

Efficacité d'une nouvelle formulation du Lactate d'Halofuginone sur la cryptosporidiose du veau nouveau-né

M. NACIRI (1), M. P. LEFAY (2), R. MANCASSOLA (1), M. HOUGRON (3), L. POLY (3), R. CHERMETTE (4)

(1) INRA, Unité de Pathologie Aviaire et de Parasitologie, 37380 Nouzilly.

(2) Société PROTOCOLE, Les Algorithmes, Immeuble Homère, 91194 Saint-Aubin Cedex

(3) Hoechst Roussel Vet, 140 avenue Jean Lolive, 93695 Pantin Cedex

(4) ENVA, UMR Biologie Moléculaire et Immunologie Parasitaires et Fongiques INRA-AFSSA-ENVA, 7, avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort Cedex

RESUME - Nous rapportons les résultats de 2 études menées en France en élevage allaitant pour tester l'efficacité du lactate d'halofuginone ou Halocur® (Hoechst Roussel Vet) vis-à-vis de la cryptosporidiose chez le veau. Lors de ces études, l'importance des cryptosporidies dans les diarrhées néonatales (DN) a été évaluée. L'étude (1) menée sur 311 veaux, indique une prévalence de la cryptosporidiose de 50 % chez des veaux âgés en moyenne de 6 j à J0 (jour de leur inclusion dans l'essai), alors que les *Escherichia coli* K99, les rotavirus et coronavirus sont présents chez 8,7 %, 15 % et 6,7 % des veaux respectivement. Cette prévalence augmente jusqu'à 84 et 86 % à J3 et J7 alors que les autres agents pathogènes restent stables ou diminuent. Compte tenu de la durée du cycle parasitaire, 90 à 95 % des veaux âgés de 8 à 10 j excrètent des oocystes. Cette forte prévalence est confirmée lors de l'étude (2) commencée sur 158 veaux âgés de moins de 48 h lors de leur inclusion (J0). Ces résultats montrent l'importance de *C. parvum* comme pathogène majeur dans les DN du veau en élevage allaitant.

Etude (1) : parmi les 311 veaux inclus, 151 présentaient de la diarrhée, répartis en 2 lots Halocur® (77) (H) et Placebo (74) (P). L'Halocur® - administré en double aveugle per os à la dose de 120 µg de lactate d'halofuginone/kg/j, une fois par jour pendant 7j consécutifs - réduit très significativement l'excrétion d'oocystes ($p = 0,0005$) et la diarrhée ($p = 0,02$) même s'il n'empêche pas une excrétion d'oocystes par de nombreux animaux.

Etude (2) : L'H se révèle encore plus efficace dans la prévention de la cryptosporidiose. Administré à des veaux de moins de 2 j, l'H réduit de façon très significative, le nombre d'oocystes excrétés ($p = 0,0001$), la diarrhée ($p = 0,0001$), et le pourcentage de veaux excréteurs : 20 % dans le lot H vs 43 % dans le lot P à J4 et 49 % vs 87 % à J7 ($p = 0,0001$), contribuant ainsi à diminuer la contamination de l'environnement et les risques zoonotiques. La reprise de l'excrétion observée chez 78 % des veaux vs 64 % dans le lot P à J14, est sans incidence clinique puisque seulement 4 % des veaux ont la diarrhée, avec des niveaux d'excrétion beaucoup plus faibles que dans le lot P à J7. A J14, les veaux sont alors âgés de 15 à 16 j et sont moins sensibles à l'infection avec une réponse immune spécifique plus efficace.

Efficacy of a new halofuginone lactate speciality on neonatal cryptosporidiosis in calves

M. NACIRI (1), M. P. LEFAY (2), D. LEFAY (2), R. MANCASSOLA (1), M. HOUGRON (3), L. POLY (3), R. CHERMETTE (4)

INRA, Unité de Pathologie Aviaire et de Parasitologie, 37380 Nouzilly.

