L'HYALURONIDASE DANS LES INFECTIONS
A PROTISTES SANGUICOLES
ET EN PARTICULIER *PLASMODIUM BERGHEI*

Action comparée avec la phénylhydrazine.
Rôle et signification de la réticulocytose

Par **Henri GALLIARD, Jacques LAPIERRE et Yves GOLVAN**

On sait que, il y a 25 ans, F. Duran-Reynals isola du testicule la hyaluronidase, facteur de diffusion. Des enzymes de nature différente, mais ayant la même efficacité diffusante, furent trouvés dans les filtrats de certaines bactéries, de certains protistes, et même chez des cercaires de distomes.

La propriété des hyaluronidases est de favoriser la diffusion d'une substance introduite dans le tissu conjonctif. La substance fondamentale qui remplit les espaces libres du tissu conjonctif est un gel homogène de nature colloïdale. Ainsi, à l'état normal, la diffusion d'un produit, même liquide et fluide, est toujours lente. Il y a de multiples hyaluronidases provenant de divers organes. Nous n'entrerons pas dans le détail du phénomène qui est complexe. Disons seulement que l'un des deux constituants chimiques de cette substance fondamentale est l'acide hyaluronique, polysaccharide très polymérisé à molécules très longues. L'hyaluronidase est l'enzyme qui dépolymérise l'acide hyaluronique et accroît la perméabilité de la substance fondamentale.

En ce qui concerne les hyaluronidases bactériennes, elles doivent être certainement des facteurs de diffusion. En ce qui concerne les protistes sanguicoles, le rôle diffusant de leur hyaluronidase n'a pas été prouvé.

Dans une note récente, nous avons montré quelle pouvait être l'action aggravante de la hyaluronidase sur l'évolution de *Plasmodium berghei*. Depuis nous avons continué et développé cette étude.

ANN. DE PARASITOLOGIE, T. XXIX, N° 4. — 1954.

TABLEAU I. — *Hyaluronidase*

N°	POIDS	DOSE ET VOIE	INCUBATION	MAXIMUM DE PARASITISME	PARASITISME EN FIN D'EXP.	RÉTICULOCYTOSE LE JOUR DE L'INOC.	RÉTICULOCY- TOSE MAXIMA	RÉTICULOCY- TOSE EN FIN D'EXP.
9.....	60 gr.	75 unités int. périt.	3 jours	70 %	Décès le 17 ^e jour	1 %	65 %	65 %
10.....	50 gr	150 unités sous-cut.	10 jours	80 %	Décès le 21 ^e jour	1 %	70 %	70 %
22.....	60 gr.	Témoin	5 jours	60 %	Décès le 23 ^e jour	5 %	60 %	60 %
11.....	30 gr.	150 unités int. périt.	3 jours	85 %	Décès le 17 ^e jour	1 %	80 %	80 %
28.....	30 gr.	Témoin	3 jours	70 %	Décès le 17 ^e jour	4 %	60 %	60 %
12... ..	30 gr.	150 unités sous-cut.	6 jours	95 %	Décès le 27 ^e jour	2 %	80 %	80 %
13.....	45 gr.	150 unités int. périt.	6 jours	95 %	Décès le 26 ^e jour	2 %	80 %	80 %
14.....	45 gr.	150 unités int. périt.	2 jours	80 %	Décès le 17 ^e jour	2 %	60 %	60 %
15.....	45 gr.	150 unités int. périt.	2 jours	75 %	Décès le 21 ^e jour	2,5 %	90 %	90 %
16.....	50 gr.	150 unités int. périt.	2 jours	65 %	Décès le 15 ^e jour	1 %	50 %	50 %
17.....	50 gr.	150 unités int. périt.	4 jours	65 %	Guérison	0,5 %	80 %	80 %
29.....	45 gr.	Témoin	2 jours	70 %	Décès le 23 ^e jour	2 %	70 %	70 %
18.....	120 gr.	150 unités int. périt.	6 jours	2 %	Guérison le 14 ^e jour	0,5 %	15 %	10 %
30.....	120 gr.	Témoin	4 jours	3 %	Guérison le 10 ^e jour	0,5 %	40 %	10 %
19.....	130 gr.	150 unités int. périt.	4 jours	30 %	Guérison le 22 ^e jour	1 %	35 %	7 %

Effets de l'Hyaluronidase

Chez la souris, les effets sont peu marqués. Au début, la période prépatente est réduite et le rythme de l'infection est accéléré. Il en est de même lorsque l'injection du mélange hyaluronidase + *P. berghei* est faite sous la peau.

