durée de l'incubation parasitaire ne put être précisée avec exactitude. Les premiers accès fébriles débutèrent au 42e jour après l'inoculation; l'examen du sang était alors positif. L'infection fut interrompue après deux accès par l'administration de quinine.

Sur le malade D. B. fut inoculé un P. G. déjà antérieurement impaludé par la tierce bénigne. Il reçut 10 cc. de sang dans la veine. Le premier accès fébrile survint après 15 jours, le sang étant positif le 16e jour après l'inoculation. Ce patient fit 4 accès et se débarrassa spontanément de sa fièvre et de ses parasites. Son sang prélevé après la disparition des accès, inoculé à un 3e patient D. W. n'infecta point celui-ci.

Le singe Thomas étant mort de verminose, la souche aurait été perdue si le lendemain du jour où nous inoculâmes le premier malade D. B., nous n'avions injecté 9 cc. de sang de Thomas à un autre chimpanzé : « Suzanne ». Ce dernier montra

pour la première fois des parasites du *Plasmodium malariae* 40 jours après la date d'inoculation. Il conserva son infection pendant le longs mois sans manifestations cliniques apparentes.

Trois malades furent infectés à partir du sang de Suzanne. Le premier D. W. qui n'avait pas réagi à l'inoculation du sang du malade B. reçut le 7 février 1939, 9 cc. de sang de Suzanne dans la veine. Il était parasité 8 jours après et présentait un premier accès fébrile le 19-II, soit au 12e jour suivant l'injection. Il fit dans la suite un paludisme larvé et restait porteur de parasites lorsque après 41 jours, l'observation fut interrompue par l'absorption de quinine.

Le deuxième patient L. reçut le 22-II-40, 8 cc. de sang de Suzanne dans la veine. Son sang était parasité le 11-III. Ce paralytique général fit une infection quarte type qui fut coupée par la quinine après 6 accès, l'état général étant déficient dès avant l'institution de la malariathérapie.

Sur les malades D. W. et L. furent inoculés 2 autres paralytiques généraux qui tous les deux avaient subi une impaludation antérieure par le *Plasmodium vivax*. Tous les deux s'infectèrent.

L'un, W., inoculé le 14-III-40 sur L. montra les premiers parasites dans son sang le 22-III, soit après 37 jours, sans avoir présenté la moindre ascension fébrile. Suivi jusqu'au 5-V-40, les divers examens de sang faits en goutte épaisse restèrent négatifs et le patient semblait bien débarrassé de ses parasites.

Le deuxième, Cl., inoculé le 22-III avec du sang de D. W., s'infecta après 14 jours. Son paludisme suivait un décours larvé au moment où les événements du 10 mai vinrent brutalement interrompre son observation.

Dans le graphique I sont groupés ces premiers essais qui portent sur 3 séries de deux malades chacune. Il en ressort que les inoculations réalisées à partir du sang des 2 chimpanzés avaient régulièrement infecté l'homme. Sur les 3 infectés l'un avait fait un paludisme larvé : D. W. Les premiers passages d'homme à homme ayant aussi porté sur 3 patients, avaient donné 3 infections avortées.

Ces essais laissaient l'impression que la souche du *Plasmo-*

dium malariae trouvée chez le chimpanzé Thomas était relativement peu pathogène pour l'homme.

Cependant le fait qu'il n'avait pas été possible de laisser évoluer normalement le paludisme de première inoculation chez les deux malades D. B. et L. rendait les essais incomplets et non concluants. Il était donc désirable de les reprendre afin de mieux pouvoir étudier le comportement chez l'homme de cette première souche de plasmodium isolée du chimpanzé *Pan satyrus verus*.

Suzanne qui le 10 mai 1940 avait été confiée au Jardin Zoologique d'Anvers, y fut retrouvée parasitée fin juillet, au retour de l'un de nous de la mission dont il avait été chargé lors des événements de guerre. Les essais interrompus furent repris à partir du 16 septembre. Ils débutèrent dans le service de notre collègue L. van Bogaert et furent continués ainsi que nous l'avons dit plus haut avec la collaboration de R. Dellaert dans le service de psychiâtrie de l'hôpital Stuyvenberg.

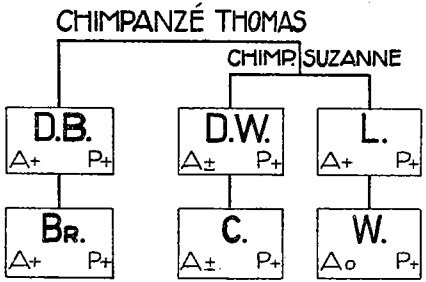
Evolution clinique des infections de passage d'homme à homme.

En tout, 24 malades susceptibles de bénéficier de la malariathérapie furent inoculés au cours de 14 passages directs d'homme à homme s'échelonnant du 16-IX-40 au 20-I-42. Deux des patients échappèrent à notre observation immédiate. Nous avons groupé dans le graphique II ces divers malades.

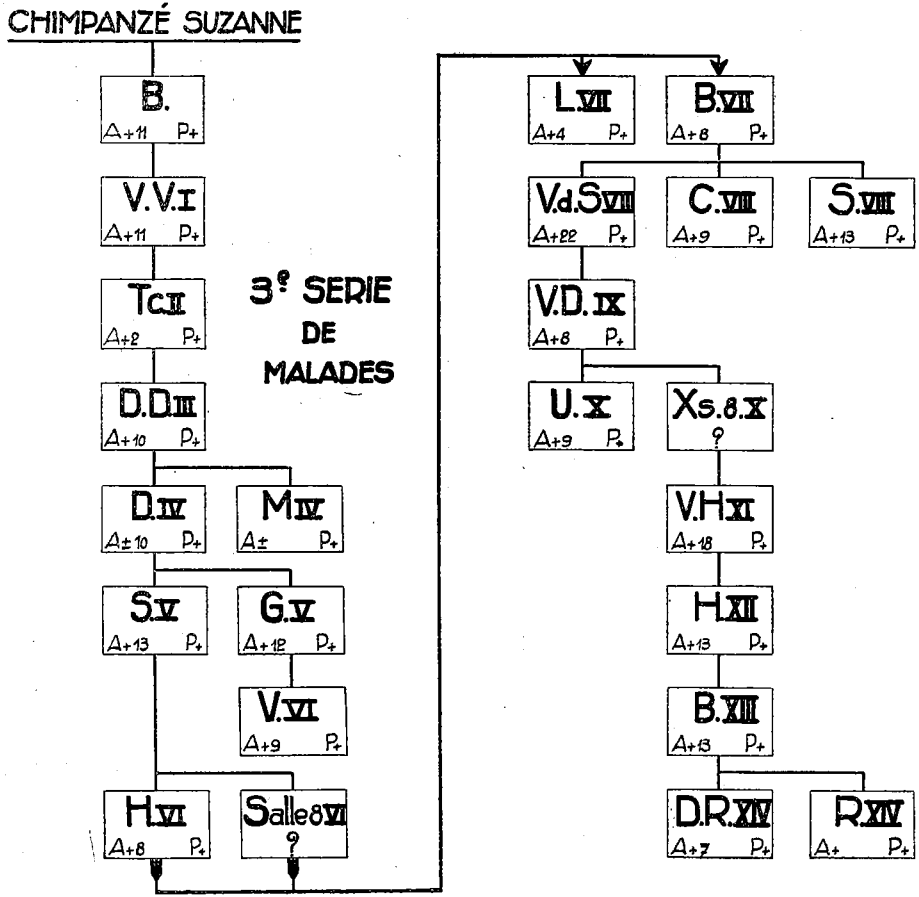
Toutes les inoculations ont été faites par voie endoveineuse la quantité de sang injecté a varié de 5 à 9 cc. Le nombre exact de parasites ainsi introduits dans la circulation n'a pas été déterminé; il a forcément varié car les malades ayant fourni les plasmodiums étaient eux-mêmes porteurs d'un nombre très inégal d'hématozoaires et le sang a été prélevé à des périodes différentes de l'infection. Chez un certain nombre de patients des examens de sang comportant le dénombrement des leucocytes et des globules rouges, ainsi que l'évaluation du taux d'hémoglomine ont été pratiqués deux fois par semaine. Chez ces patients le nombre de parasites par mm.c. a pu être déterminé exactement en comparaison du chiffres des globules blancs.