SUMMARY - We report here the results of 2 studies carried out in France to test the efficacy of halofuginone lactate (Halocur®, Hoechst Roussel Vet) against cryptosporidiosis in suckling calves. During these trials, the importance of cryptosporidia in neonatal diarrhoea has been estimated. The first lead on 311 calves gave a 50 % cryptosporidia prevalence in calves aged of 6 days old in average (D0) when *Escherichia coli* K99, rotavirus and coronavirus were present in 8.7 %, 15 % and 6.7 % of calves. This cryptosporidia prevalence rose up to 84 and 86 % on D3 and D7 when the other pathogen agents remained stable or decreased. Considering the duration of parasite life cycle, 90 to 95 % of 8 to 10 day-old calves were shedding oocysts. This high prevalence was confirmed during a second trial lead on 158 calves less than 48 hours old on D0, showing that *C. parvum* is a major pathogen in neonatal diarrhoea in suckling farms. In trial (1) : among the 311 calves included, 151 showed diarrhoea. These were divided into 2 groups : Halocur® (H) and Placebo (P). Halocur® - administered pure and per os to 4-to-10 day-old calves in blinding conditions at 120 µg/kg/day once a day for 7 days, - reduced very significantly oocyst shedding ($p = 0,0005$) and diarrhoea ($p = 0,02$) even though it did not stop the oocyst shedding in a high percentage of calves. Trial (2) : Halocur® was more effective in the prevention of cryptosporidiosis. Administered to calves younger than 2 days old, Halocur® reduced oocyst shedding ($p = 0,0001$), diarrhoea ($p = 0,0001$) and the percentage of shedding calves : 20 % in Halocur® group versus 43 % in Placebo group at D4 and 49 % versus 87 % at D7 ($p = 0,0001$) ; thus contributing to decrease the environmental contamination and zoonotic risks. The delayed peak on D14 in Halocur® group in 78 % of the calves versus 64 % in Placebo group was without clinical incidence since less than 4 % of the calves showed liquid diarrhoea. On D14, 15-to-16 day-old calves were less sensitive with a more effective specific immune response.

INTRODUCTION

Les cryptosporidies sont des protozoaires parasites peu spécifiques qui infectent un grand nombre de Vertébrés. Chez les bovins 2 espèces ont été décrites : *C. muris*, rare, à développement asymptomatique dans l'abomasum et *Cryptosporidium parvum*, très fréquente, à localisation intestinale, responsable de DN graves. En 1976, les vétérinaires canadiens alertèrent la profession sur le rôle possible de *C. parvum* dans les DN du veau. Longtemps considérée comme un organisme commensal, le pouvoir pathogène de *C. parvum* est encore parfois contesté, la diarrhée étant attribuée à d'autres entéropathogènes souvent associés. La prévalence des infections à *C. parvum* chez les veaux diarrhéiques varie, selon les études et les pays, de 10 à 75 % sans compter que l'excrétion ne s'accompagne pas toujours de diarrhée. En France, les cryptosporidies ont été identifiées sur le terrain associées aux DN dans les années 83-84 et les auteurs s'interrogeaient sur leur rôle par rapport aux virus et bactéries (Polack *et al.*, 1983 ; Nicolas *et al.*, 1984, Contrepois et Vallet 1984). Plus récemment, Amadéo (1995) signale la présence des cryptosporidies dans 45 à 56 % des veaux testés et Bourgouin (1996) indique une prévalence chez des veaux diarrhéiques de 47,7 % pour la cryptosporidiose, de 40,4 %, 14 % et 16,7 % pour les rotaviroses, coronaviroses et infections à *E. coli* K99. Aujourd'hui, malgré les vaccinations des vaches avant vêlage contre les rotavirus, coronavirus, *E. coli* K99 ou *Salmonella*, les DN des veaux persistent et *C. parvum* est de plus en plus fréquemment trouvée seule responsable de ces diarrhées résistantes à tout traitement. Les animaux s'infectent dès la naissance, le plus souvent directement au contact de leur mère ou de leurs congénères. Le cycle parasitaire est court (3 à 4 j) et la maladie se caractérise très souvent par une diarrhée abondante accompagnée d'une excrétion massive d'oocystes dans l'environnement (10^8 oocystes/g de fèces). Ces oocystes sont les formes de dissémination et de transmission du parasite ; excrétés sporulés, ils sont immédiatement infectants pour un autre animal réceptif, d'où l'importance des mesures sanitaires dans la gestion de cette maladie vis-à-vis de laquelle nous n'avons pas, jusqu'à présent, de traitement. Diarrhée et excrétion sont fonction du niveau de contamination de l'environnement, de la virulence de la souche et de l'âge au moment de la primo-infection. Après l'âge de 3 semaines, les veaux sont moins sensibles à l'infection par *C. parvum*.