Mais la mort survient toujours dans les délais normaux.

C'est chez le rat que les résultats sont les plus démonstratifs. Le rat 9 (60 gr.) (Tableau I, fig. 1) a été inoculé en même temps que la dose de sang parasité avec 75 unités d'hyaluronidase par voie intrapéritonéale. Il a présenté une période prépatente de 3 jours contre 7 jours chez le témoin (rat 22).

Le taux d'infection est passé en 7 jours à 45 pour cent d'hématies parasitées et à 70 pour cent le 17^e jour, jour de la mort.

Chez les témoins 20 et 22 (Tableaux I et II, fig. 1 et 3), la période prépatente a été de 5 et 7 jours. L'un a guéri le 25^e jour après avoir passé par un maximum de parasitisme le 17^e jour, l'autre est mort le 23^e jour avec un maximum de 60 pour cent. Le rythme d'infection a été accéléré et le taux d'infection nettement augmenté.

Inoculation par voie sous-cutanée. — On sait que les rats une fois sévrés sont impossibles à infecter par voie sous-cutanée. Cependant, avec l'hyaluronidase, nous avons réussi à obtenir une infection avec période prépatente retardée au 10^e jour ; mais à partir de ce moment l'évolution est fulminante et l'un des rats est mort le 21^e jour au lieu du 16^e chez les rats 9 et 11 et au lieu du 23^e jour, avec 80 pour cent d'hématies parasitées contre 60 pour cent chez le témoin mort et 30 pour cent pour le témoin guéri. La courbe d'infection se situe donc entre le rat infecté et traité par voie péritonéale et le témoin mort de son infection (rats 10 et 12, fig. 1, Tableau I).

Effets de la Phénylhydrazine

En présence de cet effet de l'hyaluronidase, nous avons cherché à le comparer avec un autre produit exaltant la virulence de ce plas-

FIG. 1. — Courbes d'infection des rats avec *P. berghei* et hyaluronidase ; inoculation intrapéritonéale (9, 11), sous-cutanée (10, 12) Noter que sans hyaluronidase le rat est impossible à inoculer par voie sous-cutanée ; noter la montée brusque des courbes sans plateau initial comme chez le témoin.

FIG. 2. — Courbe des réticulocytes dans l'infection à *P. berghei* plus hyaluronidase (voie péritonéale). Noter l'ascension rapide de la réticulocytose, qui épouse étroitement la courbe d'infection. En bas, on a figuré la réticulocytose (3 % au maximum) d'un témoin non infecté ayant reçu trois fois plus (450 U.) d'hyaluronidase que le rat 9, sans aucun effet.