GRAPHIQUE I

1e & 2e SERIES DE MALADES



GRAPHIQUE II



Le tableau I résume les résultats généraux des inoculations.

TABLEAU I.

Nombre de patients inoculés	Voie et quantité de sang injecté	Infections parasitaires obtenues	Durée d'incubation accès	Résultats cliniques généraux	
				Nombre de patients avec accès types A +	Nombre de patients avec accès avortés ±
22	5 à 9 cc. dans la veine	22	9 jours	17	5

L'examen de ce tableau montre que tous les sujets inoculés se sont infectés de parasites. Chez 17 cette infection a été suivie d'accès fébriles francs, la température atteignant un minimum de 39°5 ; chez 5 autres le paludisme a évolué avec une courbe fébrile irrégulière, les ascensions thermiques ne dépassant pas 39°.

L'intermittence des accès est survenue régulièrement d'après le type quarte simple chez 16 patients. La durée de la fièvre était courte ainsi qu'il est connu pour le *Plasmodium malariae*. Chez 6 impaludés s'est montré une tendance nette à la production d'accès deux jours suivants correspondant à la formation de deux générations parasitaires terminant leur schizogonie à des jours différants : quartana duplicata.

Durée de l'incubation. — Lors des premières inoculations dans la série 1 et 2, la durée moyenne de l'incubation parasitaire avait été pour 2 infectés de 19 jours.

Pour 21 patients de la présente étude, l'apparition du premier accès fébrile se fit après une moyenne de 9 jours suivant l'incubation. L'incubation clinique la plus courte fut de 4 jours (V. d. S. VIII) et la plus longue de 20 jours (B). Comme nous le dirons plus loin, l'apparition des premiers parasites dans le sang ne put être notée que chez un petit nombre des impaludés.

Les deux jours d'apyrexie qui séparent les ascensions fébriles de la quarte permettent aux malades la plus part déjà âgés, de supporter un nombre d'accès fébriles plus considérable que

lorsqu'il s'agit de *Plasmodium falciparum*. Chez 12 de nos patients le paludisme a pu suivre son décours naturel sans qu'il ait fallu interrompre les accès par une intervention thérapeutique. Chez les autres pour des raisons diverses il a fallut arrêter l'infection.

Le tableau suivant groupe les malades chez lesquels les accès fébriles se sont éteints spontanément.

TABLEAU II.

Nombre total d'impaludés	Nombre de guérisons cliniques spontanées	Accès survenus		Nombre de de patients spontanément déparasités	Nombre de patients restant parasités après la disparition des accès fébriles
		Nombre	Patients		
—	—	7	2	—	—
—	—	8	2	—	—
—	—	9	2	—	—
22	12	10	1	6	6
—	—	11	1	—	—
—	—	13	3	—	—
—	—	18	1	—	—

L'examen de ce tableau montre que chez plus de la moitié des patients inoculés, la disparition des accès fébriles s'est produite spontanément, la primo infection étant au point de vue clinique du moins ainsi éteinte. Ainsi chez 50 % de ces impaludés l'arrêt spontané des accès s'accompagna de la disparition des parasites. Il est probable que celle-ci serait restée définitive quoiqu'une plus longue observation que celle qui nous fut possible, eût été nécessaire pour affirmer la guérison durable.

Quant à l'autre moitié de ces patients, qui restaient porteurs de plasmodium alors qu'ils paraissaient cliniquement guéris, il est bien probable que des rechutes se seraient produites si on avait pu les suivre ultérieurement. Mais leur transfert dans d'autres asiles nécessitait un traitement de sécurité à la quinine, qui

fut appliqué d'ailleurs à tous les malades de ce groupe. Le nombre total d'accès présentés par ces 12 impaludés étant de 136, l'on voit que la disparition des fièvres s'est produite après une moyenne de 11 accès fébriles. Parmi les 10 autres malades dont l'infection dut être interrompue, celui qui subit le maximum d'accès fut V. d. S. VIII qui supporta 22 ascensions thermiques dont 11 dépassèrent 40° et un seul atteignit 41°. L'état général de cet homme était d'ailleurs encore très satisfaisant au moment où par l'administration de la quinine l'infection qui paraissait à son déclin fut interrompue.

Dans l'ensemble, l'impression qu'avaient laissé les premiers essais que la souche de *Plasmodium malariae* (Thomas) était relativement peu pathogène pour l'homme se trouvait ainsi confirmée.

Parasitisme du sang au cours de l'infection.

Notre attention fut naturellement attirée sur le nombre de parasites présents dans le sang au cours de l'infection. Ce nombre fut déterminé avec précision en comptant celui des leucocytes et en dénombrant lors de la même prise de sang les parasites rencontrés dans les frottis étalés pour 200 leucocytes.

Ces frottis nous servaient en même temps pour établir la formule leucocytaire sur laquelle nous reviendrons plus loin.

Le tableau III réunit quelques résultats du dénombrement des parasites faits chez 16 malades.

Un fait qui frappe d'emblée à l'examen de ce tableau c'est le nombre peu élevé de parasites, le maximum variant chez les divers malades. Cette dernière observation est d'ailleurs également courante pour les infections relevant de la tierce bénigne qui d'une façon générale fournit un parasitisme beaucoup plus intense que la quarte. Une autre constatation à relever est que le chiffre maximum de plasmodium se produit chez les divers malades à des périodes différentes de l'infection.

Chez V. d. S. VIII le nombre le plus élevé de parasites est trouvé au 22e accès fébrile lorsque l'infection est manifestement à son déclin, alors que chez V. D. IX le maximum est atteint dès le 3e accès et chez V. VI dès la première ascension fébrile

TABLEAU III.

Désignation des malades	Maximum de parasites par mm. c. et accès correspondant	Nombre de parasites par mm. c. au moment ou après la disparition spontanée des accès	Observations
D. III . . .	2440 6e accès	49	Les lettres et chiffres qui les accompagnent pour désigner les malades correspondent à ceux du graphique II, p.
S. V . . .	1754 11e »	0	
H. VI . . .	107 6e »	107	
B. VII . . .	603 5e »	25	
V. D. S. VIII .	651 22e »	—	
V. D. IX . .	3047 3e »	—	
U. X . . .	3535 8e »	—	
V. H. XI . .	988 9e »	41	Traité à l'Arsébényl au cours de l'infection.
H. XII. . .	1438 13e »	1155	idem.
B. XIII. . .	332 6e »	0	Souffrait d'une infection microbienne intercurrente.
D. R. XIV .	1976 3e »	—	
G. V . . .	1833 7e »	—	
V. D. B. IX .	234 6e »	0	
V. VI . . .	76,5 1er »	—	
C. VIII. . .	92,5 5e »	—	
S. VIII. . .	117 13e »	—	

type. Des constatations assez semblables ont été enregistrées avec d'autres souches de *Plasmodium malariae* notamment par Ch. W. Winckel (3). Elles sont avant tout l'expression des différences de comportement des organismes humains vis-à-vis du parasite et relèvent accessoirement sans doute des particularités biologiques du plasmodium lui-même.

