ANNALES DE PARASITOLOGIE

HUMAINE ET COMPARÉE

Tome 57

1982

N°1

© Masson, Paris, 1982.

Annales de Parasitologie (Paris)
1982, t. 57, n° 1, pp. 1-20.

MÉMOIRES ORIGINAUX

SCHIZOGONIE HÉPATIQUE RETARDÉE DE *PLASMODIUM YOELII YOELII* CHEZ DES RONGEURS TRAITÉS PAR L'ÉTHIONINE OU CARENCÉS EN MÉTHIONINE :

Étude histologique et ultrastructurale.

I. LANDAU*, Y. BOULARD*, C. SEUREAU** et W. PETERS***

RÉSUMÉ. L'histologie et l'ultrastructure de la schizogonie hépatique aiguë et chronique de *P. yoelii yoelii* ont été étudiés avec : a) des schizontes aigus chez des Rongeurs normaux ; b) des schizontes chroniques chez des Rongeurs traités par l'éthionine ; c) des schizontes chroniques chez des Rongeurs carencés en méthionine.

Les schizontes chroniques expérimentaux présentent fréquemment un aspect histologique identique à celui des schizontes observés dans les infections naturelles des *Thamnomys* sauvages d'Afrique.

La microscopie électronique a permis de préciser l'évolution du système vacuolaire décrit par Seureau *et al.*, chez des schizontes normaux et d'apporter de nouveaux arguments en faveur de l'hypothèse selon laquelle le matériel contenu dans les vacuoles serait de nature enzymatique.

L'ultrastructure des schizontes chroniques montre une altération de l'ensemble de l'appareil de synthèse (plages de reticulum rugueux petites et peu nombreuses, disparaissant chez les schizontes les plus retardés ; système vacuolaire peu développé) ainsi qu'une perturbation nucléaire (divisions ralenties voire apparemment arrêtées chez les formes les plus retardées).

Enfin, l'accumulation de vacuoles à la périphérie de nombreux schizontes chroniques et l'absence de déversement dans l'espace intermembranaire pourrait traduire des altérations des membranes vacuolaires incapables de fusionner avec la membrane plasmique du schizonte.

* Laboratoire de Zoologie-Vers, LA 114-CNRS, Muséum national d'Histoire naturelle, 61 rue Buffon, F 75231 Paris Cedex 05.

** Laboratoire d'Histophysiologie fondamentale et appliquée, ERA 570-CNRS, Université Pierre et Marie Curie, 12 rue Cuvier, F 75005 Paris.

*** London School of Hygiene & Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1/E7HT.

Accepté le 13 août 1981.

Retarded hepatic Schizogony of *Plasmodium yoelii*, *yoelii* in Rodents treated with Ethionine or subjected to a Methionine deficiency. Histological and ultrastructural studies.

SUMMARY. Histological and ultrastructural aspects of acute and chronic pre-erythrocytic schizonts of *P. yoelii yoelii* were studied with: a) acute schizonts in normal rodents; b) chronic schizonts induced in rodents receiving ethionine injections or on a low methionine diet; Experimentally induced chronic schizonts frequently have the same histological aspect as those observed in wild *Thamnomys* from Africa.

The ultrastructural evolution of the vacuole system described by Seureau *et al.* in acute schizonts is discussed; new evidence is presented to support the hypothesis according to which the contents of the vacuoles are enzymatic in nature.

Ultrastructural studies of chronic schizonts show alterations in the sites of synthesis (zones of rough endoplasmic reticulum small and not numerous, absent in the most delayed schizonts; vesicle system poorly developed and also disturbances of nuclear development (slow division, apparently inhibited in the most retarded forms.)

A peripheral accumulation of vacuoles in many chronic schizonts without discharge of their contents to the parasitophorous space, might indicate an alteration of their membranes, leaving them unable to fuse with the schizont plasmalemma.

Deux types de formes tissulaires peuvent être rencontrées chez les Hémospories : a) l'une aiguë permet la multiplication rapide du parasite et la production de gamétocytes aux périodes favorables à la transmission b) l'autre chronique, assure la pérennité de l'infection et vraisemblablement ses rechutes.