TABLEAU II. — *Phénylhydrazine*

N°	Poids	Dose	Incub.	PARASITISME EN FIN D'EXPÉRIENCE	MAXIMUM DE PARASITISME	RÉTICULO-CYTOSE LE JOUR DE L'INOCUL.	RÉTICULO-CYTOSE MAXIMA	RÉTICULO-CYTOSE EN FIN D'EXPÉRIENCE
1. 20..	60 gr. 60 gr.	1,5 mgr. avant inoc. Témoin	3 jours 7 jours	Guérison le 23 ^e jour Guérison le 24 ^e jour	60 % 30 %	45 % 2 %	60 % 40 %	40 % 3 %
2.. 21..	60 gr. 60 gr.	1 mgr. avant inoc. Témoin	4 jours 6 jours	Décès le 17 ^e jour. 75 % Décès le 19 ^e jour. 60 %	75 % 60 %	60 % 6 %	75 % 50 %	75 % 50 %
3.. 22..	60 gr. 60 gr.	2 mgr. avant inoc. Témoin	2 jours 5 jours	Décès le 12 ^e jour. 70 % Décès le 23 ^e jour. 60 %	70 % 60 %	70 % 5 %	70 % 60 %	70 % 60 %
4.. 23..	60 gr. 60 gr.	1 mgr. lors inoc. Témoin	2 jours 6 jours	Décès le 6 ^e jour. 45 % Décès le 16 ^e jour. 55 %	45 % 55 %	2 % 1,5 %	15 % 60 %	15 % 60 %
5.. 6.. 24.. 25..	100 gr. 100 gr. 100 gr. 100 gr.	1 mgr. lors inoc. 1 mgr. qd. positif Témoin Témoin	4 jours 4 jours 4 jours 4 jours	Décès le 14 ^e jour. 60 % Décès le 16 ^e jour. 70 % Guérison le 14 ^e jour Guérison le 14 ^e jour	60 % 70 % 20 % 15 %	2,5 % 2 % 1 % 0,5 %	70 % 80 % 65 % 60 %	70 % 80 % 3 % 2 %
7.. 8.. 26.. 27..	150 gr. 150 gr. 150 gr. 150 gr.	1,5 mgr. avant inoc. 1 mgr. lors inoc. Témoin Témoin	4 jours 6 jours idem	Guérison le 8 ^e jour Guérison le 9 ^e jour Restes apparem. négatifs après 15 j. idem	1,5 % 1 pl. pr. 15 champs 0 0	9 % 1 % 0,5 % 1 %	60 % 50 % 5 % 7 %	45 % 20 % 2 % 3 %

modium. Fabiani et collab. ont montré que chez le rat tel était le cas de la phénylhydrazine à une dose de 0,5 à 2 mgr.

On sait que la phénylhydrazine est un produit d'une grande toxicité. C'est un poison méthémoglobinisant, anémiant. Il provoque chez les animaux une action destructive sur les éléments figurés du sang (Hoppe Seyler), une anémie importante mais transitoire. Il fait apparaître aussi une réticulocytose considérable (Fiessinger).

Nous avons comparé le mode d'action de ce produit et de l'hyaluronidase et cherché une explication de cette exaltation remarquable de la virulence dans les deux cas.

On voit que chez les animaux traités par l'un ou l'autre de ces produits, la courbe de l'infection à *P. berghei* est sensiblement la même (Fig. 3). La période prépatente est de deux ou trois jours, contre 5 à 7 chez les témoins. Les rats meurent avec un parasitisme intense entre le 13^e et le 16^e jour, ou guérissent après avoir présenté un maximum de la courbe d'infection du 14^e au 16^e jour. Les témoins de ce poids présentent un maximum le 17^e jour s'ils guérissent et vers le 23^e jour s'ils meurent (rats 20 et 22).

Infections à *Plasmodium berghei* et réticulocytose chez le rat

L'un de nous (Galliard, 1949) a signalé que *P. berghei* se rangeait parmi les *Plasmodium* ayant le plus d'affinité pour les cellules jeunes, hématies nucléées, polychromatophiles. H. Baldi (1950), constatant le tropisme du parasite pour les réticulocytes, déclare en outre que c'est un phénomène « nécessaire » pour sa multiplication. Pour A. Corradetti et F. Verolini (1951), « les globules mûrs sont parasités tout au début, mais lorsque les cellules jeunes apparaissent, les hématozoaires les parasitent aussitôt ».

Fabiani, Clausse et Fulchiron, dans quatre notes successives (1952), ont cherché à confirmer les observations de Baldi et se sont adressés au chlorhydrate de phénylhydrazine. Ils ont attribué l'aggravation de l'infection observée à la réticulocytose intense provoquée par le toxique. En outre, rappelant que nous avions signalé (Galliard et Lapierre, 1951) que l'infection était plus sévère chez le rat jeune, ces auteurs l'expliquent par l'existence d'une réticulocytose plus élevée que chez l'adulte.

1° Notons tout d'abord que la réticulocytose physiologique du rat n'est relativement élevée qu'avant le sevrage et redevient insignifiante aussitôt après.

Rats de 3 jours	Réticulocytes	25 %
	—	35 %
— de 20 grammes	—	3 à 5 %
— 3 mois (35 gr.)	—	3,5 %
	—	6 %
	—	4 %

Ainsi la réticulocytose n'explique pas la plus grande réceptivité du rat jeune.

