ANNALES DE PARASITOLOGIE

HUMAINE ET COMPARÉE

TOME XXIX

1954

N° 3

MÉMOIRES ORIGINAUX

INHIBITION DE L'INFECTION A *PLASMODIUM BERGHEI* CHEZ LA SOURIS ET LE RAT PAR L'HORMONE HYPOPHYSAIRE DE CROISSANCE (S.T.H.)

Par H. GALLIARD, J. LAPIERRE et J. MURARD

L'hormone hypophysaire de croissance (ou hormone somatotrope ou somatotrophine), sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse, a été découverte par Evans et Long (1921). Elle a une action phlogistique, mise en évidence par Selye, qui en fait l'antagoniste de l'A.C.T.H. Elle a été utilisée quand la réaction de l'organisme est insuffisante, la tuberculose et la fièvre de Malte par exemple.

Nous avons donné (1953) les premiers résultats obtenus par nous de l'utilisation de S.T.H. dans les infections à *Plasmodium berghei*. Par ailleurs, nous avons montré avec A. Buttner et N. Bourcart l'effet remarquable de S.T.H. dans les infections à *Trypanosoma inopinatum*, toujours mortelles, chez la grenouille *Rana esculenta*. Ces résultats nous ont incités à poursuivre ces recherches.

Matériel et méthode

Chez les souris uniquement mâles, nous avons injecté une solution correspondant à 5 Unités rat tous les 2 jours. Les doses inférieures sont inefficaces. Par ailleurs, les injections intramusculaires répétées étant impossibles chez la souris, nous avons utilisé la voie intrapéritonéale.

Pour le rat, les doses ont été de 8 à 10 Unités tous les 2 jours par la même voie.

La S.T.H. est un facteur spécifique de l'anabolisme des protides. Aussi, dans certains cas, nous avons employé concurremment à la S.T.H. une alimentation avec protides totaux (hyperprotidine).

Effets hématologiques de la S.T.H

Nous avons constaté chez les animaux traités par voie intrapéritonéale (5 Unités tous les 2 jours), vers le 8^e jour, une réaction monocytôïde. Les monocytes jeunes rappellent les cellules blastiques par leur morphologie et leurs dimensions. Cette réaction s'estompe par la suite vers la 8^e injection (16^e jour) et la formule redevient normale. A la 10^e injection le nombre des hématies est diminué de moitié environ, celui des leucocytes est augmenté, parfois doublé. Le nombre des éosinophiles s'accroît également. Dans un cas, il avait décuplé le 16^e jour.

Début du traitement et inoculation du *Plasmodium* simultanés

Dans cette première série d'expériences (tableau I) la prolongation de la survie a été faible. A ce moment d'ailleurs la virulence

TABLEAU I

Traitement à la Somatotrophine commencé le jour de l'inoculation

SOURIS N°	DOSE DE S.T.H.	INCUBATION	JOUR DE LA MORT	PARASITISME
1.....	5 U. tous les 2 jours.		3 ^e	0
2.....	Témoin.	2 jours	4 ^e	35 0/0
3.....	5 U tous les jours.	3 jours	7 ^e	10 0/0
4.....	idem.	3 jours	9 ^e	8 0/0
5.....	Témoin.	3 jours	6 ^e	40 0/0
6.....	1 U. tous les 2 jours.	2 jours	6 ^e	10 0/0
7.....	Témoin.	2 jours	6 ^e	45 0/0
8.....	5 U. tous les 2 jours.	3 jours	6 ^e	30 0/0
9.....	idem.	11 jours	12 ^e	5 0/0
10.....	Témoin	—	6 ^e	20 0/0
11.....	3 U. tous les 2 jours.	2 jours	7 ^e	40 0/0
12.....	Témoin.	—	7 ^e	30 0/0

de la souche de *P. berghei* était nettement augmentée, les témoins mouraient le 4^e ou 6^e jour de leur infection avec 35 à 45 % d'hématies parasitées.

Cependant les effets de la S.T.H. (5 Unités tous les 2 jours) sont déjà appréciables. La survie peut dépasser de 5 jours (cas 9) celle des témoins. De plus, l'infection est toujours restée très faible : la courbe en plateau n'a eu dans certains cas aucune tendance à l'élévation. Elle était parfois en régression au moment de la mort. Seules les souris 8 et 11 se sont comportées comme les témoins.