La relation entre formes tissulaires chroniques des Hémospories et rechutes de la parasitémie est fortement soupçonnée chez de nombreuses espèces : a) de *Leucocytozoidae* et d'*Haemoproteidae*, dont beaucoup de représentants ont des rechutes saisonnières bien marquées ; b) de *Plasmodiidae*, tels que *Plasmodium vivax*, *P. cynomolgi*, *P. ovale*, les *Plasmodium* de Muridés africains, etc.

Bien que dans la nature les schizontes chroniques soient difficiles à observer, car évoluant à bas bruit et, le plus souvent, chez des animaux à parasitémie faible ou inexistante, ils ont été signalés à plusieurs reprises : — chez *Leucocytozoon simondi* (Desser, Fallis et Garnham, 1968), chez *Hepaticocystis perronae* (Landau et Adam, 1971), chez *Polychromophilus adami* (Landau *et al.*, 1980) ; enfin, des schizontes chroniques de *Plasmodium* ont été trouvés à différentes périodes de l'année chez des *Thamnomys rutilans* paludéens capturés en République Centrafricaine (Landau, 1966), même après plusieurs mois de captivité.

Au laboratoire, la reproduction expérimentale de formes tissulaires chroniques de *Plasmodium* a été obtenue dans deux cas : a) Krotoski *et al.* (1980) ont observé de véritables formes hépatiques de latence (hypnozoïtes) dans les infections expérimentales à *P. cynomolgi* ; les présomptions en faveur du rôle déterminant des hypnozoïtes dans le déclenchement des rechutes sanguines de *P. cynomolgi* sont très fortes ; b) en 1975, Landau *et al.* ont obtenu chez des Rongeurs de laboratoire traités par l'éthionine, d'une part des schizontes exoérythrocytaires de *P. yoelii* morphologiquement identiques à ceux des infections naturelles, d'autre part des parasitémies fluctuantes avec des rechutes tardives ; ces auteurs émettent l'hypothèse

que, dans la nature, des facteurs métaboliques pourraient intervenir en ralentissant le développement de certains schizontes.

Nous avons poursuivi l'étude des interactions entre métabolisme de l'hôte et évolution du schizonte pré-érythrocytaire de *P. yoelii*, en remplaçant les injections d'éthionine par un régime carencé en méthionine. Par ailleurs, une étude histologique et ultrastructurale comparative des schizontes, obtenus chez des Rongeurs normaux ou traités par l'éthionine ou carencés en méthionine, a été faite ; les résultats de ces expériences seront détaillés ci-dessous.

Dans la discussion, nous tenterons d'analyser les caractères particuliers des schizontes aigus et chroniques, mais pour plus de clarté dans l'exposé de nos résultats, nous définirons au préalable ces deux catégories :

— *Schizontes aigus* : le cytoplasme abondant est dense et contient des plages de synthèse nombreuses et de grande taille. Les noyaux se multiplient rapidement et de façon synchrone ; ils sont nombreux et de petite taille.

— *Schizontes chroniques* : le cytoplasme peu abondant a une activité de synthèse très réduite ; il ne contient qu'un faible nombre de plages de synthèse de petite taille. Les noyaux se divisent lentement, ils sont grands et espacés.

Modalités des infections expérimentales

A — PARASITE. La souche 17 X de *Plasmodium yoelii yoelii* a été utilisée. L'infection hépatique a été obtenue par injection intra-veineuse de 100 à 500 thorax d'*Anopheles stephensi* fortement infectés, broyés dans du milieu RPMI additionné de 20 % de sérum de veau fœtal. Pour l'infestation des Rongeurs carencés en méthionine, du sérum physiologique à 9 %₀ a été employé.

B — RONGEURS. Nous avons utilisé : — des *Thamnomys* (*Grammomys*) *gazellae* (Thomas, 1910) in Petter F. et Tranier M., 1975, mâles âgés de 8 à 12 mois, pesant 30 g. environ et élevés au laboratoire ; — des Rats mâles de souche Wistar pesant de 60 à 80 grammes, permettant l'injection d'un inoculum plus important que le *Thamnomys*.

C — INFECTIONS EXPÉRIMENTALES

— *Rongeurs non traités* : Deux Rats blancs (501 FP et 539 FP) ont été autopsiés l'un à la 35^e heure, l'autre à la 47^e heure après l'inoculation de sporozoïtes. Un *Thamnomys* (578 FP) a subi une biopsie de foie 43 heures après l'infestation.