2° Il est impossible de dire à quel moment après l'inoculation apparaissent les réticulocytes ou les polychromatophiles. Il y en a toujours et nous n'avons jamais vu au début de l'infection chez le rat des parasites dans des cellules mûres. Par ailleurs, la destruction globulaire commence, ainsi que les autres modifications hématologiques, dès les premières heures, ainsi que la régénérescence globulaire.

Réticulocytose et infection à *P. berghei*

Fabiani et ses collaborateurs ont constaté que chez le rat, « la parasitémie suivait exactement la courbe des réticulocytes ». Cela n'est pas constant, loin de là. Tout au moins peut-on dire d'abord que les réticulocytes suivent la parasitémie. La courbe des réticulocytes atteint parfois son maximum 3 jours avant celle des parasites et redescend avant. Ou bien elle continue à monter malgré la diminution du parasitisme et bien que l'infection ait été peu importante. C'est « la crise réticulocytaire ». C'est dans les infections mortelles que les réticulocytes accompagnent étroitement l'infection. Mais dans certains cas (Fig. 4), l'augmentation des réticulocytes s'arrête et la courbe se stabilise (Tém. 22), alors que l'infection croît jusqu'à la mort. C'est dans ces cas que l'on voit des hématies mûres parasitées, et c'est le symptôme le plus certain de la gravité de l'infection. Il semble que la moelle n'arrive plus à compenser les pertes dues à

FIG. 3. — Courbes d'infections avec phénylhydrazine : mort (3), guérison (1) ; avec hyaluronidase, mortelle (9) ; témoin mort (22) ; témoin guéri (20). Noter l'infection fulminante des rats traités. Les témoins guéris ou morts présentent toujours la même courbe de début lentement ascendante.

FIG. 4. — Phénylhydrazine injectée préalablement à *P. berghei*. La réticulocytose brutale (70 %) est d'origine toxique. A partir du 8^e jour, elle est due à l'anémie due au parasitisme. Chez le témoin, dans ce cas, il y a, au contraire, sidération de l'érythropoïèse (marquée par le tracé horizontal de la réticulocytose) alors que l'infection a augmenté jusqu'à la mort (témoin 22).

la destruction globulaire, et que les *Plasmodium*, augmentant toujours en nombre, parasitent les hématies mûres.

Ainsi l'importance de la réticulocytose est absolument indépendante de la gravité de l'infection. Elle peut rester légère dans les infections mortelles, et considérable dans les infections légères.

Hyaluronidase, *P. berghei* et réticulocytose

Nous avons vu que l'hyaluronidase avait un pouvoir diffusant et exaltant remarquable vis-à-vis de *P. berghei*.

Chez le rat normal, ce produit ne provoque aucune augmentation de la réticulocytose à aucun moment et à n'importe quelle dose. Le pouvoir exaltant est donc indépendant du nombre des hématies jeunes.

Chez l'animal, infecté et recevant en même temps l'hyaluronidase par voie intrapéritonéale, la courbe des réticulocytes épouse étroitement celle des parasites (Fig. 2).

Phénylhydrazine, *P. berghei* et réticulocytose

Fabiani et ses collaborateurs ont utilisé la phényldrazine en injections préparantes. Nous avons vérifié l'effet avant, en même temps et après l'inoculation de *Plasmodium*.

1° Lorsque les injections de phénylhydrazine précèdent l'inoculation, on voit apparaître l'augmentation des réticulocytes dès le second jour. Dans le cas 3, fig. 4, le taux des réticulocytes avait atteint 70 % le jour de l'inoculation. L'infection est fulminante et la mort survient le 12^e jour avec 70 % d'hématies parasitées, contre 23 jours et 60 % chez le témoin.

On voit cependant que la courbe des réticulocytes, après avoir atteint 70 %, tend à redescendre et arrive à 50 % le 8^e jour. A ce point, elle a atteint la courbe des *Plasmodium*, et à partir de ce moment, elle remonte pour l'accompagner. On a nettement l'impression que cette première hausse était due à l'intoxication et l'anémie pro-

FIG. 5. — Phénylhydrazine (dose moindre) injectée préalablement à *P. berghei*. La réticulocytose, également brutale et élevée, n'empêche pas l'animal 1 de guérir. Ce témoin particulier a guéri.

