ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

LES PRINCIPALES MALADIES BACTÉRIENNES DU LAPIN : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'UTILISATION DES MOLÉCULES ANTIBACTÉRIENNES ; IMPORTANCE DE LEUR INNOCUITÉ.

THESE

Pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le……

par

Jérôme VIALE

Né le 12 Septembre 1978 à Toulouse (Haute-Garonne)

JURY

Président : M.
Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres
Directeur : Mme ENRIQUEZ
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : M. CHERMETTE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

LES PRINCIPALES MALADIES BACTÉRIENNES DU LAPIN : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'UTILISATION DES MOLÉCULES ANTIBACTÉRIENNES ; IMPORTANCE DE LEUR INNOCUITÉ.

NOM et Prénom : VIALE Jérôme

RÉSUMÉ :
Autrefois uniquement élevé pour sa chair et sa fourrure, le Lapin Européen (*Oryctolagus cuniculus*) représente désormais non seulement un intérêt croissant comme animal de compagnie en tant que NAC (Nouveaux Animaux de Compagnie), mais aussi comme animal de laboratoire pour la recherche médicale, pharmaceutique et cosmétologique.
Les maladies bactériennes représentent un motif de consultation très fréquent chez le Lapin. Néanmoins, les traitements de ces infections, principalement fondés sur l'antibiothérapie, présentent des risques indéniables et parfois considérables pour la santé de l'animal. En effet, cette espèce étant très sensible à toute modification de sa microflore digestive, l'emploi d'antibiotiques qui agissent sur le microbisme intestinal de cet animal peut ainsi aboutir à des entérotoxémies à l'issue souvent fatale. Ainsi, les marges de sécurité de toute antibiothérapie sont réduites chez le Lapin.
Cependant, même si le vétérinaire est parfois contraint de prescrire un antibiotique hors AMM, il dispose d'un arsenal thérapeutique offrant des perspectives intéressantes et encourageantes pour cette espèce.

Mots clés :
ANTIBIOTIQUES, ANTIBACTÉRIENS, MALADIES BACTÉRIENNES, TOXICITÉ, PHARMACOVIGILANCE, NAC, LAPIN

Jury :
Président : Pr.
Directeur : Pr. ENRIQUEZ
Assesseur : Pr. CHERMETTE

Adresse de l'auteur :
M. VIALE Jérôme
18 Passage THIÉRÉ
75011 PARIS

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....19

A.TAXONOMIE ET ORIGINE DU LAPIN.....21
1.LA POSITION TAXONOMIQUE.....21
2.L'ORIGINE DU LAPIN ORYCTOLAGUS CUNICULUS ET SA DOMESTICATION.....22
a.La répartition géographique.....22
b.L'origine du nom.....23
c.À la recherche des traces des premiers lapins.....23
d.Passage de l'animal sauvage élevé en enclos au lapin domestique.....23
e.Les prémices de l'élevage de production.....24
B.PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE L'ANATOMIE-PHYSIOLOGIE DU LAPIN..... 24
1.L' APPAREIL DIGESTIF.....24
a.Les organes digestifs.....24
(1)La bouche (19, 20, 34, 36, 37, 66, 69, 102, 104, 132, 170)..... 24
(2)L'œsophage (34, 81)..... 26
(3)L'estomac (19, 21, 34, 81, 86, 142, 170, 191, 279)..... 26
(4)Le foie (19, 34, 81, 86, 279).....27
(5)Le pancréas (19, 34, 81, 86, 142, 279).....27
(6)L'intestin..... 27
b.Les particularités du comportement alimentaire du lapin. (17, 34, 67, 88, 102, 104, 109, 110, 111, 142, 144, 158, 170, 191, 203, 223, 279, 283, 307).....32
(1)Le comportement alimentaire et la caecotrophie..... 32
(2)Régime alimentaire et caecotrophie..... 34
(3)Intérêt nutritionnel et comportemental de la caecotrophie.....35
(4)Le transit des aliments et la formation des caecotrophes.....36
(5)Caecotrophie et pathologie.....38
2.L'APPAREIL RESPIRATOIRE..... 42
3.L'APPAREIL URINAIRE.....42
1.L'INTÉRÊT DE L' A.M.M.....146
a.Usage avec A.M.M.....146
b.Usage « hors A.M.M. ».....147
2.LES CRITÈRES DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES..... 148
1.LES PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES.....162
2.LES POSOLOGIES D'ADMINISTRATION.....162
3.LES FRÉQUENCES D'ADMINISTRATION.....162
4.LES VOIES D'ADMINISTRATION.....164
5.LES VOIES D'ADMINISTRATION EXTERNE ET LES TRAITEMENTS LOCAUX.....174
IV.PRÉSENTATION DES PRINCIPALES ENTITÉS BACTÉRIENNES CHEZ LES LAGOMORPHES.....234
A.LES MALADIES BACTÉRIENNES À DOMINANTE RESPIRATOIRE.....234
Les principaux germes rencontrés chez le lapin sont Pasteurella multocida et Bordetella bronchiseptica, responsables d'infections respiratoires (le second se surajoutant en général au premier). Staphylococcus aureus est également fréquemment retrouvé, seul ou en association avec les germes précédents (79)..... 234
Si les maladies respiratoires et les troubles associées (abcès, mammites, métrites, otites) sont responsables de plus de 50% des pertes en élevage cunicole (91), elles

constituent également une dominante chez le lapin de compagnie, puisque 50% des consultations sont dues à un problème respiratoire ou digestif (79, 83).....234
1.LA PASTEURELLOSE.....234
a.Maladie zoonotique.....235
b.Etiologie.....235
(1)L'agent pathogène.....235
(2)Les modes de contamination.....235
(3)La réceptivité.....236
c.Etude anatamo-clinique (4, 8, 9, 6).....236
(1)Les symptômes.....236
(2)Les lésions.....237
d.Diagnostic.....238
e.Pronostic.....238
f.Le traitement.....238
g.Prophylaxie.....239
2.LA BORDETELLOSE.....240
a.Etiologie.....240
b.Tableaux clinique et lésionnels.....240
c.Diagnostic.....241
d.Pronostic.....241
e.Traitement.....241
f.Prophylaxie.....241
3.LA KLEBSIELLOSE.....241
a.Etiologie.....242
(1)L'agent pathogène.....242
(2)Les modes de transmission de la maladie.....242
b.Etude anatomo-clinique.....242
(1)Les symptômes.....242
(2)Les lésions.....243
c.Diagnostic.....243
d.Prophylaxie.....243
4.LA TUBERCULOSE.....244
a.L'agent pathogène.....244
b.Symptômes et lésions.....244
c.Diagnostic.....244
d.Traitement et prophylaxie.....244
5.LES MYCOPLASMOSES.....245
a.L'agent bactérien.....245
b.Les modalités de transmission des mycoplasmoses.....245
c.La symptomatologie et les lésions.....245
d.Le traitement anti-infectieux.....246
e.La prévention vaccinale.....246
6.LA MÉLIOÏDOSE.....246
a.L'agent pathogène.....246
b.Symptômes et lésions.....246
c.Diagnostic.....247
B.LES MALADIES BACTÉRIENNES INFECTIEUSES À DOMINANTE DIGESTIVE. 247
1.LES ENTÉROTOXEMIES À CLOSTRIDIES (LES CLOSTRIDIOSES).....248
2.LA COLIBACILLOSE.....254
e.Les souches pathogènes d' E.coli.....256

f.Le diagnostic.....257
(1)Epidémiologie..... 257
(2)Symptomatologie..... 257
(3)Lésions..... 258
(4)Bactériologie..... 258
(5)Histologie..... 258
g.Le traitement antibiotique.....258
h.La prohylaxie.....259
3.LA SALMONELLOSE..... 260
a.L'agent pathogène.....260
b.Epidémiologie.....260
c.Les symptômes.....261
d.Les lésions.....261
e.Le diagnostic.....261
f.La prévention : hygiène et protection sanitaire.....261
g.Le traitement.....262
h.Importance des salmonelloses chez l'homme.....262
4.LES ENTÉRITES COLIBACILLAIRES DE SEVRAGE..... 263
a.Fréquence de la maladie.....263
b.Epidémiologie.....263
c.Symptomatologie et lésions.....263
d.Diagnostic.....263
e.Traitement.....264
f.Prophylaxie.....264
2) de produire un lapereau sain (aspect sanitaire), ...264
5.LA YERSINIOSE (PSEUDOTUBERCULOSE)..... 265
a.L'agent pathogène.....265
b.La transmission de la maladie.....265
c.Les symptômes et lésions.....266
d.Le diagnostic.....266
e.Le traitement.....267
f.La prévention.....267
6.LA MALADIE DE TYZZER..... 267
a.L'agent pathogène : Clostridium piliforme.....267
b.L'épidémiologie.....267
c.Les symptômes et lésions.....268
(1)Les symptômes..... 268
(2)Les lésions..... 268
d.Le diagnostic.....269
e.Le traitement.....269
f.La prévention.....269
a.Importance da la maladie en élevage cunicole.....270
b.Etiologies de la maladie..... 270
c.Symptomatologie et lésions..... 272
(1)Les symptômes..... 272
(2)Le tableau lésionnel..... 272
d.Modalités de transmission de la maladie..... 273
e.Diagnostic..... 273
f.Méthodes thérapeutique et préventive.....273
(1)Le traitement de l'EEL : l'antibiothérapie..... 273
(2)La prévention de l'EEL dans les élevages..... 274
C.LES DERMATOSES D'ORIGINE BACTÉRIENNE.....276

1.LA STAPHYLOCOCCIE....276
a.Les espèces affectées....276
b.Etiologie....276
(1)L'agent pathogène....276
c.Etude anatomo-clinique....278
(1)Les symptômes....278
d.Diagnostic....280
e.Traitement....281
f.Prévention....281
2.LA NÉCROBACILLOSE....282
a.L'agent pathogène....282
b.Symptomatologie et aspects lésionnels....283
c.Le diagnostic....283
d.Le pronostic....283
e.La prophylaxie....283
1.LA PSEUDOMONOSE....284
a.L'agent pathogène....284
b.Tableau clinique....284
c.Diagnostic....284
d.Traitement....285
e.Prophylaxie....285
2.LA FORME CUTANÉE DE LA PASTEURELLOSE....285
a.L'agent pathogène....285
b.Symptômes et lésions....285
(1)Evolution rapide....285
(2)Evolution lente....285
c.Diagnostic....285
d.Traitement....285
3.LA FORME CUTANÉE DE LA SPIROCHÉTOSE OU « SYPHILIS » DU LAPIN. 286
a.L'agent infectieux....286
b.Les symptômes et lésions....286
c.Le diagnostic....286
d.Le traitement....286
e.La prévention....286
4.LES AFFECTIONS CUTANÉES À STREPTOCOQUES....287
5.LES ABCÈS SOUS-CUTANÉS....287
6.LES AFFECTIONS PLURIFACTORIELLES....287
a.La pododermatite du lapin ou « maux de pattes »....287
(1)Les agents étiologiques....287
(2)Les symptômes et lésions....288
(3)Le diagnostic....289
(4)Le traitement....289
(5)La prophylaxie....290
b.La dermatite suintante....290
(1)Les diverses étiologies de la maladie....290
(2)Les divers moyens thérapeutiques....291
D.LES MALADIES BACTÉRIENNES À DOMINANTE NERVEUSE....291
1.LA LISTÉRIOSE....292
a.L'agent infectieux....292
b.Les modalités de contamination....292

c.Les symptômes et les lésions.....292
(1)La forme nerveuse.....292
(2)La forme oedémateuse et nécrotique.....292
(3)Des lésions oedémateuse et nécrotiques.....292
d.Le diagnostic.....293
2.LA TULARÉMIE.....293
a.L'agent pathogène.....293
b.Les modes de contamination.....293
c.Le tableau clinique et lésionnel.....294
d.Le diagnostic.....294
(1)Diagnostic ante mortem : analyses de laboratoire.....294
(2)Diagnostic post mortem.....294
e.Le traitement.....295
f.La prévention.....295
(1)La prophylaxie sanitaire défensive.....295
(2)La prophylaxie sanitaire offensive.....295
(3)Mesure de police sanitaire.....295
E.LES MALADIES BACTÉRIENNES DU TRACTUS URO-GENITAL.....296
1.LES NÉPHRITES INFECTIEUSES.....296
a.Les glomérulonéphrites.....296
b.Les néphrites interstitielles.....296
2.LES CYSTITES.....297
1.LA SPIROCHÉTOSE VÉNÉRIENNE OU « SYPHILIS DU LAPIN ».....297
a.L'étiologie de la maladie.....298
b.Les modes de contamination.....298
c.Les symptômes et les lésions.....298
d.Le diagnostic.....298
e.Les méthodes thérapeutiques.....298
f.La prévention de la maladie.....299
2.LA CHLAMYDOPHILOSE.....299
a.L'agent étiologique.....299
b.La source de contamination.....299
c.Le tableau clinique.....300
d.Les méthodes diagnostiques et les lésions.....300
e.Les solutions thérapeutiques.....300
f.La prévention.....301
3.LA FORME GÉNITALE DE LA SALMONELLOSE.....301
4.L'AFFECTION GÉNITALE STREPTOCOCCIQUE.....301
5.LA FORME GÉNITALE DE LA LISTÉRIOSE.....302
F.LES TROUBLES DE LA REPRODUCTION D'ORIGINE INFECTIEUSE CHEZ LE LAPIN. (11, 79, 82, 121, 140, 165).....302
1.LA STÉRILITÉ.....302
a.La stérilité du mâle.....302
b.La stérilité de la femelle.....303
2.LA MORTALITÉ FŒTALE TARDIVE.....303
a.Les affections non spécifiques.....304
b.Les affections spécifiques.....304
~ Listériose :.....304
3.LES TROUBLES DE LA MISE BAS DE NATURE INFECTIEUSE.....305
a.Mortalité subite des mères.....305
b.Abandon des portées.....305

4.LA MORTINATALITÉ INFECTIEUSE..... 305
5.LES MAMMITES..... 305
a.Les différentes formes de mammites.....305
b.Les conditions d'utilisation et d'entretien des lapins..... 306
c.Les conditions d'infection.....306
(1)Les mammites à Pasteurella multocida..... 306
(2)Les mammites à Staphylococcus aureus..... 306
G.LES ABCÈS BUCCAUX ET ALVÉOLO-DENTAIRES. (188, 189, 196, 200, 207, 208, 209) 307
1.ÉTIOLOGIES..... 307
2.ASPECTS LÉSIONNELS..... 307
3.SYMPTOMATOLOGIE.....307
4.MÉTHODES DIAGNOSTIQUES.....308
5.LES VALEURS PRONOSTIQUES..... 308
6.LES MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES..... 308

CONCLUSION.....305

BIBLIOGRAPHIE.....307

INTRODUCTION

Longtemps exclusivement considéré comme un animal de rente, élevé depuis plusieurs siècles pour ses attraits culinaires (notamment depuis les romains qui consommaient les laurices, plats de fœtus ou de très jeunes lapins) et pour sa fourrure, le lapin a peu à peu été domestiqué pour définitivement investir nos foyers, se définissant désormais comme un animal de compagnie à part entière. De ce fait, le vétérinaire se trouve désormais confronté à un nouveau problème, celui-ci devant répondre de plus en plus aux attentes d'une clientèle chez laquelle le lapin a pris une valeur sentimentale et affective. D'autre part, cette espèce est à l'heure actuelle très employée en expérimentation animale, représentant notamment une espèce de choix dans les essais cliniques de nouvelles molécules médicamenteuses.
De même, l'attitude du praticien sera tout à fait différente face à un éleveur de lapin de chair et un producteur de fourrure, un propriétaire d'un lapin de compagnie ou à un laboratoire, en raison du fait qu'il doit adapter son choix thérapeutique à l'économie et à la zootechnie d'un élevage cunicole. Tout usage de médicaments en laboratoire doit prendre en considération d'éventuels possibilités d'échecs des essais cliniques suite à l'administration d'un composé thérapeutique.

Il est donc de plus en plus impératif de maîtriser les méthodes thérapeutiques chez ces animaux qui sont connus pour leur sensibilité prononcée à toute perturbation de leur environnement et mode de vie. Il existe cependant peu de médicaments spécifiques aux lapins, obligeant le plus souvent les praticiens à employer des présentations développées pour d'autres espèces animales, voire l'Homme.
Bon nombre de maladies cunicoles sont de nature infectieuse et nécessitent d'employer une classe médicamenteuse relativement conséquente en médecine vétérinaire : les antibiotiques, ces derniers représentant les produits les plus prescrits et les plus employés dans l'espèce cunicole, notamment en raison de leurs activités étendues pour quelques uns d'entre eux (antibactériens, antimycosiques, antiparasitaires…).

Toutefois, les antibiotiques restent encore une grande source d'interrogations quant à leur utilisation et à leur risque toxique chez le Lapin, leur usage imposant beaucoup de prudence. En effet, ces animaux à la physiologie digestive particulière (caecotrophie) sont très sensibles à toute modification de leur microflore digestive, l'équilibre de celle-ci étant indispensable à leur survie. D'où la nécessité pour le praticien de maîtriser leur usage, la fourchette des doses thérapeutiques, leur toxicité potentielle et de savoir apprécier selon les cas de figure, le rapport bénéfice-risque.

Nous développerons ainsi la taxonomie et les particularités anatomophysiologiques du lapin afin de mieux cerner l'influence de certains antibiotiques sur la santé de celui-ci. Nous exposerons par la suite un examen des différentes familles d'antibiotiques qui s'offrent à nous dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire et humain, et possédant un intérêt dans toute antibiothérapie raisonnée pour l'espèce cunicole. Nous étudierons ensuite les critères de choix à prendre en compte lors de la sélection d'un antibiotique, ainsi que le risque toxique indéniable que représentent certains produits pour le lapin, en particulier pour leur pronostic vital, ainsi que les méthodes de pharmacovigilance qu'il est indispensable de maîtriser lorsque nous souhaitons traiter tout animal de cette espèce. Nous finirons enfin par un descriptif détaillé des maladies bactériennes les plus fréquemment rencontrées chez cet animal, aussi bien en élevage que chez le lapin de compagnie, et indiquées dans le cadre d'un traitement antibactérien.

I. GÉNÉRALITÉS ET RAPPELS SUR LE LAPIN.

A. TAXONOMIE ET ORIGINE DU LAPIN.

1. LA POSITION TAXONOMIQUE.

Le Lapin domestique *Oryctolagus cuniculus*, ou Lapin Européen ne constitue pas une espèce différente du lapin de garenne de nos campagnes, cependant il existe plusieurs autres espèces, voisines du lièvre ou du lapin, que l'on ne trouve pas en Europe comme nous pouvons le constater dans les éléments de taxonomie du tableau ci-dessous (109).

- ***Super Ordre des GLIRES*** :
  - deux **Ordres** :
    - → ***Rongeurs***
    - → ***Lagomorphes*** (Duplicidentés)
      - **Familles** :
        - → ***Ochotonidés***
          - *Ochotona rufescens* (Russie, Mongolie, Afghanistan, Tibet, Alaska, Rocheuses)
        - → ***Léporidés***
          - **Sous-Familles** :
            - → ***Palaecolaginés*** :
              - Genre *Pentalagus* (Asie)
                - *pronolagus* (Afrique)
                - *bunolagus* (Cap)
                - *poelagus* (Ouganda)
                - *romerolagus* (Mexique)
            - → ***Léporinés*** :
              - Genre *Lepus*
                - *europaeus*
                - *timidus*
                - *granadensis*
                - *schlumbergeri*
                - *aegyptus*
                - *capensis*
                - *tolaï*
                - *brachyurus*
                - *americanus*
                - *nigricollis*
                - *sinensis*
              - Genre *Oryctolagus*
                - *cuniculus*
                - *sylvilagus*

Le Lapin Européen (*Oryctolagus cuniculus*) possède 2 x 22 = 44 chromosomes. Il appartient à l'ordre des ***Lagomorphes*** (littéralement « ceux qui ressemblent au lièvre ») qui se distinguent de l'ordre des Rongeurs par le **nombre d'incisives sur la mâchoire supérieure** : alors que les rongeurs ne possèdent qu'une seule paire d'incisives supérieures, les lagomorphes en possèdent deux, cette seconde paire d'incisives supérieures étant plus petite et se placant juste derrière la première (figure 1) (19, 34, 66, 109, 170).

De la position taxonomique du lapin, il convient de retenir qu'il correspond à la seule espèce de son genre (tableau 1). Par voie de conséquence, il ne peut se croiser avec aucun autre lagomorphe. Il

n'existe donc aucun hybride vrai entre l'espèce lapin et une autre espèce "voisine". Ainsi, les lapins abusivement appelés "hybrides" par les cuniculteurs professionnels, ne sont en fait que des croisements entre des races ou surtout des lignées spécialisées, appartenant toutes à l'espèce *Oryctolagus cuniculus* (66).

Il paraît important de préciser que le Lapin au sens propre qui constitue le sujet principal de cette thèse correspondra au **Lapin Européen (*Oryctolagus cuniculus)***.

