MÉMOIRES ORIGINAUX

HISTOPATHOLOGIE DU FOIE ET DU REIN AU COURS DU PALUDISME : RAPPORTS AVEC LA DYSLIPOPROTÉINÉMIE PALUSTRE

M. E. DUMONT*, E. DEI-CAS* **, P. MAUROIS*, C. SLOMIANNY*,
G. PRENSIER*, M. HOUCKE-LECOMTE***, A. VERNES* **, D. CAMUS* **

Collaboration technique : J. HERBAUT*

RÉSUMÉ. Une étude cinétique des lésions histologiques et cytologiques au cours du paludisme non fatal à *Plasmodium chabaudi* a été réalisée chez la souris Swiss. Dans le foie, des foyers de nécrose focale et non ischémique, associés à une congestion vasculaire et à l'accumulation croissante de pigment palustre sont observés. Au sein des hépatocytes, les citernes du réticulum endoplasmique et les saccules golgiens sont dilatés. Ces modifications persistent après la disparition de la parasitémie. Les microvillosités hépatocytaires, au niveau des espaces de Disse et des canalicules biliaires, sont atrophiées et raréfiées à la phase aiguë de la maladie. Elles retrouvent un aspect normal au 12^e jour de l'infection. Des globules lipidiques intracytoplasmiques, nombreux et de grande taille, sont observés 24 à 48 heures avant le pic de parasitémie. Par la suite, ils diminuent en nombre et en taille. Les mitochondries présentent des modifications non spécifiques de leur système membranaire, probablement liées, au moins en partie, à l'anoxie tissulaire. Certaines modifications hépatocytaires observées (apparition de gouttelettes lipidiques, dilatation de l'appareil de Golgi, du réticulum endoplasmique et prolifération de ce dernier), sont compatibles avec une synthèse accrue de VLDL pouvant expliquer en partie la dyslipoprotéinémie palustre.

L'étude du rein n'a pas mis en évidence des altérations tissulaires ou cellulaires importantes, malgré la présence de dépôts glomérulaires de complexes immuns démontrée auparavant dans ce modèle. Cependant, de l'hémossidérine a été observée dans la lumière et les cellules de revêtement des tubules contournés proximaux.

Mots-clés : Dyslipoprotéinémie. Foie. Histologie. Paludisme. *Plasmodium chabaudi*. Rein. Ultrastructure.

Histopathology of liver and kidney during malaria: relation to the malaria-induced dyslipoproteinaemia.

SUMMARY. A kinetic study concerning histologic and cytologic alterations during *Plasmodium chabaudi* infection of Swiss mice has been carried out. In liver, a reversible focal and non ischemic necrosis and a vascular congestion were observed together with an accumulation of malarial

* INSERM U.42, Domaine du Certia, 369, rue Jules-Guesde, F 59650 Villeneuve d'Ascq.

** Laboratoire de Parasitologie et Mycologie, CHU de Lille, 1, place Verdun, F 59045 Lille Cedex.

*** Laboratoire d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU de Lille, 1, place Verdun F 59045 Lille Cedex.

Accepté le 11 février 1988.

pigment. The endoplasmic reticulum cisternae and Golgi saccules of hepatocytes were highly distended. Hepatocyte microvilli in biliary canalicules and in Disse' spaces were markedly less developed and less numerous than in normal liver. Intracytoplasmic lipid globules were found in large amount in hepatocytes before the peak of parasitaemia. Their number and size gradually diminished thereafter. Hepatocytic mitochondria showed important unspecific modifications probably in relation, at last partly, to the tissue anoxia. Some hepatocytic changes (intracytoplasmic lipid globules, enlargement of endoplasmic reticulum cisternae and Golgi saccules) were consistent with an increased synthesis of lipoproteins (VLDL).

The kidney showed only minor histological and ultrastructural changes. However haemosiderin was observed in proximal tubules and in their bordering cells. The deposit of immune complex reported previously do not appear associated with tissular or cellular important alterations.

Key-words: Dyslipoproteinemia. Liver. Histology. Malaria. *Plasmodium chabaudi*. Kidney. Ultrastructure.