Ces différences dans le comportement réactionnel des divers patients sont telles que chez certains inoculés nous avons vu

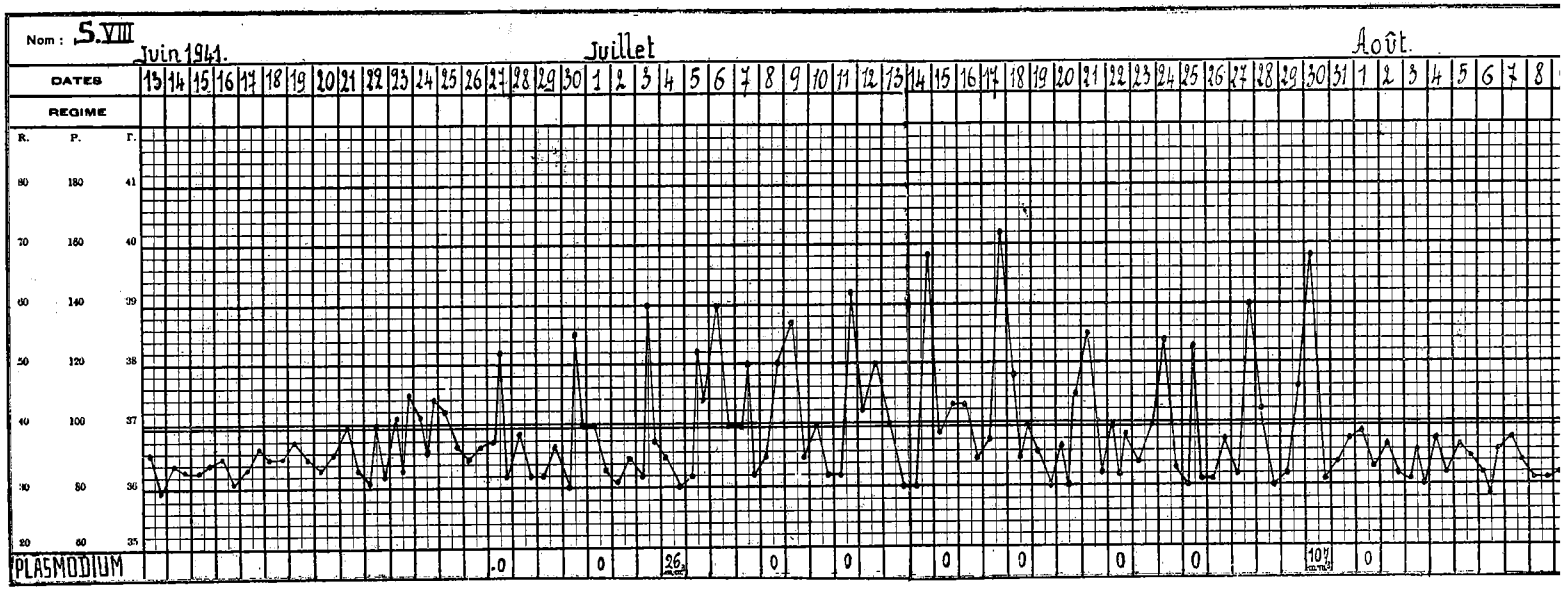
se succéder plusieurs accès fébriles sans trouver de parasites dans les gouttes épaisses, alors que d'autres sont parasités plusieurs jours avant de présenter des accès types. Les prélèvements de sang se faisant deux fois par semaine à jour fixe ne furent pas toujours pratiqués chez tous les patients lors du premier accès fébrile. Le sang d'un certain nombre des impaludés fut pourtant examiné soit lors du premier accès, soit entre le premier et le deuxième ou immédiatement après ce dernier.

Sur 14 impaludés que nous avons pu suivre ainsi, 5 seulement présentaient des parasites dans le sang lors du premier accès; chez neuf le sang examiné en goutte épaisse ne montrait pas de plasmodium et chez six de ces derniers malades les hématozoaires n'étaient pas encore visibles après le deuxième accès type. Sous le rapport du pauciparasitisme, le cas le plus intéressant que nous ayons rencontré parmi nos inoculés est celui de S. VIII dont le graphique ci-dessous reproduit la courbe fébrile.

Le 20-VI-41, cette paralytique générale reçoit dans la veine 5 cc. de sang de B-VII renfermant 1.425.000 parasites. Le premier accès fébrile débute le 27 et le 2e se produit le 30. Le sang est prélevé le lendemain 1-VIII avec résultat négatif : l'examen est répété le 4-VIII après le 3e accès, Après de longues recherches dans la goutte épaisse on trouve un parasite. Les prélèvements de sang faits ensuite les 8 — 11 — 16 — 18 — 22 — 25 entre les 4e et 11e accès fébriles restent uniformément négatifs.

Le 29-VII enfin, au 13e accès nous comptons 107,4 parasites par mm. c. de sang. Le 1-VIII l'examen fournit à nouveau un résultat négatif. La malade paraissait bien devoir guérir spontanément mais dut recevoir de la quinine en vue de son transfert dans un autre asile.

Sans doute, il s'est agi d'une infection très bénigne, néanmoins la malade a présenté des ascensions de température caractéristiques. Ce cas constitue un exemple type de plus du peu de valeur qu'on peut attribuer à la conception d'une limite pyrogénique uniforme lorsqu'il s'agit de *Pl. malariae* (voir aussi Winckel loc. cité, p. 4461). Nous n'avons pas non plus observé un rapport direct constant entre le nombre de parasites et la hauteur même des sommets thermiques. Ce que nous pouvons dire c'est que chez nos impaludés qui au cours des accès n'atteignent pas régulièrement 40°, le nombre de parasites était en général très peu élevé. Mais il y a des exceptions; ainsi chez



Evolution clinique avec parasites extrêmement rares.

S. V. le thermomètre ne dépassa qu'*une seule fois* 40° (40°7) et ce au 12e accès alors que le nombre de parasites était en diminution. Pourtant le sang de ce paralytique général dès le 6e accès comptait 210 parasites par mm.c.; au 11e accès il en avait 1754 et au 12e au cours duquel le thermomètre marqua 40°7, il n'en avait plus que 971. Ceci d'ailleurs aussi correspond à ce qui est connu pour le parasite de la fièvre quarte et pour plus d'une souche de *Plasmodium vivax*.

Le pauciparasitisme qui est l'expression d'une faible pathogénité qui s'est traduite aussi par ailleurs par la proportion élevée de guérisons spontanées ne se modifia guère au cours des 14 passages que nous avons pu faire subir à la souche.

Les trois derniers sujets inoculés: B. XIII, D. R. XIV et R. XIV constituent les 13e et 14e passages ne montrèrent pas plus de parasites que les patients V. V. I et D. D. III des premier et troisième passages. Il nous faut pourtant dire que nous n'avons pas pu profiter toujours de sang riche en parasites pour faire des inoculations, faute de disposer de P. G. à temps opportun.

Voulant tenter l'infection des *Anopheles maculipennis atroparvus*, nous avons surveillé chez trois malades l'apparition des gamétocytes. Vu le pauciparasitisme général il ne nous étonna point de ne rencontrer que de très rares formes sexuées. Elles furent trouvées chez D. IV au 7e accès, chez G. V. au 8e accès et chez S. V. entre le 9e et le 10e accès.

Antérieurement, parmi les premiers inoculés, séries I et II, nous avions observé l'apparition plus précoce des gamétocytes (D. W.) qui existaient déjà au 2e accès, 17 jours après l'inoculation.

*
* *

Modification du chiffre des globules rouges et de l'hémoglobine. — Le pauciparasitisme marchant de pair avec la tendance à la guérison spontanée pouvaient faire prévoir que le nombre des globules rouges et la diminution concommittante du taux de l'hémoglobine devaient rester modérés chez la majorité des impaludés. Les numérations systématiques des érythrocytes faites

chez un certain nombre de patients, avant, au cours et après leur infection corroborent ce à quoi l'on pouvait s'attendre.

Dans le tableau ci-dessous sont résumés les résultats obtenus chez 11 impaludés. La diminution en % du taux de l'hémoglobine a été calculée par rapport au chiffre du départ avant l'inoculation.

L'examen des données du tableau montre que le maximum de diminution d'hémoglobine atteint est de 24,4 % (C. VIII) et le minimum de 3,75 (V. VI). Ce dernier malade a présenté un maximum de parasites de 76,5 par mm.c. et a fait 7 accès atteignant ou dépassant 40°. Le premier (C. VIII) montre 92,5 parasites et n'atteint au cours de ses paroxysmes fébriles que 3 fois 40°. Il y a là une discordance qui trouve son explication dans le pouvoir réactionnel différent du système hématopoetique des patients.