— *Rongeurs traités par l'éthionine* : Deux *Thamnomys* (617 FP et 498 CL) ont reçu une injection intrapéritonéale de 330 mg/Kg de D-L éthionine, une heure après l'inoculation de sporozoïtes. Les biopsies de foie ont été effectuées à la 41^e heure (617 FP) et à la 54^e heure (498 CL).

— *Rongeurs soumis à un régime carencé en méthionine* : Des Rats blancs ont été nourris exclusivement avec des aliments carencés ne contenant que 30 % de la quantité habituelle de méthionine. L'inoculation de sporozoïtes a été faite après une durée variable de la carence. Le détail des expériences est représenté sur le tableau I.

TABLEAU I : Expériences avec les Rongeurs carencés en méthionine

Rats	93 XV	638 CL	435 XV
durée de la carence (en jours)	5	22	79
âge des schizontes (en heures)	64	65	65

D — TECHNIQUES HISTOLOGIQUES ET CYTOLOGIQUES

Les techniques utilisées sont celles déjà décrites par Seureau *et al.*, 1980.

Résultats

Nous avons constaté que : 1) tous les schizontes obtenus chez des animaux non traités sont de type aigu ; 2) chez les Rongeurs traités par l'éthionine ou carencés, tous les schizontes sont retardés dans leur développement : à plus de 64 heures, aucune forme n'est mûre et le sang est encore négatif (*pl. I*).

Morphologiquement les schizontes peuvent être classés en 2 catégories :

a) des schizontes de morphologie apparemment identique à celle des formes chroniques des *Thamnomys* sauvages : peu chromophiles, avec un cytoplasme peu abondant dépourvu de plages denses et basophiles (réticulum rugueux) ; les noyaux grands, espacés, ont fréquemment une chromatine disposée en couronne de granules (*pl. I*, *fig. 4*).

b) une série de formes intermédiaires entre les schizontes aigus et les formes chroniques décrites ci-dessus.

Chez les animaux non traités, la parasitémie est apparue entre la 43^e et la 50^e heure après l'inoculation de sporozoïtes ; chez les Rongeurs carencés, elle est apparue entre la 96^e et la 150^e heure.

Nous avons fait quelques biopsies tardives à partir du 6^e jour sans trouver de schizontes. L'utilisation de l'immuno-fluorescence pourrait permettre de détecter les stades de très petite taille (Krotoski, 1980) qui échappent peut-être à l'observation par les techniques habituelles.

Descriptions

1 — Schizogonie hépatique chez les Rongeurs non traités

Les caractères de la schizogonie hépatique de la souche 17 X de *P. y. yoelii* chez le Rat blanc ont été décrits par Landau et Killick-Kendrick (1966). Nous rappellerons brièvement ici que la majorité des schizontes mûrit et se rompt entre la 45^e et la 53^e heure. Signalons que l'évolution est légèrement plus rapide chez le *Thamnomys* (43 à 50 heures). Enfin, après 60 heures, il est exceptionnel de trouver un schizonte dans le foie des Rongeurs.

Sur le plan ultrastructural, nous avons décrit des schizontes âgés de 43 heures chez le Rat blanc (Seureau *et al.*, 1980). Un système vacuolaire constitué à partir

PLANCHE I

- Fig. 1. — 2 schizontes retardés âgés de 61 heures dans le foie d'un Rat blanc soumis à un régime carencé en méthionine pendant 22 jours ; noter les différences de taille entre ces deux formes (flèches).
- Fig. 2 et 3. — Schizontes âgés de 43 heures dans le foie d'un *Thamnomys* d'élevage non traité et non carencé ; noter le synchronisme du développement des différents schizontes.
- Fig. 4. — Schizonte chronique âgé de 65 heures dans le foie d'un Rat blanc soumis à un régime carencé en méthionine depuis 79 jours. Noter le petit nombre et la grande taille des noyaux du schizonte (flèches), dont la morphologie est comparable à celle des schizontes observés chez les *Thamnomys* dans la nature.

du réticulum endoplasmique et contenant des structures d'aspect floconneux a été mis en évidence. Ces vacuoles déversent leur contenu dans l'espace situé entre le schizonte et la cellule-hôte. Le matériel vacuolaire s'accôle à la membrane parasitophore. Il correspondrait à une sécrétion enzymatique destinée à lyser l'hépatocyte parasité.