Introduction

Le paludisme humain et expérimental conduit à des perturbations tissulaires multiples, qui ont été rapportées par de nombreux auteurs (De Brito *et al.*, 1969 ; Musoke *et al.*, 1972 ; Houba, 1975 ; Gutierrez et Aikawa, 1976 ; Aikawa *et al.*, 1980 ; Boonpuchnavig *et al.*, 1984). Ces observations ont, en général, été réalisées de façon ponctuelle, en situation pré ou post mortem. Il nous a donc paru intéressant de réaliser une étude cinétique, histologique et ultrastructurale, chez la souris Swiss infestée par *Plasmodium chabaudi*.

Ce modèle de paludisme expérimental a été choisi, premièrement, en raison de son caractère non létal qui le rapproche des formes cliniques habituellement observées chez l'homme ; deuxièmement, en raison des perturbations du métabolisme des lipides (Maurois *et al.*, 1980, 1981, 1985 ; Dei-Cas *et al.*, 1986) et rénales (Delvinquier *et al.*, 1984) bien étudiées dans ce modèle et comparables à celles observées chez l'homme (WHO, 1986).

Nous avons donc focalisé notre étude sur deux organes particulièrement concernés par ces troubles : le foie, où une accumulation de triglycérides a été mise en évidence par dosage biochimique dans le contexte d'une dyslipoprotéinémie palustre (Maurois *et al.*, 1981) ; le rein, où un dépôt glomérulaire de complexes immuns constitués de lipoprotéines et d'anticorps anti-lipoprotéines a été mis en évidence (Delvinquier *et al.*, 1984).

Matériel et méthodes

1 — INFECTION PALUSTRE EXPÉRIMENTALE

Vingt souris Swiss femelles, de 20 g environ, ont été infectées avec *Plasmodium chabaudi* (souche AJ) par injection intrapéritonéale d'un million d'hématies parasitées. L'évolution de la maladie a été suivie sur frottis effectués avec du sang pré-

levé à la queue, et colorés au méthanol-Giemsa. La numération globulaire a été réalisée avec un Coulter Counter (Coultronics, S. A.).

Les souris ont été nourries avec des granulés (UAR 113) et avaient librement accès à la nourriture au cours de l'expérience.

Les animaux étudiés ont été sacrifiés entre 14 h et 16 h, trois, cinq, sept, huit, dix, douze et trente jours après l'infestation.

Dix souris non infectées par *P. chabaudi* ont été utilisées comme témoins et sacrifiées aux mêmes dates que les animaux malades.

Le foie et le rein ont été prélevés après anesthésie à l'éther et injection intracardiaque de 0,5 ml d'une solution de glutaraldéhyde à 2,5 % dans un tampon cacodylate 0,1 M, pH 7,4. Des petits fragments de chaque organe ont été immédiatement immergés, soit dans du formol neutre à 10 %, soit dans une solution de glutaraldéhyde 2,5 % dans du tampon cacodylate, soit congelés dans l'azote liquide, et conservés à -80°C .

2 — TECHNIQUES DE MICROSCOPIE

a) MICROSCOPIE PHOTONIQUE

Les colorations à l'hématoxyline-éosine (Lison, 1960) et selon la technique de Perls (Ganter et Jolles, 1970) ont été mises en œuvre sur des coupes de $6\text{ }\mu\text{m}$ d'épaisseur environ, après inclusion en paraffine des organes. Les colorations de lipides, par l'huile rouge O (Gabe, 1968) et le Soudan III (Gabe, 1968) ont été réalisées sur des coupes à congélation de $10\text{ }\mu\text{m}$ d'épaisseur environ.

b) MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE À TRANSMISSION

Les pièces, fixées au glutaraldéhyde, ont été postfixées au tétroxyde d'osmium, déshydratées à l'alcool et incluses dans l'epon. Des coupes semifines et ultrafines ont été réalisées (ultramicrotome Reichert) et colorées au bleu azur (coupes semifines) ou soumises à la double coloration acétate d'uranyle-citrate de plomb (coupes ultrafines). Les coupes ultrafines ont été observées à l'aide d'un microscope électronique Hitachi HU 12 A.

Résultats

1 — INFECTION EXPÉRIMENTALE PAR *P. chabaudi*

Les paramètres hématologiques et parasitologiques sont regroupés dans la *figure 1*. La parasitémie atteint son maximum 6 jours après l'inoculation, puis décroît. Elle n'est plus décelable vers le 12^e jour.

2 — ÉTUDE DU FOIE

2.1 — MACROSCOPIE

Une hépatomégalie apparaît brutalement au 6^e jour de l'infestation, augmente au cours de l'infection jusqu'au 12^e jour et persiste encore au 30^e jour. Pendant

FIG. 1. — Paludisme à *Plasmodium chabaudi* chez la souris Swiss.