FIG. 6. — Phénylhydrazine injectée en même temps que *P. berghei* (cas 4). Dissociation nette de l'infection, qui augmente de façon foudroyante, alors que la réticulocytose semble inhibée et ne dépasse pas 15 % au moment de la mort.

voquée par la phénylhydrazine, et que la courbe est remontée de nouveau en raison de la destruction globulaire provoquée par le *Plasmodium*. Les réticulocytes sont entraînés par l'anémie due à l'intoxication, puis par celle due à l'infection, mais ce ne sont pas eux qui entraînent les parasites. Il est à noter aussi que même les rats jeunes ne meurent pas tous de leur infection après avoir été traités par la phénylhydrazine. Quant aux rats âgés, ils présentent une infection légère et une réticulocytose considérable. On ne peut donc prétendre ici non plus que la réticulocytose conditionne la gravité de l'infection.

2° L'injection de phénylhydrazine est pratiquée au moment de l'inoculation. Dans ce cas, il y a eu nettement dissociation des deux phénomènes (cas 4, fig. 6). Dès le 2^e jour, le parasitisme est monté en flèche pour atteindre 40 % le 4^e jour et 50 % le 6^e jour où l'animal a succombé. Par contre, la réticulocytose est restée très faible, atteignant à peine 15 % le jour de la mort. On voit que la courbe de parasitisme de 4 est calquée sur celle de 3 chez qui la réticulocytose était pourtant le 6^e jour de 60 %. Dans une seconde expérience, la réticulocytose des témoins guéris, avec parasitisme maximum de 20 %, s'est élevée autant que chez les rats 5 et 6 morts avec 60 % et 70 % (Tableau II, rats 5, 6, 24, 25).

Il n'y a absolument pas ici une relation entre les deux phénomènes, à savoir l'infection et le nombre des cellules jeunes.

3° L'injection de phénylhydrazine est pratiquée en cours d'infection, dès l'apparition des *Plasmodium*. Ici, nous rentrons dans le cas des infections virulentes ou exaltées par la hyaluronidase. Les deux courbes se suivent étroitement jusqu'à la mort (fig. 7, rat 6).

Effets de la Vitamine B 12

La vitamine B12 a une action réparatrice sur l'anémie et provoque de ce fait une réticulocytose importante. A dose moyenne (4 fois 100 unités en 6 jours), la réticulocytose a été élevée (85 %) et le parasitisme est resté faible (40 %).

Le rat 30 (fig. 8) a reçu des doses massives de vitamine B12 (1.000 unités 2 et 1 jours avant l'inoculation, puis 100 γ les 2^e, 12^e et 14^e

FIG. 7. — Phénylhydrazine injectée dès apparition de *P. berghei*. La réticulocytose augmente plus rapidement que l'infection (6). Chez le témoin qui guérit (24), la réticulocytose monte presque aussi haut (65 %) que chez le rat mort de son infection (rat de 100 gr.).

FIG. 8. — Rat (60 gr.) traité avec des doses massives de vitamine B12. Guérit malgré une réticulocytose plus précoce et aussi élevée que chez le témoin qui meurt.

jours). On voit qu'il a cependant présenté une infection faible (15 % le 9^e jour) et a guéri. La courbe de sa réticulocytose a continué à s'élever, exactement comme celle du témoin, jusqu'à 60 % le 15^e jour. Ce témoin est mort le lendemain avec 55 % de parasites et 60 % de réticulocytes. Ainsi, les courbes de réticulocytose sont identiques, mais l'infection a été l'une bénigne et l'autre mortelle.

Ainsi l'on voit qu'il n'y a aucun rapport ici entre l'abondance des cellules jeunes et la gravité de l'infection.

Cas de Plasmodium gallinaceum. — Nos premiers essais ont montré que l'hyaluronidase avait un effet diffusant et exaltant remarquable, mais nos expériences ne portent encore que sur 2 cas. Les trois témoins (âgés de 6 semaines, pesant 300 gr.) ont eu une période prépatente de 6 et 7 jours. Ils sont morts les 11, 12 (voie intrapéritonéale) et 13^e jour (voie sous-cutanée), avec 70 à 75 % d'hématies parasitées. Par contre, les poulets ayant reçu le germe et l'hyaluronidase par voie intrapéritonéale ont présenté une période prépatente de 4 jours et sont morts le 6^e jour avec 50 % d'hématies parasitées. Par voie sous-cutanée, l'allure est moins foudroyante et le maximum d'infection a été atteint le 13^e jour, exactement comme un des témoins.