Depuis, nous avons étudié l'évolution de ce système vacuolaire chez des stades plus jeunes ou plus âgés que celui déjà décrit.

— Chez le Rat blanc :

- dans le schizonte de 35 heures (*pl. II*), les plages de réticulum granulaire sont grandes et régulièrement réparties dans tout le schizonte. Par contre, l'appareil vacuolaire est réduit à quelques vésicules périphériques et aucun déversement n'est observé dans l'interface membrane du schizonte — membrane de la vacuole parasitophore (*pl. III*).

- dans le schizonte à 47 heures, les plages de synthèse sont grandes et nombreuses. Les vésicules sont de grande taille et riches en matériel intracisternal (*pl. IV, fig. 1 et 2*).

— Chez le *Thamnomys* :

- à 43 heures, les schizontes sont mûrs ou presque ; un espace continu isole le schizonte de la membrane parasitophore ; les vacuoles sont nombreuses. Elles se caractérisent par leur aptitude à se regrouper et à confluer entre elles. Elles forment alors de longues structures préfigurant le découpage du cytoplasme en îlots de taille variable, allant du mérozoïte au pseudocytomère plurinucléé. Dans la cellule-hôte, le réticulum est rare. Le cytoplasme est clair, vidé de son glycogène et contient plusieurs globules lipidiques de grande taille (*pl. V, fig. 1 et 2*).

2 — Rongeurs traités par l'éthionine

— En microscopie photonique, on observe :

- à 48 heures, des schizontes qui sont tous plus petits que la normale (moins de 25 μm au lieu de plus de 35 μm) ; ils sont de type chronique ou intermédiaire.

- à 54 heures, les schizontes sont encore petits et l'on observe la coexistence de formes très retardées (15 μm) et de formes se rapprochant du type aigu (31 μm).

— En microscopie électronique :

- à 48 heures, deux schizontes ont été observés. Bien que l'un d'eux soit plus grand et possède davantage de noyaux de tailles inégales, ces deux schizontes présentent le même caractère de retard dans leur croissance : ils ont en commun un faible nombre de vésicules périphériques, ainsi que l'absence totale de déversement de leur contenu dans l'espace intermembranaire. Les plages de réticulum endoplasmique granulaire sont peu nombreuses dans les deux cas (*pl. VI ; pl. VII, fig. 1*).

- dans un schizonte âgé de 54 heures, les plages de réticulum sont plus abondantes que dans celles de 48 heures ; elles sont réparties de façon homogène. Les vésicules sont également plus nombreuses. Cependant, elles ne se déversent que très rarement dans l'espace intermembranaire (*pl. VII, fig. 2*).

Les cellules-hôtes de 48 et 54 heures présentent le même aspect que les hépatocytes non parasités.

PLANCHE II. — Schizonte de 35 heures chez le Rat blanc. Noter l'abondance des plages de réticulum granulaire, les vacuoles en nombre réduit et l'accolement des membranes du schizonte et de la vacuole parasitophore. (x 9.200).

PLANCHE III. — Détail d'un schizonte de 35 heures chez le Rat blanc, montrant une grande plage de réticulum granulaire, quelques vacuoles et le contact continu entre le schizonte et la cellule-hôte. (x 40.000).

PLANCHE IV. — Schizonte de 47 heures chez le Rat blanc. Noter l'abondance et la grande taille des plages de réticulum granulaire et des vacuoles. (fig. 1, x 6.600 — fig. 2, x 20.000).

PLANCHE V. — Schizonte de 43 heures chez le *Thamnomys*. Noter l'espace continu isolant le schizonte de la membrane parasitophore. La confluence des vacuoles isolant des îlots cytoplasmiques préfigure le découpage des mérozoïtes (flèche). (fig. 1, x 6.600 — fig. 2, 11.200).

PLANCHE VI. — Vue d'ensemble d'un schizonte de 48 heures et de la cellule-hôte chez le *Thamnomys* traité par l'éthionine. (x 9.200).