Tableau 1 : Classification simplifiée des lagomorphes (166)

Famille	Sous-famille	Genre	Espèce	remarques
Ochotonidae	-	*Ochotona*	*princeps, collaris, daurica, roleyi, etc…*	Les Ochotones appelés aussi Pikas vivent en Amérique et en Asie dans des zones de montagne (Rocheuses, Himalaya, Altaï), 7 espèces
Leporidae	***Paleolaginae***	*Pentalagus*		Vit dans l'est de l'Asie
		Pronolagus	*crassicaudatus, randensis*	Afrique
		Romerolagus	*diazzi*	Mexique (Volcano rabbit)
	Leporinae	*Lepus*	*europeus, timidus, americanus, articus, alleni, californicus, capensis, mexicanus, groenlandicus, tschukschorum, etc ..*	Il y a environ 30 espèces de Lièvres. Des lièvres sont présents sur les 5 continents et sous toutes les latitudes. En Europe existent *Lepus europeus* (lièvre commun, vivant en plaine) et *Lepus timidus* (lièvre variable, vivant dans les Alpes et dans le nord de l'Europe)
		Brachylagus	*idahoensis*	Lapin pygmée (ouest des USA)
		Caprolagus	*hispidus*	En Asie
		Nesolagus	*netscheri*	À Sumatra (proche d'*Oryctolagus*) une seule espèce
		Oryctolagus	***cuniculus***	Le lapin européen (une seule espèce pour ce genre) quelques sous-espèces *Oryctolagus cuniculus huxleyi*, *Oryctolagus cuniculus algirus*
		Poelagus	*marjorita*	En Ouganda, au Soudan, ressemble au lapin vrai
		Sylvilagus	*floridanus, palustris, aquaticus, braziliensis, etc…*	Une douzaine d'espèces pour ce genre. Ce sont les "lapins américains", dont le lapin à queue de coton (cottontail rabbit)

2. *L'ORIGINE DU LAPIN* ORYCTOLAGUS CUNICULUS *ET SA DOMESTICATION.*

a. *La répartition géographique.*

Oryctolagus cuniculus est le seul mammifère domestiqué dont l'origine paléontologique se situe en Europe de l'Ouest. Les restes fossiles les plus anciens du genre sont datés d'environ 6 millions d'années et ont été retrouvés en Andalousie (66).

Du Pleistocène supérieur (- 100 000 ans) au Néolithique (-2500 ans) l'aire de répartition de l'espèce correspond seulement à l'ensemble de la Péninsule Ibérique, au sud de la France et semble-t-il vers la fin de la période, à la partie ouest de l'Afrique du Nord. Le lapin représentait par exemple l'essentiel de l'alimentation carnée des hommes vivant en Provence 7000 à 8000 ans av. J.C (302).

De l'âge de bronze (2000 ans avant J.C.) au cinquième siècle après J.C., la répartition d'*Oryctolagus cuniculus* change peu. Par contre au cours de cette période, l'espèce est introduite par l'homme sur certaines des îles de l'ouest de la Méditerranée (Baléares, île de Zembra au large de la Tunisie, etc…) (66).

b. L'origine du nom.

L'étymologie du genre du lapin, *Oryctolagus*, vient de la racine grecque « oruktês » qui signifie fouisseur ou creuser et de « lagôs » qui veut dire lièvre (66). Le nom d'espèce *cuniculus* indique qu'il vit dans des *cuniculi* ou terriers, le lapin Américain *Oryctolagus sylvilagus*, vivant dans les bois (109). Cette dernière espèce pourrait être introduite en Europe, sous réserve d'une étude sérieuse, pour « seconder » ou remplacer les lapins de garenne autochtones, car le genre *sylvilagus* ne semble pas sensible à la myxomatose (109).

Le terme « Lapin » a été introduit dans la langue française au 15ème siècle seulement, en remplacement de connin ou conin à cause de la paronymie avec le terme con. Le mot lapin viendrait de « lapereau » avec changement de finale d'un radical Ibéro-Romain « lapriel » ou peut être du latin « leporellus »qui signifie « levreau » (109).

c. À la recherche des traces des premiers lapins.

D'un point de vue historique, selon LEBAS, le Lapin serait originaire de la péninsule Ibérique où il a été découvert par les Phéniciens vers 1000 an avant J.C., le nom d'Hispania venant du Phénicien : « I-Saphan-Im », signifiant « le Pays des Damans », en raison de la ressemblance de cette espèce avec les damans de leur pays qui vivent également en colonies et creusent des terriers. En effet, saphan (ou sephan) signifie daman en phénicien (66). Pour GALLOUIN, le nom d'Hispania aurait pour origine « I Sphan Im », qui signifierait « Pays des Lapins » en Phénicien (109). Dans tous les cas de figure, il semblerait que le nom même de l'Espagne aurait trouvé son origine dans la présence historique des lapins sur son territoire. Pour exemple au tout début de notre ère, le poète Catule (87 av. J.C. - 54 ap. J.C.) qualifiait l'Espagne de "cuniculeuse".

À l'époque gallo-romaine sa prolificité et sa merveilleuse faculté à occuper les niches écologiques le fait déjà remarquer et les habitants des Iles Baléares demandèrent à Jules-César d'envoyer les Légions Romaines pour les éliminer. Au 11ème siècle, il franchit les Pyrénées, sans doute importé par les moines qui en font l'élevage dans des garennes ou varennes. Les garennes, ou terriers entourés de palissades, comprennent aussi des rabouillères que les femelles creusent pour y faire un nid de leurs poils et y déposer les petits qui naissent nus et aveugle (109).

d. Passage de l'animal sauvage élevé en enclos au lapin domestique.

Les premiers écrits mentionnant l'élevage du lapin sont ceux de Varon (116-27 av. J.C.). Il préconise de garder les lapins dans des leporaria, parcs murés dans lesquels on conservait aussi des lièvres et autres gibiers afin d'en faciliter la chasse. Cet élevage d'animaux sauvages est à l'origine des garennes entretenues du Moyen Âge jusqu'à la fin du 18ème siècle. Mais il ne s'agit cependant pas encore de lapins domestiques.

Au Moyen-Âge, les Romains ont adopté la coutume des Ibères consistant à consommer des "laurices", c'est à dire des lapereaux nouveaux-nés (ou des fœtus).A la fin du 6ème siècle de notre ère, Grégoire de Tours mentionne le lapin dans son histoire des Francs, en reprochant aux moines de consommer des laurices en temps de Carême, ce mets étant autorisé parce que "d'origine aquatique" !

On peut penser que le souhait d'obtenir facilement des laurices aurait conduit les moines à imaginer de maintenir les lapines en cage pour accéder plus aisément aux nouveau-nés sans avoir à sacrifier les mères. Effectivement l'élevage des lapins en claustration devient l'apanage des couvents à cette époque. On trouve en effet des écrits attestant d'échanges de couples de lapins entre couvents au milieu du 12ème siècle (66, 109).

En dehors des monastères, les lapins sont entretenus dans des garennes héritières des *léporaria*, à l'initiative de la noblesse détentrice du droit de chasse (66). Plusieurs ordonnances des rois de France doivent d'ailleurs réglementer le développement des garennes au 14ème et 15ème siècle, en raison des dégâts occasionnés par les lapins s'échappant de ces garennes. Au milieu du 15ème siècle, les lapins sont définitivement domestiqués. Ainsi au 16ème siècle, Agricola mentionne l'existence de lapins blancs, noirs, pies (noir et blanc par grandes taches), et gris cendré et de son côté Aldrovandi s'émerveille de voir à Vérone des lapins domestiques quatre fois plus gros que les lapins sauvages (66).

e. ***Les prémices de l'élevage de production.***

Dans son ouvrage de référence sur les techniques agricoles, Olivier de Serres (1605) distingue trois sortes de lapins : les lapins sauvages (les plus goûteux), les lapins de garenne (agréables au goût) et les lapins de clapier (à la chair plus fade). Il convient toutefois de souligner que les caractéristiques de ces 3 types de lapins sont reliées par l'auteur à leur nourriture et à l'exercice qu'ils pratiquent plutôt qu'à leur génétique. Dans cet ouvrage, par moins de 13 pages sont consacrées à la construction et à la conduite des garennes et des clapiers. Il y est par exemple conseillé de ne conserver qu'un mâle adulte pour 20 à 30 femelles dans les garennes et de castrer les jeunes mâles pour améliorer la qualité de leur viande. Pour le reproduction les lapins élevés en clapier, il est conseillé de porter la femelle dans la cage du mâle et il est recommandé de pratiquer cet accouplement immédiatement après la mise bas, de le surveiller, puis de ramener immédiatement la lapine avec ses petits. Autrement dit, Olivier de Serres conseillait il y a 400 ans déjà de faire faire les saillies "*post partum*" (66).

B. PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE L'ANATOMIE-PHYSIOLOGIE DU LAPIN.

1. L' APPAREIL DIGESTIF.

Cet appareil assure la préhension des aliments et de l'eau, leur digestion, l'absorption des nutriments et enfin le rejet des déchets sous forme de crottes et de déchets du métabolisme protidique (urée) (34).

Il est donc formé du tube digestif constitué de différentes parties et des glandes annexes (foie, pancréas) (34).

La pathologie digestive du lapin liée à son comportement alimentaire spécifique font partie des facteurs limitants de la production cunicole, ceci constituant alors une des raisons qui permet de mieux comprendre que de nombreuses recherches aient été faites sur la physiologie digestive et l'influence de facteurs exogènes (environnement, alimentation, médicaments…) sur celle-ci dans cette espèce.

a. Les organes digestifs.

(1) La bouche (19, 20, 34, 36, 37, 66, 69, 102, 104, 132, 170)

Elle comprend la langue, qui a pour rôle de faire avancer les aliments vers le pharynx, et la dentition.

Au total, le lapin possède 28 dents. Sa formule dentaire est la suivante :

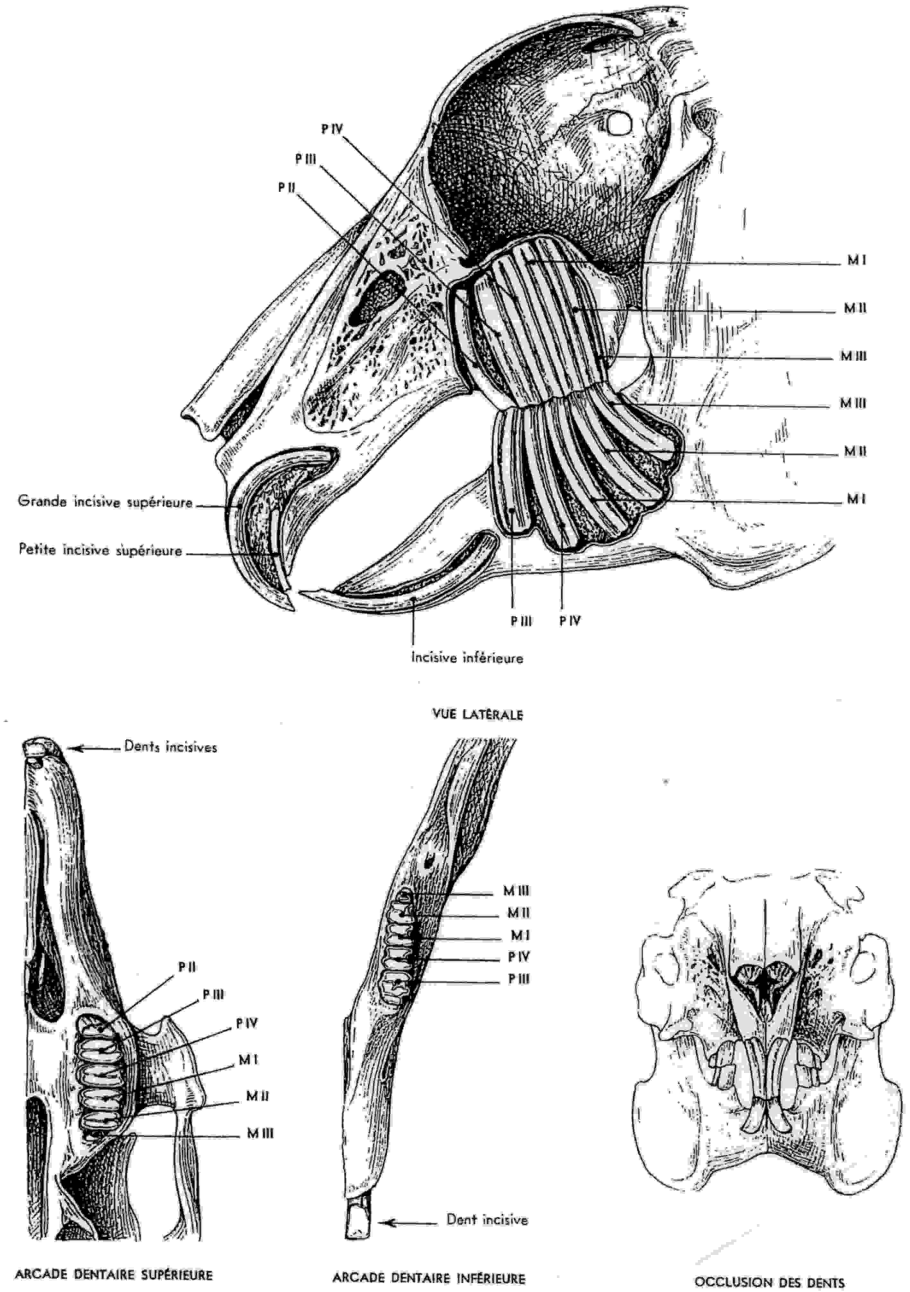
INCISIVES : 2/1 CANINES : 0/0 PREMOLAIRES : 3/2 MOLAIRES : 3/3

La demi-mâchoire supérieure comporte deux incisives, aucune canine, trois prémolaires et trois molaires, tandis que la demi-mâchoire inférieure présente une incisive, aucune canine, deux prémolaires et trois molaires.

Cette dentition est adaptée à un régime herbivore puisque le lapin ne possède pas de canines. Par conséquent, il existe un espace entre les incisives et les prémolaires appelé diastème.

Le Lapin Européen (*Oryctolagus cuniculus*) appartient à l'ordre des ***Lagomorphes*** qui possèdent **deux paires d'incisives** fonctionnelles sur la mâchoire supérieure (la seconde paire, de plus petite taille, se situant juste en arrière de la première) (Figure 1), à la différence de l'ordre des Rongeurs qui n'en possèdent qu'une seule paire.

Figure 1 : La dentition du lapin (20)



Les incisives sont à racine ouverte (ce sont des dents de type *hypsodonte*), ce qui explique l'existence d'une pousse continue de ces dents. Par ailleurs, elles ne présentent de l'émail que sur leur face antérieure, ce qui leur confère un bord tranchant. En effet, la face labiale de la dent étant

constituée d'émail dur, celle-ci s'use moins vite que la face linguale plus tendre. Il possède également une paire d'incisives inférieures à croissance continue.

Une malposition des incisives empêcherait leur usure et favoriserait l'installation des « dents d'éléphant ».

Les molaires et prémolaires, également à croissance continue, peuvent aussi pousser de travers et gêner la mastication (34).

La bouche est le carrefour des voies respiratoires et digestives. Des **glandes salivaires** libèrent la salive qui lubrifie les aliments et débute la digestion (34).

(2) L'œsophage (34, 81)

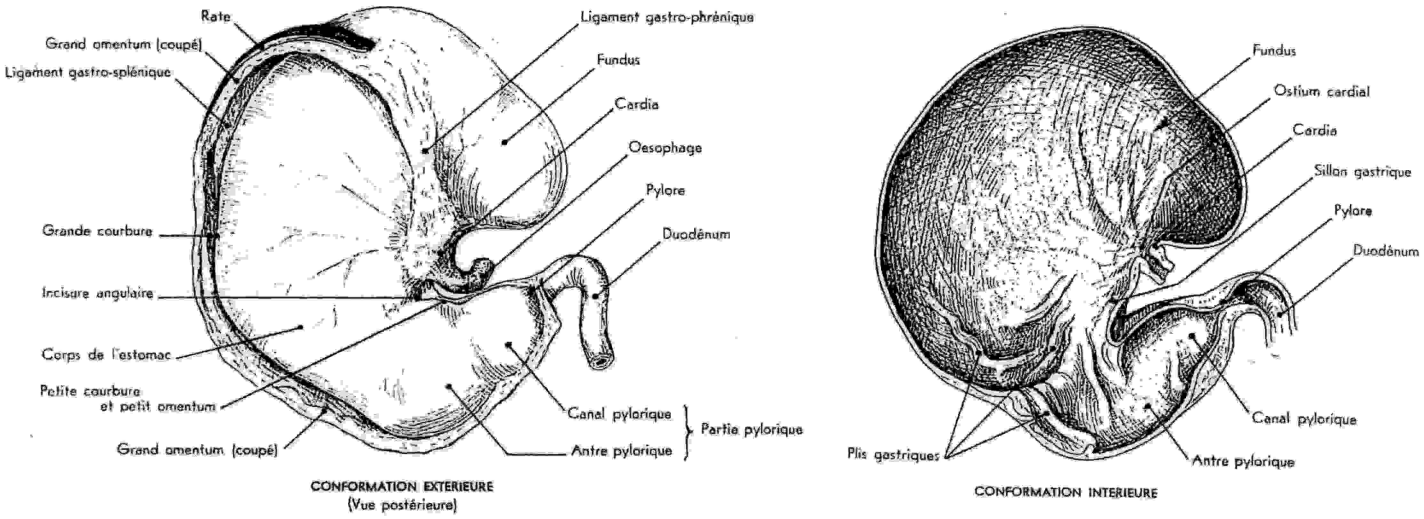
L'œsophage fait suite au pharynx. C'est un tube qui assure le transport des aliments et de l'eau jusqu'à l'estomac (34).

La musculeuse de l'œsophage présente une particularité chez le lapin : elle est constituée de trois couches de muscles striés. À titre de comparaison, chez l'homme la musculeuse est constituée de muscles striés sur les deux premiers tiers de sa longueur et de fibres musculaires lisses dans le dernier tiers.

(3) L'estomac (19, 21, 34, 81, 86, 142, 170, 191, 279)

C'est une poche (Figure 2) qui assure la digestion mécanique et une partie de la digestion chimique (34).

Figure 2 : Conformation de l'estomac du lapin
(19)



L'estomac du lapin forme un réservoir de grand volume en comparaison aux autres aux autres parties du tube digestif (tableau 2) :

Tableau 2 : Dimensions et caractéristiques pondérales de quelques organes du tube digestif du lapin (d'un poids vif de 2,4 – 2,5 kg)
(81)

Organes du tube digestif	Poids de l'organe en grammes		Longueur en mètres
	Vide	Plein	
Estomac	20	90 – 100	

Intestin grêle	10 – 20	60	3,3
Caecum	22	100 – 120	0,4
Côlon	30	20 – 40	1,3
Appendice	10	10 – 15	0,13

Son volume est de 350 à 450 ml et il présente un contenu plus ou moins pâteux. Il est assez allongé et en forme de virgule.

L'estomac du lapin n'est jamais complètement vide. L'œsophage s'abouche pratiquement à mi-longueur de la petite courbure, délimitant ainsi un volumineux cul de sac gauche ou *fundus* où s'accumulent des **caecotrophes**.

L'estomac joue un rôle mécanique secondaire dans la digestion. En revanche, son rôle sécrétoire est très important : en effet, l'intense et permanente sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de la muqueuse fundique permet d'atteindre un pH très bas, de l'ordre de 1 à 2,5 chez le lapin adulte, et de 5 à 6,5 chez le lapereau (celui-ci diminuant rapidement après le sevrage). *L'acidité gastrique empêche le développement de bactéries*.

Les glandes de la muqueuse pylorique sécrètent uniquement du mucus qui joue un rôle protecteur pour la muqueuse vis-à-vis de l'acide chlorhydrique.

Cette acidité gastrique, ainsi qu'une activité sécrétoire intense et permanente d'enzymes (pepsine), est importante en thérapeutique, car **tout traitement administré par voie orale devra forcément faire appel à des présentations médicamenteuses aux formes galéniques résistant bien à ces conditions stomacales**. Ainsi, cette acidité est la principale raison pour laquelle des antibiotiques comme la *pénicilline G* (*benzylpénicilline*) n'ont aucune action lors d'administration *per os*, car ils sont dégradés dans l'estomac.

(4) Le foie (19, 34, 81, 86, 279)

Le foie du lapin est « découpé » en quatre lobes principaux : le lobe médial gauche, les lobes latéraux gauche et droit, et le lobe caudé. Il est situé contre la face abdominale du diaphragme qu'il recouvre entièrement.

La vésicule biliaire est insérée profondément entre le lobe latéral droit et le lobe médial gauche.

Le canal cholédoque se forme par la jonction du conduit cystique et du conduit hépatique gauche. Il débouche dans la partie crâniale du duodénum à un centimètre à peine du pylore.