Autres parasites. — Nous avons essayé les effets de l'hyaluronidase dans différentes infections expérimentales à *Trypanosoma cruzi*, *T. brucei*, *T. gambiense*, *Babesia rodhaini*, *Plasmodium vinckei*, *Borrelia hispanica*, *Toxoplasma* chez la souris et le rat. Dans ces cas, le pouvoir diffusant et exaltant est faible ou nul. Il y a parfois un phénomène de perméabilité accrue qui permet un début plus rapide de l'infection.

Discussion et Conclusions

L'hyaluronidase présente donc chez le rat jeune un pouvoir diffusant remarquable sur *Plasmodium berghei*.

C'est donc seulement dans le cas de *P. berghei* chez le rat jeune et aussi de *P. gallinaceum* chez le poulet, que l'hyaluronidase présente, à la fois, un pouvoir diffusant et exaltant de la virulence remarquable. Cette double action permet d'infecter le rat par voie sous-cutanée, alors qu'il est absolument réfractaire au *P. berghei* dans les conditions habituelles. L'infection ainsi obtenue est aussi grave et mortelle que par la voie intra-péritonéale. Notons aussi que ce pouvoir diffusant rend possible l'infection temporaire du rat par *P. vinckei*, qui est normalement réfractaire.

La phénylhydrazine a également un pouvoir exaltant très net. Elle est douée d'une grande toxicité, elle est méthémoglobinisante,

provoquant une destruction globulaire intense (chute de 5 millions d'hématies en 5 jours et une réticulocytose intense, 70 % et plus).

C'est par cette action sur la réticulocytose que Fabiani et collaborateurs ont expliqué ce rôle exaltant de la phénylhydrazine, Baldi d'une part, Corradetti et Verolini d'autre part, ayant soutenu que le degré de réticulocytose conditionnait le degré d'infection.

A ces affirmations, on peut répondre que la hyalurodinase provoque des infections aussi fulminantes et intenses que la phénylhydrazine, et pourtant elle ne provoque pas elle-même, injectée seule, la moindre anémie ni la moindre réticulocytose. Mais quand elle est injectée avec le *Plasmodium*, on voit la courbe des réticulocytes suivre étroitement celle de l'infection. Elle traduit donc exclusivement la réaction des organes hémopoïétiques vis-à-vis de la destruction globulaire.

Le cas de la phénylhydrazine est différent. C'est un produit d'une haute toxicité. Quand elle est injectée préalablement au *Plasmodium*, la réticulocytose intense qu'elle détermine semble, en effet, favoriser la gravité et l'intensité de l'infection. Mais cette réticulocytose provoquée et intense accompagne aussi bien une infection mortelle que spontanément guérissable. D'ailleurs, si les injections du toxique et celle du *Plasmodium* sont simultanées, les courbes de réticulocytes et celle du parasitisme sont étroitement superposables, comme dans le cas de l'hyaluronidase. Et parfois les témoins guérissent avec un parasitisme faible, alors que leur taux de réticulocytose s'élève aussi haut que celui du rat traité par le toxique et mort de son infection.

Aussi l'hyaluronidase exalte l'infection par son pouvoir diffusant et la phénylhydrazine par son pouvoir toxique sur les organes hémopoïétiques et destructeur sur les hématies.

Aussi nous ne pouvons partager les vues de Baldi, de Corradetti et de Verolini, de Fabiani et ses collaborateurs, quand ils soutiennent que la gravité de l'infection à *P. berghei* est conditionnée par la réticulocytose.

Il y aurait donc, pour ces auteurs, une réticulocytose facteur d'aggravation ; mais lorsque l'infection tourne court, la crise réticulocytaire traduirait un état de résistance, de prémunition. On a donc réponse à tout.

Mais nous pensons qu'il est anormal que le même phénomène ait un double rôle, celui de favoriser l'infection, l'autre de s'y opposer.