Évolution du nombre des globules rouges parasités (cercles vides) et de la numération globulaire (cercles pleins).

toute cette période, le foie prend une coloration brun foncé. Ces modifications s'accompagnent d'une splénomégalie avec coloration brun-noirâtre.

2.2 — OBSERVATIONS EN MICROSCOPIE PHOTONIQUE

La capsule conjonctive et l'architecture lobulaire du parenchyme ne présentent pas de modifications particulières tout au long de la maladie expérimentale.

La modification la plus remarquable, concerne l'apparition à partir du 3^e jour de conglomerats brun-jaunâtres d'un pigment Perls négatif, sans localisation préférentielle à l'intérieur du lobule. La quantité de pigment augmente graduellement du 3^e au 12^e jour. On retrouve encore ce pigment en quantités importantes au 30^e jour.

Des foyers de nécrose, limités, d'un diamètre de 170 μ m environ, à prédominance sous capsulaire et sans topographie systématisée à l'intérieur du lobule, ni par rapport à la vascularisation sont observés du 8^e au 10^e jour (*Planche I, fig. f*). Ces foyers sont entourés par un infiltrat inflammatoire constitué essentiellement de cellules lymphocytaires. La nécrose n'est plus retrouvée par la suite, mais est remplacée par un tissu cicatriciel à partir du 12^e jour. On ne retrouve aucun élément pouvant faire supposer une étiologie ischémique à ce phénomène. En particulier, il n'a pas été observé de thrombus visibles dans les vaisseaux adjacents ou non adjacents.

Les hépatocytes ne présentent pas de signes de stéatose et les colorations des lipides mises en œuvre n'ont rien révélé d'anormal.

Il n'a pas été observé d'anomalies morphologiques importantes des canalicules biliaires et des voies biliaires intra-hépatiques au cours de l'infestation qui présentent parfois une dilatation très modérée de leur lumière entre le 6^e et le 10^e jour.

2.3 — ÉTUDE ULTRASTRUCTURALE (*Planches I et II*)

2.3.1 — *Le système vasculaire hépatique.*

Il existe une hypertrophie du système lysosomal des cellules de Kupffer concomitant au phénomène de phagocytose. On note la présence de nombreux lysosomes primaires et secondaires dès le 3^e jour. Des vésicules intracytoplasmiques apparaissent au 6^e jour. Leur contenu correspond au pigment palustre (*Planche II, fig. c*) qui s'organise souvent en réseau cristallin.

Des images de diapédèse leucocytaire sont également observées à partir du 6^e jour et encore retrouvées au 12^e jour (*Planche II, fig. b*).

2.3.2 — *Les hépatocytes.*

On observe un net élargissement et une altération des microvillosités hépatocytaires bordant l'espace de Disse et les canalicules biliaires (*Planche I, fig. d*) à partir du 6^e jour. Leur nombre est diminué et elles ont un aspect empâté et élargi. En conséquence, l'espace de Disse apparaît nettement élargi, et on note la présence de particules figurées au sein de cet espace (*Planche II, fig. a*).

Les microvillosités hépatocytaires bordant le canalicule biliaire et l'espace de Disse, redeviennent nombreuses et fines à partir du 12^e jour (*Planche II, fig. b*).

Les modifications morphologiques des mitochondries sont associées à une augmentation apparente de leur nombre : dès le 3^e jour, ces organites sont gonflés jusqu'à doubler de taille (*Planche I, fig. b*).

La densité de la matrice diminue nettement. Les crêtes mitochondriales sont désorganisées, avec des enroulements membranaires apparaissant au 6^e jour. On observe des images de vacuolisation avec disparition de toute structure organisée à l'intérieur des mitochondries aux 8^e et 10^e jours. À partir du 12^e jour, ces organites semblent être en voie de réorganisation : il existe en effet une densification de la matrice et une restructuration des crêtes à cette date (*Planche II, fig. b*).

Des perturbations du réticulum endoplasmique sont observées dès le 6^e jour : dilatation du réticulum granulaire et du réticulum lisse, et prolifération de ce dernier (*Planche I, fig. a*). Des particules endoluminales ont été observées dans le réticulum lisse et granulaire, à partir du 10^e jour. Ces particules sont denses aux électrons, mesurent environ 50 nm de diamètre et ont un aspect évoquant des particules « VLDL like » (*Planche I, fig. a*). Des altérations de l'appareil de Golgi sont observables dès le 6^e jour : cet organite s'hypertrophie et présente de nombreuses vésicules de transition et de sécrétion.

