

LES *ISOSPORA* DU MOINEAU

III — Action élective de la primaquine sur les formes d'attente¹

O. GRULET*, I. LANDAU**, P. MILLET** et D. BACCAM**

RÉSUMÉ. L'administration de primaquine diphosphate *per os* à des doses de 200 à 250 mg/kg entraîne chez le Moineau parasité par des *Isospora* une très forte diminution des petits trophozoïtes d'attente, la disparition des grands trophozoïtes d'attente, une diminution de la gamétogonie et la disparition des oocystes de 3 des 7 espèces présentes. Ces constatations confirment le rôle des trophozoïtes d'attente dans l'entretien des infections par les espèces à tropisme réticulo-endothélial. Ils soulignent leur homologie avec les hypnozoïtes. Un classement des espèces en fonction de leur cycle est proposé.

Isospora of sparrows — III : Elective action of primaquine on latent stages.

SUMMARY. Oral treatment of sparrows infected with *Isospora* species, with primaquine diphosphate, at a dosage of 200 to 250 mg/kg is followed by an important decrease in numbers of small latent trophozoites, a disappearance of large trophozoites, a diminution of gametogony and the disappearance of oocysts of 3 of the 7 species present. These findings confirm the hypothesis that the role of latent trophozoites is to maintain the infections by species with a reticulo-endothelial tropism and support the view of their homology with hypnozoites. A tentative classification of species according to their type of life cycle is proposed.

Nous avons été amenés (Grulet et coll., 1985) à distinguer des cycles courts, des cycles prolongés à tropisme réticulo-endothélial, et des cycles prolongés à tropisme lieberkühnien.

Il importe donc de rattacher les différentes espèces à l'un des trois cycles.

* Laboratoire d'Helminthologie et de Parasitologie comparée, École Pratique des Hautes Études, 61, rue de Buffon, F 75231 Paris Cedex 05.

** Laboratoire de Zoologie (Vers), Muséum National d'Histoire Naturelle, associé au C.N.R.S., 61, rue de Buffon, F 75231 Paris Cedex 05.

1. Cette étude a reçu l'appui financier du programme spécial P.N.U.D./banque mondiale/O.M.S. de Recherche et de Formation concernant les maladies tropicales.

Accepté le 4 avril 1985.

Les cycles prolongés à tropisme réticulo-endothélial s'effectuent grâce à l'existence de formes d'attente, dont la réalité est prouvée par le fait qu'en hiver, il n'y a pas de multiplication dans le système réticulo-endothélial, mais presque exclusivement des grands trophozoïtes. Deux types de trophozoïtes d'attente existent en proportion variable chez le Moineau : — les petits trophozoïtes mesurant 4 μm et plus nombreux en été ; — les grands trophozoïtes mesurant 7,5 μm , issus des premiers, et plus nombreux en hiver.

Des formes intermédiaires entre ces 2 tailles ne sont observées qu'à certaines périodes de l'année.

Leur morphologie a été détaillée ailleurs (Grulet et coll., 1985).

Dans les infections étudiées dans cet article, les 2 populations sont nettement séparées.

Nous avons tenté de déterminer quelles sont les espèces à tropisme réticulo-endothélial, en utilisant une drogue qui agit électivement sur ces espèces. La primaquine (Peters, 1983) est utilisée en malariologie pour supprimer les stades tissulaires et sanguins du Paludisme : son action sur les formes tissulaires hépatiques des *Plasmodium* est bien connue et elle est la seule drogue à supprimer les hypnozoïtes* et à empêcher les rechutes de *Plasmodium vivax*.

Elle n'est pas habituellement utilisée comme médicament des Coccidioses intestinales, mais des observations préliminaires avaient mis en évidence une action sur les trophozoïtes d'attente d'*Isospora* du Moineau.

Matériel et méthodes

Traitement par la primaquine

La solution de primaquine diphosphate est faite extemporanément, par dilution dans de l'eau distillée et administrée par voie buccale, à l'aide d'une seringue.

— Étude quantitative de l'excrétion des oocystes

Les oiseaux sont placés trois heures (de 18 h à 21 h) chaque jour, dans un sac de toile et leurs crottes recueillies en totalité. Ces crottes émulsifiées dans 2,5 ml de bichromate de potassium à 0,5 % ont permis d'établir, entre lame et lamelle, le pourcentage en oocystes des différentes espèces, ainsi qu'une approximation de la richesse globale de chaque récolte (richesses : + + + +, + + +, + +, +).