On voit que, malgré l'atténuation du parasitisme, les souris tolèrent difficilement à la fois le traitement et le parasite.

Traitement préparatoire à la S.T.H avant l'infection

Chez ces souris l'hormone a été injectée tous les 2 jours pendant 10 jours (5 fois 5 Unités). Le traitement a été poursuivi après l'inoculation. On voit (tableau II, fig. 1) que dans 2 cas l'infection a

FIG. 1. — *Plasmodium berghei* chez des souris traitées préventivement et curativement par S.T.H. Les souris 1 et 2 ont présenté une infection tardive et très faible. La courbe 10 montre une récurrence de l'infection à la suite de l'interruption du traitement le 22^e jour.

été légère et la mort s'est produite le 9^e et 11^e jour avec 1 pour 300 et 1 hématie parasitée pour 1.000, alors que le témoin est mort le 6^e jour avec 40 %.

La souris 4 avait reçu une dose insuffisante.

TABLEAU II

Traitement préparatoire à la Somatotrophine et poursuivi ensuite

SOURIS N°	DOSE DE S.T.H.	INCUBATION	JOUR DE LA MORT	PARASITISME
1.....	5 U. tous les 2 jours pendant 10 jours.	7 jours	9 ^e	1/300
2.....	idem.	8 jours	11 ^e	1/1000
3.....	Témoin.	2 jours	6 ^e	50 0/0
4.....	1 U. tous les 2 jours pendant 12 jours.	2 jours	6 ^e	50 0/0
5.....	Témoin.	2 jours	6	50 0/0
6.....	5 U. tous les 2 jours pendant 12 jours.	—	7 ^e	0
7.....	Témoin.	2 jours	6 ^e	30 0/0
8.....	5 U. tous les 2 jours pendant 10 jours.	8 jours	15 ^e	10 0/0
9.....	idem.	8 jours	20 ^e	7 0/0
10.....	idem.	8 jours	24 ^e	10 0/0
11.....	Témoin.	2 jours	8 ^e	40 0/0
12 (grise)	5 U. tous les 2 jours pendant 8 jours.	3 jours	8 ^e	35 0/0
13 (noire)	idem.	2 jours	13 ^e	35 0/0
14 blanche	Témoin.	2 jours	7 ^e	50 0/0
15.....	5 U. tous les 2 jours pendant 12 jours.	—	10 ^e	0
16.....	idem.	6 ^e	29 ^e	40 0/0
17.....	idem.	6 ^e	10 ^e	15 0/0
18.....	Témoin.	6 ^e	16 ^e	45 0/0
19.....	Témoin.	2 ^e	8 ^e	30 0/0

Dans une autre expérience la longévité des souris a été beaucoup plus grande (jusqu'à 24 jours, témoin mort le 8^e jour). Elles sont mortes avec un parasitisme faible (7 à 10 %). Les courbes 9 et 10 sont remarquables. Elles montrent que parfois il peut se produire une chute d'une infection déjà importante, ce qui ne s'observe jamais au 15^e ou 18^e jour d'une infection normale. Dans le cas 10 l'infection s'est maintenue en plateau 4 jours. Le 22^e jour le traitement à la S.T.H. a été cessé et la courbe est remontée aussitôt. Mais dans tous les cas la mort se produit avec un parasitisme très faible.

Dans une autre série d'expériences (fig. 2, t. II) les souris se

FIG. 2. — Même traitement par S.T.H. que dans la figure 1.
La durée de l'infection de la souris 16 a été tout à fait exceptionnelle (28 jours).

sont comportées différemment. L'infection a été plus importante (40, 45 %) au moment de la mort, mais elle a été retardée jusqu'au 29^e jour, ce qui nous semble un record pour la souris. Dans cette expérience l'un des témoins [18] a vécu jusqu'au 16^e jour ce qui est anormal avec la souche que nous utilisons.

Au point de vue de la morphologie du *Plasmodium*, il n'y a pas de différences avec les souris non traitées tant que la courbe du parasite est ascendante : multiplication anarchique, nombreux schizontes, libération précoce des mérozoïtes. Puis se produit brusquement une régression, un arrêt de la multiplication avec disparition des schizontes, des rosaces et des formes extraglobulaires. Le parasite est réduit à des formes annulaires et l'aspect du sang rappelle celui du rat à la période du début de l'infection.