Le système lysosomal prolifère du 6^e au 12^e jour. Le nombre de lysosomes augmente et on observe des images d'autophagie.

Il existe une accumulation de gouttelettes lipidiques dans le cytosol, leur taille

variant entre 0,5 et 5 μm . Abondantes lors de leur apparition au 5^e jour (*Planche I, fig. e*), leur nombre et leur taille diminuent franchement à partir du 7^e jour.

Aucune déplétion glycogénique nette n'a été remarquée.

3 — ÉTUDE DU REIN

3.1 — MACROSCOPIE

Les reins ne montrent pas de modifications morphologiques notables, par rapport à ceux des animaux témoins. En particulier, il n'a pas été observé de congestion, de variation de volume ni de pigmentation anormale.

3.2 — OBSERVATIONS EN MICROSCOPIE PHOTONIQUE

La capsule rénale ne montre pas d'anomalies et l'organisation générale de l'organe est conservée. On ne met pas en évidence de fibrose ni d'images de nécrose ou de dégénérescence.

Les vaisseaux du pédicule rénal ainsi que les voies urinaires excrétrices au sein du hile ne présentent pas de modification de structure. On n'observe pas de congestion vasculaire. Des hématies parasitées sont visibles dans les lumières vasculaires. On ne met pas en évidence d'attachement à l'endothélium, ni d'images de thrombose. Une importante érythrodiapédèse (hématies saines et parasitées), est observée dans le parenchyme du 6^e au 12^e jour. On note également un infiltrat lymphocytaire interstitiel discret.

La structure des tubules est conservée. L'épithélium de revêtement garde en général un aspect identique à celui observé dans le rein normal. Cependant, une légère turgescence cellulaire a été observée après le pic de parasitémie (6^e jour). Les lumières tubulaires ne présentent pas de modification significative de leur diamètre. La perturbation la plus importante concerne l'apparition d'un colloïde Perls positif intraluminal, retrouvé du 6^e au 18^e jour prédominant dans les tubes contournés proximaux (*Planche III, fig. b*). A fort grossissement, nous avons retrouvé des vésicules intracellulaires, remplies d'un matériel Perls positif constituant une frange parallèle aux contours de la lumière tubulaire (*Planche III, fig. b*).

PLANCHE I. — Souris Swiss infestée par *P. chabaudi* : foie.

Fig. a. — Hépatocyte (souris infestée depuis 7 jours). Le réticulum endoplasmique lisse est très développé. On observe des particules figurées de 50 nm de diamètre environ, évoquant des particules « VLDL like » à l'intérieur de citernes élargies (flèches). 14 000 $\times$. m : mitochondries.

Fig. b. — Hépatocyte (souris infestée depuis 6 jours). Les mitochondries sont élargies, leurs crêtes sont désorganisées et présentent parfois des images d'enroulement membranaire (flèche). 16 600 $\times$.

Fig. c. — Canalicule biliaire (souris saine). Les microvillosités sont nombreuses. 16 600 $\times$. G : appareil de Golgi.

Fig. d. — Canalicule biliaire (souris infestée depuis 7 jours). Les microvillosités sont rares et d'aspect empâté. 25 200 $\times$.

Fig. e. — Hépatocyte (souris infestée depuis 5 jours). On observe l'accumulation de gouttelettes lipidiques intra-cytoplasmiques de grande taille. 10 032 $\times$.

Fig. f. — Foie (souris infestée depuis 9 jours). Vue en microscopie photonique. Nécrose focale sous capsulaire bien limitée. On n'observe aucune image évoquant une thrombose. Coloration HE. 300 $\times$.

Les glomérules ne montrent pas d'anomalie de structure. Par contre, on observe une légère augmentation de la densité cellulaire (prolifération endo-capillaire) au fur et à mesure de l'évolution de l'infestation. Les membranes basales ne présentent pas d'épaississement et l'espace de Bowman est toujours visible. On retrouve le colloïde Perls positif dans quelques glomérules, en situation extra-membraneuse, de façon transitoire aux 6^e et 7^e jours.

On n'observe aucune accumulation de pigment dans les zones corticale et médullaire. Les révélations par les colorants spécifiques des graisses sont négatives.