Le **foie**, outre son rôle de producteur de sels biliaires, stocke des réserves (lipides et glycogène), détoxifie certaines substances (en particulier les médicaments) et intervient dans de nombreuses réactions métaboliques.

Le foie a un rôle important dans le métabolisme des xénobiotiques, notamment dans les biotransformations et l'élimination de nombreux antibiotiques. D'autre part, il est également mis en jeu dans la prolongation des effets d'un médicament lorsque celui-ci subit un *cycle entéro-hépatique* (*ampicilline*).

(5) Le pancréas (19, 34, 81, 86, 142, 279)

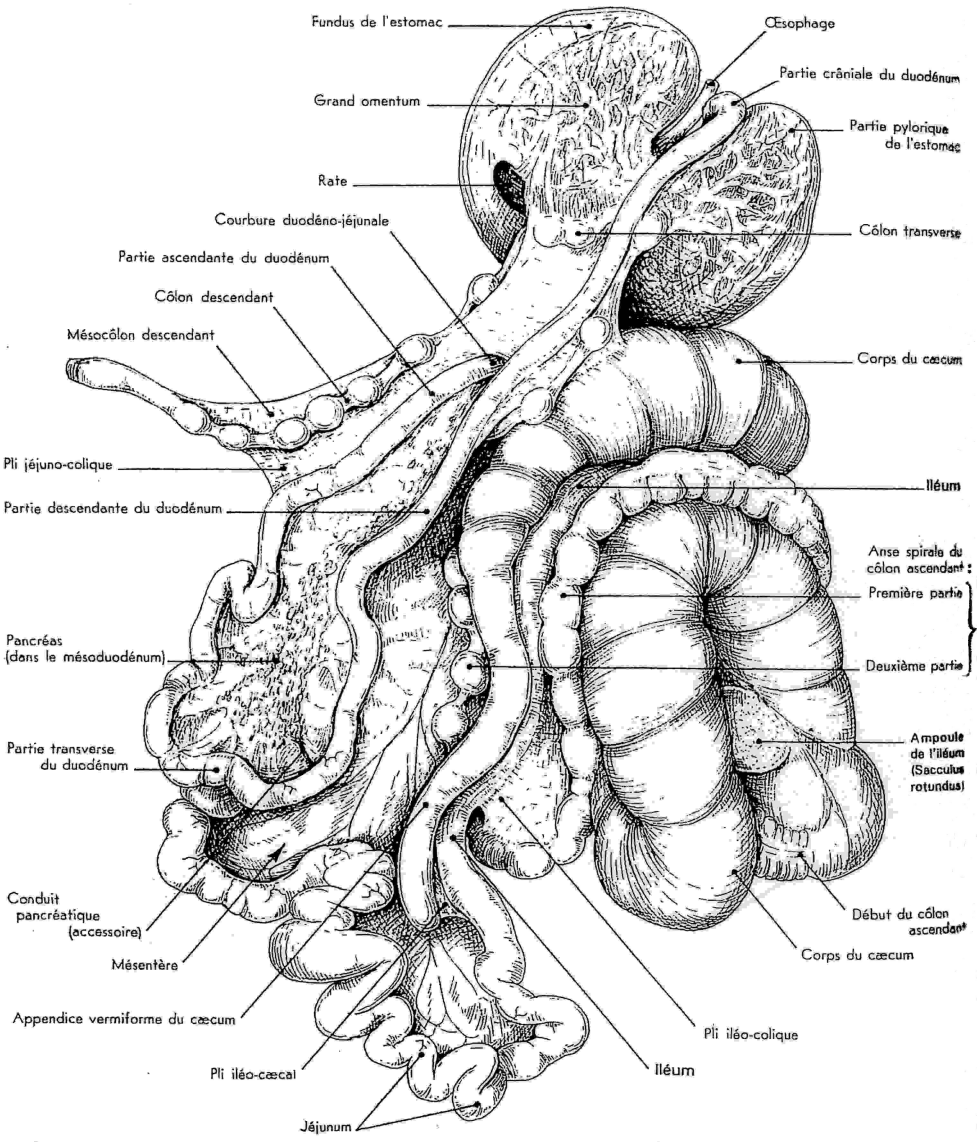
Le pancréas est disséminé en de nombreux petits lobules isolés, difficiles à discerner du tissu graisseux auquel ils sont souvent mêlés, dans presque toute l'étendue du mésoduodénum qui est ample et flottant.

Le conduit pancréatique accessoire est l'unique conduit excréteur. Il débouche au niveau du duodénum ascendant, à 30 ou 40 cm du pylore.

(6) L'intestin

L'intestin du lapin est celui d'un herbivore strict : il est très long (de 3,5 à 5,5 m selon la race soit 11 à 18 fois la longueur du corps) et le gros intestin est très développé (figure 3).

Figure 3 : Intestin du lapin.
(19)



(a) L'intestin grêle (19, 21, 34, 81, 142, 170, 191, 279)

L'intestin grêle mesure de 3,2 à 4,5 m (celui-ci représentant en moyenne 9 fois la longueur de l'animal) (174) pour un diamètre généralement inférieur à un centimètre. Il est divisé en trois segments : le duodénum, le jéjunum et l'iléon ; et il possède un contenu liquidien.

Le **duodénum** a une longueur de 40 cm environ et s'abouche par sa partie crâniale au pylore. Il enserre le **pancréas** très diffus.

Il produit des hormones (insuline, glutathion) qui régulent le taux de sucres dans le sang et des sucs pancréatiques capables de digérer des lipides (en concordance avec les sels biliaires), des protéines et de l'amidon.

Le duodénum reçoit aussi les sels biliaires sécrétés par le **foie** et stockés dans une **vésicule** et qui entrent dans les phénomènes de digestion. Ils facilitent la digestion des lipides et de l'amidon (34).

Le **jéjunum** puis l'**iléon** font suite au duodénum.

L'iléon est court (15 à 20 cm), et est encadré par le caecum et la partie initiale du côlon qui sont en quelque sorte solidarisés par son intermédiaire du fait de l'existence d'un pli iléo-caecal et d'un pli iléo-colique.

(b) Le caecum : siège de la formation des caecotrophes (19, 21, 34, 81, 86, 142, 170, 191, 279)

Le lapin (tout comme le cobaye, le rat ou la souris), sont classés comme monogastriques à caecum fonctionnel, ceci signifiant que le **caecum** est la portion la plus caractéristique du tube digestif.

Il s'agit d'un large sac (deuxième réservoir digestif du fait de son volume) de 40cm pour un diamètre de 3 à 4cm, avec un volume de 8 à 10 fois plus important que l'estomac (figure 4(a) et 4(b)) (174).

Figure 4 : Le caecum du lapin
(19)

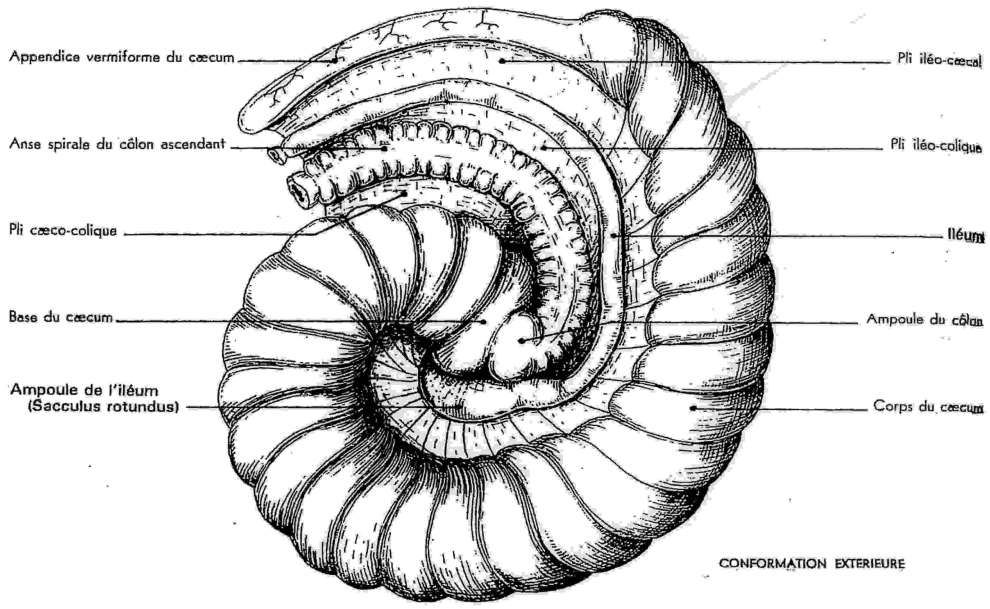
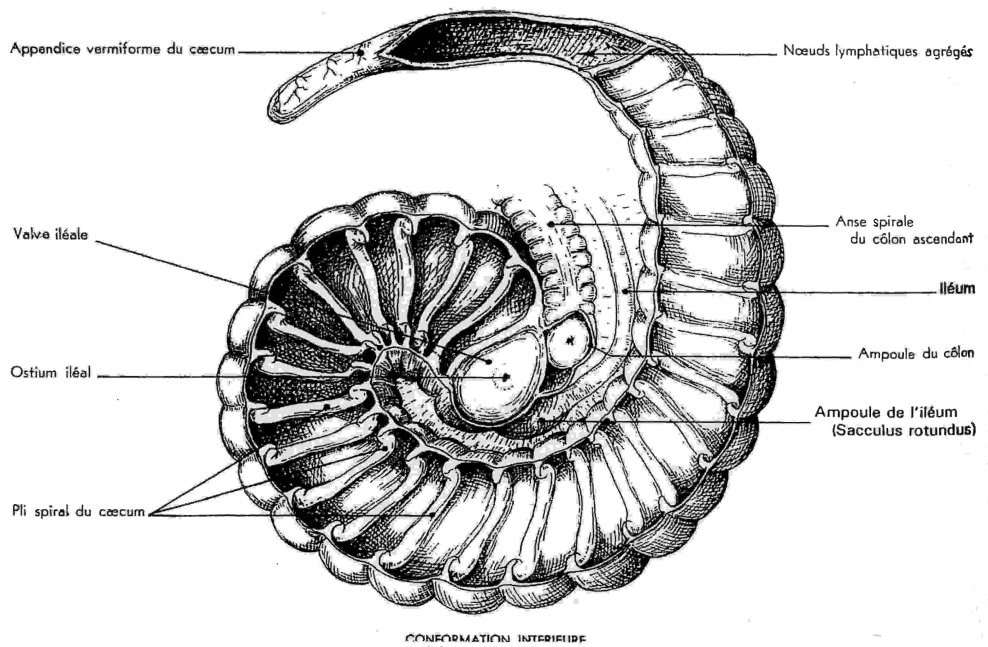


Figure 4(a) : Le caecum du lapin
(19)



Le caecum est un gros diverticule replié entre l'intestin grêle et le côlon, et aux fonctions relativement importantes. Sa position en cul-de-sac et la richesse de sa flore microbienne (10^9 à 10^{11}/g de contenu caecal) le rendent comparable au rumen des ruminants. Il est en effet le siège de **fermentations microbiennes** qui transforment les éléments non digérés dans l'intestin grêle, en substances utilisables par l'animal : *protéines*, *vitamines*, *acides gras volatils* qui seront absorbés par la paroi digestive (170).

Le caecum est un milieu particulièrement favorable au développement des micro-organismes, en raison de son pH peu variable, sa température élevée, sa richesse en eau et en éléments nutritifs provenant d'une digestion incomplète. Le contenu caecal est donc composé pour moitié de ***particules alimentaires de taille variable*** (la cellulose, la lignine et tous les autres composés végétaux non attaqués par les enzymes intestinales) qui n'ont pas été dégradées dans les portions antérieures du tube digestif, et pour l'autre moitié de ***bactéries*** - avec une prédominance de la flore anaérobie stricte (*Bactéroïdes*), 10^3 colibacilles/g et 10^4 clostridies/g de contenu caecal - qui se développent aux dépens de ces particules (170).

La *flore caecale* est très spécifique et étroitement dépendante du milieu caecal. Toute modification de celui-ci peut être à l'origine d'un **déséquilibre de la flore** et donc d'un **trouble digestif**, comme décrit par la suite.

Grâce à sa flore, le caecum est le siège d'un métabolisme intense (cellulolyse, uréolyse, production d'acide gras volatils, transamination et désamination d'acides aminés, synthèse de vitamines…) qui permet la transformation des résidus digestifs en nutriments de haute valeur biologique (170).

Les **acides gras volatils** sont produits à partir des glucides pariétaux digestibles (cellulose) et des glucides cellulaires (amidon). Les proportions des trois acides gras volatils produits lors de ces fermentations sont les suivantes :

- 75% d'*acide acétique*,
- 18% d'*acide butyrique*,
- 7% d'*acide propionique*.

Ils sont directement assimilables par le lapin et représentent 30% du métabolisme basal (ce chiffre est équivalent chez les bovins). Par ailleurs, lorsqu'ils ne sont pas dissociés, les acides gras

volatils exercent une **action inhibitrice sur le développement de la flore colibacillaire en maintenant un pH caecal compris entre 5,8 et 6,5** (170).

Les acides gras volatils étant produits en partie par dégradation bactérienne de la **cellulose brute**, il est important d'apporter une alimentation contenant une quantité minimale de cellulose, d'autant plus que celle-ci joue également un rôle de lest très important pour la régulation de la motricité intestinale. En effet, en cas d'insuffisance ou d'absence de cellulose dans la ration, il se produit un ralentissement du transit digestif. Cette stagnation conduit à une **augmentation de pH**, liée également à la baisse de production des acides gras volatils.

De tout ceci résulte un *déséquilibre de la flore caecale* avec une prolifération des bactéries pathogènes qui produisent de l'*ammoniac*, lui-même responsable d'une augmentation du pH, aboutissant donc à un cercle vicieux dont la conséquence principale est l'**apparition de troubles digestifs** qui peuvent être **mortels** (170).

Les micro-organismes de la flore caecale produisent également des *protéines* et des *vitamines* (vitamine C et vitamines du groupe B) qui seront valorisées par le phénomène de caecotrophie (170).

Par ailleurs, le caecum est le siège d'une *réabsorption d'eau*. En effet, le contenu caecal a une teneur en matière sèche de 20 - 22% contre une teneur en matière sèche de 7% pour le contenu intestinal (170).

Il est ainsi bon de retenir que son contenu forme une pâte homogène dont le taux de matière sèche est de 22%, et qu'**il renferme une flore et une faune indispensable à une bonne digestion. En cas de perturbation de l'équilibre écologique, il se crée souvent une diarrhée.**

(c) Le côlon : rôles dans la caecotrophie (19, 21, 34, 81, 86, 142, 170, 191, 279)

Le côlon est très long : il mesure de 1,2 à 2 m de long pour un diamètre de 7 à 10 mm, et se divise en deux parties : le **côlon proximal** et le **côlon distal** séparés par le *fusus coli*, segment de 2 à 3 cm de long, à la paroi épaisse.

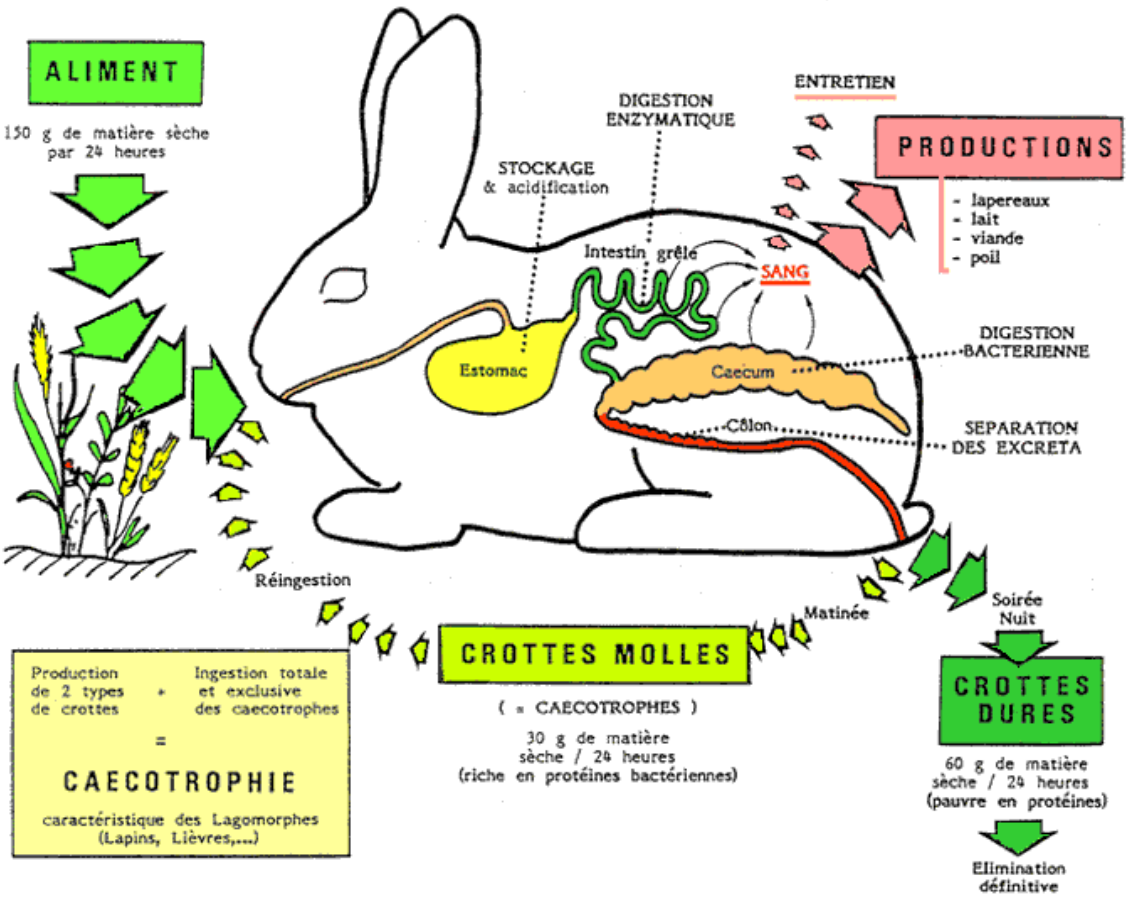
Le contenu colique est identique à celui du caecum, mais il s'épaissit en gagnant la partie distale. S'y poursuivent la digestion et l'absorption. Le colon enfin réabsorbe l'eau et stocke les excréments qui seront expulsés par l'anus (34).

La motricité colique, qui sera détaillée plus loin lors de l'étude de la caecotrophie ; est étroitement liée à celle du caecum, assurant ainsi la formation de *deux types de fèces*.

Lors de la production des **caecotrophes**, l'activité motrice lente du côlon *distal* est plus élevée, tandis que celle du côlon *proximal* (siège d'une réabsorption d'eau et d'acides gras volatils) chute (170).

Le côlon *distal* produit par ailleurs, principalement lors d'émission de caecotrophes, un **lysozyme** spécifique qui jouera un rôle dans l'estomac lors de leur réingestion (170).

Figure 5 : Schéma général de fonctionnement de la digestion chez le lapin (166)



(d) Le rectum : l'excrétion fécale

La distinction entre fèces dures et caecotrophes se fait au niveau du rectum par l'intermédiaire de mécanorécepteurs, qui indiquerons alors au lapin à quel moment et quel type de fèces il lui faudra réingérer (170).

Quand tout est normal, en fin de matinée, on retrouve les caecotrophes en grand nombre dans l'estomac où ils peuvent représenter jusqu'aux trois quarts du contenu. À partir de ce moment, le contenu des caecotrophes suit une digestion identique à celle des aliments "normaux". Compte tenu des fractions éventuellement recyclées une, deux voire 3 ou 4 fois, et de la nature des aliments, le transit digestif du lapin dure en moyenne 20 heures, avec des variations allant de 18 à 30 heures (170).

Le fonctionnement général du tube digestif est schématisé sur la figure précédente (figure 5).

b. ***Les particularités du comportement alimentaire du lapin.*** (17, 34, 67, 88, 102, 104, 109, 110, 111, 142, 144, 158, 170, 191, 203, 223, 279, 283, 307)

Le processus de digestion chez le lapin est caractérisé par une particularité physiologique propre à cet animal : la **caecotrophie**, le lapin ingérant en effet deux fois ses aliments. Une première fois, en l'état, et une seconde fois, le matin en général, sous forme de **caecotrophes** (petits amas de crottes molles, sous la forme de grappes de 5 à 10 petites boules verdâtres et entourées de mucus), directement à l'anus, afin d'en extraire les quelques nutriments restants (vitamine B notamment) (34).

(1) Le comportement alimentaire et la caecotrophie

Le lapin sauvage ou domestique ingère les 2/3 de ses aliments au crépuscule et à l'aube (1/3 pendant la journée) en réalisant 30 à 36 petits repas (223). La quantité d'eau bue (ou contenue dans les aliments) représente le double de la matière sèche.

Le choix alimentaire du lapin sauvage et son « feeding pattern » sont toutefois encore largement méconnus.