Près de 200 molécules ont été testées, mais très peu se sont révélées efficaces vis-à-vis de la cryptosporidiose. Sur le terrain, quelques-unes sont actuellement utilisées hors AMM, avec des résultats très controversés. Nous avons montré dès 1989, l'efficacité du lactate d'halofuginone vis-à-vis de la cryptosporidiose expérimentale des agneaux (Naciri et Yvoré 1989) et des veaux (Naciri *et al.*, 1993). Cette activité anti-*C. parvum* a également été démontrée *in vitro* (Mc Donald *et al.* 1990), *in vivo* chez le rat immuno déprimé (Regh, 1995) et lors d'infections naturelles chez des chevreaux (Chambon, 1990) et des veaux (Yvoré et Naciri, 1989 ; Villacorta *et al.*, 1991). Nous présentons ici, les résultats de 2 études montrant la prévalence de la cryptosporidiose chez les veaux nouveau-nés et l'efficacité d'une nouvelle formulation du lactate d'halofuginone ou HALOCUR® dans le traitement ou la prévention de cette maladie.

1. MATERIEL ET METHODES

L'efficacité du lactate d'halofuginone a été testée chez des veaux diarrhéiques âgés de 4 à 10 j (Etude 1), et en préventif chez des veaux âgés de moins de 48 h (Etude 2).

1.1 ETUDE 1 : TRAITEMENT DE VEAUX DIARRHÉIQUES

L'étude a été réalisée en 1994 grâce à la collaboration des vétérinaires et des éleveurs de 3 départements français (15, 71 et 85). Tous les veaux âgés de 4 à 10 j ont été inclus sauf s'ils présentaient une diarrhée de plus de 24h ou s'ils avaient reçu un traitement à activité potentiellement anticryptosporidienne. 311 veaux ont été inclus : 158 dans le lot Halocur® (H) et 153 dans le lot Placebo (P). Sur les 311 veaux inclus, 151 présentaient de la diarrhée. L'efficacité de l'H a été plus particulière-

ment étudiée sur ces animaux diarrhéiques dont 77 étaient dans le lot H et 74 dans le lot P. Tous étaient leur mère.

1.2 ETUDE 2 : TRAITEMENT PRÉVENTIF

L'essai a été réalisé en 1996 dans 4 départements français (15, 71, 64 et 85). Parmi 53 fermes échantillonnées pour rechercher les cryptosporidies chez des animaux de 4 à 17 j, 22 ont été sélectionnées et les veaux de 24 à 48 h ont alors été inclus (J0), sauf s'ils avaient une diarrhée de plus de 24h ou s'ils avaient reçu un traitement à activité potentiellement anticryptosporidienne. Un total de 158 veaux a été retenu et réparti en 2 lots : H (78 veaux) et P (80 veaux). Tous étaient leur mère.

1.3 LACTATE D'HALOFUGINONE (HALOCUR® HR VET)

L'halofuginone est une molécule de synthèse appartenant aux quinazolinones bien connue sous la forme bromhydrate (Sténorol® HR Vet) pour son activité anticoccidienne et sous la forme lactate (Térit® HR Vet) contre la theilériose bovine. Le Térit® ayant montré une efficacité contre *C. parvum*, une nouvelle formulation - l'Halocur® - a été conçue prête à l'emploi pour une plus grande facilité d'utilisation et une plus grande sécurité d'emploi.