PLANCHE VII

Fig. 1. — Détail du schizonte de 48 heures chez le *Thamnomys* traité par l'éthionine. Noter l'absence de déversement du matériel vacuolaire et la grande taille des noyaux du schizonte. (x 20.000).

Fig. 2. — Détail d'un schizonte de 54 heures chez le *Thamnomys* traité par l'éthionine. Noter quelques points de déversement (flèches). (x 20.000).

3 — *Rats carencés en méthionine*

Un asynchronisme très important dans le développement des schizontes est la règle, la proportion de schizontes chroniques et de petite taille augmentant avec la durée de la carence (*pl. I, fig. 1*).

Une forme particulière apparaît après 79 jours de carence : elle est de très petite taille (14 μm en moyenne) et contient seulement 2 à 4 grands noyaux mesurant 5 μm , avec une chromatine condensée et disposée en couronne (*pl. I, fig. 4*).

Six schizontes de taille moyenne ont été étudiés en microscopie électronique : ces schizontes présentent un contour régulier, avec peu ou pas d'images de décollement entre la membrane du schizonte et la membrane parasitophore (*pl. VIII ; pl. IX, fig. 1*). L'appareil vacuolaire est peu développé. Les vésicules s'accumulent à la périphérie du schizonte ; elles ne présentent pas, ou très exceptionnellement, d'images de fusion ou de déversement. Les plages de réticulum endoplasmique granulaires sont rares et de petite taille. Au niveau des noyaux, de nombreuses images de complexes polaires sont observées. Dans de nombreux cas, les vacuoles sont associées à des plages de vésicules présentant parfois des figures d'enroulement membranaire (*pl. IX, fig. 2*).

La cellule-hôte montre des modifications par rapport aux hépatocytes voisins : noyau éclairci, présence de quelques mitochondries hypertrophiées et à matrice claire, glycogène réparti irrégulièrement.

Une forme correspondant au très petit schizonte chronique, décrit plus haut en microscopie photonique, a été étudiée (*pl. X*) : la membrane plasmique est appliquée contre la membrane de la vacuole parasitophore ; on observe cependant quelques rares zones de décollement. Ce schizonte a peu de noyaux (2 ou 3 par coupe), de grande taille (5 μm), globuleux et contenant plusieurs complexes polaires (centrocytes ou cinétochores) (*pl. XI, fig. 1*). Les plages de synthèse sont inexistantes ; le système réticulaire n'est représenté que par des citernes ou des lamelles, le plus souvent isolées et faiblement pourvues en ribosomes (*pl. XI, fig. 2*).

Le système vacuolaire est peu développé : les vacuoles sont rares et occupent plutôt une position centrale dans le schizonte ; elles sont de petite taille et ne contiennent que peu de produit de synthèse. Les images de déversement sont rares et le contenu vacuolaire, lorsqu'il est déversé, semble stagner dans l'espace intermembranaire sans s'accoler à la membrane de la vacuole parasitophore. De ce fait, cette membrane demeure très fine (*pl. X ; pl. XI, fig. 2*).

La cellule-hôte présente le même aspect que les hépatocytes voisins, tant en ce qui concerne les noyaux et les mitochondries, que les systèmes endoplasmiques granulaire et lisse bien développés. Le glycogène est abondant.

Discussion

A — SCHIZONTES AIGUS

Nos observations appuient l'hypothèse proposée par Seureau *et al.*, selon laquelle le matériel contenu dans l'appareil vacuolaire serait de nature enzymatique.

PLANCHE VIII. — Vue d'ensemble d'un schizonte de 64 heures chez le Rat blanc carencé en méthionine depuis 5 jours. Noter que l'hépatocyte parasité est ici binucléé. Les flèches indiquent les images de complexes polaires. ($\times 6.600$).

PLANCHE IX

Fig. 1. — Détail d'un schizonte de 65 heures chez le Rat blanc carencé en méthionine depuis 22 jours : vacuoles rares, absence de décollement et de cytomérisation. (x 20.000).

Fig. 2. — Détail d'un autre schizonte de 65 heures chez le Rat blanc carencé en méthionine depuis 22 jours, montrant des figures d'enroulement membranaire associées à une plage de vésicules et à des vacuoles. (x 84.000).