Dès le lever du jour le lapin cesse de rechercher des aliments et se repose dans son terrier ou s'isole dans un coin de sa cage. Quand il est au calme, dans son clapier ou dans son terrier, il ingère, en allant les prélever directement à l'anus avec sa bouche, les fèces molles très particulières, que sont les **caecotrophes** (109) : ce phénomène physiologique correspond à la **caecotrophie**. Ceux-ci normalement réingérés, correspondent à un contenu caecal peu transformé au cours de son transit colique (307).

Tableau 3 : Composition chimique des caecotrophes et des fèces normales
(13, 104, 109, 230, 274)

NUTRIMENTS	FÈCES DURES NORMALES	CAECOTROPHES
Eau (% M.S.)	40	70
Mat. Prot. Brutes (% M.S.)	9 à 17	30 à 40
Protéines	15	40
Mucus	absent	+ + +
Cellulose Wende (% M.S.)	30 à 50	10 à 20
Cendres (% M.S.)	15	7 à 16
Pigments biliaires	+/-	+ + +
A.G.V.	+	+ + + +
Niacine (pg P 100)	40	140
Riboflavine	9	35
Ac. Panthoténique	9	60
Vit. B 12 (µg)	0,1	3
Taille des particules	3 à 10 mm	< 0,3 mm
Aspect	Grossier	pâteux

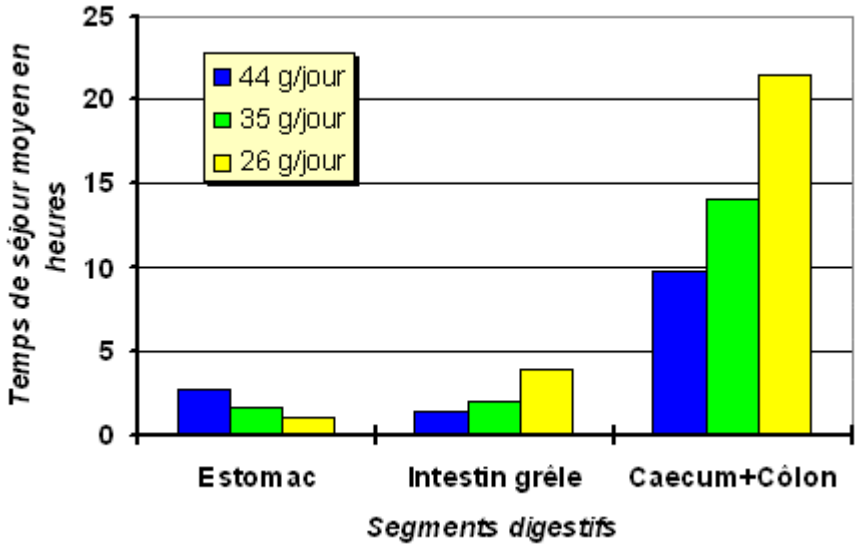
Il avale tous les jours, sans les mâcher, mais en insalivant 50 à 60 g de caecotrophes qui ont une composition chimique riche en matières protéiques, et qui subissent une nouvelle fermentation dans l'estomac (307) (tableau 3). Cette ingestion matinale dure environ 3 heures et se renouvelle tous les jours selon un rythme nycthéméral précis.

À partir de 12 heures et jusqu'au crépuscule, le lapin n'ingère pratiquement plus rien, son estomac reste plein de caecotrophes et d'aliments en voie de digestion qui se videra au moment des repas du soir (109).

Le **rôle du lest (des fibres)** est également important dans ce phénomène de caecotrophie. En effet, ce mode de fonctionnement particulier **nécessite** un **apport de lest** sous forme grossière. En effet, si l'aliment contient peu de particules grossières et/ou si celles-ci sont hautement digestibles, le refoulement vers le caecum fonctionne à son maximum et le contenu caecal s'appauvrit en éléments capables de nourrir les bactéries "normales" vivant dans le caecum. De ce fait, il apparaît un risque élevé de voir se développer des bactéries différentes dans ce milieu appauvri, une partie d'entre elles risquant d'être nocives. Il convient donc d'apporter, par voie alimentaire, un lest minimal qui permette aux animaux d'assurer un temps de séjour cæcal réduit et donc un transit digestif rapide (84).

Classiquement, le lest alimentaire était appréhendé par la teneur en cellulose brute de l'aliment, mais ce mode d'expression reste peu précis. Aujourd'hui, les recommandations portent sur des apports minimums de ligno-cellulose (ADF) et de lignine. La figure 6 illustre le rôle de la quantité de fibres ingérée (composition fixe) sur les temps de séjour de l'aliment dans les différents segments du tube digestif. Il faut en retenir que les effets sur les temps de séjour dans l'estomac et dans l'intestin grêle tendent à se compenser, et les écarts entre les alimentations extrêmes ne dépassent pas 2 heures. Par contre, l'effet d'un apport réduit de fibres sur le temps de séjour du bol alimentaire dans le cæcum a une beaucoup plus grande amplitude, puisque ce temps passe de 9h 40 min. à 21h 30 min. avec l'apport le plus faible de fibres (84).

Figure 6 : Temps de séjour dans les différents segments digestifs après ingestion de quantités contrôlées de fibres (NDF) variant de 26 à 44 g par jour
(84)



Cette figure démontre bien que peu de fibres dans l'aliment conduit à un séjour prolongé des aliments dans les parties distales du tube digestif.

D'autre part, **le rythme d'ingestion et le rythme de caecotrophie sont liés**. La régulation de la caecotrophie est dépendante de l'intégrité de la flore digestive et soumise au rythme d'ingestion. En effet, l'ingestion des caecotrophes est observée dans un délai de 8 à 12 heures, soit après le repas chez les lapins rationnés, soit après le pic d'ingestion chez les animaux nourris à volonté. Chez ces derniers, le rythme d'ingestion et, par voie de conséquence celui de la caecotrophie, est le résultat du rythme lumineux auquel ils sont soumis (84).

Il faut signaler par ailleurs que la caecotrophie est également sous la dépendance de régulations internes encore mal connues. En particulier, l'ablation des glandes surrénales entraîne un arrêt de la pratique de la caecotrophie, et des injections de cortisone à ces animaux surrénalectomisés permettent de restituer un comportement normal. Ainsi, le transit digestif du lapin semble sous la dépendance étroite des sécrétions d'adrénaline. Une hypersécrétion associée à un stress entraîne un ralentissement de la motricité digestive et un risque élevé de troubles digestifs (mêmes conséquences qu'une carence en fibres alimentaires) (84).

Enfin, le comportement de caecotrophie apparaît chez le jeune lapin (domestique ou sauvage) aux environs de 3 semaines d'âge, au moment où les animaux commencent à consommer des aliments solides en plus du lait maternel (84).

Notons que les caecotrophes sont constitués, tout comme le contenu caecal dont ils sont issus, pour moitié de particules alimentaires non digérées et pour l'autre moitié de micro-organismes (170).

La composition des caecotrophes est relativement indépendante de la nature de l'aliment ingéré. De plus la quantité de caecotrophes émise chaque jour ne semble guère influencée par la composition de cet aliment (170).

Cette propriété digestive de caecotrophie suggère un recyclage des matières alimentaires. Ainsi, lors d'**antibiothérapie**, il est intéressant d'envisager, via la réingestion, un *effet retard* d'un anti-infectieux à condition que celui-ci ne soit pas inactivé par la flore digestive (229).

(2) Régime alimentaire et caecotrophie

Le régime alimentaire doit contenir 13% de matières azotées digestible et 13% de fibres végétales. Curieusement le lapin est un mauvais transformateur de fibres car la cellulose est peu digérée (7 à 10%) mais **les fibres sont indispensables pour prévenir les diarrhées** (109).

Leur rôle serait important au niveau de la vitesse du transit, du fonctionnement de la flore du gros intestin et de la formation des caecotrophes. Elles agissent plus par leur rôle mécanique que par leur apport énergétique éventuel lié à l'attaque des micro-organismes. Dans le caecum et le colon proximal, les **micro-organismes transforment la cellulose et certains résidus de la digestion des protéines en Acide Gras Volatils (AGV)** dont : l'acide acétique, propionique, butyrique.

Ces A.G.V. traversent la paroi intestinale et sont utilisés, comme chez les ruminants, au niveau du cycle de Krebs. Toutefois les quantités d'A.G.V. produites sont plus faibles que chez les ruminants et sont mal connues. Ils se retrouvent encore dans les caecotrophes en faible quantité et sont utilisés au niveau de l'estomac et dans l'intestin lors de la digestion des caecotrophes (109).

On estime qu'ils représentent 10% du métabolisme de base (109)**.**

(3) Intérêt nutritionnel et comportemental de la caecotrophie

Il est possible d'empêcher l'ingestion des caecotrophes pendant de longues périodes (3-4 mois). Si les animaux sont alimentés *ad libitum*, aucune perte de poids significative n'est observé et leur choix alimentaire n'est pas modifié. Mais dans ces conditions de jeûne alimentaire, dans le cas d'allaitement ou dans les régions subdésertiques, l'apport alimentaire et hydrique des caecotrophes est considérable (109).

Ce comportement particulier permet donc l'épargne et la valorisation à maxima des aliments grossiers (109).

Ce comportement permet une meilleure utilisation de la cellulose et un gain en acides aminés et en certaines vitamines (groupe B). Le lapin consomme tout au long de la nuit (54% de la consommation totale) (307).

Pour résumé, la caecotrophie présente un intérêt nutritionnel en permettant (170):

- de maintenir une flore intestinale à peu près stable par réingestion des éléments du tractus digestif,
- de récupérer des nutriments de haute valeur biologique (protéines, vitamines B, vitamine C), synthétisés par les microorganismes du caecum,
- de récupérer 10 à 20% de protéines de qualité,
- de compléter la digestion de la cellulose,
- de recycler et donc d'économiser l'eau : les caecotrophes contiennent 70% d'eau,
- un apport énergétique même si celui apportés par les caecotrophes ne couvre que 10% environ du métabolisme de base,
- de supporter certains troubles digestifs tels que l'arrêt des sécrétions exocrines du pancréas. Les caecotrophes jouent alors un rôle tampon,
- de résister au jeûne : une grande quantité de matière sèche est recyclée afin de produire des caecotrophes, assurant une épargne des nutriments.

Ce comportement se rencontre aussi dans d'autres espèces animales : chez un primate (le lépilémur de Madagascar), des rongeurs (Castor fiber), le lemming de Scandinavie et un marsupial (Koala). Ces animaux arboricoles et végétariens disposent souvent d'une alimentation strictement limitée à l'ingestion d'une seule espèce botanique, parfois toxique (109).

Le comportement de caecotrophie par le réensemencement continuel en micro-organismes adaptés à la détoxification de ces plantes permettrait, à ces espèces animales, l'exclusivité de l'occupation d'une niche écologique spécifique.

La caecotrophie contribue donc peu aux besoins nutritionnels du lapin, représentant plutôt un phénomène d'adaptation aux conditions de jeûne lorsque les conditions climatiques e de vie l'imposent.

À la suite d'un stress, d'une maladie, d'une absence de calme, de conditions d'élevage inadaptées, la caecotrophie ne sera réalisée dans de bonnes conditions. C'est pourquoi l'observation de caecotrophes sur la litière est un signe d'appel de troubles digestifs (170).

(4) Le transit des aliments et la formation des caecotrophes

Le tableau 3 indique que les caecotrophes sont riches en particules fines et très pauvres en éléments grossiers. Cette différence a fait penser que les caecotrophes pourraient être formés par un transit digestif lent particulier.

De nombreuses études concernant les mécanismes de formation des caecotrophes ont démontré que le **côlon** joue un rôle primordial dans la dualité d'excrétion fécale. En effet, GALLOUIN a montré que l'ablation totale du côlon proximal supprimait la dualité de l'excrétion fécale : les lapins opérés ne produisent plus qu'un seul type de fèces dont la teneur en matière sèche est intermédiaire entre celle des fèces dures et celles des caecotrophes, alors que la teneur en azote est celle des fèces dures normales (111).

Par contre, la mise hors circuit du caecum ne supprime la dualité d'excrétion fécale que pendant 2 à 3 semaines. Pendant cette période, les lapins ne produisent qu'un seul type de crottes avec des teneurs en acides gras volatils et en protéines intermédiaires comprises entre celles des fèces dures normales et celles des caecotrophes. Au bout de ces 2 à 3 semaines, les lapins produisent à nouveau les deux types de crottes. Si on les sacrifie pour les autopsier, on constate la formation d'un « néocaecum » par dilatation du carrefour iléo-caeco-colique. Ceci suggère que, la production des caecotrophes s'effectue lors du passage dans le côlon proximal (111).

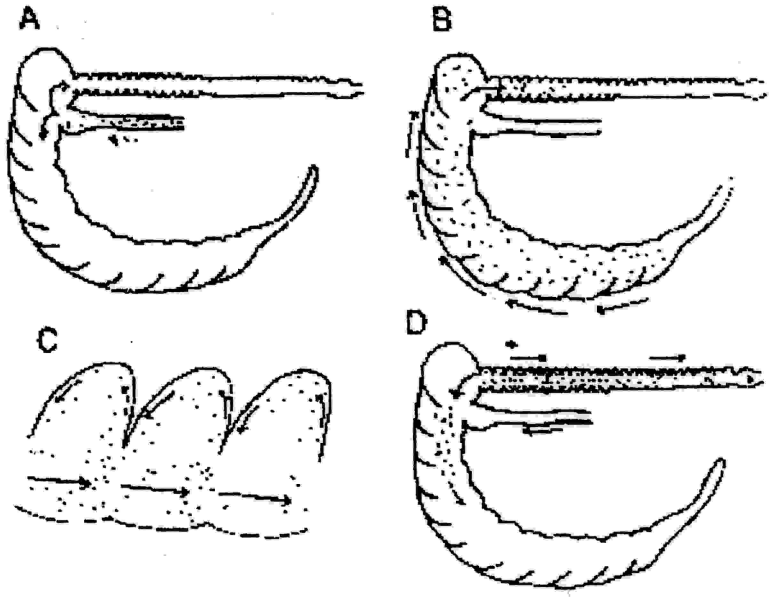
Dans le cas de la formation des fèces dures normales, les aliments iraient de l'estomac à l'iléon et passeraient directement dans le colon, le transit étant rapide et les éléments fibreux n'étant pas attaqués par les micro-organismes du caecum, ils se retrouvent dans les crottes pratiquement intacts.

Dans le cas de la formation des caecotrophes, les aliments pénétrent dans le caecum, y sont lysés par les micro-organismes, sortent du caecum sous forme pâteuse et constituent les caecotrophes. En fait, la production des caecotrophes est beaucoup plus complexe. Il n'existe qu'un seul transit, tous les aliments passent par le caecum (109).

Les aliments ingérés le soir, la nuit, et en partie le matin, transitent par l'iléon et le caecum. L'eau et les fines particules (dont le diamètre est inférieur à 0,1 mm) sont refoulées vers le caecum par une motricité antipéristaltique localisée au côlon proximal, alors que les grosses particules solides (au diamètre supérieur à 0,3 mm) sont éliminées dans les fèces dures. Par la suite, selon un déterminisme encore inconnu, l'antipéristaltisme s'annule, les éléments fins et l'eau sortent du caecum et sont enrobés par une pellicule de mucus au niveau des haustrations du côlon proximal : des caecotrophes sont alors formés.

De plus, le côlon intervient dans la déshydratation des fèces par absorption active de l'eau, sur toute sa longueur (figure 7).

Figure 7 : Les mécanismes de l'excrétion sélective des particules grossières et la rétention des particules fines et des liquides lors de l'émission des crottes dures
(67)



(A) Le contenu intestinal arrive dans le gros intestin par la valvule iléo-caecale : une partie passe directement dans le côlon, une autre dans le caecum. Les points représentent les particules fines, les traits les particules grossières (fibres).

(B) Les contractions du caecum poussent son contenu dans le côlon proximal.

(C) Les mouvements péristaltiques conduisent les particules grossières vers le côlon distal pour former les crottes dures. Les contractions de la zone à 3 haustrations du côlon proximal provoquent le reflux dans le caecum des particules fines et des liquides (antipéristaltisme).

(D) Séparation des liquides et particules fines des particules grossières.

Lors de l'élaboration des caecotrophes, on observe une diminution brutale de la motricité du côlon proximal associée à une hypermotricité du segment distal. Le transit des caecotrophes est donc rapide tout au long du côlon distal, ce qui peut expliquer la plus grande richesse en **eau** de ces « crottes molles » (le transit étant rapide, le côlon distal n'a pas le temps d'absorber autant d'eau). Les caecotrophes sont, par ailleurs, enrobés d'un **mucus** qui est produit par les cellules caliciformes du côlon proximal (170).

Une fois les caecotrophes formés dans le côlon, ils se déplacent par un péristaltisme normal en direction du rectum, où, grâce à leur viscosité et à leur morphologie en allongés en épis, ils font éprouver à l'animal une sensation particulière qui le renseigne de leur arrivée à ce niveau : le lapin peut alors les récupérer directement à l'anus sans les laisser tomber dans la litière (110).

En réalisant des anus artificiels à la jonction côlo-rectale ou l'ablation chirurgicale du rectum, le lapin ne peut plus détecter leur passage au niveau des mécanorécepteurs du gros intestin et les caecotrophes tombent dans la litière et ne sont pas ingérés (109).

Une fois avalés, ces caecotrophes séjournent dans l'estomac de nombreuses heures au niveau du cul de sac gauche. Les phénémènes microbiens débutés dans le caecum peuvent donc se poursuivre jusqu'à la vidange gastrique. Par la suite, lors de leur passage dans l'intestin grêle, ils seront digérés comme tout autre aliment (170).

La production et l'ingestion des caecotrophes sont dépendantes du *nombre de repas* effectués par le lapin. Si celui-ci est rationné, la production de caecotrophes débute 4 à 5 heures après la fin du repas. En revanche, si le lapin est nourri à volonté, la caecotrophie commence quelques heures après le pic d'ingestion maximal, donc généralement dans la matinée avec un rythme lumineux normal (170).

Un facteur lytique détruisant 70% des micro-organismes, est émis lors de la formation des crottes dures, ce qui exlique que celles-ci soient moins riches en micro-organismes de la flore caecale que les caecotrophes. Cette lyse s'accompagne d'une absorption des protéines microbiennes après leur dégradation (170).

Le déterminisme de la caecotrophie est sous la dépendance de différents facteurs internes encore mal connus. Cependant, il est apparu que l'ablation des glandes surrénales sur des lapins entraîne un arrêt de la caecotrophie, tandis que les injections de cortisone à ces mêmes animaux permettent de restaurer ce comportement physiologique (209).

Par ailleurs, le transit digestif du lapin semble étroitement dépendant de la sécrétion d'adrénaline : une hypersécrétion à la suite d'un stress est à l'origine d'un ralentissement du transit digestif et peut donc avoir pour conséquence l'apparition de troubles digestifs (170).

Il est primordial de signaler que la caecotrophie ne peut se dérouler de façon convenable que si l'animal est placé dans un *environnement calme* et qu'il ne subit *aucun stress* (170).

Le comportement de caecotrophie apparaît chez le jeune lapin vers *3 semaines* au moment où l'animal commence à consommer des aliments solides en plus du lait (170).

(5) Caecotrophie et pathologie

De nombreuses affections digestives du lapin sont caractérisées par de la diarrhée et l'abolition de la caecotrophie.

Chaque fois qu'il existe une *diarrhée* chez le lapin, la **caecotrophie disparaît**, et les pertes d'eau et d'électrolytes sont alors importantes et peuvent conduire à la mort (109).

Le *syndrome entérite mucoïde* est une dominante pathologique du lapin qui se traduit aussi par la perte de la synthèse et de l'ingestion des caecotrophes (109).

(6) Importance et caractéristiques de la flore digestive chez les herbivores et schéma général de la pathogénie digestive

Ruminants ou monogastriques, les herbivores hébergent au niveau digestif une flore microbienne abondante et complexe, composée de bactéries et de protozoaires dont le rôle apparaît capital (46).

C'est en effet cet ensemble de micro-organisme qui, au niveau du rumen chez les polygastriques, réalise la décomposition de la cellulose présente en quantité abondante dans les parois végétales mais dont la valeur nutritive est négligeable. Dans des conditions d'anaérobiose propres à ce milieu digestif, la flore microbienne hydrolyse la cellulose en produits métabolisables et utilisables par l'animal que sont les **acides gras à courte chaîne** (46). De plus, les synthèses protéiques qu'elle réalise en se multipliant, aboutissent à l'incorporation d'azote protéique ou minéral (**NH3**) (46).

Le rôle fondamental de ces phénomènes microbiens apparaît donc clairement, puisque la digestion et la nutrition des herbivores en dépendent étroitement. Toute perturbation de la flore aura par conséquent une incidence majeure chez ces espèces (46).