Dans chaque étude, les veaux ont été répartis au hasard en 2 lots traités H ou P, et ont reçu leur traitement *per os* (2ml de produit formulé par 10kg de poids vif), 1fois/j pendant 7 j consécutifs après la tétée du matin ou du soir. La dose d'H administrée a été de 120µg/kg/j (équivalent 100µg/kg/j d'halofuginone base). Les veaux non traités ont reçu 2ml de P. Les flacons contenant H et P étaient strictement identiques et ne différaient que par leur numéro de code (traitement en aveugle).

1.4 PARAMÈTRES ÉTUDIÉS

Un suivi clinique des veaux a été réalisé : condition générale, comportement alimentaire, état de déshydratation dont les résultats ne seront pas rapportés ici. La prévalence de la cryptosporidiose dans les DN des veaux, a été évaluée à partir d'échantillons fécaux effectués à différentes dates (tableaux 1 et 2) pour la recherche des cryptosporidies, *E. coli* K99, rotavirus, coronavirus, et *Salmonella*. L'aspect des fèces a été noté : score (0) normal, (1) semi-liquide, (2) liquide. L'excrétion d'oocystes a été notée par champ microscopique (objectif 25) : score (0) aucun oocyste vu, (1) moins de 1 oocyste vu, (2) entre 1 et 5 (3) entre 6 et 10, (4) entre 11 et 20 et (5) plus de 20 oocystes par champ. Les critères d'efficacité de H ont été : la réduction de la diarrhée et de l'excrétion d'oocystes. Les résultats ont été soumis à des analyses statistiques adaptées.

2. RESULTATS

2.1 PRÉVALENCE DE LA CRYPTOSPORIDIOSE

2.1.1 Etude 1 (tableau 1)

Tableau 1
Prévalence (en %) de la cryptosporidiose chez des veaux (n = 311) âgés de 4 à 10 j à J0

	HALOCUR (n = 158)				PLACEBO (n = 153)			
	J0	J3	J7	J14	J0	J3	J7	J14
<i>C. parvum</i>	48	79	80	25	53	84	86	28
<i>E. coli</i> K99	8,7	NR	0,7	0,7	3,5	NR	1,5	1,7
Rotavirus	15	NR	14	0,8	13	NR	11	13
Coronavirus	6,7	NR	2,2	0	6,9	NR	1,5	0
<i>Salmonella</i>	0	NR	1,4	0,7	0,7	NR	0	0

NR = Non Recherché

Sur les 311 veaux âgés de 6 j en moyenne (J0), 50 % excrètent des cryptosporidies et ce pourcentage augmente jusqu'à 84 et 86 % à J3 et J7 dans le lot P. 16 % des veaux âgés de 4 j excrètent des cryptosporidies et ce pourcentage augmente en fonction de l'âge pour atteindre 90 à 95 % des veaux âgés de 8 à 10 j. La prévalence de la cryptosporidiose chez les veaux diarrhéiques (n = 151) est de 71,6 % à J0 et atteint 95,9 % à J3 dans

le lot P. La prévalence des agents pathogènes autres que *C. parvum* n'est que de 19 % à J0 et diminue au cours du temps. L'analyse des résultats montre que la probabilité de diarrhée à J0 est plus élevée chez les veaux infectés par les cryptosporidies (score >1) que chez les veaux non infectés (score 0) ($p < 0,001$). De même, elle est plus élevée chez les veaux infectés par des rotavirus ($p = 0,03$) ou des coronavirus ($p < 0,001$) que chez les veaux non infectés. Aucune relation entre diarrhée et *E. coli* K99 et *Salmonella* n'est établie lors de cette étude.