Pour avoir une idée approximative de leur nombre, nous avons attribué un coefficient numérique à chaque catégorie de richesse, par des comptes effectués

* Certains sporozoïtes de *P. vivax*, après pénétration dans un hépatocyte, s'arrondissent et se transforment en trophozoïtes (hypnozoïtes), qui ne poursuivent leur évolution qu'après un délai de quelques jours, ou quelques mois, et seront alors responsables des rechutes de la maladie (Krotoski et coll., 1980).

a posteriori dans une cellule de Neubauer. Cela fournit les coefficients multiplicatifs suivants :

<i>Richesses</i>	<i>Coefficients</i>
++++	77
+++	15
++	4
+	1

Des vérifications supplémentaires ont confirmé ces coefficients.

I - Expériences

Expérience n° 1

- Date de capture : 13 septembre 1981.
- Provenance des Moineaux : Paris.
- Références du lot témoin : 746 XI — 748 XI — 750 XI — 752 XI — 754 XI — 756 XI — 758 XI.
- Références du lot traité : 745 XI — 747 XI — 749 XI — 751 XI — 753 XI — 755 XI — 757 XI — 759 XI.
- Traitement : primaquine diphosphate par voie buccale à 50 mg/kg/j ; dose totale : 250 mg/kg.
- Dates du traitement : 14, 15, 16, 17, 18 septembre.

Les Moineaux sont autopsiés à la fin du traitement entre 10 h et 11 h et les trophozoïtes comptés dans les appositions de rate ; les résultats sont consignés dans le *tableau I*.

TABLEAU I. — Action de la primaquine sur les trophozoïtes réticulo-endothéliaux : les chiffres expriment le nombre de trophozoïtes pour 1 000 globules blancs.

Références des moineaux	Appositions de rate		
	Petits trophozoïtes	Grands trophozoïtes	
Traités	745 XI	27	1
	747 XI	48	1
	749 XI	23	0
	751 XI	24	1
	753 XI	33	1
	755 XI	7	0
	757 XI	29	0
	759 XI	29	0
	moyenne = 27	moyenne = 0,5	
Témoins	746 XI	29	5
	748 XI	20	6
	750 XI	70	9
	752 XI	115	32
	754 XI	159	53
	756 XI	361	20
	758 XI	327	9
	moyenne = 154	moyenne = 19	

Résultats de l'expérience n° 1

La primaquine diminue fortement le nombre des petits trophozoïtes et supprime presque totalement les grands.

Expérience n° 2

— Date de capture : 7 juin 1981.

— Provenance des Moineaux : « La Bunelière », Beaulieu (Orne).

— Références du lot témoin : 358 XI — 359 XI — 360 XI — 361 XI — 362 XI.

— Références du lot traité : 368 XI — 369 XI — 370 XI — 372 XI — 373 XI.

— Traitement : primaquine diphosphate par voie buccale à 40 mg/kg/j ; dose totale : 200 mg/kg.

— Dates du traitement : 11, 12, 13, 14 et 15 juin.

Les autopsies sont faites dès la fin du traitement, entre 10 h et 11 h, et les trophozoïtes réticulo-endothéliaux comptés dans les appositions de rate.

Les résultats sont consignés dans le *tableau II*.

TABLEAU II. — Action de la primaquine sur les formes tissulaires ; les chiffres expriment le nombre de trophozoïtes pour 1 000 globules blancs, les croix la richesse en gamétocytes : ± : faible ; ++ : riche ; +++ : très riche.

Références des moineaux	Appositions de rate		Coupes d'Intestin	
	Petits trophozoïtes	Grands trophozoïtes	Gamétocytes	
Traités	368 XI	2	0	±
	369 XI	14	0	±
	370 XI	58	0	±
	372 XI	37	0	±
	373 XI	1	0	±
	moyenne = 22	moyenne = 0		
Témoins	358 XI	29	2	++
	359 XI	128	15	+++
	360 XI	105	3	++
	361 XI	137	1	+++
	362 XI	101	1	+++
	moyenne = 100	moyenne = 4		

Résultats de l'expérience n° 2

La primaquine diminue fortement les petits trophozoïtes d'attente, supprime les grands, et diminue fortement la gamétogonie.

Expérience n° 3

— Date de capture : 22 août 1982.