En effet, l'équilibre de la flore digestive apparaît extrêmement fragile et résulte d'une action synergique entre différentes espèces microbiennes, les bactéries endogènes dominantes empêchant l'installation des autres germes endogènes (mais présents en faible nombre), ou exogènes (148).

On comprend donc facilement que de nombreux facteurs puissent engendrer une rupture de cet équilibre dont la précarité chez les lagomorphes n'est plus à démontrer (181).

La fragilité digestive de ces espèces est liée à la grande spécificité de leur flore intestinale, essentiellement composée de germes à *Gram positif*. En effet, les souches bactériennes étant peu

nombreuses, la **moindre désorganisation au sein de la population microbienne a des conséquences dramatiques** (128).

Cette fragilité est encore accentué chez les lagomorphes, du fait de leur comportement alimentaire de type **caecotrophes** : la modification de la composition des crottes entraîne systématiquement des perturbations graves et durables (128, 196). Notamment lors d'usage d'antibiotiques non inactivés par la flore digestive, qui pourront alors être employés lorsque l'on souhaite obtenir un *effet retard* (via la réingestion), mais *prolongant ainsi les risques toxiques* de ces derniers (229).

Les *stress de toute nature*, les *modifications du régime alimentaire*, la *corticothérapie* et les *antibiotiques* figurent parmi les facteurs exogènes les plus importants dans la modification de la flore digestive (181). Ces derniers, surtout lorsqu'ils sont administrés par voie *orale*, détruisent ou inhibent une partie de la population bactérienne. L'**équilibre microbien est alors déplacé en faveur de germes résistants, jusqu'alors réprimés et éventuellement pathogènes**, qui se mettent à proliférer.

Ce sont par exemple des germes du genre *Proteus*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Candida*, mais surtout des *Gram négatif* que sont les **clostridies** et les **colibacilles** (148), ainsi que des coccidies. Cette perturbation de la microflore bactérienne est alors à l'origine d'une diarrhée sévère et parfois mortelle (7, 197).

(7) Etude détaillée de la physiopathologie des troubles chez le lapin

(a) L'effet barrière

L'effet « barrière » repose sur les réactions de **synergie** ou d'**antagonisme** qui existent entre les différentes bactéries de la microflore intestinale. Il fait intervenir des phénomènes de **compétition**. Ces phénomènes sont par exemple mis en jeu dans le cas d'un substrat présent en quantité limitée dans la lumière intestinale (152).

Le **pH** et le **potentiel d'oxydoréduction** sont en relation étroite avec le métabolisme bactérien. Ils jouent également un rôle dans la protection contre l'invasion par des bactéries pathogènes.

En plus de la barrière microbienne, il existe une barrière chimique composée d'enzymes, d'immunoglobulines A et de lysosymes fabriqués par les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale. L'action combinée des barrières microbienne et chimique permet de minimiser les *mouvements transmembranaires* et l'*absorption des bactéries ou des endotoxines bactériennes* (16, 211).

Le rôle réel des bactéries anaérobies n'est pas encore complètement élucidé. Elles produisent des **acides gras volatils** qui enrayeraient la croissance des bactéries pathogènes. Elles affecteraient également les **capacités invasives** de ces dernières. En effet, il a été démontré que la disparition de la flore anaérobie colique facilitait le passage d'*Escherichia coli* à travers la muqueuse intestinale (296).

(b) La nature de la flore digestive du lapin

La flore du lapin présente des particularités qu'il est nécessaire de rappeler :

- la flore colibacillaire est **peu abondante** (10^2 à 10^3 germes/ g de contenu caecal),
- la flore anaérobie facultative (aéro-anaérobie) est essentiellement composée de *streptocoques* tandis que les *lactobacilles* sont rares ou absents,
- *Clostridium perfringens* est **absent jusqu'à l'âge de 4 semaines**. Au moment du sevrage (à 4 semaines), sa population augmente jusqu'à un pic de 10^5 à 10^6 germes/g, pour redescendre et se stabiliser par la suite à 10^4 germes/g de contenu caecal.
- la flore anaérobie stricte constitue la flore microbienne **dominante**, notamment avec le genre *Bacteroides*, dont le nombre se situe autour de 10^8 à 10^9 germes/g (175).

La flore normale des parties distales du tractus grastro-intestinal est majoritairement **anaérobie**. Elle est indispensable au maintien de la balance écologique et à la prévention de la colonisation de l'intestin par des bactéries, endogènes ou exogènes, pathogènes (296).

Les agents anti-infectieux administrés par voie *orale* **compromettent cette résistance** à la colonisation bactérienne. L'administration *parentérale* a le même effet quand l'antibiotique suit un **cycle entéro-hépatique** et se retrouve alors en concentration importante au niveau digestif (296).

Fréquemment, c'est un élément *exogène* (antibiotique, aliment, stress) ou *endogène* (modification du pH intestinal ou du transit) qui provoque une perturbation de l'équilibre de cette flore microbienne, aboutissant à la multiplication excessive de certaines bactéries, notamment les *Clostridium* et les *Escherichia coli* dont le pouvoir entéropathogène s'exprime par leurs **toxines** (175).

L'antibiotique, en détruisant les germes sensibles, opère une sélection au sein de la microflore et permet aux micro-organismes résistants de proliférer de façon importante. La suppression de la concurrence entre les différents germes amplifie la virulence des bactéries résistantes à l'antibiotique utilisé (16).

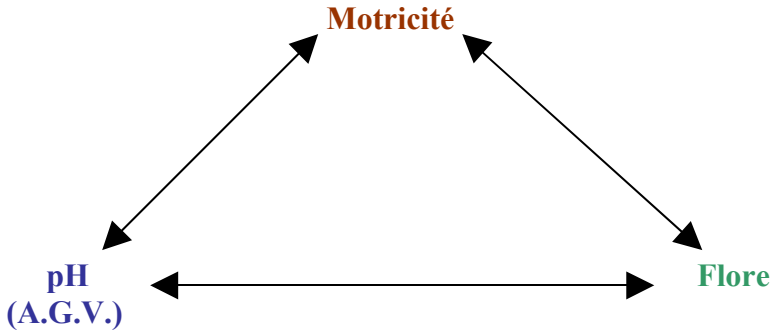
(c) Importance de l'équilibre « Acide gras volatils – Motricité – Flore » chez le lapin

Trois facteurs fondamentaux régissent l'équilibre intestinal chez le lapin (215):

❶ ***le pH*** (en relation avec le *taux d'acides gras volatils* ou *A.G.V.*),
❷ ***la motricité***,
❸ ***la flore microbienne***.

Ces trois facteurs sont étroitement interdépendants, comme le résume la figure 8 ci-dessous :

Figure 8 : Interdépendance « Acide gras volatils – Motricité – Flore » dans le maintien d'un équilibre microbien intestinal chez le lapin.
(294)



Ainsi chez le lapin, le pH, lui-même étroitement corrélé à la motricité (une alcalinisation entraîne un ralentissement du transit), est de l'ordre de 5,8 au niveau du caecum. Il résulte de la *production des acides gras volatils* issus de la dégradation des glucides membranaires (cellulose) et cellulaires (amidon), par des bactéries de type *Bacteroides* (bactéries anaérobies strictes à Gram positif) (162, 215).

Or c'est de **cette production d'A.G.V. que dépend l'équilibre de la flore**. Son importance quantitative et qualitative est donc capitale. On constate d'ailleurs que l'équilibre des populations bactériennes, et en particulier l'inhibition du développement excessif des flores *colibacillaires* et *clostridiennes*, n'est atteint que si la concentration en A.G.V. totaux se situe aux alentours de **80 mmol/kg de matière brute** et lorsque les proportions relatives entre les trois A.G.V. majeurs sont les suivantes (162, 215):

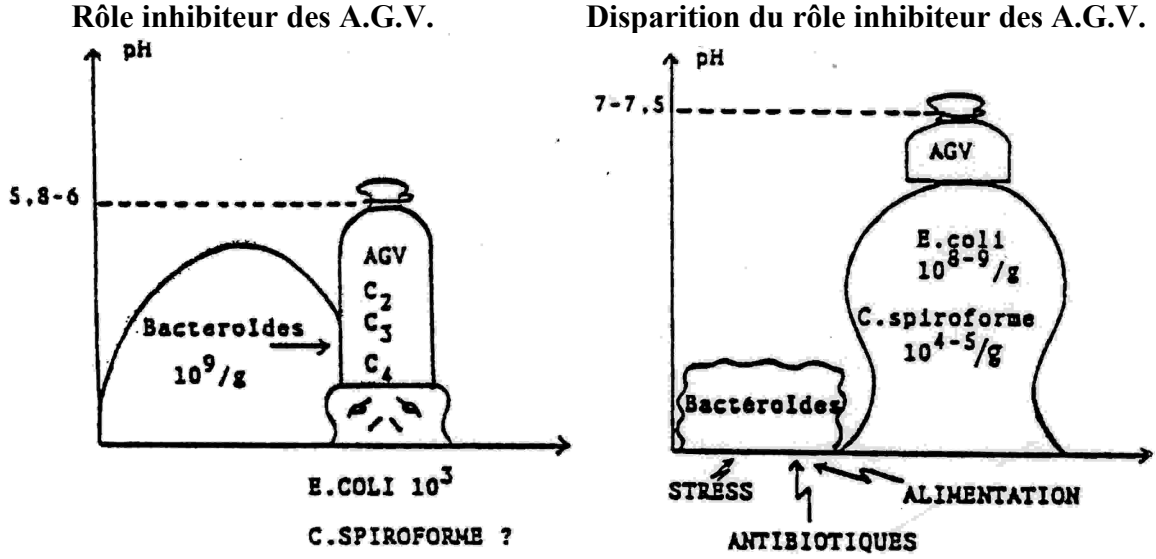
- *acide acétique C2* : **60 à 65%** ;
- *acide propionique C3* : **5 à 7%** ;

- *acide butyrique C4* : **28 à 35%**.

Par conséquent, toute perturbation de l'équilibre « pH – A.G.V. – flore », que ce soit par inactivation des A.G.V. par l'ammoniac caecal ou par altération des flores cellulolytiques, productrices d'A.G.V. et exerçant un rôle de flore barrière, se solde par **une émergence des flores colibacillaires** (normalement en faible nombre : 10^3 E. coli/g de contenu caecal) **et clostridiennes toxinogènes** (162, 215).

L'ensemble de ces perturbations peut se résumer par les schémas suivants (figure 9) :

Figure 9 : Pathogénie de la rupture de l'équilibre microbien chez le lapin
(294)



La population colibacillaire passe alors de 10^3 à 10^8 ou 10^9 germes/g, ce qui favorise l'émergence de sérotype pathogènes (215).

De même, les *populations clostridiennes* présentes normalement à un faible taux (10^3 ou 10^4/g) se multiplient facilement du fait de l'*alcalinisation du pH*. Chez les sujets déjà porteurs de *Cl. spiriformis* toxinogène, l'augmentation de la densité bactérienne apparaît alors gravissime (215).

Les divers appareils du lapin présentent des particularités intéressantes, qui soulignent une adaptation à un mode de vie et une alimentation particulière.

L'anatomie et la physiologie de leur appareil respiratoire expliquent en partie les raisons de leur *forte sensibilité* aux affections respiratoires, notamment aux infections chroniques comme la pasteurellose ou la bordetellose.

De même, l'anatomophysiologie de leur tube digestif permet de comprendre mieux le rôle indispensable des *micro-organismes* dans la digestion et l'intérêt d'un comportement alimentaire tout à fait particulier : la *caecotrophie*. En effet, l'ingestion alimentaire chez le lapin a lieu au crépuscule et à l'aube. La caecotrophie consiste à ingérer directement à l'anus, le matin, selon un rythme nycthéméral précis, des fèces particulières qui constituent un **véritable aliment**.

Il ne s'agit pas de coprophagie. L'intérêt nutritionnel de ce comportement se révèle dans des conditions climatiques ou alimentaires difficiles : il permet au lapin d'épargner son eau et d'utiliser au maximum des aliments qu'il cycle et recycle.

Ainsi, il est donc compréhensible que tout déséquilibre dans le processus de digestion puisse avoir de lourdes conséquences sur la santé du lapin, notamment lors d'une **modification de la microflore bactérienne** de leur tube digestif. Tout facteur favorisant l'apparition d'un déséquilibre (stress, conditions d'élevage, changement brutal de régime alimentaire) peut donc être fort préjudiciable pour la vie de l'animal (diarrhée mortelle), et en particulier l'usage trop souvent irraisonné des **antibiotiques** dans cette espèce de la part des praticiens vétérinaires, voire des cuniculteurs, et cela en raison d'un manque fréquent de connaissances dans ce domaine.

Mais avant d'entamer une étude approfondie des divers antibiotiques mis à notre disposition et de leur risque toxique pour le lapin, on va exposer quelques connaissances sur les diverses maladies infectieuses chez cette espèce et dont le traitement nécessiterait le recours à ces médicaments dont l'usage doit se faire avec beaucoup de prudence.

2. L'APPAREIL RESPIRATOIRE.

Cet appareil part des **narines** qui laissent entrer l'air et se prolonge ensuite dans les **cavités nasales** et les **sinus** qui filtrent et réchauffent l'air, avec des **cornets** nasaux courts, particularité propre aux lapins, favorisant le développement d'affections du tractus respiratoire chez cette espèce (19, 34).

La possibilité d'infection de différents organes à partir de germes contenus dans l'air est possible, notamment lorsque les sinus, abîmés (ammoniac, bordetelles…), ne font plus leur office de filtre (34).

3. L'APPAREIL URINAIRE.

Les **reins** sont au nombre de deux. Ils filtrent le sang et permettent le rejet de l'urée par l'urine, dans la **vessie** puis dans le milieu extérieur.

La voie rénale est la voie la plus empruntée par les xénobiotiques lors de leur élimination. En effet, ces derniers pourront y être filtrés sous forme d'un métabolite de la molécule de départ ou bien sous forme inchangée, celle-ci représentant alors un intérêt considérable pour le traitement des voies urinaires comme les aminosides (*gentamicine*, *streptomycine*).

Il arrive que la présence de porphyrines colore l'urine de lapin en rouge sans pour autant qu'il y ait une cystite (inflammation de la vessie) (34).

Tous les lapins présentent également un magma cristallin naturel dans la vessie. Seuls les gros calculs sont potentiellement dangereux (34).

II. LES ANTIBACTÉRIENS UTILISABLES CHEZ LES LAPINS D'ÉLEVAGE ET DE COMPAGNIE.

A. DÉFINITIONS ET RAPPELS.

Le traitement des infections bactériennes animales fait appel à une grande diversité de médicaments très actifs qui constituent la chimiothérapie anti-infectieuse. Les anti-infectieux sont classiquement regroupés en fonction de leur origine en 2 catégories (256):

- des composés d'origine naturelle, produits par des micro-oragnismes (fermentations), les **antibiotiques**,

- des composés artificiels (produits par synthèse chimique), les **antibactériens de synthèse**, encore appelés **antibiomimétiques**.

Ils se classent d'après leur structure chimique en familles. En règle générale, tous les anti-infectieux d'une même famille présentent les mêmes propriétés pharmacologiques (mécanisme d'action, spectre d'activité similaire).

● Les principaux groupes d'**antibiotiques** (produits de la fermentation) actuellement utilisés en thérapeutique vétérinaire, classés selon leur fréquence d'utilisation (sans distinction d'espèce) sont :

- ***les β–lactamines (pénicillines et céphalosporines),***
- ***les aminocyclitols (« aminosides »),***
- ***les antibiotiques polypeptidiques,***
- ***les tétracyclines,***
- ***les phénicolés,***
- ***les macrolides,***
- ***les aminocyclitols (« aminosides »),***
- ***les lactones macrocycliques,***
- ***les synergistines,***
- ***les rifamycines (ansamycines),***
- ***les pleuromutilines,***
- ***les antibiotiques ionophores.***

● Les principaux groupes d'antibactériens de **synthèse** sont (en fréquence d'utilisation) :

- ***les sulfamides,***
- ***les diaminopyrimidines,***
- ***les quinolones,***
- ***les nitrofuranes,***
- ***les nitro-imidazoles,***

On ne cite pas les ***sulfones*** dans les composés de synthèse car plus aucune molécule de cette famille d'antibiotique n'est actuellement commercialisée en France, aussi bien en médecine humaine qu'en thérapeutique vétérinaire, en raison de leur fort pouvoir mutagène (propriétés oxydantes marquées de leurs métabolites).

Les ***synergistines***, les ***rifamycines***, les ***pleuromutilines*** et les ***antibiotiques ionophores*** peuvent présenter une certaine utilité dans le traitement de certaines infections, notamment chez les carnivores domestiques et chez les animaux de basse-cour, mais ces derniers ne représentent aucun intérêt dans le traitement des maladies de nature bactériennes chez le Lapin. C'est la raison pour laquelle ces familles d'antibiotiques ne seront pas développées par la suite.

Les antibiotiques aux propriétés anthelminthiques et antiarthropodes (***lactones macrocycliques***), ou aux propriétés antifongiques, ainsi que les anticoccidiens ionophores ne seront pas abordés, cet exposé se fondant uniquement sur la thérapeutique **antibactérienne** chez **le Lapin**.

Ainsi, pour davantage de compréhension, le **terme générique « d'antibiotique » sera exclusivement employer dans la suite de l'exposé pour regrouper tous les types d'anti-infectieux à activité antibactériennes** (composés aussi bien d'origine naturelle que de synthèse) mis à disposition du vétérinaire pour traiter le lapin.

B. PRÉSENTATION DES MOLÉCULES PAR FAMILLE.

Les différentes familles d'antibactériens ont été classées en fonction de leur fréquence d'utilisation dans l'espèce cunicole, en regroupant ensemble les données sur le lapin d'élevage avec celles sur le lapin de compagnie et de laboratoire.

Remarque : Les familles d'antibiotiques seront notées normalement, sans aucune modification notable de la calligraphie, afin d'être différencier des molécules qui composent ces familles et qui seront quant à elle notées en italique.

1. LES SULFAMIDES.

a. Molécules et propriétés physico-chimiques.

Il s'agit d'un ensemble de composés organiques de synthèse dérivés du *sulfanilamide* et caractérisés par une fonction *sulfonamide* (256).

Les sulfamides doivent être maintenues à température ambiante et à l'abri de la lumière.

Il s'agit de molécules au **caractère amphotère à prédominance acide**. La fonction sulfonamide permet la préparation de sels, en particulier des sels de sodium (*éthanesulfonates de sodium*), ces sels étant facilement ionisables et dissociables, donc **hydrosolubles** (256).

b. Pharmacocinétique.

(1) Résorption.

▪ La résorption *orale* des sulfonamides est habituellement **rapide** et **complète**, ceci étant lié à leur lipohilie. En revanche, celle de la *sulfaguanidine* et des sulfamides mixtes, est pratiquement **nulle** en raison de leur hydrosolubilité et se retrouve ainsi sous forme ionisée, aussi bien dans l'estomac que dans le duodénum, ce qui empêche toute résorption digestive.

▪ Leur résorption *parentérale* est satisfaisante.

(2) Distribution.

Leur large distribution est de type **extracellulaire** comme toute substance acide. Les sulfamides se distribuent dans les organes richement vascularisés (foie, reins, poumons), et sont moins concentrées dans les muscles et les os.

Elles présentent également la particularité de traverser la barrière hématoméningée et placentaire (245).

(3) Biotransformation.

Leur nombre est réduit (hydroxylations, acétylations), mais les réactions d'acétylation rendent les métabolites **insolubles** (nettement moins hydrosolubles que les composés parentaux), responsables alors de précipitations notamment au niveau rénal d'où une certaine **néphrotoxicité**, du moins pour le sulfamides dits anciens.

(4) Elimination.

Elle est principalement **rénale** et ceci de manière intense ce qui permet d'obtenir des concentrations actives très supérieures aux concentrations sériques, d'où leur intérêt dans les traitements de troubles urinaires (*sulfadimidine*), mais aussi dans les pneumopathies bactériennes (202, 245). La vitesse d'élimination des sulfamides varie selon les composés.

Ainsi, une distinction est possible entre (256, 100):

❶ les sulfamides à action ***rapide*** (assez peu liposolubles, peu fixés aux protéiness plasmatiques) : 3-6 heures.

Ex : *sulfanilamide*, *sulfathiazole*.

❷ les sulfamides ***semi-retard*** (relativement liposolubles, assez fortement fixées aux protéines plasmatiques) : 8-10 heures.

Ex : *sulfadimidine*, *sulfadiazine*, *sulfaméthoxazole*.

❸ les sulfamides ***retard*** (très liposolubles, très fixés aux protéines plasmatiques) : 16-24 heures.

Ex : *sulfadiméthoxine*, *sulfaméthoxypyridazine*

c. ***Spectre d'activité et mécanisme d'action.***

Les sulfamides possèdent un **large spectre d'activité**. Elles sont actives aussi bien sur les bactéries à Gram positif que sur celles à Gram négatif (tableau 4). Mais ce qui est davantage intéressant, c'est que certaines d'entre elles dont la *sulfaquinolaxine*, la *sulfadimidine*, la *sulfaméthoxypyridazine*, possèdent une activité **anticoccidienne**.