3.3 — ÉTUDE ULTRASTRUCTURALE

Les modifications observées concernent principalement les tubules contournés proximaux. Au 6^e jour, des grandes vésicules mesurant 700 nm environ et contenant des particules denses aux électrons apparaissent dans les cellules épithéliales (*Planche III, fig. a et c*). Ces vésicules sont situées à la base des microvillosités et coexistent avec des vésicules de pinocytose dont le contenu est clair. On retrouve dans la lumière tubulaire, des particules denses aux électrons, identiques à celles contenues dans les vésicules apicales. Ces particules intraluminales sont associées à des débris membranaires abondants. La lumière des tubules contournés proximaux garde un diamètre normal.

Les tubules contournés distaux ne montrent pas d'anomalie de structure. Il n'a pas été observé de débris et de particules intraluminales. Les cellules épithéliales de ces tubules ont le même aspect chez les animaux témoins.

Les structures vasculaires, et les glomérules ne présentent pas d'anomalie ultrastructurale décelable au cours de l'infestation. En particulier, on ne note pas d'épaississement des membranes basales glomérulaires.

Discussion

1 — ÉTUDE DU FOIE

Au cours du paludisme à *Plasmodium chabaudi*, le poids de cet organe atteint deux fois la normale (Maurois *et al.*, 1981).

Les modifications histologiques que nous observons dans le foie concordent dans leur ensemble avec celles relevées dans d'autres modèles d'infection palustre chez les rongeurs, les simiens et l'homme (Aikawa *et al.*, 1980 ; Gutierrez *et al.*,

PLANCHE II. — Souris Swiss infestée par *P. chabaudi* : foie.

Fig. a. — Espace de Disse (7 jours après inoculation). Les microvillosités hépatocytaires sont raréfiées et élargies. L'espace de Disse apparaît élargi et contient des particules figurées évoquant des particules « VLDL-like » (flèches). 17 700 ×.

Fig. b. — Capillaire sinusoiïde : image de diapédèse (12 jours après l'inoculation). La flèche signale l'espace de Disse, d'aspect normal. 86 400 ×.

Fig. c. — Vacuole de phagocytose dans une cellule de Kupffer (7 jours après inoculation). On observe des débris cellulaires et de nombreux cristalloïdes de pigment palustre. 11 040 ×.

PLANCHE III. — Souris Swiss infestée par *P. chabaudi* : rein.

Fig. a et c. — Cellule épithéliale d'un tubule contourné proximal (souris infestée depuis 8 jours). Présence de vésicules (flèches) contenant des particules très denses aux électrons à la base des microvillosités. 8 280 $\times$. m : mitochondries ; Mv : microvillosités.

Fig. b. — Tubule contourné proximal (souris infestée depuis 9 jours). Un dépôt Perl's positif est bien visible à la base des microvillosités des cellules tubulaires et dans la lumière des tubules. La structure du tube garde un aspect normal. Coloration de Perl's. 300 $\times$.

1976 ; De Brito *et al.*, 1969). Le fait le plus remarquable est l'accumulation de pigment malarique sous la forme de conglomerats brunâtres Perls négatifs, dont l'abondance augmente avec la parasitémie. Ce pigment est retrouvé au sein des lysosomes des cellules de Kupffer mais pas à l'intérieur des hépatocytes.

Le pigment palustre et les infiltrats leucocytaires ont été observés en microscopie photonique et électronique. Les anomalies des espaces de Disse, des canalicules biliaires et surtout, l'apparition de gouttelettes lipidiques intrahépatocytaires, n'ont pu être observées que grâce à l'étude ultrastructurale.

Les perturbations histologiques décrites au cours de notre étude peuvent être réparties en deux catégories selon leur mode évolutif. D'une part, les foyers de nécrose hépatique et les altérations des microvillosités et des mitochondries hépatocytaires apparaissant en phase aiguë et régressant lorsque la parasitémie diminue. D'autre part, les modifications du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi qui persistent après la disparition des parasites et ne semblent donc pas être directement liées au déroulement des schizogonies parasitaires.

Parmi les modifications réversibles, l'une des plus marquées concerne les mitochondries hépatocytaires. Leur gonflement, associé à une désorganisation des crêtes avec diminution de densité de la matrice a aussi été retrouvé dans d'autres modèles de paludisme de rongeur et de primate (Aikawa *et al.*, 1980 ; Boonpuchnavig *et al.*, 1984). De telles anomalies ne sont pas spécifiques du paludisme et ont été retrouvées lors de situations d'hypovolémie, de choc hémorragique et de coagulation intravasculaire disséminée, dans différents modèles animaux (Maegraith *et al.*, 1966).