Remarquons pourtant que les impaludés qui ont un nombre de parasites dépassant 500 par mm.c. de sang accusent tous une régression du taux de leur hémoglobine allant de 14,4 minimum à 22,3 maximum. Quant à la baisse des érythrocytes, si elle correspond, en général à la diminution du taux de l'hémoglobine, elle est loin d'être toujours directement proportionnelle à cette dernière. Cette discordance aussi est à mettre sur le compte non pas du parasite mais des malades qui l'hébergent et réagissent fort différemment vis-à-vis de leur agent infectieux.

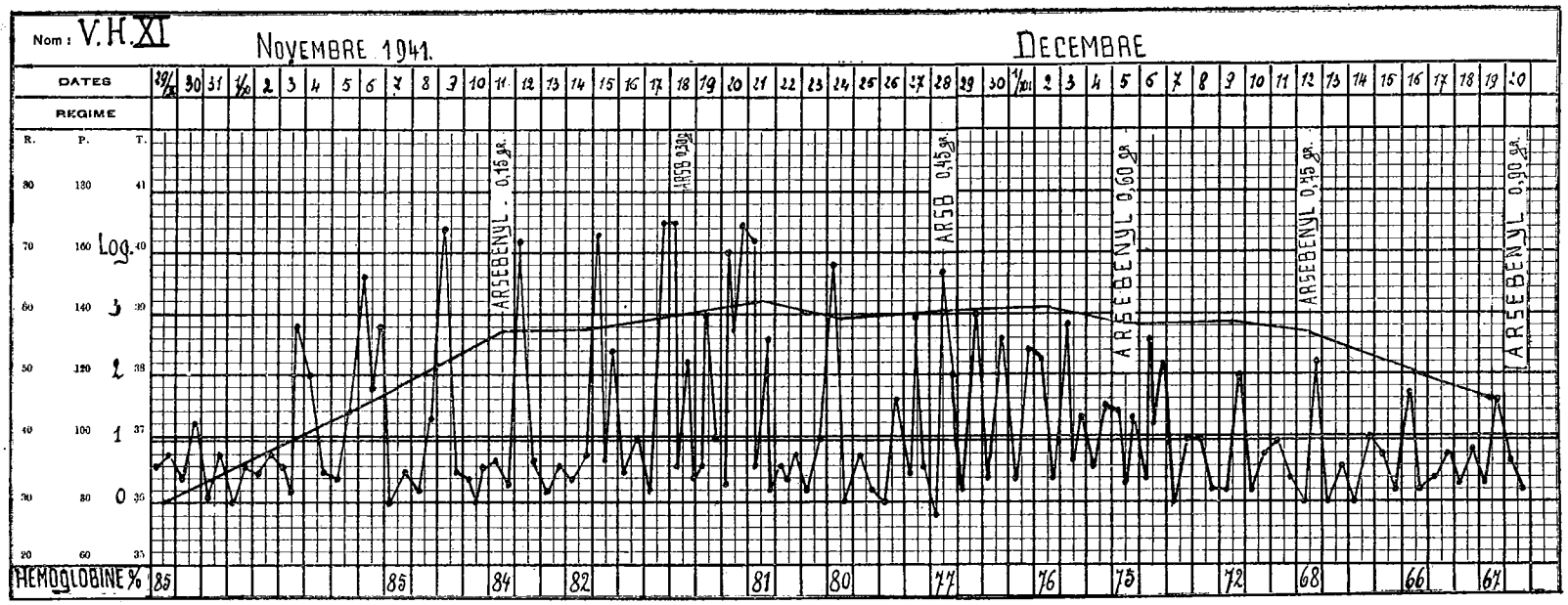
Pour résumer cette partie de notre étude ayant trait au nombre de parasites, à la régression des érythrocytes et du taux de l'hémoglobine, nous pouvons dire que l'infection déterminée par le *Pl. malariae*, souche chimpanzé Thomas, se caractérise par un pauciparasitisme auquel correspond une diminution modérée des globules rouges et du taux de l'hémoglobine du sang.

*
* *

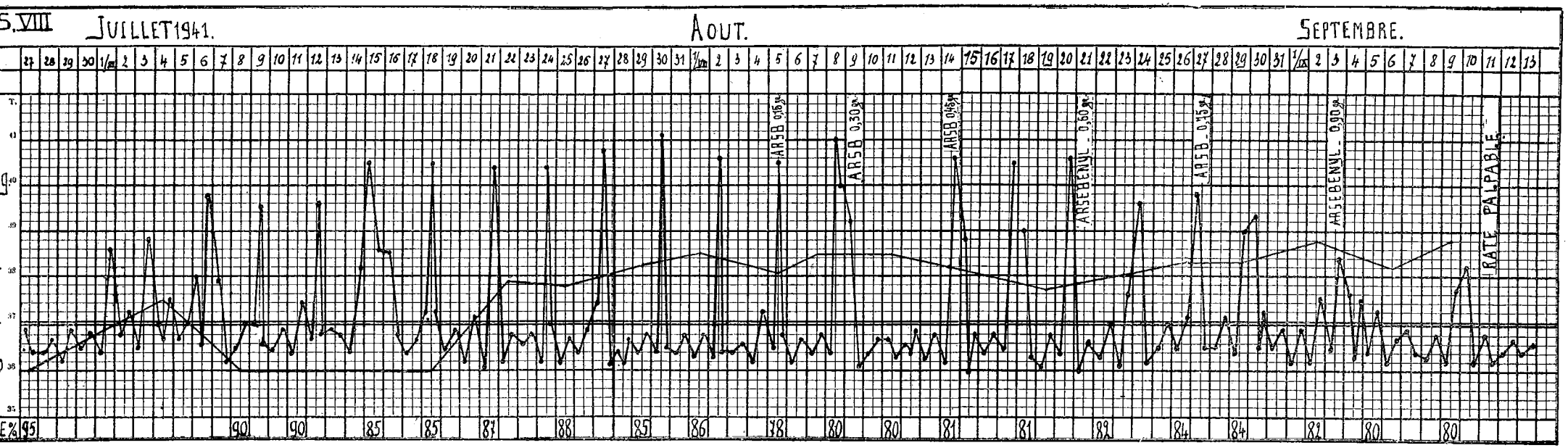
Modifications leucocytaires au cours de l'infection. — Il est avéré qu'au cours de l'infection paludéenne il survient une diminution du nombre des leucocytes, une certaine leucopénie

TABLEAU IV.

N° d'ordre	Désignation des malades	Nombre de gl. rouges avant inoculation	Minimum de gl. rouges au cours de l'infection par mm. c.	Maximum de parasites au cours de l'infection par mm. c.	Taux hémoglob. avant inoculation Sahli.	Minimum du taux hémoglob. au cours infect.	o/o de diminution du taux hémogl.	Observations
1	V. VI	4.009.000	3.562.500	76,5	80	77	3,75	
2	H. VI	3.892.500	3.780.000	107	81	72	11	
3	B. VII	4.142.500	3.977.500	709	84	76	9,5	
4	V. d. S. VIII	5.272.500	3.562.600	651	95	78	17,5	Traité Arsébényl en cours d'infection
5	C. VIII	5.122.500	3.922.500	92,5	90	68	24,4	
6	S. VIII	4.087.500	3.955.000	107	78	74	5	
7	V. D. B.	3.520.000	3.117.500	184	82	68	16,8	Ne figure pas dans le graphique
8	V. H. XI	4.890.000	2.715.000	3325	85	66	22,3	Traité Arsébényl
9	N. XII	4.600.000	3.000.000	1438	83	67	19,2	idem
10	B. XIII	4.282.500	3.300.000	332,5	90	76	15,5	idem
11	D. R. XIII	4.750.000	3.941.000	1948	90	77	14,4	idem



La courbe horizontale traduit les fluctuations des parasites exprimées par les logarithmes des nombres calculés par mm. c. de sang.