Le parasitisme préférentiel des cellules jeunes par *P. berghei* est donc un fait d'observation qui n'entraîne aucune conséquence (1).

(1) Une autre preuve réside dans le fait que *P. vivax* présente une affinité très nette pour les cellules jeunes, contrairement à *P. falciparum*.

Il existe aussi bien chez les souris hypersensibles que chez les vieux rats hyper-résistants.

La réticulocytose préalablement existante à l'infection ne l'aggrave pas forcément, et nous avons vu que la vitamine B12 provoque une réticulocytose importante, mais agit de façon favorable sur le cours de l'infection en s'opposant à l'anémie.

La réticulocytose est donc un effet, non une cause. C'est la réaction contre toutes les excitations des centres hémopoïétiques et une réaction contre la destruction globulaire, comme dans toutes les anémies.

Mieux encore, on peut mesurer la gravité d'une infection et poser un pronostic fatal lorsque les *Plasmodium* commencent à parasiter abondamment les hématies mûres. Cela signifie que la limite de production des cellules jeunes est atteinte par sidération de la moelle. On voit alors la courbe se stabiliser, alors que le parasitisme continue à monter en flèche jusqu'à la mort, et cela peut se produire aussi bien dans le cas de la phénylhydrazine que chez les témoins non traités.

Rappelons aussi que le *Plasmodium vinckei* n'a, d'après Rodhain, aucune affinité spéciale pour les cellules jeunes : or, chez les souris qui meurent de leur infection, nous avons vérifié que le taux d'anémie et de réticulocytose était exactement le même que dans le cas de *P. berghei*.

De plus, en traitant le rat avec la phénylhydrazine, nous avons réussi à l'infecter avec *P. vinckei*, alors qu'il est normalement réfractaire.

Il faut donc chercher ailleurs que dans la réticulocytose la cause de l'effet exaltant de la phénylhydrazine qui agit probablement par sa haute toxicité.

En conclusion, il est remarquable qu'une exaltation comparable de la virulence de *P. berghei* chez le rat puisse être due à des produits agissant de façon aussi dissemblable que l'hyaluronidase et la phénylhydrazine.

RÉSUMÉ

Les effets de l'action diffusante de l'hyaluronidase ont été expérimentés dans différentes infections expérimentales à *Trypanosoma cruzi*, *T. brucei*, *T. gambiense*, *Babesia rodhaini*, *Plasmodium vinckei*, *Borrelia hispanica*, *Toxoplasma*, chez la souris et le rat. Dans ces cas, il n'y qu'un phénomène de perméabilité accrue permettant une diffusion plus rapide du parasite au début. Par contre, l'hyaluronidase provoque une infection fulminante à *Plasmodium gallinaceum* quand la voie d'inoculation est intrapéritonéale.

Dans les infections à *Plasmodium berghei* chez la souris, la mort survient dans les délais normaux.

Chez le rat jeune, l'action sur *P. berghei* est remarquable. La période prépatente est courte, la mort peut se produire en 12 jours (rats de 60 gr.) contre 25 jours chez les témoins avec 70 à 80 hématies parasitées pour 100.

De plus, le rat, normalement réfractaire par la voie sous-cutanée, s'infecte aisément, grâce à l'hyaluronidase, et l'évolution de l'infection, un peu retardée, devient fulminante comme dans le cas de l'inoculation intrapéritonéale.

La phénylhydrazine exerce aussi une action exaltante remarquable. Elle provoque normalement une réticulocytose considérable, et ce fait a été donné comme explication de son action pathogène, puisque *P. berghei* a une affinité particulière pour les cellules jeunes.

Cependant l'hyaluronidase qui, normalement, ne provoque aucune modification hématologique, détermine aussi des infections fulminantes. De plus, la vitamine B12, qui détermine une réticulocytose importante, a pourtant une action favorable sur le cours de l'infection. Même dans le cas de la phénylhydrazine, il n'y a pas forcément une relation entre la courbe des réticulocytes et celle du parasitisme.

Dans certains cas d'infection hypervirulente et fatale, le nombre des réticulocytes se stabilise et même diminue par sidération des centres hémopoïétiques, dont la limite de capacité de production des cellules jeunes est dépassée. Le parasitisme des hématies mûres devient alors considérable.