2.1.2 Etude 2 (tableau 2)

Tableau 2
Prévalence (en %) de la cryptosporidiose chez des veaux
(n = 158) âgés de 24 à 48 h à J0

	HALOCUR (n = 78)					PLACEBO (n = 80)				
	J0	J4	J7	J14	J21	J0	J4	J7	J14	J21
<i>C. parvum</i>	1,3	20	49	78	22	0	43	87	64	1,4
<i>E. coli</i> K99	18	NR	16	12	NR	22	NR	9,2	18	NR
Rotavirus	18	NR	26	16	NR	15	NR	16	30	NR
Coronavirus	0	NR	9,2	1,4	NR	0	NR	7,9	0	NR
<i>Salmonella</i>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

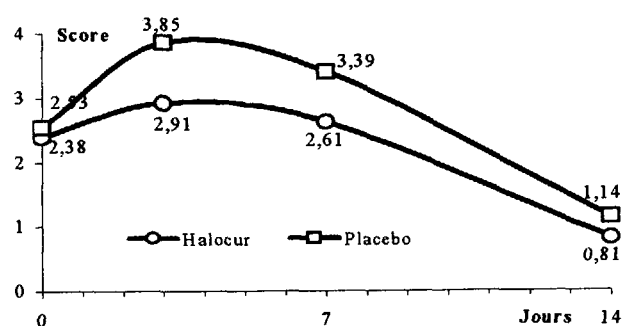
NR = Non Recherché

85 % des 158 veaux inclus sont âgés de 24 à 48 h et 15 % seulement ont entre 6 et 24 h. A J0 aucun oocyste n'est retrouvé, excepté chez un animal de 12 h (prélèvement probablement contaminé). *E. coli* et rotavirus sont présents chez 19,7 et 16,6 % des veaux mais aucun coronavirus n'est observé. Dès J4, 42,5 % des veaux P (âge : 5-6 j) excrètent des oocystes ; ce pourcentage atteint 87,4 % à J7 puis diminue à 64 % à J14 et 1,4 % à J21. Les *E. coli* restent stables ou diminuent alors que les rotavirus augmentent à J7 dans le lot H (26,3 %), ou à J14 dans le lot P (29,7 %). A J7, les coronavirus sont présents dans les 2 lots à moins de 10 %

2.2 EFFET SUR L'EXCRÉTION OOCYSTALE

2.2.1 Etude 1 : Traitement de veaux diarrhéiques (n = 151)

Figure 1
Evolution des excréments moyens d'oocystes pour chaque lot
(score moyen de 0 à 5)



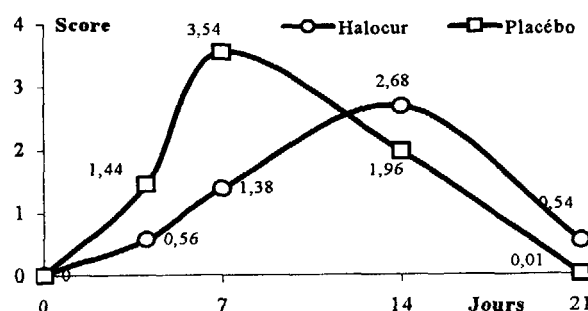
L'effet spécifique de H se traduit par une diminution très significative de l'excrétion d'oocystes ($p = 0,0005$) sur toute la période étudiée. A J3, J7 et J14, 55,4 %, 48,6 % et 21,6 % des veaux P excrètent un grand nombre d'oocystes (score 5) contre 40,3 %, 33,8 % et 10,4 % dans le lot H.

2.2.2 Traitement préventif

L'effet de H se traduit par une diminution hautement significative de l'excrétion d'oocystes ($p = 0,0001$) et du nombre de veaux excréteurs. A J7, 87,3 % des veaux P excrètent des oocystes contre 48,7 % dans le lot H soit une réduction de 44 % ; cette réduction est de 78 % si seules les excréments les plus élevés (score 5) sont prises en compte. A J14, 8 j après l'arrêt du traitement, 78 % des veaux H excrètent des oocystes (effet rebond) contre 64 % dans P. Cependant le score le plus

élevé (5) ne concerne que 28,6 % des veaux H® à J14 contre 51,9 % des veaux P au pic à J7.