La courbe horizontale traduit les fluctuations des parasites exprimées par les logarithmes des nombres calculés par mm. c. de sang.

qui disparaît rapidement après la fin des accès ; en même temps, il s'établit une monocytose qui dans les cas aigus reste modérée.

Nous avons voulu vérifier si ces modifications leucocytaires se produisaient également pour la souche « Thomas ». Chez un certain nombre de nos impaludés, le dénombrement des leucocytes et l'établissement de la formule leucocytaire furent pratiqués avant l'inoculation des plasmodium. De cette manière nous nous sommes mis à l'abri des causes d'erreurs pouvant résulter des variations individuelles, qui ont été relevées si fréquemment chez les paralytiques généraux.

D'une façon générale, nos numérations leucocytaires ont été faites dans le courant de l'avant-midi vers 10 heures. Rigoureusement elles auraient du être établies en période afébrile, mais le temps limité dont nous disposions nous a obligé quelquefois de prélever du sang au cours d'un accès de fièvre.

Les principales données fournies par des numérations systématiques réalisées chez 5 patients sont inscrites dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU V.

Désignation du patient	Nombre de leucocytes avant l'inoculation	Nombre de leucocytes après 4 accès	Nombre de leucocytes après 8 accès	Nombre de leucocytes à la fin de l'infection	Observations
V. H. XI	8.725	5.400	4.900	8.275 (*)	(*) 41,37 parasites par mm. c.
V. d. B.	8.000	3.975	3.000	6.800 (*)	(*) 7 jours après le dernier accès.
Sch.	8.400	6.500	4.625	3.060 (*)	(*) 12 jours après le 13e et dernier accès. Déparasité.
C. VIII	10.375	3.700	4.650	6.875 (*)	(*) 5 jours après le dernier accès. Déparasité,
V. VI	6.200	3.775	3.450	3.275 (*)	(*) sang prélevé au 9e et dernier accès.

L'examen de ces données montre qu'il se produit au cours de l'infection une diminution du nombre de leucocytes.

La leucopénie varie sans doute en intensité chez les divers

impaludés, mais elle est réelle et ne s'arrête pas toujours avec la cessation des accès, surtout lorsque les parasites persistent dans le sang.

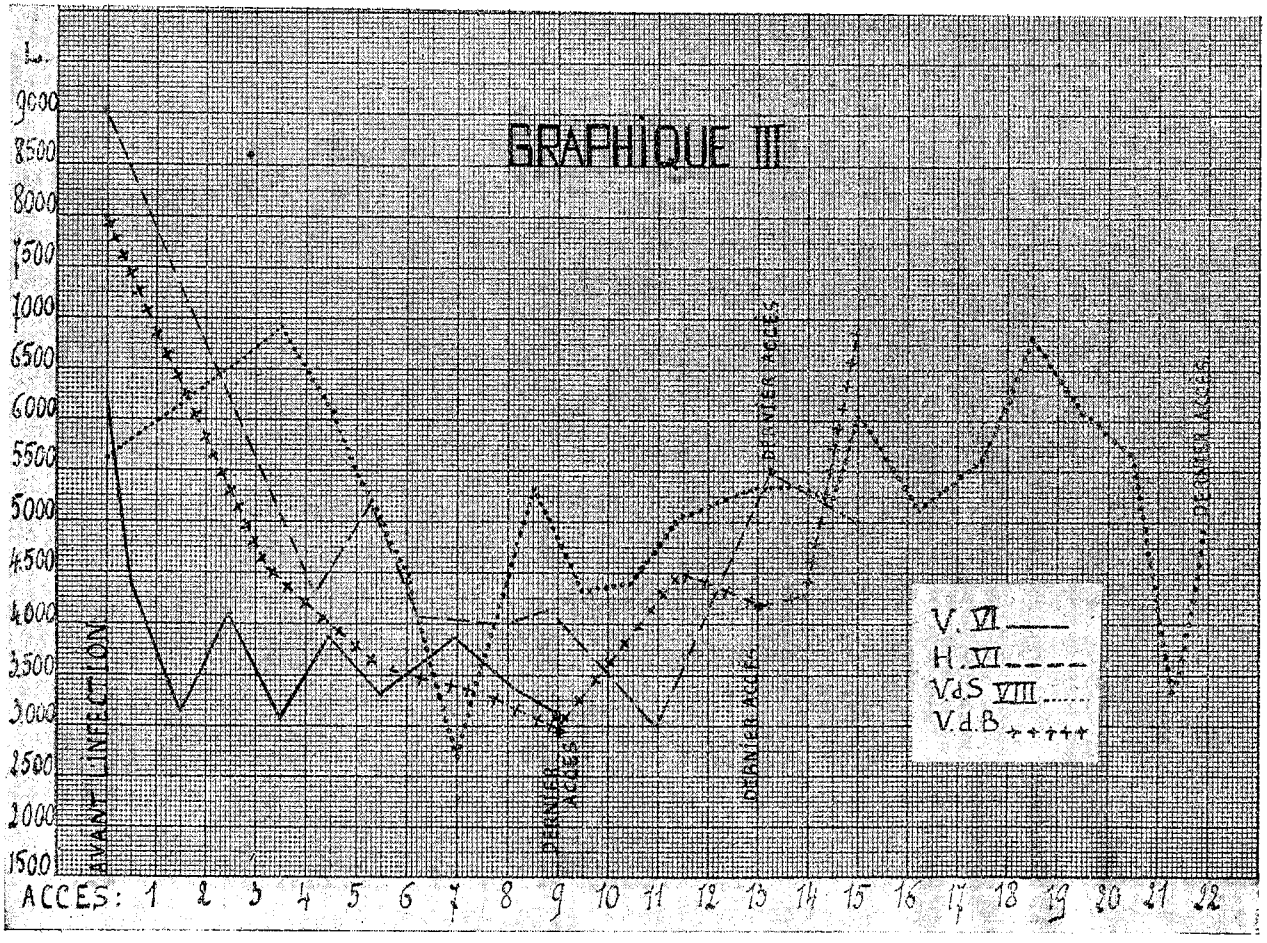
Le graphique III reproduit les mouvements des leucocytes au cours de l'infection chez 4 malades et rend compte des diverses fluctuations relevées. Nous n'avons pas cru pouvoir réunir par une courbe unique les divers chiffres obtenus, les écarts entre deux prises successives de sang, imputables à des causes diverses étant quelquefois considérables. De l'ensemble de nos observations l'existence d'une leucopénie réelle, transitoire chez les impaludés de la quarte « souche Thomas » ressort sans conteste. Comme il est connu cette diminution porte, en ordre principal, sur les granulocytes neutrophiles, les lymphocytes restent proportionnellement plus nombreux. Les hémogrammes en valeur absolue que nous avons établis chez un certain nombre de nos impaludés confirment ce fait.

Quant aux monocytes, nous avons pu poursuivre avec précision leurs fluctuations chez 8 malades, chez lesquels la formule leucocytaire fut établie avant inoculation de sang paludéen. La moyenne des monocytes trouvés chez ces patients avant l'infection fut de 4 % ; à la fin des accès elle atteignit 8,8 %. La monocytose au cours de ces primo-infections comportant une moyenne de 11 accès fébriles espacés sur une durée de 1 mois était restée bien modérée. Variable en intensité d'après les sujets, elle est, chez certains du moins, compte tenu de la leucopénie non pas seulement relative mais aussi absolue. Nous n'avons pu déterminer combien de temps elle persiste après l'éradication des parasites par le traitement, les patients échappant à notre observation.

*
* *

Sensibilité aux agents thérapeutiques.