Association de la S.T.H. et des protides totaux

Dans les expériences précédentes nous avons donc observé un effet réel de la S.T.H. sur le taux de l'infection. Cependant, la survie peu longue a rendu difficile une appréciation exacte. Aussi nous avons pensé qu'une alimentation riche en protides parviendrait à compenser l'anabolisme dû à l'hormone et à favoriser de ce fait l'action de la S.T.H.

Nous avons nourri les souris avec de l'extrait total de lait (Hyperprotidine). Les souris infectées et traitées à la S.T.H. marquent une appétence d'autant plus grande pour ce produit que le taux d'infection est plus élevé.

Les souris ainsi traitées se sont comportées de façon très varia-

ble. La période prépatente a été retardée par rapport aux témoins, sauf dans un cas [21]. La souris 27 est morte le 14^e jour avec 5 % de parasitisme. La souris 20 a fait une infection torpide à 1 % jusqu'au 20^e jour, puis ascension légère à 20 % et mort le 26^e jour.

La courbe 25 est intermédiaire entre celles-là et la 21 qui montre une infection précoce, intense, mais très prolongée (25 jours). On ne sait si ce sont l'hormone ou les protides totaux qui ont permis cette survie malgré un parasitisme inhabituel chez la souris.

Cependant, même avec l'addition de protides totaux, nous n'avons pu obtenir des chutes importantes du parasitisme comme dans nos premières expériences (tableau II, fig. 1).

TABLEAU III

Traitement préparatoire à la Somatotrophine et protides totaux

SOURIS N°	DOSE DE S. T. II.	INCUBATION	JOUR DE LA MORT	PARASITISME
20.....	5 U. tous les 2 jours pendant 16 jours et continué après inoculation.	10 jours	26 ^e	20 0/0
21.....	idem.	3 jours	25 ^e	80 0/0 à 90 0/0
22.....	Témoin.	2 jours	8 ^e	50 0/0
23.....	5 U. tous les 2 jours pendant 12 jours et continué ensuite.	8 jours	12 ^e	4 0/0 en voie de régression.
24.....	idem.	—	14 ^e	négative
25.....	idem.	7 jours	21 ^e	40 0/0
26.....	Puis 2 U. à partir de l'inoculation.	—	toujours négative.	
27.....	idem.	9 jours	14 ^e	50 0/0 avant veille du décès
28.....	Témoin I.	6 jours	16 ^e	45 0/0
29.....	Témoin II.	2 jours	8 ^e	30 0/0

TABLEAU IV

Souris à Plasmodium berghei nourries avec protides totaux

SOURIS N°		INCUBATION	JOUR DE LA MORT	PARASITISME
30 523 bis	P. berghei + Protides totaux.	7 jours	16 ^e	10 0/0 (en voie de régression)
31 524 bis	idem.	6 jours	14 ^e	40 0/0
32 Témoin.	P. berghei sans protides.	6 jours	16 ^e	45 0/0
33 Témoin.		2 jours	8 ^e	30 0/0
34 557...	P. berghei + protides totaux.	5 jours	14 ^e	20 % (Infec. en plateau depuis 4 j.)
35 558 ..	idem.	5 jours	14 ^e	50 0/0
36 559...	idem.	3 jours	6 ^e	25 0/0
37 Témoin I	P. berghei sans protides.	3 jours	6 ^e	25 0/0
38 Témoin II	idem.	3 jours	7 ^e	25 0/0
39 Tém. III	idem.	3 jours	9 ^e	40 0/0

Effets des protides totaux seuls

En présence de ces résultats, nous nous sommes demandé quel pouvait être l'effet des protides totaux employés seuls. La figure IV montre que les résultats sont très appréciables. Les trois témoins sont morts avec 25 et 40 % de parasites du 6^e au 9^e jour. Des cinq

FIG. 4. — Addition de protides totaux au régime, à l'exclusion de S.T.H. Infections d'intensité variable mais toujours prolongées par rapport aux témoins.

souris nourries à l'hyperprotidine, l'une [36] a réagi comme les témoins. Les autres ont présenté un allongement de la période pré-patente, avec une durée d'infection prolongée entre 14 et 16 jours, ce qui dans nos expériences est exceptionnel, et avec des taux d'infection variant entre 10 et 50 %. Chez la souris 30, l'infection à 10 % était même en voie de régression et la courbe de la souris 34 était en plateau depuis 4 jours au moment de la mort.