Les altérations membranaires de l'hépatocyte (perturbations des microvillosités au niveau de l'espace de Disse et du canalicule biliaire), pourraient traduire une perturbation des échanges entre l'hépatocyte et les flux sanguins, d'une part, et biliaire d'autre part. L'altération de ces échanges pourrait expliquer l'hyperbilirubinémie souvent observée chez les rongeurs (Maurois *et al.*, 1985) et chez l'homme au cours du paludisme (WHO, 1986).

Des foyers de nécrose hépatique ont déjà été rapportés au cours du paludisme chez le singe (Jervis *et al.*, 1972) et chez l'homme (De Brito *et al.*, 1969). Dans notre observation comme dans celle des auteurs précédents, des thrombus n'ont pas été observés. La nécrose ne semble donc pas être de nature ischémique et pourrait être rattachée à l'anoxie causée par l'anémie, qui est maximale entre le 7^e et le 8^e jour dans notre étude. Une autre hypothèse serait d'admettre l'intervention de facteurs toxiques (Maegraith *et al.*, 1962 ; Maegraith, 1966).

L'accumulation de triglycérides sous forme de gouttelettes lipidiques au sein des hépatocytes correspond dans le temps à l'excès de triglycérides hépatiques, mis en évidence par Maurois *et al.* (1981) au 5^e jour de l'infection. Selon ces auteurs, on peut admettre que cette accumulation résulterait de l'augmentation du taux d'acides gras libres circulants qui, captés par le foie, y seraient transformés en triglycérides. Cet afflux de substrat induirait une augmentation de la biosynthèse de lipoprotéines par l'hépatocyte, dont la dilatation des citernes du réticulum endoplasmique, des saccules golgiens et la prolifération du réticulum endoplasmique

lisse serait la traduction morphologique. Dans ces conditions, l'accroissement du taux sérique des lipoprotéines riches en triglycérides pourrait être rattaché à l'inhibition des enzymes lipolytiques (Al Rifai *et al.*, 1982 ; Maurois *et al.*, 1985), mais également à l'augmentation de la biosynthèse de ces lipoprotéines.

Une anomalie dans la nutrition de nos animaux pourrait constituer un facteur supplémentaire. Cependant, nous avons montré auparavant que durant le paludisme à *Plasmodium chabaudi*, les souris se nourrissent normalement durant les jours précédant le pic de parasitémie (Al Rifai *et al.*, 1982). L'accumulation de gouttelettes lipidiques dans l'hépatocyte, montrée dans ce travail, et l'accroissement des triglycérides hépatiques (Maurois *et al.*, 1981) ont lieu vers le 5^e jour, avant le pic de parasitémie. Une réduction importante de l'alimentation a lieu seulement après ce pic, celle-ci devenant normale vers le 10^e jour. Il faut aussi souligner ici le caractère aigu de la dyslipoprotéïnémie palustre qui s'installe en quelques jours, tandis qu'une malnutrition expérimentale chez la souris s'installe, en général, seulement après plusieurs semaines de carence (par exemple, protéino-calorique).

2 — ÉTUDE DU REIN

Nous avons abordé l'étude du rein dans le but d'évaluer sur le plan histologique et ultrastructural, le retentissement du dépôt de complexes immuns au niveau glomérulaire au cours de l'infection palustre (Houba *et al.*, 1975 ; Delvinquier *et al.*, 1984).

Nous n'avons constaté que des signes histologiques discrets d'atteinte glomérulaire et tubulaire (légère augmentation de la cellularité, turgescence des cellules épithéliales des tubules contournés proximaux), contrastant avec l'importance des dépôts glomérulaires d'immun-complexes et de complément précédemment décrits dans le même modèle. Il n'existe, en particulier, aucun signe d'atteinte de la basale glomérulaire tels qu'ils sont décrits au cours des maladies glomérulaires à complexes immuns.

Nous rattachons la mise en évidence d'une substance Perls positif dans la lumière et les cellules épithéliales de revêtement des tubes contournés proximaux, à la présence d'hémosidérine. La présence de cette substance montre le retentissement sur le rein d'un excès de ferritine circulante due à l'hémolyse entraînée par l'infection palustre. Il est bien probable que les images observées correspondent à une résorption tubulaire de l'hémosidérine urinaire.