Enfin la phénylhydrazine comme l'hyaluronidase peut permettre d'infecter le rat, normalement réfractaire, avec *Plasmodium vinckei*. qui n'a aucune affinité pour les réticulocytes.

L'exaltation de la virulence de *P. berghei* pour le rat peut donc être due à des produits agissant de façon aussi dissemblable que l'hyaluronidase et la phénylhydrazine. Le premier agit par son effet diffusant, par une perméabilité accrue, l'autre par son pouvoir hautement toxique sur l'organisme, et destructeur sur les hématies. La réticulocytose observée, due à l'anémie d'origine parasitaire, et, en plus, d'origine toxique dans le cas de la phénylhydrazine, est un phénomène de réparation, une réponse à la destruction globulaire : son importance ne conditionne nullement la gravité de l'infection, malgré la prédilection de *P. berghei* pour les cellules jeunes : c'est un effet, non une cause (1).

(1) Bien entendu, toutes nos expériences ont porté sur des rats jeunes pour éviter que les cas de guérison spontanée, qui croissent avec l'âge, comme on le voit dans les tableaux I et II, ne faussent les résultats.

BIBLIOGRAPHIE

- BALDI (A.). — Sul quadro anemico nell' infezione da *P. Berghei* (Vincke et Lips). *Riv. di Malar.*, XXIX, 1950, 349-356.
- BOQUET (P.), BUSSARD (A.), IZARD (Y.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 83, 1952, p. 640.
- CORRADETTI (A.) et VEROLINI (F.). — Relazioni tra *P. berghei* e cellule della seria rossa durante l'attacco primario nel rato albino. *Riv. di Paras.*, IX-XII, 1952, 69.
- DURAN-REYNALS (F.). — *J. Exper. Med.*, 69, 1939, p. 69, et *Sem. Hôp. Paris*, 28, 1952, p. 1047.
- FABIANI (G.), CLAUSSE (Mlle J.) et FULCHIRON (G.). — Rapports entre la réticulocytose sanguine et l'infection du rat blanc à *P. berghei*. *Soc. Biol. Alger*, mai 1952.
- FULCHIRON (G.) et CLAUSSE (J.). — Evolution du paludisme expérimental du rat après inoculation d'une quantité importante d'hématozoaires. Intérêt des variations de la réticulocytose sanguine. *Soc. Biol. Alger*, mai 1952.
- CLAUSSE (J.) et FULCHIRON (G.). — Influence de la réticulocytose sanguine sur l'évolution du paludisme chez les rats immunisés et splénectomisés. *Soc. Biol. Alger*, mai 1952.
- CLAUSSE (J.) et FULCHIRON (G.). — Intérêt de la réticulocytose sanguine dans le paludisme expérimental du rat blanc à *P. berghei*. *C.R. Acad. Sciences*, 235, 1952, 274-276.
- FULCHIRON (G.). — Etude de l'immunité dans le paludisme expérimental du rat blanc. *Thèse Alger*, 1952, 1 vol., 162 pp., 9 fig.
- GALLIARD (H.). — A propos du *Plasmodium berghei* Vincke et Lips. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 42, 1949, 431.
- et LAPIERRE (J.). — Infection à *P. berghei* chez le rat blanc. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 44, 1951, 185.
- LAPIERRE (J.) et GOLVAN (Y.). — Facteurs exaltants de la virulence de *Plasmodium berghei*. Effets comparés de la hyaluronidase et de la phénylhydrazine. *C.R. Acad. Sciences*, 238, 1954, p. 741-743.

Institut de Parasitologie, Faculté de Médecine de Paris

Errata. — Note de MM. H. Galliard, J. Lapierre et J. Murard (Inhibition de l'infection à *P. berghei* par l'hormone hypophysaire de croissance, XXIX, n° 3, 1954, p. 167-178).

1° *Fig. 1* : supprimer « Témoin » sur les courbes en trait plein (9 et 10). Cette figure se rapporte au Tableau II.

2° *Fig. 3* : supprimer « Témoin » sur les courbes en trait plein (21, 25, 27, 20). Cette figure se rapporte au Tableau III.