- Provenance des Moineaux : Bignon-Mirabeau (Loiret).
- Références des Oiseaux traités : 448 LU — 449 LU — 450 LU.
- Traitement : primaquine diphosphate par voie buccale à 60 mg/kg/j ; dose totale : 240 mg/kg.
- Dates du traitement : 30, 31 août, 1^{er} et 2 septembre.

Les crottes ont été examinées avant et après traitement et les examens regroupés dans le *tableau III*.

TABLEAU III. — Action du traitement par la primaquine à 240 mg/kg sur l'excrétion des oocystes. Les chiffres expriment une estimation de la richesse en oocystes (cf. matériel et méthodes).

Espèce d' <i>Isospora</i> Réf. moineaux	Avant traitement		Après traitement			
	28 août	29 août	3 sept.	4 sept.	6 sept.	9 sept.
<i>I. boxae</i>						
448 LU	24	25	0	0	0	0
449 LU	23	75	0	0	0	0
450 LU	128	44	0	0	0	0
<i>I. iansmithi</i>						
448 LU	1	6	0	0	0	0
449 LU	0	165	0	0	0	0
450 LU	0	68	0	2	12	0
<i>I. fatiguae</i>						
448 LU	1	2	0	0	0	0
449 LU	3	240	0	1	4	4
450 LU	68	68	0	2	0	10
<i>I. gonnetae</i>						
448 LU	1	12	0	0	0	0
449 LU	0	90	0	0	0	0
450 LU	4	12	0	0	0	0
<i>I. kouyatei</i>						
448 LU	10	2	20	59	885	140
449 LU	2	120	20	45	8	80
450 LU	0	0	100	96	88	14
<i>I. michaelbakeri</i>						
448 LU	6	7	0	0	0	0
449 LU	5	120	0	0	0	0
450 LU	0	28	0	0	0	0
<i>I. miki</i>						
448 LU	7	8	1	2	345	24
449 LU	0	15	1	1	188	124
450 LU	24	4	0	0	0	76

Résultats de l'expérience n° 3

Trois espèces disparaissent au cours du traitement et ne rechutent pas pendant les 7 jours qui suivent son arrêt : *I. boxae*, *I. gonnetae*, *I. michaelbakeri*. Deux espèces disparaissent sous traitement, mais rechutent 2 jours après son arrêt : *I. iansmithi* rechute chez un Moineau sur trois et *I. fatigui* rechute chez deux Moineaux sur trois ; dans ces deux cas, les rechutes sont plus faibles que les infections de départ. Enfin, *I. kouyatei* et *I. miki* ne disparaissent pas sous l'action de la primaquine.

II - Interprétation des résultats

Si l'on admet que la diminution des trophozoïtes d'attente, et en particulier des grands, la diminution de la gamétogonie et celle des oocystes sont liées, on est amené à tirer les conclusions suivantes :

- *I. boxae*, *I. gonnetae* et *I. michaelbakeri*, qui disparaissent et ne rechutent pas, ont un cycle à tropisme réticulo-endothélial.
- *I. kouyatei* et *I. miki* non affectés par la primaquine, n'ont pas de tropisme réticulo-endothélial. *I. miki*, qui est une espèce présente toute l'année, pourrait avoir un cycle à tropisme lieberkühnien ; *I. kouyatei*, qui est une espèce non permanente, un cycle de type *I. canaria*.
- *I. iansmithi* et *I. fatigui*, qui sont supprimés pendant le traitement et présentent des rechutes faibles après son arrêt, ont vraisemblablement un cycle à tropisme réticulo-endothélial, les rechutes pouvant être liées à la persistance de quelques trophozoïtes d'attente.

Les autres espèces ne sont pas présentes chez ces Moineaux.

Conclusion

Les analogies entre les trophozoïtes d'attente des *Isospora* et les hypnozoïtes de *P. vivax* et *P. cynomolgi* ont été soulignées dans un article précédent (Grulet et coll., 1985).

Les résultats présentés ici confirment ces similitudes et permettent d'espérer que les *Isospora* de Moineau pourraient devenir un modèle expérimental peu coûteux pour l'étude des rechutes du Paludisme.

BIBLIOGRAPHIE

- GRULET O., LANDAU I., MILLET P., BACCAM D. : Les *Isospora* du Moineau : II. Études sur la biologie. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1986 *61*, 161-192.
- 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*, 153.
- PETERS W. : Current trends in malaria chemoprophylaxis and treatment. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1983, *76*, 446.
-