1. — *Quinine.* Tous les auteurs s'accordent pour dire que le *Plasmodium malariae* est relativement résistant aux sels de quinine et certainement moins sensible que le *Plasmodium vivax* (4). C'est ce qui avait incité l'un d'entre nous, lors des premières infections (Série I) d'appliquer aux impaludés un


GRAPHIQUE III
L.
9000
8500
8000
7500
7000
6500
6000
5500
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
ACCES: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
AVANT L'INFECTION
PREMIER ACCES
DERNIER ACCES
DERNIER ACCES
V. VI
H. VI
V.d.S VIII
V.d.B

traitement à la quinoplasmine. Ultérieurement, en face de la bénignité des infections les patients ont reçu, comme ceux infectés de tierce bénigne uniquement de la quinine. Très régulièrement ils ont obéi au traitement routinier qui consiste dans l'absorption de deux fois 0,50 gr. de sulfate de quinine pro die et ce pendant une semaine. Une seule malade a présenté un unique accès fébrile après le début du traitement. Le lendemain d'un accès montant à 39°8 elle absorba 0,50 g. × 3 de quinine, et le surlendemain 1 × 0,5 gr. Le jour suivant elle fit encore un accès réduit à 38°3. Ce jour et le lendemain elle prit 0,50 gr. de quinine et resta désormais afébrile.

En réalité donc, la sensibilité de la souche « Thomas » à l'alcaloïde paraît aussi grande que celle du *Plasmodium vivax*. Sans doute faut-il tenir compte du pauciparasitisme et du peu de pathogénité générale qu'a montré la souche; mais nous ne pouvons que constater le fait.

Ajoutons qu'il ne nous a pas été signalé de rechutes parmi les malades qui ont été évacués sur d'autres asiles. Il se peut toutefois qu'il s'en soit produit mais que leur caractère de bénignité n'ait pas mérité qu'on nous les mentionne.

Nous n'avons pas éprouvé le comportement de notre souche vis-à-vis de l'Atébrine, auquel le *Plasmodium malariae* est sensible au même titre que le parasite de la tierce bénigne. Par contre, nous avons voulu vérifier si la souche « Thomas » offrait aux arsenicaux la même résistance que les souches humaines de la quarte. L'on sait que cette résistance est exploitée pour instituer la cure aux arseno-benzols chez les paralytiques généraux au cours même de l'évolution de leur paludisme. Cette pratique est couramment en usage dans les services psychiatriques des hôpitaux d'Amsterdam, où elle a été introduite à l'intitiative du Dr Ch. W. F. Winckel (3).

Cinq de nos patients ont reçu au cours de leurs accès fébriles la cure à l'Arsébényl, et nous avons pu noter chez eux l'influence de la médication sur les accès fébriles et sur le nombre des parasites. Ces 5 paralytiques généraux ont fait respectivement : D. R. XIV 7 accès, B. XIII 13 accès, H. XII 13 accès, V. H. XI 18 accès et V. d. S. VIII 22 accès, soit ensemble

73 accès ou 14 en moyenne. Ils dépassent ainsi le nombre moyen présenté par nos 12 impaludés guéris spontanément. D'où il ressort que le traitement à l'Arsébényl n'a pas diminué le nombre d'accès fébriles. Ceci paraît encore mieux si l'on étudie en particulier des cas où le traitement arsenical fut institué à partir du 2e ou 3e accès fébrile.

En ce qui concerne les parasites, l'examen des deux graphiques ci-dessous qui résument l'observation cliniques des malades V. H. XI et V. d. S. VIII montre que le nombre des plasmodium ne subit pas l'influence du traitement arsenical. Ces deux sujets ont subi un traitement arsénical qui s'est terminé par une dose de 0,90 gr. d'Arsébényl. L'un et l'autre sont restés parasités après l'achèvement de la cure. Chez V. d. S. la rate était hypertrophiée (palpable à l'inspiration profonde, il était en train de s'immuniser, mais restait porteur de parasites.

Vis-à-vis donc de la thérapeutique arsénicale notre souche de *Plasmodium malariae* « Thomas » se comporte comme une souche humaine normale.

Il nous faut, avant de terminer cette étude rapporter nos observations concernant l'état de la rate et du foie au cours de l'infection.

Tous ceux qui ont étudié le paludisme d'inoculation relevant du *Plasmodium vivax* sont unanimes à dire que ces infections de courte durée n'influent guère sur le volume de la rate; la matité splénique peut accuser une légère extension, mais l'organe, en général ne devient pas palpable. C'est un fait très anciennement connu que c'est dans les infections à *Plasmodium malariae* que l'hypertrophie de la rate atteint son maximum. Nous avons examiné à la fin de l'infection l'état de l'organe de nos 22 impaludés. Chez deux d'entre eux seulement une augmentation appréciable put être relevée, la rate étant devenue perceptible à l'inspiration profonde. Ces deux malades, au moment de leur dernier examen étaient parasités, l'un depuis 31 jours (V. V. I, l'autre depuis 79 jours (V. d. S. VIII) ; ils avaient présenté l'un 11 accès, l'autre 22 accès.

Chez tous les autres impaludés, la matité splénique fut trouvée normale au moment où leur infection prit fin, soit sponta-

nément, soit à la suite du traitement quinique. En ce qui concerne le foie, aucune augmentation sensible ne peut être mise en évidence et aucun patient ne présenta de teinte subictérique au cours de son infection.

Mortalité. — Sur 22 inoculés, dont certains arrivés en mauvais état général au service psychiâtrique, trois sont décédés. Deux ont péri par suite d'infection intercurrente, le décès d'un seul paraît devoir être attribué à un collapsus cardiaque résultant de l'infection fébrile. Son autopsie n'a pas été faite. Il a succombé, alors qu'il était devenu afébrile (V. D. IX).

Après avoir étudié les particularités du parasitisme, de l'hématologie et de la clinique des infections provoquées par l'inoculation endoveineuse du *Plasmodium malariae* souche Chimpanzé « Thomas », nous pouvons les comparer à celles connues pour d'autres souches humaines de l'agent de la fièvre quarte et qui sont employées pour l'impaludation thérapeutique. Dans la littérature dont nous pouvons disposer actuellement nous trouvons de bonnes données concernant : 1° la souche « Vienne » employée en Hollande depuis 1934 et 2° de deux souches Q. R. et Q. H. en usage au centre de Malariathérapie de Socola en Roumanie (*).

La première de ces souches est employée depuis longtemps à la Clinique de Psychiâtrie de l'Université de Vienne ou Wagner von Jauregg introduisit la méthode de la malariathérapie de la paralysie générale. Elle avait subi un très grand nombre de passages (plus de mille) avant son transfert en Hollande à l'initiative de notre collègue Ch. W. F. Winckel. Les deux souches Q. R. et Q. H. ont été étudiées par le Professeur Ciucca

(*) Nous avons beaucoup regretté que les circonstances de la guerre nous aient empêchés de consulter l'étude de M. J. Boyd : « Observations on naturaly and artificially induced quartan malaria » parue dans l'*American Journal of Tropical Medicine,* 1940, t. 20, pp. 749-798. D'après l'analyse qu'en fait Parrot dans le *Bulletin de l'Institut Pasteur,* l'auteur américain a étudié 3 souches différentes de *Plasmodium malariae* et nous aurions certainement trouvé dans les observations détaillées sur les infections, matière à des comparaisons intéressantes.

Nous devrons probablement y revenir ultérieurement lorsque la publication nous sera accessible.

et ses collaborateurs, et les résultats de leurs observations résumés dans une publication parue en 1939 (5). La souche Q. R. d'origine roumaine avait alors subi 80 passages directs d'homme à homme. Quant à la souche Q. H. qui avait été confiée au professeur Ciucca par le Colonel James et son collaborateur Shute, elle était d'après eux d'origine italienne et avait subi entre les mains du professeur roumain 23 passages.

Durée d'incubation. — L'on sait depuis longtemps que la durée d'incubation de la fièvre quarte dépasse de beaucoup celle des autres fièvres intermittentes. Lorsque l'inoculation se fait par voie naturelle (moustiques) ou par sans parasité injecté sous la peau ou dans les muscles, la moyenne de jours qui s'écoulent avant l'apparition des parasites ou des premiers accès est de plus de 20 jours (25 à 30 jours). Des incubations notablement plus longues allant jusque 60 jours ont été observées (Ciucca (5). La voie endoveineuse raccourcit cette durée d'au moins une dizaine de jours. Dans le tableau suivant nous comparons les durées moyennes d'incubation enregistrées pour deux souches humaines et la souche « Thomas ».