Cependant, l'addition des protides totaux au régime n'a pas permis non plus une survie aussi importante qu'on pouvait l'espérer.

Effets du traitement à l'hormone somatotrope chez le rat

Les effets de la S.T.H. chez le rat ont été beaucoup moins nets. Nous avons utilisé naturellement des rats jeunes de 50 grammes

au maximum. Le tableau montre cependant qu'aucun des rats en expérience traité par la S.T.H. n'est mort, alors qu'un témoin sur deux est décédé. Mais le maximum du taux du parasitisme a été sensiblement le même chez tous. Dans la seconde expérience (rats VIII à XI), deux rats traités ont présenté une infection plus faible que le témoin, mais le troisième (IX) est mort de son infection avec un taux de 80 % comme le témoin qui a cependant guéri.

En présence de ces résultats, nous n'avons pas poursuivi l'expérience avec la S.T.H. Avec les protides totaux, nous n'avons obtenu que des effets discordants : les infections ont varié à leur maximum entre 10 et 65 % d'hématies parasitées.

TABLEAU V

Rats de 50 grammes traités par l'Hormone Somatotrope

RAT N°	DOSE DE S.T.H. INJECTION TOUTS LES 2 JOURS	INCUBATION	PARASITISME MAXIMUM	GUÉRISON	MORT
I.....	80 U (40 U avant inoc. + 40 U après)	2 jours	7 ^e j. 30 0/0	27 ^e j.	
II.....	Idem	2 jours	11 ^e j. 60 0/0	27 ^e j.	
III.....	Idem	2 jours	11 ^e j. 55 0/0	27 ^e j.	
IV.....	Idem	2 jours	9 ^e j. 60 0/0	27 ^e j.	
V.....	Idem	2 jours	11 ^e j. 65 0/0	17 ^e j.	
VI. Témoin.		2 jours	17 ^e j. 60 0/0		17 ^e j.
VII. Témoin.		2 jours	11 ^e j. 40 0/0	27 ^e j.	
VIII.....	100 U après inoculation	3 jours	17 ^e j. 65 0/0	24 ^e j.	
IX.....	Idem	2 jours	14 ^e j. 80 0/0		15 ^e j.
X.....	Idem	3 jours	17 ^e j. 55 0/0	24 ^e j.	
XI. Témoin..		2 jours	16 ^e j. 85 0/0	25 ^e j.	

Essais de la S.T.H. dans la Toxoplasmose et la Trypanosomose à *T. brucei*

La souche de *Toxoplasma* (Institut Pasteur) tue normalement les souris en 5 à 6 jours. Les souris ont reçu comme dans les expériences précédentes un traitement préparatoire. Onze ont été inoculées par voie intrapéritonéale. La survie a été prolongée une fois de 3 jours par rapport aux témoins ; dans deux autres cas, ce fut

l'inverse ; pour les autres, les souris traitées sont mortes en même temps que les témoins. Les résultats sont donc nuls.

Cependant, chez le cobaye, l'effet de l'hormone semble plus marqué à condition de prolonger le traitement. Ainsi un cobaye ayant reçu 400 unités pendant deux mois a survécu 13 jours, alors que les témoins sont morts entre 6 à 8 jours.

La souche de *T. brucei* (Inst. Pasteur) tue les rats en 6 à 9 jours et les souris en 3 à 4 jours. Malgré un traitement préparatoire à la S.T.H. et poursuivi après l'inoculation, la mort s'est produite en même temps et avec le même taux d'infection que chez les témoins chez trois rats de 200 gr. et 6 souris de 20 gr.

Ainsi l'hormone somatotrope ne semble donner aucune résistance appréciable à la souris contre le *Toxoplasma*, ni à la souris et au rat contre *T. brucei*.

CONCLUSIONS

L'hormone somatotrope exerce en général chez la souris une action retardante et neutralisante très nette sur l'infection à *P. berghei*, à condition que l'animal soit préparé par un traitement antérieur à l'inoculation et poursuivi après.

Cependant, on peut observer deux ordres de faits. Dans le premier l'infection ne se développe pas et reste à un taux extrêmement bas. Ou bien la courbe monte pour redescendre ensuite et rester en plateau, et remonter ensuite quand le traitement est interrompu. Dans un deuxième ordre de faits, l'infection a progressé mais avec une longue période prépatente et a duré exceptionnellement longtemps (jusqu'à 28 jours).