Tableau 4 : Spectre d'activité antibactérien des sulfamides.
(256)

BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
Clostridium	Staphylocoque pénicillinase +	Staphylocoques pénicillinase – Streptocoques *Corynebacterium*	*Pasteurella*	*Salmonella* *E. coli* *Klebsiella*	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus*
IS	**HS**	**HS**	**MS**	**IS**	**R**

Légendes :
HS : espèces habituellement sensibles ; **MS** : modérément sensibles ; **IS** : inconstamment sensibles ; **R** : espèces résistantes.

Les sulfonamides sont des antibiotiques **bactériostatiques** qui, par compétition avec l'acide para-aminobenzoïque, inhibent la réplication des bactéries en bloquant la biosynthèse des acides foliques, principaux constituants de la paroi bactérienne (245, 257).

d. ***Les indications thérapeutiques chez le lapin.***

L'indication principale des sulfamides est le traitement des coccidioses hépatiques et intestinales chez le lapin (202).

La *sulfadiméthoxine sodique* est le produit le plus actif, à la fois sur la coccidiose hépatique et sur les formes intestinales (202). Elle est indiquée contre les coccidioses à *Eimeria stiedae*, *E.flavescens*, *E.perforans*. Elle a une action prolongée (à posolgie relativement réduite) de 24 heures, à la dose de 1 g par litre d'eau de boisson pendant 2 jours puis 0,5 g par litre d'eau de boisson les 3 jours suivants (100).

La *sulfaquinoxaline*, bactériostatique vis-à-vis des germes intestinaux, contrôle totalement la production d'ookystes chez les lapins infectés expérimentalement avec *Eimeria stiedae* responsable de coccidiose hépatique (distribuée dans l'alimentation à la dose de 250 mg/kg d'aliment) (149). D'autres auteurs préconisent son emploi dans l'eau de boisson à la dose de 1000 à 2000 ppm pendant 3 jours, ou en association avec une diaminopyrimidine, la *pyriméthamine* (effet synergique) à la posologie de 50 à 75 ppm dans l'eau de boisson pendant 5 à 7 jours consécutifs (100).

Le *sulfathiazole* a été reconnu comme efficace pour lutter contre toute forme de coryza et de coccidioses chez le Lapin (100).

Si l'administration de sulfamides ou de l'association *triméthoprime*/sulfamides a lieu après la période prépatente, la thérapeutique a moins d'effet. Les sulfamides sont actifs principalement contre les premiers stades asexués et n'ont pas beaucoup d'efficacité contre les formes sexuées (119).

D'autre part, les sulfamides sont également intéressants chez le Lapin pour traiter des maladies infectieuses tel que :

- les infections pulmonaires (***bordetellose***),
- les infections digestives (***colibacillose***), avec la *sulfaguanidine* et les *sulfamides bisubstitués* sont indiqués par voie *orale* (entérites bactériennes) (256),
- les infections cutanées (***nécrobacillose***),
- les infections de l'appareil uro-génital (***avortements à Listeria monocytogenes ou à Pasteurella multocida***) (259), à l'aide de *sulfaméthoxazole* (256).

e. Les schémas thérapeutiques préconisés chez le Lapin.

La plupart des sulfamides peuvent être administrés par voie *orale*.

(1) Sulfadiméthoxine : administration orale

Tableau 5 : Schémas thérapeutiques de la sulfadiméthoxine chez le lapin
(7, 8, 38, 39, 40, 63, 69, 126, 140, 143, 155, 162, 202, 246, 247, 285)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	REMARQUES - INDICATIONS
2,5 ml/L solution à 25%, pdt 3 à 5 jours	Solution à 25%, *per os*
75 mg/kg, avec 2 traitements de 4 jours à 4 jours d'intervalle.	Coccidioses
0,05 % de l'eau de boisson	Coccidioses
1 g/L d'eau de boisson pdt 2 jours puis 0,5 g/L les 3 jours suivants	Coccidioses Broncho-pneumonies
10 – 15 mg/kg/12h	Coccidioses
50 mg/kg en 1 fois	Coccidioses
25 mg/kg/24h pdt 10 – 20 jours	Coccidioses
60 – 120 mg/kg	Coccidioses Infections intestinales
100 mg/kg/24h pdt 6 jours ou 100 mg/kg/24h pdt 3 jours, puis arrêt pdt 7 jours, puis reprise pdt 3 jours.	Coccidioses
2 – 5 mg/100g/24h	Coccidioses

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	REMARQUES - INDICATIONS
20 – 50 mg/kg/24h	▪ Traitement ne doit pas dépasser 5 à 7 jours (néphrotoxicité) ▪ Ne pas administrer aux lapins âgés
25 – 50 mg/kg/12 – 24h pdt 5 - 9 jours	▪ Assurer une bonne hydratation pour éviter un effet néphrotoxique. ▪ Ne pas dépasser 14 jours de traitement. ▪ Ne pas administrer aux lapins âgés
30 mg/kg/12h pdt 5 jours ou 30 mg/kg/12h pdt 3 – 5 jours, puis arrêt thérapeutique de 3 jours,	Compléter le traitement par l'administration de vitamine A et une réhydratation (pour limiter les potentiels effets néphrotoxiques)

puis reprise du traitement.	
50 – 100 mg/kg/24h	Coccidioses

(2) Sulfadimérazine (semi-retard) : administration orale

Tableau 6 : Schémas thérapeutiques de la sulfamérazine chez le lapin
(63, 69, 134, 277, 285)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	REMARQUES - INDICATIONS
100 mg/kg/24h	Coccidioses
0,05 – 0,15 % de l'eau de boisson	Coccidioses
0,15 – 0,3 % de l'eau de boisson pdt 8 jours	Jusqu'à 60 jours de traitement
5 – 8 mg/100 g	100 ml de solution = 30 – 80 mg + eau
27 mg/kg de *sulfamérazine* associée à la *diavéridine* (diaminopyrimidine)	Effet de potentialisation par l'association d'antibiotiques
213 mg/L d'eau de boisson de *sulfamérazine* associée à la *diavéridine* (diaminopyrimidine)	Effet de potentialisation par l'association d'antibiotiques

(3) Sulfaméthazine

Tableau 7 : Schémas thérapeutiques de la sulfaméthazine chez le lapin
(6, 40, 63, 73, 114, 140, 143, 199, 277, 297)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	REMARQUES - INDICATIONS
1-5 mg/ml d'eau de boisson	Coccidioses
100 mg/kg/24h	Coccidioses
0,77 g/L d'eau de boisson	Coccidioses
1 mg/ml d'eau de boisson	▪ Bien hydrater l'animal en raison des risques néphrotoxiques ▪ Ne pas administrer aux lapins âgés

(4) Sulfaquinoxaline

Tableau 8(a) : Schémas thérapeutiques de la sulfaquinoxaline chez le lapin
(77, 192, 249, 256, 258, 259, 261, 267, 277)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	REMARQUES - INDICATIONS
0,25 – 1 mg/mL d'eau de boisson	Pasteurellose
1 g/L d'eau de boisson	Traitement de longue durée (14 à 21 jours)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	REMARQUES - INDICATIONS
0,25 – 1 g/L	Traitement long de 30 jours contre les coccidioses
0,025 – 0,1 % d'eau de boisson	Coccidioses
0,05 % dans l'aliment	Coccidioses
1000 – 2000 ppm dans l'eau de boisson pendant 3 jours	Coccidioses Infections intestinales
50 – 70 ppm dans l'eau de boisson en association avec la pyriméthamine (diaminopyrimidine) pdt 5 à 7 jours consécutifs	Coccidioses Infections intestinales

(5) Sulfadimidine (sulfadimérazine)

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE	REMARQUES - INDICATIONS
1 mg/ml d'eau de boisson	Coccidioses
50 – 100 mg/kg/24h	Coccidioses
300 mg/kg/24h pdt 8 jours	Coccidioses

Tableau 9 : Schémas thérapeutiques de la sulfadimidine chez le lapin
(77, 80, 161, 192)

(6) Sulfaméthoxydiazine

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE	REMARQUES - INDICATIONS
20 mg/kg (PO, SC, IM, IV)	Coryza infectieux

Tableau 10 : Schémas thérapeutiques de la sulfaméthoxydiazine chez le lapin
(273)

f. Effets indésirables et contraintes thérapeutiques.

(1) Inappétence.

Les sulfamides ont une saveur nettement amère, ce qui ne va pas en faveur d'une ingestion facile par les animaux en solution aqueuse (257).

(2) Intolérances locales.

Lors d'injection *parentérale*, il n'est pas rare d'observer une intolérance locale en raison de leur pH nettement alcalin.

C'est pourquoi une administration par voie *orale* sera toujours à privilégier (257).

(3) Résistances.

Les résistances aux sulfamides sont malheureusement connues. Les bactéries incapables de synthétiser leurs propres acides foliques sont naturellement résistantes aux sulfamides (256).

Les résistances acquises sont par ailleurs importantes et se développent assez rapidement, cet inconvénient **limitant leur usage en cuniculture** (257).

Ces résistances sont croisées entre tous les représentants du groupe (256).

(4) Efficacité potentialisée.

D'autres sulfamides, comme la *sulfadimérazine* et la *sulfaquinoxaline*, à condition de leur associer un potentialisateur, présentent alors une certaine activité anticoccidienne (202).

Comme potentialisateur, les diaminopyrimidines sont relativement recommandées tel le *triméthoprime* (100, 202, 256, 257).

(5) Passage dans le lait.

Les sulfamides diffusent passivement dans le lait.

g. Le pouvoir toxique des sulfamides.

Les sulfamides possèdent globalement une faible toxicité. Néanmoins, les premiers sulfamides utilisés en thérapeutique étaient plus dangereux que ceux actuellement utilisés et leur usage mal maîtrisé au début, a conduit à un certain nombre d'accidents, notamment de néphrotoxicité.

(1) Néphrotoxicité.

Certains sulfamides ont la propriété de **précipiter dans la lumière des tubules rénaux** par suite d'un défaut d'hydrosolubilité de certains métabolites, les dérivés d'acétylation.

Cette cristallisation conduit à une **obstruction rénale** et à une néphrite grave, qui se traduit par une albuminurie, une hématurie, et dans les cas les plus graves, une **anurie mortelle**.

La précipitation est majorée lors d'un pH urinaire bas (245). Ceci s'observe essentiellement en élevage, notamment en été lorsque les cages sont insuffisamment ventilés et surchauffés lors d'un défaut de prise de boisson de la part des lapins.

Pour prévenir ce genre d'accident, il faut veiller à un abreuvement correct des animaux et ne pas prolonger les traitements **au-delà de 7 jours**. Les accidents sont rares actuellement surtout depuis l'utilisation des dérivés hétérocycliques méthoxylés comme la sulfadiméthoxine (257).

La *sulfadiméthoxine* ne cristallise pas au niveau rénal et elle est donc le sulfamide le moins toxique et le plus efficace (202).

(2) Toxicité et fonction de reproduction.

Les sulfamides potentialisés à base de *sulfaquinoxaline* seraient contre-indiqués chez les femelles gestantes (202) les sulfamides traversant la barrière placentaire. Elles peuvent alors atteindre des concentrations, chez le fœtus, 50% supérieures à celles du sérum maternel.

Les sulfamides, employés à **fortes doses**, se sont révélés **tératogènes** dans plusieurs études menées sur des animaux de laboratoire. En conséquence, les sulfamides doivent être utilisés avec précaution lors de gestation et uniquement lorsque le bénéfice est supérieur au risque thérapeutique (245).

(3) Troubles nerveux.

Lors de **surdosage par voie intraveineuse** peuvent survenir des troubles ataxiques, de la faiblesse, voire un collapsus généralisé (256).

(4) Troubles sanguins.

L'administration **prolongée** de sulfamides peut entraîner une aplasie de la moelle osseuse avec une anémie aplasique, une agranulocytose et une thrombocytopénie.

h. Les interactions médicamenteuses.

(1) Avec le calcium.

Les sulfamides sont susceptibles de former des sels avec le calcium. Ces sels, étant totalement insolubles dans l'eau, précipitent immédiatement et diminuent la biodisponobilité de l'antibiotique.

(2) Avec d'autres antibiotiques.

Les sulfamides peuvent être associées à une grande diversité d'antibiotiques (257).

(a) Avec de la néomycine.

Il est parfois conseillé d'associer la *sulfadiazine* à la *néomycine*, respectivement à la dose de 1,2 g/L et 5 g/L d'eau de boisson. En effet, la néphrotoxicité des sulfamides conduit le vétérinaire à les associer dès que possible à la néomycine en raison de son faible pouvoir toxique sur l'espèce cunicole (189).

(b) Avec les pénicillines.

Les sulfamides et les pénicillines entrent **en compétition**, au niveau de la fixation des protéines plasmatiques. Les sulfamides déplacent les pénicillines, ce qui augmente le pourcentage de forme libre active de pénicillines. Cette propriété est la **base de l'association des sulfamides avec les pénicillines** (257).

(c) Avec les anti-acides.

Les anti-acides tendent à inhiber l'absorption gastro-intestinale des sulfamides (256).

(3) Avec les vitamines.

Il est parfois recommandé d'associer la *sulfadiméthoxine* avec de la vitamine A, afin de diminuer le risque de « recontamination », en servant de tonique général et de stimulants (notamment des fonctions de reproduction) (256, 258).

i. Les associations médicamenteuses.

Les sulfamides peuvent être associés à une grande diversité d'antibiotiques.

Leur association avec le *triméthoprime* procure un **effet synergique** particulièrement puissant et conduit à un effet **bactéricide**, cette synergie résultant de l'action de ces deux types de substances à des niveaux différents de la chaîne de biosynthèse des acides foliques.
L'association réduit également les risques de développement de résistances (257).

j. Les présentations disponibles.

Remarque : Pour la suite de l'exposé, il faut noter que chaque fois qu'il sera fait référence à une A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché) chez le Lapin, celle-ci concernera uniquement le lapin d'élevage et non de compagnie (N.A.C.). Cependant, il est possible et recommandé d'employer ces molécules chez ce dernier, les effets et résultats observés étant les mêmes, l'intérêt économique étant la seule différence ayant poussé les industriels des laboratoires pharmaceutiques à ne déposer une A.M.M. que pour les animaux de rente.

D'autre part, tous les médicaments possédant une A.M.M. Lapin ne seront pas présentés pour chaque molécule au cours de l'étude des différentes familles d'antibiotiques. En effet, par souci d'exhaustivité, il vaudra mieux se référer à la fin de la thèse où un tableau récapitulatif exposera toutes les présentations vétérinaires possédant une A.M.M. Lapin en 2006.

Enfin, dans certains cas, il sera possible d'avoir recours à des spécialités médicamenteuses humaines qui ont des effets reconnus chez le Lapin, leur principal intérêt résidant dans la possibilité d'utiliser des molécules dont l'équivalent n'existe pas forcément en médecine vétérinaire.

(1) Sulfadiméthoxine

❶ Présentation vétérinaire avec A.M.M. Lapin :

-CUNICOXIL® : solution orale contenant 10 g de sulfadiméthoxine pour 100 ml. AMM Lapins.

-EMERICID® Sulfadiméthoxine : solution buvable contenant 23,2 g de sulfadiméthoxine pour 100 ml d'excipient. AMM Lapins. Flacon de 11itre.

-LAPAVIL® : solution buvable contenant 7,5 g de sulfadiméthoxine pour 100 ml d'excipient. Flacon de 250 ml. AMM Lapins.

-METOXYL® : solution buvable contenant 23,2 g de sulfadiméthoxine pour 100 ml. AMM Lapins.

-MUCOXID® : poudre orale contenant 28 g de sulfadiméthoxine pour 100 g. Boîte de 10 sachets de 5,5 g. AMM Lapins : 1 sachet par jour, dilué dans 500 ml d'eau pour 20 kg de lapins pendant 5 jours.

-SULFALON® : sulfamide retard en solution injectable contenant 20 g de sulfadiméthoxine pour 100 ml. AMM Lapins : 0,2ml/ kg de poids vif.

-TRISULMIX® : liquide ou poudre contenant 18,67 g de sulfadiméthoxine, 4 g de triméthoprime pour 100 g d'excipient. AMM Lapins.

❷ Présentation vétérinaire sans A.M.M. Lapin :

-BACTOTRIL® : solution injectable contenant 20 g de sulfadiméthoxine, 4 g de triméthoprime pour 100 ml. AMM Equins, Bovins, Ovins, Caprins, Porcins, Chiens et Chats.

-BIAPRIM® Buvable : solution buvable contenant 18,7 g de sulfadiméthoxine, 4 g de triméthoprime pour 100 ml. Flacon de 125 ml. AMM Volailles.

-PREQUINIX® Poudre orale : poudre orale contenant 10,5 g de sulfadiméthoxine, 2,1 g de triméthoprime pour 100 g. Pot de 1 kg. AMM Veaux.

-SULFACYCLINE® : solution injectable contenant 18,68 g de sulfadiméthoxine, 4 g de triméthoprime pour 100 ml. Flacon de 100 ml. AMM Equins, Bovins, Ovins, Caprins, Porcins.

-TRISULMIX® Injectable : solution injectable contenant 18,6 g de sulfadiméthoxine, 4 g de triméthoprime pour 100 ml. Flacon de 100 ml. AMM Bovins, Ovins, Caprins, Porcins.

(2) Sulfadimérazine (sulfadimidine)

❶ Présentation vétérinaire avec A.M.M. Lapin :

-COFAMIX ® Sulfadimidine 100-CR : prémélange médicamenteux contenant 10 g de sulfadimidine pour 100g. Sac de 25 kg. AMM Lapins.

-CONCENTRAT® VO 33-2 Sulfadimidine 100 : prémélange médicamenteux contenant 10 g de sulfadimidine pour 100 g. Sac de 25 kg. AMM Lapins.

-SULFADI® 500 : poudre orale contenant 500 g de sulfadimérazine pour 1000 g. Boîte de 1 kg avec dosette de 100 g. AMM Lapins.

❷ Présentation vétérinaire sans A.M.M. Lapin :

-AMPHOPRIM® Solution : solution injectable contenant 20 g de sulfadimidine et 4 g de triméthoprime pour 100 ml. Flacon de 100 ml. AMM Equins, Bovins, Veaux, Chiens, Chats.

-TYLAN® Sulfa 20 Prémix : prémélange médicamenteux contenant 20 g de sulfadimidine et 20 g de tylosine pour 1 kg. Sac de 25 kg. AMM Porcins.

(3) L'association de sulfamides

(a) Sulfaquinoxaline et sulfadimidine

● **Présentation vétérinaire avec A.M.M. Lapin :**

-LAPICRINE SULFA® : soluté buvable contenant 0,56 g de sulfaquinoxaline, 1,84 g de sulfadimidine pour 100 ml d'excipient. Flacon de 150 ml.
AMM Lapins : 15 ml de produit par litre d'eau de boisson par jour pendant 3 jours ; reprendre le traitement 3 jours après.

-VOLACRINE SULFA® : solution orale contenant 0,56 g de sulfaquinoxaline, 1,84 g de sulfadimidine pour 100 ml d'excipient. Flacon de 150 ml. AMM Volailles.

(b) Sulfaméthoxypyridazine et sulfadimidine

● **Présentation vétérinaire sans A.M.M. Lapin :**

-BISULFAMIDES® CSI : solution injectable contenant 13,9 g de sulfaméthoxypyridazine, 13,9 g de sulfadimidine pour 100 ml d'excipient. Flacon de 250 ml. AMM Bovins, Ovins, Caprins, Porcins.

(c) Sulfaguanidine et sulfadimidine

Il n'existe aucun médicament avec une A.M.M. Lapin pour cette association de sulfamides.

● **Présentation vétérinaire sans A.M.M. Lapin :**

-SULFALUTYL® : poudre orale contenant 10 g de sulfaguanidine, 9,2 g de sulfadimidine pour 100 g d'excipient. Boîte de 10 sachets de 20 g. AMM Equins, Veaux, Agneaux, Chevreaux et Porcins.

Les sulfamides font partie des antibiotiques les plus largement utilisés en médecine vétérinaire. Ceci est en partie lié à leur faible coût mais aussi à leur efficacité sur un certain nombre de maladies infectieuses relativement communes. Leur association et leur action synergique avec les diaminopyrimidines ont permis de venir à bout des résistances bactériennes, notamment en médecine vétérinaire.

2. *LES DIAMINO-PYRIMIDINES.*

a. *Molécules et propriétés physico-chimiques.*

Le nom de diaminopyrimidines définit un ensenble de composés organiques artificiels (256):

- dérivés du cycle pyrimidine,

- aux propriétés **basiques**,
- à activité **bactériostatique** à spectre **large** dirigée aussi bien contre les bactéries à *Gram postif* qu'à Gram négatif,
- parfois doués d'une activité **anticoccidienne** (*diavéridine*).