Figure 2
Evolution des excréments moyens d'oocystes pour chaque lot
(score moyen de 0 à 5)



2.3 Effet sur la diarrhée

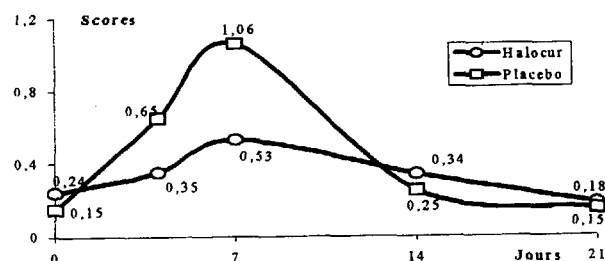
2.3.1 Etude 1 : Traitement de veaux diarrhéiques (n = 151)

Dès J3, H provoque une diminution de 49 % du nombre de veaux diarrhéiques et une réduction de la diarrhée ($p = 0,02$). 18 % des veaux ont une diarrhée liquide vs 31 % dans le P. La plupart des guérisons étaient observées dès J3 même si le bénéfice continu d'augmenter jusqu'à J7. Cet effet spécifique de H® est visible sur toute la période d'étude. Il est également observé sur l'ensemble des veaux (diarrhéiques + non diarrhéiques). Après 3 j de traitement, le nombre de veaux diarrhéiques (51 %) n'augmente que très légèrement de 3 % contre une augmentation de 31 % dans le lot P (63,4 % de veaux diarrhéiques).

2.3.2 Traitement préventif

L'analyse statistique des scores fécaux indique que la diarrhée à J0 chez 13,9 % des veaux P peut-être attribuée à *E. coli* tandis que les manifestations ultérieures peuvent être attribuées à la cryptosporidiose.

Figure 3
Evolution des scores fécaux moyens (scores 0 à 2)



On note un effet spécifique de l'H sur l'évolution des scores fécaux de J0 à J21 ($p = 0,0001$). La réduction est maximale à J7 chez 44 % des veaux ; elle est de 65 % si seuls les scores les plus élevés sont pris en compte (scores 2). 8 j après l'arrêt du traitement, l'effet rebond observé sur l'excrétion oocystale à J14 est sans incidence clinique : seulement 4 % des veaux ont une diarrhée de score 2.

3. DISCUSSION

Les résultats de ces 2 études montrent : 1) la prévalence élevée de la cryptosporidiose dans les DN du veau (85 à 90 % des veaux âgés de 8 à 10 j sont contaminés et 95 % des veaux diarrhéiques excrètent des oocystes), 2) l'efficacité de l'H administré *per os* pendant 7 j pour réduire le développement parasitaire et ses conséquences pour l'hôte.

3.1 TRAITEMENT DES VEAUX DIARRHÉIQUES

Dans les conditions difficiles de l'essai où tous les veaux ont la diarrhée et 69,5 % excrètent des oocystes, l'H permet de limiter la charge parasitaire ($p = 0,0005$) et la diarrhée ($p = 0,02$). Si nous retenons l'hypothèse que le produit agit

essentiellement sur les phases libres du parasite, l'H ne peut pas empêcher l'excrétion des veaux contaminés avant le début du traitement ni diminuer le pourcentage de veaux qui excrètent mais il permet de limiter la charge parasitaire en prévenant probablement, les réinfections ou les rétroinfections. Cette diminution hautement significative de la charge parasitaire permet d'expliquer la diminution significative du nombre de veaux diarrhéiques et la réduction de l'importance de la diarrhée.