L'étude cinétique des lésions histologiques et cytologiques que nous avons réalisée a révélé que les anomalies hépatiques observées seraient étroitement liées aux troubles du métabolisme des lipoprotéines observés au cours de l'infection. Il est également apparu que certaines altérations sont réversibles lorsque la parasitémie diminue alors que d'autres, telles les modifications du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi de l'hépatocyte, persistent après la disparition des parasites. Enfin, au niveau du rein, le fait le plus notable est que le dépôt d'immunocomplexes ne s'associe pas à des lésions glomérulaires importantes.

REMERCIEMENTS. — Nous remercions sincèrement Mme M. Masurelle qui a assuré la frappe de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

- AIKAWA M., SUZUKI M., GUTTIEREZ Y. : Pathology of Malaria. In : Malaria (vol. 2), Kreier J. P. Ed. *Academic Press*, New York, 1980, 47-102.
- AL RIFAI W., MAUROIS P., FRUCHART J. C., CHARET P. : Adipose tissue lipoprotein lipase activity in *Plasmodium chabaudi* and *P. vinckei* rodent malaria. *Biochimie*, 1982, 64, 127-132.
- BOONPUCHNAVIG V., SRICHAIBUT T., PUNYAGUPTA S. : Clinical pathology. In : Peters W. and Richards WHG Ed., Antimalarial drugs, I. *Springer-Verlag*, Berlin, 1984, 127-176.
- DE BRITO T., BARONE A., FARIA R. M. : Human liver biopsy in *P. falciparum* and *P. vivax* Malaria. A light and electron microscopy study. *Virchows Arch. [Pathol. Anat.]*, 1969, 348, 220-229.
- DEI-CAS E., MAUROIS P., VERNES A. : Physiopathologie du paludisme. *Méd. Sci.*, 1986, 2, 322-330.
- DELVINQUIER B., GOMARD P., DUBARRY M., TRONCHIN G., CAMUS D. : Renal deposits of lipoproteins-immunoglobulin complexes in *Plasmodium chabaudi* infected mice. *J. Immunol.*, 1984, 133, 2243-2249.
- GABE M. : Techniques histologiques. *Masson*, Paris, 1968.
- GANTER P., JOLLES G. : Histochimie normale et pathologique. *Gauthier-Villars*, Paris, 1970.
- GUTIERREZ Y., AIKAWA M. : Experimental infection of Aotus monkeys with *Plasmodium falciparum* : light and electron microscopic changes. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1976, 70, 25-44.
- HOUBA V. : Immunopathology of nephropathies associated with Malaria. *Bull. W. H. O.*, 1975, 52, 199-202.
- JERVIS H. R., SPRINZ H., JOHNSON A. : Experimental infection with *P. falciparum* in Aotus monkey. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1972, 21, 272-281.
- LISON L. : Histochimie et cytochimie animales. Principes et méthodes. *Gauthier-Villars*, Paris, 1960.
- MAEGRAITH B., RILEY M., DEEGANT T. : Changes in the metabolism of liver mitochondria of monkey infected with *P. knowlesi* and their importance in the pathogenesis of Malaria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1962, 56, 483-491.
- MAEGRAITH B. G. : Pathologic process in malaria. The pathology of parasitic diseases. *Taylor Ed.*, Oxford, 1966, 125, 132.
- MAUROIS P., CHARET P., NOUVELOT A., FRUCHART J. C., VERNES A., BIGUET J. : Kinetic study of serum lipoproteins, total cholesterol and triacylglycerides in various models of experimental rodent malaria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1980, 74, 17-28.
- MAUROIS P., CHARET P. M., FOURNET B., FRUCHART J. C. : Metabolism of lipoproteins in rodent malaria. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1981, 56, 9-19.
- MAUROIS P., PESSAH M., BRICHE I., ALCINDOR L. G. : Alterations of lecithin cholesterol acyl-transferase activity during *Plasmodium chabaudi* rodent malaria. *Biochimie*, 1985, 67, 227-239.
- MUSOKE A. J., COX H., WILLIAMS J. : Experimental infection with *P. chabaudi* in rats: antigen and antibody associated with anemia and glomerulonephritis of acute infection. *J. Parasitol.*, 1972, 63, 1081-1088.
- W. H. O. : Severe and complicated Malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1986, 80 (Supplement), 10-12.