Il est évident que, malgré l'effet inhibiteur de la S.T.H., la souris traitée ne peut survivre longtemps lorsqu'elle héberge en même temps le *Plasmodium*. Pour pallier à l'anabolisme exagéré des protides, nous avons complété le régime avec les protides totaux du lait.

Dans ce cas, nous avons observé tantôt la persistance très longue d'un parasitisme très réduit (5 % à 20 % jusqu'à 28 jours), soit une infection durable et intense allant jusqu'à 80 % le 27^e jour, chiffres que nous n'avons jamais observés auparavant. Il est possible que les protides compensent l'effet anabolisant de la S.T.H., permettant ainsi à l'animal de résister et à l'infection d'atteindre des taux exceptionnellement élevés.

A ce propos, rappelons la très grande diversité des opinions sur la durée de survie des souris infectées par *P. berghei*. Dernièrement encore, Greenberg, Nadel et Coatney ont constaté que deux souches de souris de consanguinité prolongée (« inbred ») se sont comportées de façon très différente, les souris survivant 9,9 jours dans un

cas (comme les souris non « inbred »), 15,9 dans l'autre cas et 20,5 jours pour les hybrides de ces deux souches. Il en est de même pour les femelles survivant plus longtemps que les mâles, et les souris âgées plus longtemps que les jeunes. Cependant, il est difficile d'établir des lois. L'évolution de l'infection est aussi fonction de l'époque à laquelle on expérimente. L'état général est un facteur plus important que l'âge, et les souris femelles présentent souvent une infection explosive et suraiguë. D'ailleurs, les expériences relatives ci-dessus montrent aussi que les résultats obtenus à des époques différentes sont singulièrement variables.

L'action des protides totaux du lait administrés seuls, à l'exclusion de la S.T.H., s'est traduite aussi par un allongement de la période prépatente, par un allongement de la durée de la vie et parfois une réduction très nette du taux d'infection à la période terminale.

Les résultats d'ensemble concernant *P. berghei* sont représentés dans la fig. 5.

Fig. 5. — *Plasmodium berghei*, hormone somatotrope et protides totaux chez la souris. Les signes indiquent le jour de la mort. Les triangles indiquent l'infection des souris témoins des expériences et les croix celle de témoins divers et de souris de passage.

Chez le rat, l'effet de la S.T.H., même chez les animaux jeunes, est beaucoup moins nette. Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats contradictoires obtenus. Il en est de même pour les protides totaux.

En ce qui concerne la toxoplasmose chez la souris, l'infection à *Trypanosoma brucei* chez le rat et la souris, la S.T.H. n'a exercé aucune action retardante ou inhibitrice.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBEAUX-FERNET (M.). — Le rôle de la somatotrophine dans le syndrome général de l'adaptation. *Presse Médicale*, 60, 1952 (76), p. 1621.
- EVANS et LONG. — *Anat. Rec.*, 21, 1921, p. 61.
- GALLIARD (H.) et LAPIERRE (J.). — Effets neutralisants de la somatotrophine hypophysaire, dans les infections à *Plasmodium berghei* chez la souris. *C.R. Acad. des Sciences*, 237, 24-8-53, p. 477-479.
- , BUTTNER (A.) et BOURCART (N.). — Effet de l'hormone somatotrope sur une trypanosomose mortelle pour *Rana esculenta* L., due au *Trypanosoma inopinatum* Sergent 1904 (souche algérienne). *C.R. Soc. de Biol.*, 147, 1953, p. 1695.
- GREENBERG (J.), NADEL (E. M.) et COATNEY (G. R.). — The Influence of Strain, Sex and Age of Mice on Infection with *Plasmodium berghei*. *J. infect. Dis.*, 1953, juillet-août, v. 93, n° 1, 96.
- LABORIT (H.), FAVRE (A.), DUCHESNE (G.), DECHEN (J.) et BASTIT (G.). — Essai d'utilisation d'une somatotrophine hypophysaire en pathologie générale. *Presse Médicale*, 61, 1953 (53), p. 1085.
- SELYE (H.). — Role of somatotropic hormone (STH) in body defence against infection. *Amer. Physiol. Soc.*, 64th annual Meet. New-York, 4, 1952, 14-18, in *Fed. Proc.*, 2, 1952 (1), 144.

(Faculté de Médecine de Paris, Institut de Parasitologie)