PLANCHE X. — Vue générale d'un schizonte de 65 heures chez le Rat blanc carencé en méthionine depuis 79 jours. Noter l'aspect structural identique du noyau de l'hépatocyte parasité et celui d'un hépatocyte voisin non parasité (en bas à gauche). (x 6.000).

PLANCHE XI

Fig. 1. — Détail d'un noyau du schizonte de 65 heures chez le Rat blanc carencé en méthionine depuis 79 jours, contenant plusieurs complexes polaires. (x 30.000).

Fig. 2. — Détail du même schizonte de 65 heures et de la cellule-hôte montrant la rareté des vacuoles et leur pauvreté en matériel. Noter que ce matériel, lorsqu'il est déversé, ne semble pas s'accoler à la membrane parasitophore (flèches). Les citernes de réticulum sont, elles aussi, rares et faiblement revêtues de ribosomes (astérisque). La cellule-hôte présente les mêmes caractéristiques que celles d'un hépatocyte non parasité. (x 30.000).

Elles mettent en évidence son double rôle :

- 1 — isolement du parasite de la cellule-hôte par déversement de matériel à la périphérie du schizonte dans la vacuole parasitophore ;
- 2 — découpage des cytomères au moment de la maturité du schizonte ; ce mode de séparation rappelle la cytodiérèse des cellules végétales caractérisée par une confluence progressive de vacuoles qui évoluent de manière centrifuge.

Le phénomène semble général chez les *Plasmodium* du groupe *berghei* - *yoelii*, puisque Meis *et al.* (1981) ont mis en évidence un système vacuolaire proche de celui que nous décrivons. Leurs observations diffèrent des nôtres par les caractères suivants : plus grande taille des vacuoles de *P. berghei berghei*, disposées en une seule couronne, déversement réduit du contenu vacuolaire entraînant un maintien du contact étroit entre la membrane du parasite et celle de la vacuole parasitophore chez les stades proches de la maturité.

B — SCHIZONTES CHRONIQUES

Nos différentes expériences ne sont pas strictement comparables entre elles, puisqu'elles n'ont pas été faites en même temps et qu'il n'est pas possible, par ailleurs, d'assimiler totalement une injection d'éthionine à une carence en méthionine.

Nous n'avons pas observé d'altération importante dans la cytologie des cellules hépatiques fixées lors des biopsies ou des autopsies. Des modifications importantes ont cependant été décrites dans la littérature, plus particulièrement pour les injections d'éthionine (Meldolesi *et al.*, 1967, Shinozuka *et al.*, 1968, 1971). Il s'agissait de doses plus importantes et de traitements plus prolongés que ceux que nous avons réalisés.

Malgré ces différences dans les modalités expérimentales, deux observations nous conduisent à penser que l'éthionine et la carence en méthionine interviennent dans les processus métaboliques du schizonte, plus précisément au niveau de la synthèse protéique.

D'une part, les schizontes expérimentalement retardés dans leur développement présentent souvent à leur périphérie des plages de vésicules accompagnées de figures d'enroulement membranaire. Situées à proximité de nombreuses vacuoles, ces figures d'enroulement peuvent être interprétées comme le résultat de l'involution de plages de réticulum endoplasmique granulaire.

D'autre part, les mêmes schizontes présentent une accumulation périphérique de vacuoles qui semblent incapables de déverser leur contenu dans l'espace intermembranaire parasite-cellule hôte, à la différence de ce qui est observé dans les schizontes d'animaux non traités ou non carencés. On peut penser que les constituants des membranes des vacuoles, qui, comme le contenu de celles-ci, sont le produit des plages de réticulum endoplasmique granulaire, seraient altérés au point de ne pouvoir fusionner avec la membrane plasmique du schizonte.

La fréquence d'apparition des formes polaires peut s'expliquer par une perturbation de la division nucléaire, qui serait aussi une conséquence de l'altération de l'appareil de synthèse du schizonte. Cette perturbation s'installerait progressivement

au cours du traitement à l'éthionine ou de la carence en méthionine. Elle aboutit à un ralentissement des divisions nucléaires, voire, dans les carences prolongées, à leur arrêt.

Malgré la grande hétérogénéité des schizontes étudiés, dûe à la variabilité des réponses de chaque schizonte et de chaque cellule-hôte aux traitements, il se dégage de nos observations que les fonctions de synthèse subissent une perturbation progressive, qui caractérise la forme chronique du schizonte.