3.2 TRAITEMENT PRÉVENTIF

Dans cette étude l'H est administré en préventif à des veaux âgés de moins de 48 h au début du traitement c'est-à-dire avant ou au moment de la contamination par *C. parvum*. Il est généralement admis que dans un environnement contaminé les veaux s'infectent dans les 2 premiers jours de vie. A J0 aucun veau n'excrète d'oocystes et la diarrhée observée chez 13,9 % des veaux peut être attribuée à *E. coli* K99. Quelques veaux excrètent des oocystes dès l'âge de 5-6 j ce qui confirme une infection précoce et une contamination importante de l'environnement. L'H permet de réduire fortement l'excrétion malgré un effet "rebond" à J14. Le pic de cette reprise du développement parasitaire 8 j après l'arrêt du traitement est moins élevé que celui observé à J7 dans le lot P, 28,6 % excrètent avec un score de 5 dans le lot H contre 51,9 % dans le lot P. Cet effet "rebond" est sans conséquence clinique puisque seulement 4 % présentent une diarrhée liquide. Les animaux, alors âgés de 15-16 j, sont moins sensibles à la cryptosporidiose avec une réponse immune spécifique plus efficace. L'efficacité de l'H s'est également traduite par une diminution des traitements concomitants autorisés, tels que les réhydratants par rapport au lot P, traduisant indirectement la diminution de la diarrhée dans le lot H.

4. CONCLUSION

Les cryptosporidies sont des pathogènes majeurs dans les DN des veaux en élevage allaitant. 90 à 95 % des veaux âgés de 8

à 10 j excrètent des oocystes alors que la prévalence des infections dues aux autres agents pathogènes ne dépasse pas 22 % dans l'étude 1 datant de 1994 et 40 % dans l'étude 2 réalisée en 1996. Cette forte prévalence en 1996 est principalement due à une augmentation des rotavirus à J7 et J14 dans les lots H (26 %) et P (30 %).

La nouvelle formulation H du lactate d'halofuginone s'administre facilement, sans dilution, par voie orale. Le traitement préconisé, bien toléré par l'animal, est de 120 µg de lactate d'halofuginone/kg/jour pendant 7 j, soit 2 ml d'H par 10 kg de poids vif. La stabilité de la prévalence des infections par les autres agents pathogènes ou leurs variations identiques dans les 2 lots suggèrent que l'H n'a pas d'effet immunodépresseur qui pourrait favoriser le développement d'autres infections. L'étude 1 montre l'efficacité de l'H à réduire l'excrétion d'oocystes et la diarrhée. Pour une efficacité optimale, en milieu contaminé par *C. parvum*, l'étude 2 montre que les veaux doivent être traités dans les 48 premières heures avec l'H afin de diminuer très significativement le nombre d'animaux excréteurs, le nombre d'oocystes excrétés et la diarrhée, contribuant ainsi à réduire la contamination de l'environnement et les risques zoonotiques.

Amadéo, J. *et al.* 1995. Bull. GTV, 1 B 35-41

Bourgouin, H. 1996. Bull. GTV, 2 B 19-41.

Chambon, F. 1990. Thèse de doctorat Vétérinaire, ENVN

Contrepoix, M., Vallet, A. 1984. Point Vét. 16, 47-53.

Mc Donald, V. *et al.*, 1990. Antimicrob. Agents Chem., 34, 1498-1500.

Naciri, M., Yvoré, P. 1989. Rec. Méd. Vét., 165, 823-826.

Naciri, M. *et al.* 1993. Vet. Parasitol., 45, 199-207.

Nicolas, J.A. *et al.* 1984. Point Vét. 16, 72-75.

Polack, B. *et al.* 1983. Point Vét., 15, 41-46.

Regh, J.E., 1995. J. Antimicrobial. Chem., 35, 391-397.

Villacorta, I. *et al.* 1991. Antimicrob. Agents Chem., 35, 283-287

Yvoré, P., Naciri, M. 1989. In Coccidia and coccidiomorphs. Les Colloques de l'INRA, 49, 475-478.