TABLEAU VI.

Durée des incubations après inoculation endoveineuse.

Désignation des souches	Quantité moyenne de sang injecté	Nombre de patients inoculés	Durée moyenne avant apparition des accès	Observations
Vienne . . .	2 cc.	18	10	Le sang inoculé est en général riche en parasites.
Roumaine Q.R.	4 cc.	24	19	Richesse du sang en parasites inconnue.
« Thomas ». .	5 à 9 cc.	21	9	La richesse en parasites du sang a été très variable. En général peu élevée.

Pour que ces données fussent obsolument comparables il au-

rait fallu connaître pour chaque souche le nombre moyen de parasites injectés aux patients, car il est certain que ce nombre influe sur la durée de l'incubation. Mais celle-ci dépend aussi de la virulence de la souche, et en premier lieu de facteurs individuels. De sorte que, dans son ensemble, la comparaison est permise; elle montre que la durée d'incubation pour l'apparition des accès fébrile de notre souche « Thomas » correspond à celle que Ch. W. F. Winckel a observée pour la souche « Vienne » à Amsterdam.

Nous pouvons comparer, d'autre part, ces deux souches au point de vue du nombre de parasites présents dans le sang des impaludés.

L'auteur hollandais a dénombré les parasites chez 27 sujets infectés de la souche « Vienne » et nous disposons des chiffres obtenus chez 16 impaludés par la souche « Thomas ». Le tableau suivant met en regard les chiffres comparables obtenus.

Il ressort de l'examen de ce tableau que la souche « Thomas » fournit un chiffre de parasites de beaucoup inférieur à celui de la souche « Vienne ».

La moyenne du maximum de parasites des malades inoculés de la souche « Vienne » par Ch. W. F. Winckel atteint d'après ce dernier 5.740 et ce le plus souvent au 6e accès. La moyenne du maximum, pour la souche « Thomas » n'est que de 1.264; elle est cinq fois moindre. Ce maximum est atteint après un nombre d'accès bien plus variable que lorsqu'il s'agit de la souche employée à Amsterdam. L'augmentation des parasites au cours de l'infection produite par la souche « Vienne » est ainsi beaucoup plus régulière et plus constante que ne l'est celle déterminée par la souche « Thomas » au cours du paludisme.

Ce pauciparasitisme de nos infectés ne s'est guère modifié au cours des passages, nous avons insisté déjà sur ce point. Nous ne possédons pas de données précises concernant le nombre de parasites chez les malades traités par les souches Q. R. et Q. H. en Roumanie (*). Le pauciparasitisme des sujets impaludés par la souche « Thomas » semble bien être le reflet

(*) Il est éminemment probable que ces données figurent dans l'étude publiée par Ciucca en 1934, qui ne nous est pas accessible en ce moment.

TABLEAU VII.

Maximum de parasites au cours des infections.

Souche « Vienne »		Souche « Thomas »		Observations
Désignation des patients	Maximum de parasites atteint et accès fébriles correspondants	Désignation des patients	Maximum de parasites atteint et accès fébriles correspondants	
1. 150/VK.	5.400 après 6e. ac.	D. III	2.440 après 6e. ac.	Pour la souche «Thomas» le nombre de leucocytes a été chaque fois dénombré.
2. 447	19.000 » 6e. »	S. V	1.754 » 11e. »	
3. 448	5 320 » 6e. »	H. VI	107 » 6e. »	
4. 457	11.700 » 6e. »	B. VII	603 » 5e. »	
5. 459	4.270 » 4e. »	V.d.S. VIII	651 » 22e. »	
6. 460	1.610 » 11e. »	D. IX	3.047 » 3e. »	
7. 461	25.450 » 7e. »	U. X	3.535 » 8e. »	Les chiffres concernant la souche « Vienne » sont ceux des 16 premiers malades figurant dans le tableau de Ch.-W.-F. Winckel.
8. 464	6.020 » 3e. »	V. H. XI	988 » 9e. »	
9. 466	21.560 » 9e. »	H. XII	1.438 » 13e. »	
10. 468	4.970 » 10e. »	B. XIII	332 » 6e. »	
11. 470	19.600 » 11e. »	D. R. XIV	1.976 » 3e. »	
12. 471	2.800 » 6e. »	G. V	1.833 » 7e. »	
13. 478	4.760 » 11e. »	V.d.B. IX	234 » 6e. »	
14. 481	17.000 » 15e. »	V. VI	76,5 » 1e. »	
15. 482	14.840 » 5e. »	C. VIII	92 » 5e. »	
16. 483	3.710 » 7e. »	S. VIII	117 . 13e. »	

de son peu de virulence même qui se traduit, d'autre part, par le nombre élevé de guérisons spontanées.

M. Ciucca et ses collaborateurs, dans l'étude précitée renseignent que pour la souche Q. R. sur 87 malades qui ont fait l'infection avec présence de parasites et un nombre variable d'accès fébriles, 11, soit 12 % ont présenté une guérison spontanée; sur 67 malades à infection positive de la souche Q. H., 8 soit 11 % ont eu une guérison spontanée. Sur 22 P. G. inocu-

lés de la souche « Vienne » Ch. Winckel signale une guérison spontanée après évolution irrégulière de l'infection, très comparable à celle de certains de nos patients. Ces chiffre sont notablement moins élevés que la proportion de 54,5 % de guérisons spontanées observées chez nos inoculés. L'écart est d'autant plus significatif que chez nos malades il ne pouvait être question d'une résistance acquise par une infection antérieure, celle-ci pouvant être exclue à coup sûr.

Pour terminer cette comparaison il nous faut insister sur le fait signalé plus haut que chez 9 sur 14 des impaludés par la souche « Thomas », les accès de fièvre ont débuté avant l'apparition des parasites et que chez six d'entre eux les hématozoaires n'étaient pas encore visibles en goutte épaisse immédiatement après le 2e accès.

Dans la série des 27 P. G. impaludés par Ch. W. F. Winckel à Amsterdam, nous ne trouvons aucun patient qui lors du premier accès fébrile n'ait au moins 14 parasites par mm.c. de sang. En ce qui concerne les souches Q. R. et Q. H., d'après Ciucca, les moyennes calculées pour les malades inoculés par voie endoveineuse ont été de 14 jours pour les schizontes et de 19 jours pour les accès. On peut en conclure que lors des premiers accès fébriles, ces patients étaient déjà parasités, ce qui ressort d'ailleurs du tableau dans lequel sont inscrits les jours d'incubation après inoculation endoveineuse.

Ainsi, si comparativement aux souches « Vienne » Q. R. et Q. H. la souche Chimpanzé se montre davantage pyrétogène, elle est pourtant de virulence moindre.

Cette dissociation du pouvoir pyrétogène et du pouvoir de virulence fait ressortir le caractère de « réaction de défense » du symptôme fièvre. Un petit nombre de parasites fait réagir l'organisme qui de bonne heure, au cours des premiers accès, élabore les défenses qui permettront d'inhiber le pouvoir de multiplication des plasmodium et, d'autre part, augmenteront la tolérance vis-à-vis des hématozoaires. Ceux-ci n'atteindront jamais un nombre suffisamment élevé pour produire une destruction très importante des globules rouges; lorsque pourtant leur multiplication se sera relativement intensifiée, la pré-

munition aura progressé au point de les rendre peu nocifs. L'antigène qu'ils comportent et la toxine qu'ils véhiculent seront suffisamment neutralisés et ne nécessiteront plus la réaction fébrile. Les accès s'atténueront puis disparaîtront, les parasites peuvent persister pendant une durée variable, leur nombre restant limité. De fait, le pouvoir pathogène des plasmodium ne réside pas dans leur pouvoir pyrétogène mais dans leur faculté de reproduction. C'est celle-ci notamment qui confère son caractère pernicieux au *Plasmodium falciparum.*

Un faible pouvoir de multiplication, allié à une haute qualité pyrétogène caractérisent en quelque sorte la souche chimpanzé « Thomas ». Ces caractères en feraient une souche idéale pour la malariathérapie si la puissance réactionnelle de l'organisme humain ne parvenait pas très rapidement à ce stade de prémunition permettant le parasitisme avec suppression des ascensions thermiques élevées.