REMERCIEMENTS — Nous remercions vivement le Docteur J. Scotto, du laboratoire INSERM U56 de l'Hôpital de Bicêtre, pour ses conseils.

Ce travail a pu être réalisé grâce à l'appui financier du Programme Spécial/P.N.U.D./Banque Mondiale/O.M.S./de Recherche et de formation concernant les Maladies Tropicales. Les observations ont été effectuées au Centre d'Accueil de Microscopie Électronique (Université Pierre et Marie Curie, C.N.R.S.).

Abréviations

H : hépatocyte hôte
L : globule lipidique
M : mitochondrie
N : noyau

REG : réticulum endoplasmique granulaire
S : schizonte
V : vacuole du schizonte
VE : vésicule

BIBLIOGRAPHIE

- DESSER S. S., FALLIS A. M., GARNHAM P. C. C. : Relapses in ducks chronically infected with *Leucocytozoon simondi* and *Parahaemoproteus nettionis*. *Canad. J. Zool.*, 1968, 46, 281.
- KROTOSKI W. A., KROTOSKI D. M., GARNHAM P. C. C., BRAY R. S., KILLICK-KENDRICK R., DRAPER C. C., TARGETT G. A. T., GUY M. W. : Relapses in primate malaria: discovery of two populations of exoerythrocytic stages. Preliminary note. *Br. Med. J.*, 1980, 23/80, 153-155.
- LANDAU I. : Exo-erythrocytic schizonts of a rodent plasmodium in the liver of a wild *Thomomys rutilus*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1966, 60, 5.
- LANDAU I., ADAM J. P. : Description de schizontes de rechute chez un nouvel Haemoproteidae *Hepatocystis perronae* n. sp. parasite de Mégachiroptères africains. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. Parasitol.*, 1971, IX, 373-378.
- LANDAU I., BOULARD Y., MILTGEN F., LE BAIL O. : Rechutes sanguines et modifications de la schizogonie pré-érythrocytaire de *Plasmodium yoelii* sous l'action de l'éthionine. *C. R. Acad. Sci.*, 1975, 280, 2285-2288.
- LANDAU I., KILLICK-KENDRICK R. : Rodent Plasmodia of the République Centrafricaine : the Sporogony and Tissue Stages of *Plasmodium chabaudi* and *P. berghei yoelii*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1966, 60, 633-649.
- LANDAU I., ROSIN G., MILTGEN F., HUGOT J. P., LÉGER N., BEVERIDGE I., BACCAM D. : Sur le genre *Polychromophilus* (Haemoproteidae, parasite de Microchiroptères). *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1980, 55, 13-32.
- MEIS J. F. G., VERHAVE J. P., JAP P. H. K., HESS F., MEUWISSEN J. H. E. T. : An ultrastructural study of developing stages of exo-erythrocytic *Plasmodium berghei* in rat hepatocytes. *Parasitol.*, 1981, 82, 195-200.

- MELDOLESI J., CLEMENTI F., CHIESARA E., CONTI F., FANTI A. : Cytoplasmic Changes in Rat Liver after Prolonged Treatment with Low Doses of Ethionine and Adenine. *Lab. Investig.*, 1967, 17, 265.
- PETTER F. et TRANIER M. : Contribution à l'étude des *Thamnomys* du groupe *dolichurus* (Rongeurs, Muridés). Systématique et caryologie. *Mammalia* 1975, 39, 405-414.
- SEUREAU C., SZOLLOSI A., BOULARD Y., LANDAU I., PETERS W. : Aspects ultrastructuraux de la relation hôte-parasite entre le schizonte de *Plasmodium yoelii* et la cellule hépatique du Rat. *Protistologica* 1980, XVI, 419-426.
- SHINOZUKA H., LOMBARDI B., FARBER E. : Dynamics of Injury and Repair in Hepatic Cells. II. Association of Membranes with Lipid during Recovery from Ethionine-induced fatty Liver. *Am. J. Pathol.*, 1971, 63, 161-172.
- SHINOZUKA H., GOLDBLATT P. J., FARBER E. : The disorganisation of hepatic cell nucleoli induced by ethionine and its reversal by adenine. *J. Cell. Biol.*, 1968, 36, 313-328.