Les diaminopyrimidines sont un petit groupe d'antibactériens qui comptent principalement trois représentants : le *triméthoprime*, la *diavéridine*, la *pyriméthamine*.

Le *triméthoprime* est largement employé en thérapeutique vétérinaire, essentiellement en association avec un sulfamide. Mais un intérêt particulier sera également apporté à la *diavéridine* et la *pyriméthamine* qui sont utiles et présentent dans de nombreuses présentations médicamenteuses possédant une A.M.M. pour le lapin (DARVISUL®, DIAVICID®, QUINOXALINE 5®…).

b. Pharmacocinétique.

Deux grandes propriétés vont jouer un rôle dans leur devenir dans l'organisme :

- leur **lipophilie**,
- leur caractère **basique faible** (257).

-*Résorption :* la résorption *orale* et *parentérale* du *triméthoprime* sont habituellement **rapides** et **complètes**, en raison de son caractère fortement liposoluble et basique.
1 heure après administration *orale*, les teneurs sériques sont déjà importantes et les pics de concentrations sont atteints 3 à 4 heures plus tard.

-*Distribution :* elle est **large**, **homogène** et **intracellulaire**. Les diaminopyrimidines se distribuent dans la majorité des tissus, principalement dans les tissus et organes richement vascularisés.
Les concentrations tissulaires en *triméthoprime* sont en général plus élevées que le taux plasmatique, principalement dans les poumons, le foie et les reins (206).

-*Biostransformations :* Elles sont limitées à quelques hydroxylations (256).

-*Elimination :* elle est essentiellement **rénale** et est relativement **rapide**. Leur demi-vie plasmatique est de 8-12 heures, ce qui **constituerait une limitante à l'association avec les sulfamides**, celle-ci n'étant alors possible qu'avec des sulfamides « longue action » (*sulfadimidine*, *sulfadiazine*, *sulfadiméthoxine*) (2257).

c. Spectre d'activité et mécanisme d'action.

(1) Spectre d'activité.

Le *triméthoprime* possède un spectre d'activité **large**. Les diaminopyrimidines sont actives à la fois sur les bactéries à *Gram positif* et à *Gram négatif* (tableau 11). Elles sont également douées de propriétés **anticoccidiennes** (256).

Tableau 11 : Spectre d'activité antibactérien des diaminopyrimidines.
(256)

BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
Clostridiu	Staphylocoque	Staphylocoques pénicillinase –	*Pasteurella*	*Salmonella*	*Pseudomonas aeruginosa*

m	pénicillinase +	Streptocoques *Corynebacterium*		*E. coli* *Klebsiella*	*Proteus*
IS	**HS**	**HS**	**MS**	**IS**	**R**

Légendes :
HS : espèces habituellement sensibles ; **MS** : modérément sensibles ; **IS** : inconstamment sensibles ; **R** : espèces résistantes.

(2) Mécanisme d'action.

Les diaminopyrimidines sont des antibiotiques **bactériostatiques** qui **bloquent la synthèse des acides foliques**, par inhibition compétitive par suite d'une analogie structurale entre le noyau pyrimidine et la ptérine de la dihydrofolate réductase.

Leur action antibactérienne est particulièrement puissante puisqu'elles inhibent ainsi à la fois le recyclage et l'utilisation des acides foliques nouvellement formés (synthèse « de novo ») (256).

Les diaminopyrimidines sont surtout utilisées **en association** avec les sulfonamides antibactériens. Il en résulte un **effet synergique** particulièrement puissant qui confère à l'association un pouvoir **bactéricide**. Cette synergie résulte de l'action de ces deux types de substances à des niveaux différents de la chaîne de biosynthèse des acides foliques (sur la dihydroptéroate synthétase pour les sulfonamides, et de la dihydrofolate réductase pour le triméthoprime). C'est surtout la *sulfadoxine*, la *sulfadiazine* et la *sulfaméthoxazole* qui sont associées au *triméthoprime*.

Les **concentrations minimales inhibitrices** (C.M.I.) des diaminopyrimidines sont environ 20 fois plus faibles que celles des sulfamides. Aussi, compte tenu de leur différences pharmacocinétiques, le rapport optimum des concentrations entre les sulfamides et les diaminopyrimidines dans les préparations pharmaceutiques est généralement de **5/1**.

En outre, cette association **réduit également les risques de développement de résistance**.

d. Les indications thérapeutiques chez le lapin.

Les diaminopyrimidines sont employées en thérapeutique pour le traitement curatif de nombreuses maladies infectieuses provoquées par des germes sensibles à *Gram positif* ou *négatif* (256), notamment lors de septicémies, d'infections pulmonaires et digestives.

Le *triméthoprime* est le plus employé chez le lapin, et présentent un certain intérêt pour l'espèce cunicole.

Le *triméthoprime* est en effet indiqué en association avec les sulfamides lors de :

- maladies respiratoires : pasteurellose chez le lapin (202)
- staphylococcie : infection générale, mammite, métrite, abcès sous-cutanés, maux de pattes, pustules cutanées et diarrhées sur lapereaux (202).
- entérotoxémie ou entérite mucoïde
- colibacillose à *Escherichia coli*
- nécrobacillose à *Fusobacterium necrophorum*
- pododermatite infectieuse à *Corynebacterium sp.*, *Proteus sp.*, *Fusobacterium necrophorum, Pasteurella.*

e. Les schémas thérapeutiques préconisés chez le Lapin.

(1) Triméthoprime/sulfaméthoxazole

Tableau 12 : Schémas thérapeutiques de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole chez le lapin
(161, 254, 263, 265)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
15 - 30 mg/kg/12h	PO, SC	Assurer une bonne hydratation de l'animal car risque néphrotoxique
0,5 ml/12h	PO	Proportions : 40 mg *TMP* – 200 mg *sulfaméthoxazole*/ 5 ml

(2) Triméthoprime/sulfadoxine

Tableau 13 : Schémas thérapeutiques de l'association triméthoprime-sulfadoxine chez le lapin
(78, 80, 254, 263, 267)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
10 mg/kg/24h pdt 4 à 6 jours de suite	PO	Infections générales, digestives et respiratoires
30 mg/kg/12h	PO, SC	= 0,4 ml/kg de BORGAL 7,5%®
10 – 50 mg/kg/24h	Parentérale	
30 mg/kg/24h	SC	*Triméthoprime* : 12,5 mg/ml *Sulfadoxine* : 62,5 mg/ml

(3) Triméthoprime/sulfadiazine

Tableau 14 : Schémas thérapeutiques de l'association triméthoprime-sulfadiazine chez le lapin
(261, 265, 267, 274, 275)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
48 mg/kg/12 - 24h	SC	*Triméthoprime* : 40 mg/ml *Sulfadiazine* : 200 mg/ml
30 mg/kg/12 - 24h	PO, SC, IM	▪ *Triméthoprime* : 40 mg/ml *Sulfadiazine* : 200 mg/ml. ▪ La voie d'administration dépend de la formulation employée.

(4) Triméthoprime/sulfa

Tableau 15 : Schémas thérapeutiques de l'association triméthoprime-sulfa chez le lapin
(115, 249, 257, 259, 263, 264, 272, 276)

SCHÉMAS	VOIES	REMARQUES -

THÉRAPEUTIQUES	D'ADMINISTRATION	INDICATIONS
30 mg/kg/12h	PO, SC, IM	▪ Traitement des *infections digestives (colibacillose)*. ▪ Nécrose tissulaire dans quelques cas lors d'injections *sous-cutanées*. ▪ Risque de néphrotoxicité donc par conséquent : - à ne pas administrer chez les animaux âgés, - bien hydrater les animaux (abreuvement, perfusions)
15 mg/kg/12h	PO	Risque de nécrose tissulaire au point d'injection (sous-cutanée)
20 mg/kg/24h	PO	
5 mg/kg de TMP associés à 20 mg/kg de Sulfa	SC, IM, IV	
10 mg/kg de TMP associés à 40 mg/kg de Sulfa	PO	

f. Effets indésirables et contraintes thérapeutiques.

(1) Résistances

Les diaminopyrimidines agissent en bloquant la biosynthèse des acides foliques, indispensables à la synthèse des acides nucléiques des bactéries. Cependant, les bactéries, incapables de synthétiser leurs propres acides foliques (utilisant des acides préformés), sont donc naturellement résistantes aux diaminopyrimidines.

Les résistances **acquises** sont également **nombreuses** et **se développent très rapidement**. C'est pourquoi ces antibiomimétiques sont rarement utilisés seuls mais en association avec d'autres antibiotiques tels les sulfamides pour **réduire la fréquence d'apparition des résistances**, et conférer à l'association un pouvoir **bactéricide** puissant (206, 257).

(2) Passage dans le lait

Il y a passage dans le lait maternel sous forme active. La concentration de *triméthoprime* retrouvée dans le lait est souvent 1 à 3,5 fois plus élevée que dans le plasma (206).

(3) Inappétence

Le *triméthoprime* a une saveur amère et est faiblement soluble dans l'eau.

(4) Inactivation

Le *triméthoprime* est photolabile. Les spécialités contenant du triméthoprime doivent être maintenues à l'abri de la lumière.

(5) Réaction locale

Des nécroses tissulaires peuvent se rencontrer chez le lapin suite à des injections *sous-cutanées*. Cette voie est donc à éviter chez cette espèce (63).

g. Toxicité.

(1) Toxicité digestive

L'association *sulfaméthoxazole* + *triméthoprime* à la dose de 200 mg/kg par voie orale (167 mg/kg *sulfaméthoxazole* + 33 mg/kg *triméthoprime*) est suivie de la mort de 6 animaux sur 20, consécutivement à une typhlite (294).

(2) Néphrotoxicité

Il existe un risque de toxicité rénale, et par conséquent il convient d'assurer une hydratation correcte et de prendre les précautions d'usage chez les lapins âgés (7).

(3) Toxicité et gestation

La sécurité de l'association *triméthoprime/sulfamide* n'est pas clairement établie chez les animaux gestants.

Des études expérimentales menées sur des rats ont montrés des effets tératogènes qui se manifestaient par l'apparition de fentes palatines. En outre, la mortalité fœtale est augmentée chez le lapin recevant de fortes doses de *triméthoprime* (245).

h. Les associations médicamenteuses.

-*Association* :

Cette synergie indiscutable sur le plan bactériologique est parfois contestée du point de vue pharmacocinétique en particulier pour le traitement d'infections localisées (mammite, métrite, abcès sous-cutanés…), compte tenu des différences pharmacocinétiques importantes qui existent entre les deux groupes de substances. Les sulfonamides se distinguent en effet des diaminopyrimidines par leur distribution **extracellulaire** et une demi-vie biologique relativement **brève**. Aussi très peu d'associations sont vraiment justifiées en médecine vétérinaire (même en médecine humaine par ailleurs) (256).

-*Antagonisme* :

Un antagonisme est noté lors d'un usage des diaminopyrimidines avec les tétracyclines, les aminosides (34).

D'autre part, l'**association triméthoprime-sulfa et fluméquine est à proscrire** (258).

i. Les présentations disponibles.

(1) Triméthoprime/Sulfadiméthoxine :

❶ Présentations vétérinaires avec A.M.M. Lapin :

-CORYLAP® : solution buvable contenant 7,5 g de sulfadiméthoxine et 1,5 g de triméthoprime dans 100 ml. Flacon de 60 ml. AMM Lapins.

-TRISULMIX® Liquide : liquide ou poudre contenant 18,67 g de sulfadiméthoxine, 4 g de triméthoprime pour 100 g d'excipient. AMM Lapins et Volailles.

❷ Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :

-BACTOTRIL® : solution injectable contenant 20 g de sulfadiméthoxine, 4 g de triméthoprime pour 100 ml. AMM Equins, Bovins, Ovins, Caprins, Porcins, Chiens et Chats.

-BIAPRIM® Buvable : solution buvable contenant 18,7 g de sulfadiméthoxine, 4 g de triméthoprime pour 100 ml. Flacon de 125 ml. AMM Volailles.

-PREQUINIX® Poudre orale : poudre orale contenant 10,5 g de sulfadiméthoxine, 2,1 g de triméthoprime pour 100 g. Pot de 1 kg. AMM Veaux.

-SULFACYCLINE® : solution injectable contenant 18,68 g de sulfadiméthoxine, 4 g de triméthoprime pour 100 ml. Flacon de 100 ml. AMM Equins, Bovins, Ovins, Caprins, Porcins.

(2) Triméthoprime/Sulfaméthoxypyridazine :

❶ Présentations vétérinaires avec A.M.M. Lapin :

-AVEMIX® n°150 : poudre orale contenant 11,62 g de sulfaméthoxypyridazine, 2,5 g de triméthoprime pour 100 g d'excipient. Boîte de 25 sachets de 50 g de poudre. AMM Poulains, Veaux, Agneaux, Porcelets, Lapins et Volailles.

❷ Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :

-SEPTOTRYL® Comprimés Chat - Chiens nains : comprimé sécable contenant 50 mg de sulfaméthoxypyridazine, 10 mg de triméthoprime par comprimé. Etui de 2 blisters de 10 comprimés. AMM Chiens et Chats.

(3) Triméthoprime/sulfaméthoxazole :

Aucune formulation vétérinaire ne possède une A.M.M. lapin pour cette association d'antibactériens. Dans les cas où celle-ci s'avère intéressante pour le traitement d'une infection, il faudra avoir recours à des spécialités vétérinaires sans A.M.M. Lapin, voire employer des produits destinés à l'usage humain.

❶ Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :

-CANIBIOPRIM® : comprimé sécable contenant 100 mg de sulfaméthoxazole, 20 mg de triméthoprime par comprimé. Boîte de 16 comprimés sécables. AMM Chiens et Chats.

-SULTRIAN® 100 : comprimé sécable contenant 100 mg de sulfaméthoxazole, 20 mg de triméthoprime par comprimé. Boîte de 16 comprimés sécables. AMM Chiens et Chats.

❷ Présentations humaines :

-BACTRIM® adulte : comprimé contenant 400 g de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprime.

-BACTRIM® nourrisson et enfant : suspension buvable contenant 200 mg de sulfaméthoxazole et 40 mg de triméthoprime par 5 ml de solution.

-EUSAPRIM® adulte : comprimé contenant chacun 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole.

(4) Triméthoprime/sulfadoxine :

De même que pour la précédente association médicamenteuse, aucune A.M.M. Lapin n'a été délivrée pour cette association d'antibiotiques.

● **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-BORGAL® 7,5% : solution injectable contenant 12,5 mg/ml de triméthoprime et 62,5 mg/ml de sulfadoxine. Flacon de 50 ml. A.M.M. poulains, veaux, agneaux, chevreaux, porcelets, chiens, chats.

-DUOPRIM® : solution injectable contenant 4,08 g de triméthoprime, 20,4 g de sulfadoxine pour 100 ml d'excipient. Flacon de 100 ml. A.M.M. bovins, ovins, caprins, porcins, équins et chiens.

(5) Triméthoprime/sulfadiazine :

● **Présentations vétérinaires avec A.M.M. Lapin :**

-ADJUSOL® TMP SULFA LIQUIDE : solution orale contenant 1,665 g de triméthoprime, 8,335 g de sulfadiazine pour 100 ml. Flacon de 100 ml. AMM Veaux, Agneaux, Porcins, Lapins et Volailles : 1,5 à 2 ml par litre d'eau de boisson.

(6) Triméthoprime/spiramycine :

● **Présentations vétérinaires avec A.M.M. Lapin :**

-COFAMIX® STS 358 : poudre orale contenant 20 millions U.I. de spiramycine, et 2 g de triméthoprime dans 100 g de lactose. Boîte de 75 g. AMM Veaux, Porcins, Lapins et Volailles.

-C.R.D.® 92 : poudre orale contenant 50 millions U.I. de spiramycine, et 5 g de triméthoprime dans 100 g. Boîte de 10 x 100 g. AMM Veaux, Agneaux, Chevreaux, Porcins, Lapins et Volailles.

(7) Triméthoprime/colistine :

● **Présentations vétérinaires avec A.M.M. Lapin :**

-COFAMIX® CSX 357 : prémélange médicamenteux contenant 3 g de triméthoprime et 37,5 millions U.I. dans 100 g de lactose. Sac de 5 kg. AMM Veaux, Porcins, Lapins et Volailles.

-COLISULTRIX® : prémélange médicamenteux contenant 3,75 g de triméthoprime et 50 millions U.I. dans 100 g d'excipient vitaminé. Boîte de 10 sachets de 100 g. AMM Veaux, Agneaux, Chevreaux, Porcins, Lapins et Volailles.

3. LES MACROLIDES.

Les macrolides sont un ensemble d'antibiotiques antibactériens (256) :

● d'origine naturelle produits par des micro-organismes du genre *Streptomyces* ou semi-synthétiques,

● de structure hétérosidique libérant à l'hydrolyse une lactone macrocyclique,

● caractérisés par une activité **bactériostatique** à spectre **étroit** dirigé surtout contre les bactéries à *Gram positif* et les *mycoplasmes*.

Ils constituent une famille d'antibiotiques qui comprend l'*érythromycine* (produite par *S. erythreus*), l'*oléandomycine*, la *spiramycine* (produite par *S. ambofaciens*), la *tylosine*, la *kitasamycine*, la *josamycine* et la *rosamycine*. La *lincomycine* et la *clindamycine* sont dites « apparentées ».

En médecine vétérinaire, les molécules les plus emplyées sont la *spiramycine* et la *tylosine*, la *tulathromycine* et, dans une moindre mesure, l'*érythromycine*, l'*oléandomycine*, la *josamycine*, la *lincomycine*, et la *clindamycine*.
Pour le Lapin, il existe des spécialités à base de *spiramycine* et d'*érythromycine*.

En thérapeutique vétérinaire, la ***spiramycine*** est le seul macrolide qui ait été largement chez le Lapin.

a. Molécules et propriétés physico-chimiques.

Les macrolides *sensu stricto* se caractérisent par l'existence d'un noyau lactonique macrocyclique et d'une fonction cétone. Ils sont d'origine naturelle, produits par des microorganismes du genre *Streptomyces*.

(1) Solubilité.

Ils sont peu solubles dans l'eau, mais **solubles dans les solvants oragniques**. Leur liposolubilité leurs permet de diffuser à travers les membranes biologiques (256).

(2) Stabilité.

Ils sont stables aux agents physiques (chaleur) et aux agents chimiques (acides, bases). Leur bonne stabilité aux pH acides permet de les employer par voie *orale*, n'étant en effet pas détruits par l'acidité stomacale (178).
Cependant, la stabilité de l'*érythromycine* est nettement inférieure à celle des autres macrolides, imposant ainsi que ses solution aqueuses soient tamponnées ou préparées extemporanément (256).

(3) Caractère basique et préparation de sels.

Les macrolides possèdent des fonctions basiques (la plupart constituant des amines tertiaires) permettant alors de préparer de nombreux sels, notamment des sels *minéraux* tels que (203, 255, 256) :

- le *phosphate d'oléandomycine* ou de tylosine,
- le *chlorydrate de spiramycine* ou d'*oléandomycine*,

mais surtout des sels *organiques* comme :

- l'*adipate* ou l'*embonate de spiramycine*,
- le *tartrate de tylosine*,
- le *thiocyanate d'érythromycine*.

Tous les sels d'acides minéraux et quelques sels d'acides organiques (*thiocyanate*, *tartrate*) sont **hydrosolubles**, leur permettant ainsi d'intervenir dans la préparation de solutions aqueuses injectables (256).

De plus, la plupart des sels d'acides minéraux, sels de base faible et d'acide fort, confèrent aux solutions aqueuses un pH acide à l'origine d'**intolérances locales au point d'injection** (256).

Ces propriétés basiques leurs confèrent également une bonne distribution intra-cellulaire et une élimination via le lait et la salive.

(4) La préparation d'esters.

La présence d'hydroxyles assez nombreux permet la préparation d'un certain nombre d'esters généralement hydrosolubles dans l'eau (256).

b. Pharmacocinétique.

Le devenir dans l'organisme des macrolides est principalement conditionné par trois propriétés (256):

- leur **lipophilie**,
- leur **stabilité satisfaisante**,
- leur **caractère basique**.

-*Résorption :* la *résorption orale* des macrolides, du fait de leur caractère lipophile est en général satisfaisante ; elle est **complète** et rapide.

La *résorption parentérale* est **assez rapide** et **complète**.

-*Distribution :* leur distribution est **intracellulaire**. Les macrolides se concentrent dans les liquides acides, notamment le lait et la salive, pouvant atteindre des concentrations trois fois supérieures aux teneurs plasmatiques d'où leur intérêt pour le traitement des mammites à germes sensibles par voie générale.

Ils diffusent parfaitement au travers des membranes biologiques vers les organes les plus vascularisés.

-*Biotransformations :* les macrolides subissent des biotransformations modérées, avec principalement des glucuronoconjugaisons hépatiques (256)

-*Elimination :* leur élimination se fait essentiellement par voie biliaire (80%) avec l'existence d'un **cycle entéro-hépatique important**.