La pratique de la malariathérapie, se servant de diverses souches de *Plasmodium vivax* et *malariae* a montré que dans une même espèce plasmodiale, la virulence montre des variations parfois notables que l'expérience de certaines épidémies avaient d'ailleurs mises en évidence. Nous venons de voir que comparé à deux autres souches de *Plasmodium malariae,* celle du chimpanzé « Thomas ». est manifestement moins virulente.

En entreprenant cette étude nous avions l'espoir qu'au cours de passages successifs d'homme à homme la virulence de notre souche se serait accrue. Notre espoir ne s'est pas réalisé. Il semble bien que le caractère de virulence de souches diverses de Plasmodium pour l'espèce humaine soit stable, et subisse peu ou pas l'influence des passages. Van Assendelft (6) relève le fait pour la souche de *Plasmodium vivax* qui lui a servi d'étude et Ciucca (5) fait remarquer le même comportement pour les deux souches de *Plasmodium malariae* Q. R. et Q. H. qu'il emploie pour l'impaludation des P. G. C'est, basé sur ce fait, qu'une sou che à virulence atténuée de *Plasmodium falciparum* est quelquefois employée pour le traitement de la syphilis cérébrale à Socola en Roumanie. En réalité nous ne connaissons pas les facteurs qui, dans la nature, modifient la virulence des plasmodiums humains, nous les constatons sans les expliquer.

Reichenow (7) qui le premier découvrit chez les anthropoïdes de l'Afrique centrale les plasmodium dont la morphologie correspond à celle des parasites du paludisme humain, émet l'opinion que, c'est en passant par l'hôte singe, que les hématozoaires ont perdu de leur virulence pour l'homme. Il explique ainsi les échecs obtenus lorsqu'on a voulu transmettre à l'homme le *Plasmodium reichenowi* et le *Plasmodium schwetzi*. Le savant auteur allemand n'avait pas eu l'occasion de multiplier les expériences.

Nous savons maintenant que le *Plasmodium malariae* du chimpanzé s'inocule facilement à l'homme. Nous devons constater, d'autre part, que la seule souche mise en expérience jusqu'ici est de fait une souche à virulence atténuée.

Cette constatation n'est certes pas en défaveur de la thèse du professeur de Hambourg. Sa théorie correspond d'ailleurs à des faits connus en bactériologie et en protozoologie. Mais avant de la considérer comme définitivement établie, il faudra étendre les expérience, d'une part, en isolant d'autres souches de chimpanzés, et, d'autre part, en essayant de transporter sur chimpanzés jeunes des souches humaines de virulence connue.

Il y a certes là encore un champ ouvert pour d'intéressantes recherches.

RESUME ET CONCLUSIONS.

La souche de *Plasmodium malariae* « Thomas » isolée d'une infection naturelle chez un chimpanzé originaire du Congo belge, a été étudiée chez l'homme au cours de 14 passages successifs.

Sur 22 paralytiques généraux impaludés par voie endoveineuse, tous se sont infectés; 17 ont présenté des accès quarte types; 5 des accès avortés.

L'incubation moyenne pour l'apparition des accès fut de 9 jours.

Douze, soit 54 % des inoculés se sont guéris spontanément; 50 % des patients devenus afébriles sans traitement étaient encore parasitophores. La moyenne des accès chez ces 12 malades fut de 11. Les infections déterminées par la souche « Thomas »

sont caractérisées par un petit nombre de parasites dans le sang, auquel correspond une diminution modérée des globules rouges et du taux de l'hémoglobine. Elles s'accompagnent de la leucopénie connue des infections palustres et d'une monocytose relative.

La souche s'est montrée plus sensible à la quinine que la plupart des souches humaines de *Plasmodium malariae,* mais aussi résistante qu'elles aux arsénobenzols. Comparée à trois autres souches de *Plasmodium malariae,* la souche chimpanzé se montre douée d'une virulence très réduite. Cette faible virulence n'a pas paru modifiée par les 14 passages directs d'homme à homme qu'elle a subi.

L'opinion de E. Reichenow (7) que la diminution de virulence serait le résultat du passage du *Plasmodium malariae* de l'homme sur l'hôte singe anthropoïde demande à être confirmée par l'étude d'autres souches « chimpanzé » et par des expériences d'inoculation aux chimpanzés de souches humaines.

Nous ne pouvons terminer cette étude sans reconnaître le concours intelligent et dévoué que nous a prêté le chef infirmier M. Verhemeldonck pour l'observation des malades. Il nous est aussi particulièrement agréable de remercier Mlle M. T. Van Hoof qui a supporté presque seule la charge des nombreuses prises et examens de sang.

Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers,
Hôpital Stuyvenberg, Anvers.

Samenvatting. — De stam *Plasmodium malariae* « Thomas » bij een natuurlijke infektie in het bloed van een chimpanze, *Pan satyrus verus,* uit Belgisch Kongo gevonden, is bij den mensch gedurende 14 opvolgende passages bestudeerd. Twee en twintig lijders aan dementia paralytica in de venae ingeënt werden allen geparasiteerd; 17 hebben typische quartanakoorts vertoont; 5 onregelmatige toppen.

De gemiddelde inkubatie voor de koortstoppen was 9 dagen. Twaalf, of 54 %, des ingeënte patienten zijn spontaan genezen, daarvan bleven nog 50 % parasietendragers na het wegblijven der koorts aanvallen.

Het gemiddeld aantal toppen dezer patienten was 11. De infekties door de stam « Thomas » veroorzaakt zijn gekenmerkt door een klein aantal parasieten in het bloed, een zeer gematigd verminderen der erythrocyten en daling van het hemoglobingehalte.

Ze gaan gepaard met een zekere graad leukopenie zooals gekend bij de moeraskoortsen en een relative monocytose.

De stam is meer gevoelig aan kinine als andere quartanastammen weerstaat, echter zooals deze, aan arsenobenzols.

Vergeleken met 3 andere stammen van *Plasmodium malariae* is de stam « Thomas » min virulent. Deze verminderde virulentie heeft zich niet gewijzegd gedurende de 14 opvolgende passages bij den mensch. De meening van E. Reichenow dat dit verminderen der virulentie toe te schrijven is aan het verblijf van den parasiet in het organismus van den menschaap moet worden vastgesteld, door de studie van meerdere andere stammen uit chimpanze bloed en door het overenten van menschen quartana, aan de hoogere apen.

BIBLIOGRAPHIE.

1. — Rodhain, J. : Les plasmodiums des anthropoïdes de l'Afrique centrale et leurs relations avec les plasmodiums humains. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 1940, t. XX, n° 4, pp. 489-505.
   Id. : Les plasmodiums des anthropoïdes de l'Afrique centrale et leurs relations avec les plasmodiums humains. *Bull. de l'Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 1941, p. 21.
2. — Brumpt, E. : Les parasites du paludisme des chimpanzés. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. CXXX, p. 837.
3. — Winckel, Ch. W. F. : Kunstmatig opgewekte Malaria quartana. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1934, Bd. 78, pp. 4455-75.
4. — Machiafava, E. et Bignami, A. : *La infezione malaria Fr. Vallardi*, Milano, 1902.
5. — Giucca, M., Ballif, L., Chelaresco, M. et Savrenenko, N. : Contribution à l'étude de la fièvre quarte d'inoculation. *Acad. Roum. Bull. sect. Scient.*, 1939, t. XXI, nos 1-2.
6. — Van Assendelft, F. : Impfmalaria. *Beihefte Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, 1931, t. 35, n° 1.
7. — Reichenov, E. : Ueber das vorkommen der Malaria parasiten des Menschen bei den Afrikanischen Menschen Affen. *Zentr. Bakt. I. Abt. Orig.*, 1921, vol. 85, pp. 207-216.