(1) Spiramycine

La *spiramycine*, qui est le macrolide le plus employé chez le lapin (en raison de son innocuité et de sa faible toxicité), stable en milieu gastrique et bien résorbée au niveau intestinal, atteint des concentrations tissulaires très élevées et de plus, prolongées dans le temps (en relation avec sa recirculation) au niveau des poumons, du foie, des reins, des tissus osseux et des ganglions mésentériques (203). La *spiramycine* est retrouvée à une concentration très élevée dans la bile (de 40 à 100 fois supérieure à la concentration sérique) (163) et ses propriétés basiques favorisent sa concentration dans le lait et la salive (203, 255).

Toutes ces caractéristiques en font un antibiotique de choix chez le lapin, d'un point de vue pharmacocinétique (163, 203).

(2) Erythromycine

La résorption de l'érythomycine sous forme de base est beaucoup plus incomplète à cause de son instabilité à pH acide. Pour limiter sa dégradation orale, il existe des esters insolubles dans l'eau qui éviteront le contact de l'*érythromycine* avec les molécules d'eau environnantes et la protègent ainsi de l'hydrolyse (256).

(3) Tilmicosine

Elle est présentée en **solution retard** pour une administration *parentérale*, assurant des concentrations thérapeutiques suffisantes par une seule injection pour tout le traitement (256).

Comme les autres macrolides, la *tilmicosine* est rapidement distribuée jusqu'aux tissus pulmonaires à des doses relativement élevées ; ce qui en fait un excellent candidat pour le traitement des pneumonies (198).
Elle atteint également rapidement l'utérus.

c. Spectre d'activité et mécanisme d'action.

(1) Spectre d'activité.

Les macrolides et apparentés ont le même spectre d'action. Ils sont doués d'une activité **bactériostatique** à spectre **étroit** surtout dirigé sur les *bactéries à Gram positif* et les *mycoplasmes* (tableau 16) (256).

Tableau 16 : Spectre d'activité antibactérien des macrolides
(256)

BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
Clostridium	Staphylocoque pénicillinase +	Staphylocoques pénicillinase – Streptocoques *Corynebacterium*	*Pasteurella*	*Salmonella* *E. coli* *Klebsiella*	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus*
HS	**HS**	**HS**	**HS**	**R**	**R**

Légendes :
HS : espèces habituellement sensibles ; **MS** : modérément sensibles ; **IS** : inconstamment sensibles ; **R** : espèces résistantes.

(2) Mécanisme d'action.

Il s'agit d'antibiotiques **bactériostatiques** qui agissent par inhibition de la synthèse protéique bactérienne, en **inhibant la transpeptidisation (la translocation de l'ARN messager) par fixation sur la sous-unité 50S des ribosomes** (et ainsi l'allongement de la chaîne peptidique en formation. (202, 256).

Les macrolides sont également à l'origine du phénomène de **bactériopause (effet post-antibiotique)** important qui peut durer pendant quelques heures. Après leur disparition du milieu de culture, elles continuent d'exercer une activité antibactérienne. Ce phénomène est directement lié à leur accumulation dans la bactérie (256).

(3) Spiramycine

Elle est surtout active sur les bactéries à *Gram positif* et les *mycoplasmes*, ainsi que sur quelques bactéries à *Gram négatif* : les clostridies sont très sensibles, les pasteurelles le sont dans une moindre mesure.

La spiramycine pénètre lentement, mais de façon constante, dans le cytoplasme bactérien, où elle atteint rapidement des concentrations bactéricides.

(4) Tilmicosine

Elle est active contre les *pasteurelles*.

La tilmicosine est classée parmi les antibiotiques macrolides à **longue action**. Cette propriété est **intéressante en thérapeutique des petits animaux tels le lapin** car elle limite la contention et le stress, facteur souvent déterminant dans la réussite ou non d'un traitement.

d. Les indications thérapeutiques chez le Lapin.

Les indications des macrolides sont conditionnées par leur **spectre d'activité** et par leur concentration dans les **liquides biologiques acides** (milieux intracellulaires, lait, salive, liquide prostatique) (256).

(1) Spiramycine

L'indication de la spiramycine chez le lapin est **controversée**. Certains pensent qu'elle ne doit pas être administrée aux lapins au risque de provoquer de *graves troubles gastro-intestinaux* (242), alors que d'autres prétendent qu'il s'agit d'une *thérapeutique de choix chez le lapin* (203).

MERCIER justifie sa déclaration, en soulignant que la *spiramycine* répond bien aux exigences d'une utilisation chez le lapin, dans la mesure où :

❶ il y a une **absence de toxicité aiguë directe**, *immédiate* et *à long terme*, et une absence d'effets secondaires défavorables,
❷ l'utilisation par voie **orale** est *possible*, et il y a une bonne distribution dans tout l'organisme, avec des concentrations tissulaires élevées,
❸ la *spiramycine* agit **contre des germes dangereux** susceptibles de détruire un équilibre microbien fragile, sans risquer de créer des résistances croisées.

LECERF témoigne l'avoir utilisée depuis des années sur de nombreux lapins sans avoir observé d'effets secondaires gênants et sans avoir provoqué de mortalité par gastro-entérites (169).

MERCIER a injecté en *sous-cutanée* la *spiramycine* avec succès à quelques dix mille lapines et plus de soixante-quinze mille lapins à l'engrais (203). Elle est indiquée lors :

- ***d'infections respiratoires*** (pneumopathies et coryza infectieux à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*, *Klebsiella*),

- ***de staphylococcies*** qui se manifestent sous différentes formes : affections générales, cutanées, respiratoires, digestives (lapereaux), génitales et mammites,

- ***de mammites*** autres que staphylococciennes (7, 130, 203).

Elle est prescrite conjointement au *dimétridazole* lors d'affections bucco-dentaires chez le lapin nain (63).

(2) Erythromycine

Elle est indiquée chez le lapin nain lors de (63) :

- staphylococcie à *Staphylococcus aureus*,
- mycoplasme .

(3) Tilmicosine

Elle présente un certain intérêt dans le traitement de la pasteurellose (198).

(4) Tylosine

Moins bien acceptée chez le lapin que chez les rongeurs, elle est indiquée lors de :

- coryza infectieux à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*,
- mycoplasmose,
- pneumopathies,
- staphylococcie à *Staphylococcus aureus*,
- pododermatite infectieuse à *Staphylococcus* sp., *Corynebacterium* sp. (7, 130).

Les macrolides ne sont employés qu'à des **fins curatives** chez le lapin en raison de leur **interdiction en antibiosupplémentation animale** en raison des risques de transfert de résistance des staphylocoques aux entérocoques (256).

e. Les schémas thérapeutiques préconisés chez le Lapin.

(1) Spiramycine

Tableau 17 : Schémas thérapeutiques de la spiramycine chez le lapin
(77, 78, 80, 92, 115, 248, 256, 262, 263, 273, 276)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
▪ 40 – 50 mg/kg/24h pdt 5 jours, dans l'eau de boisson ▪ 50-100 mg/kg/24h pdt 3 - 4 jours minimum (5 – 6 jours en moyenne)	PO Parentérale : SC, IM	▪ Traitement d'attaque de 5 – 6 jours minimum lors d'*affections respiratoires*. ▪ Traitement d'attaque de 10 jours minimum lors de *staphylococcie*, suivi d'un arrêt thérapeutique de 10 – 15 jours, puis un 2ème traitement de 5 – 6 jours, voire poursuivre 3 – 4 semaines après un 3ème traitement. ▪ *Infections respiratoires*. ▪ *Abcès buccaux et alvéolo-dentaires*. ▪ *Entérotoxémie à Cl. spiriforme*
150 000 UI/kg/24h pdt 3 - 5 jours	PO, IM, SC	▪ À n'administrer que chez le lapin nain. ▪ Association possible avec le dimétridazole lors d'*affection bucco-dentaire*.
130 mg/kg/24h	PO	Infections à germes Gram +
80 mg/kg/24h	SC	Infections à germes Gram +

(2) Erythromycine

Tableau 18 : Schémas thérapeutiques de l'érythromycine chez le lapin
(78, 115, 248, 256, 262, 263, 273)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
10- 50 mg/kg/24h pdt 3 – 4 jours	PO	▪ Traitement de la *syphilis du lapin* (*tréponémose*)
30 – 50 mg/kg/24h	SC, IM	Privilégier dès que possible la voie parentérale.
20 mg/kg/24h pdt 5 jours	PO	À n'employer que chez le lapin nain

3) Tylosine

Tableau 19 : Schémas thérapeutiques de la tylosine chez le lapin
(77, 78, 248, 249, 255, 262, 263, 265, 272, 277)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
66 mg/ml d'eau de boisson pdt 10 jours	PO	Mycoplasmoses
500 mg/L d'eau de boisson	PO	
10 mg/kg/24h	PO, SC, IM	
20 mg/kg/24h pdt 5 jours	PO, SC, IM	Beaucoup moins bien tolérée chez les lapins que chez les rongeurs
0,2 – 0,4 mg/100g/12 – 24h	IM	
50 – 100 mg/kg/24h pdt 4 – 6 jours	SC	Infections respiratoires

(4) Tilmicosine

Tableau 20 : Schémas thérapeutiques de la tilmicosine chez le lapin
(249, 250)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
25 mg/kg en 1 fois	SC	▪ Traitement de la pasteurellose ▪ Possibilité d'une 2ème injection 4 – 5 jours après si pas d'amélioration

f. ***Effets indésirables et contraintes thérapeutiques.***

(1) Résistance

Les résistances bactériennes aux macrolides, bien que moins fréquentes qu'avec les antibiotiques actifs sur les bactéries à *Gram positif*, sont possibles. Les résistances sont surtout chromosomiques mais aussi plasmidiques.

La *spiramycine* ne possède pas les propriétés d'induction de résistance extrachromosomique constatées avec d'autres macrolides, comme l'*érythromycine* et l'*oléandomycine*. Elle ne facilite pas les résistances croisées avec les antibiotiques de cette famille et n'exerce pas de sélection directe ou indirecte sur les bactéries porteuses de plasmides de résistance (202).

Les résistances développées par les macrolides concernent surtout les *staphylocoques* mais peuvent être transmises aux *streptocoques*. Elles sont d'ailleurs devenues assez récemment préoccupantes à cause de la possibilité de transmission des staphylocoques aux streptocoques (256).

(2) Intolérance locale

Lors d'administration par voie *sous-cutanée* de *tilmicosine*, un gonflement ou une nécrose au point d'injection peut se produire. Cette réaction locale est réduite chez le lapin du fait des faibles quantités injectées (198). Les intolérances locales au point d'injection sont liées au pH acides des solutés (256).

g. La toxicité des macrolides chez Lapin.

(1) Toxicité aiguë et troubles digestifs chez le lapin

Avec les macrolides (*spiramycine*, *tylosine*, *érythromycine*), le risque de toxicité chez le lapin est d'autant plus important s'ils sont administrés par voie *orale* (271).

(a) Erythromycine et oléandomycine

Elles ne semblent pas dangereuses chez le lapin, mais on ne dispose que de peu de données (202).

La DL50 de l'*érythromycine* est de **3,5mg/kg** lors d'une administration **unique** par voie *orale*.

Avec un protocole de *64mg/kg/24h* d'*oléandomycine* en *SC* pendant *2 jours*, ou *256mg/kg/24h PO* pendant *2 jours*, aucune mortalité n'a été observée.

(b) Spiramycine

Il y a absence de toxicité aiguë directe, immédiate et à long terme, et absence d'effets secondaires défavorables (203).

La DL50 orale de la *spiramycine* est de **5g/kg de poids vif** chez le lapin.

Une étude de toxicité sur un an a permis de situer la dose sans effet entre 120 et 240mg/kg. **Aucun effet toxique n'a été observé à la dose thérapeutique de 50mg/kg** (202).

(c) Tilmicosine

Elle ne doit surtout pas être administrée par voie *intra-veineuse*, car des cas de mortalité aiguë ont été observés (198).

(a) Tylosine

Des intolérances digestives graves, voire mortelles, peuvent survenir lors d'administration de *tylosine* chez le lapin, par suite de la perturbation de la flore ceacale à *Gram positif*. En conséquence, **la *tylosine* est à proscrire chez le lapin** (256).

(b) Apparentés : lincomycine et clindamycine

La *lincomycine* et clindamycine doivent être évitées, car de graves accidents ont été constatés à plusieurs reprises lors d'administration accidentelle chez le lapin (202).

La *lincomycine* et la *clindamycine* sont **très toxiques**. Même une **très légère dose**, administrée *oralement* ou *parentéralement*, peut provoquer **100% de mortalité** (271).

➪ *Lincomycine*

Un certain nombre d'études ont montré que la *lincomycine*, même à de très faible dose peut entraîner une forte mortalité en moins de 72 heures. Une diarrhée très fugace précède immédiatement la mort (130).

Chez le lapin, la *lincomycine* employée à la dose de *5mg/kg*, est suivie de mortalité en *24 heures* (40).

Chez les rongeurs, la *lincomycine* est par ailleurs particulièrement toxique, mortelle à *0,2mg/kg* (40).

➪ *Clindamycine*

À la dose de 1mg en *intrapéritonéale* la mortalité est **complète** en 7 jours chez le lapin.

La *lincomycine* et la *clindamycine* sont ainsi **proscrites chez le lapin**, ainsi que chez la plupart des rongeurs (souris, rat, hamster, cobaye, gerbille) (123).

(2) Toxicité et gestation

L'*érythromycine* n'a pas d'effet tératogène chez le lapin (245).

h. Les interactions médicamenteuses.

Le métabolisme de la *méthylprednisolone* peut être inhibé lors d'administration concomitante avec l'*érythromycine*, en raison de leur effet inhibiteur des microsomes hépatiques (245).

i. Les associations à d'autres anti-infectieux.

(1) Indications.

Associons la *spiramycine* à d'autres anti-infectieux dans le but d'élargir et de renforcer le spectre d'activité. Elle peut être associée aux antibiotiques *bactériostatiques* ou *bactéricides actifs sur les germes au repos* (polypeptides, aminosides, tétracyclines). Ces associations vont varier en fonction des dominantes pathologiques à traiter (7, 259):

- ➪ *spiramycine-oxytétracycline* : cette association présente une bonne efficacité lors de maladies respiratoires.
- ➪ *spiramycine-sulfadiméthoxine* : si on craint un développement de coccidiose.

➪ *spiramycine* + *triméthoprime*-sulfamides lors de mammites.
➪ *spiramycine* + *métronidazole* (ou *dimétridazole*) lors d'affections dentaires.
➪ *spiramycine-colistine* (+ *dimétridazole*), *spiramycine-furanes* lors de troubles digestifs.

(2) Contre-indications.

Les macrolides, étant des antibiotiques **bactériostatiques**, ne doivent pas être associés aux antibiotiques **bactéricides actifs sur des germes en phase de croissance**.

Exemple : béta-lactamines (*pénicillines*, *céphalosporines*) (34).

D'autre part, les macrolides ne doivent pas être associés avec le *chloramphénicol*, car il y aurait alors compétition pour le même site de fixation sur la sous-unité ribosomiale 50S (206).

j. Présentations disponibles.

(1) Spiramycine

❶ Présentations vétérinaires :

● **Avec AMM Lapins :**

-BIOTESS® : poudre orale contenant 6,4 millions U.I. de spiramycine, et 2,5 millions U.I. de tétracycline dans 100 g. Boîte de 75 g. AMM Porcelets, Lapins et Volailles.

-COFAMIX® STS 358 : poudre orale contenant 20 millions U.I. de spiramycine, et 2 g de triméthoprime dans 100 g de lactose. Boîte de 75 g. AMM Veaux, Porcins, Lapins et Volailles.

-COFAMYCINE® 500 : poudre pour préparation injectable contenant 75 millions U.I. de spiramycine, et 25 millions U.I. de colistine dans un flacon de 500 ml. AMM Veaux, Agneaux, Chevreaux, Porcins, Lapins et Volailles.

-PNEUMOBIOTIQUE® : poudre orale contenant 25 millions U.I. de spiramycine, et 10 g d'oxytétracycline dans 100 g. Boîte de 10 sachets de 100 g. AMM Veaux, Porcins, Lapins et Volailles.

● **Sans AMM Lapins :**

▪ **Forme orale** :

-SUANOVIL® 50 : poudre orale soluble contenant 150 millions d'UI de spiramycine-acide adipique pour 100 g de lactose. Boîte de 100 g. AMM Veaux, Porcs, Volailles.

-SPIRAPHAR® chat et petit chien : chaque comprimé contient 150 000 UI de spiramycine et 0,02 g de dimétridazole. Boîte de 32 comprimés. AMM Chats et Petits Chiens.

-ANTICORYZA® MOUREAU : poudre orale contenant 25,55 millions UI de spiramycine pour 100g d'excipient. Flacon de 90 g. AMM Volailles et Pigeons.

-BUCCOVAL® chien nain : comprimé contenant chacun 75 000 UI de spiramycine et 12,5 mg de métronidazole. Boîte de 20 comprimés appétents. AMM Chiens.

-STOMORGYL® P.A. : chaque comprimé contient 100 000 UI de spiramycine et 16,67 mg de métronidazole. Boîte de 2 blisters de 15 comprimés. AMM Chiens et Chats.

▪ **Forme injectable** :

-CAPTALIN®: solution injectable contenant 100 millions UI de spiramycine pour 100ml d'excipient. Etui de 1 flacon de 100 ml. AMM Bovins.

-SUANOVIL® 20 : solution injectable contenant 60 millions d'UI de spiramycine, 4,16 g d'acide benzylique pour 100 ml d'excipient. Etui de 1 flacon de 50 ml. AMM Bovins, Ovins, Caprins, Porcs.

Remarque : auparavant existait une présentation SUANOVIL® 5 qui possédait une AMM Lapin.

❷ Présentations humaines :

-ROVAMYCINE® : comprimé à 1,5 millions d'UI de spiramycine.

-ROVAMYCINE® Granulé nourrisson : 0,375 millions d'UI de spiramycine par sachet.

-ROVAMYCINE® sirop nourrisson et enfant : 0,375 millions d'UI de spiramycine par 5 ml.

-RODOGYL® : comprimé contenant 750 000 UI de spiramycine et 125 mg de métronidazole.

(2) Erythromycine

❶ Présentations vétérinaires :

● **avec A.M.M. Lapin :**

-ÉRYTAVICOL® : poudre hydrodispersible contenant 3 millions UI d'érythromycine, 3 millions UI de tétracycline pour 100 g d'excipient. Boîte de 200 g.
AMM Volailles, Visons, Lapin : 5 g/L eau de boisson pendant 3-5 jours.

● **sans A.M.M. Lapin :**

-ERYTHROCINE® 200: solution contenant 20 g d'érythromycine dans 100 ml d'excipient. Flacon de 50 ml. AMM Bovins, Ovins, Porcins.

-ERYTHROMYCINE® 5% CEVA: poudre orale contenant 5 g d'érythromycine dans 100g d'excipient. Boîte de 150g. AMM Volailles.

-ERYTHROVET® : poudre orale contenant 20 g d'érythromycine pour 100 g d'excipient. Boîte de 1 kg. AMM Veaux et Volailles.

❷ Présentations humaines :

-ERY 125mg nourrisson® : granulés, 125mg d'éruthromycine par sachet.

(3) Tylosine

● **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-CONCENTRAT® VO 07 : Prémélange médicamenteux contenant 2 g de tylosine pour 100 g d'excipient. Sac de 25 kg. AMM Porcins.

-SANTAMIX® TYLO 20 - Volaille - Porc : Prémélange médicamenteux contenant 2 g de tylosine pour 100 g d'excipient. Sac de 25 kg. AMM Porcins et Volailles.

-TYLAN® 20 Prémix : Prémélange médicamenteux contenant 20 g de tylosine pour 1 kg de support végétal. Sac de 25 kg. AMM Porcins et Volailles.

(4) Tilmicosine

● **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-MICOTIL® 300 solution injectable : 300mg de tilmicosine par ml d'excipient. Boîte de 1 flacon verre de 25 ml. AMM Bovins.

-PULMOTIL® AC : 250mg de tilmicosine par ml d'excipient. Flacon 240 ml muni d'un godet gradué de 20 ml. AMM Veaux, Porcins, Poulets.

4. ***LES TÉTRACYCLINES.***

a. Les molécules et leurs propriétés physico-chimiques.

Le nom de tétracyclines regroupe un ensemble d'antibiotiques antibactériens (256):

- d'origine naturelle, produits par des champignons inférieurs du genre *Streptomyces*, ou d'origine semi-synthétique,
- caractérisés sur le plan chimique par la présence d'une structure **tétracyclique** dérivée du noyau naphtalène,
- doués d'une activité antibiotique **bactériostatique** à spectre **large** sur les bactéries à *Gram positif* et *négatif*.

Les principaux représentants naturels sont l'*oxytétracycline* (*S. aureofaciens*), la *tétracycline*, la *chlortétracycline* (*S. rimosus*) et le seul composé de semi-synthèse est la *doxycycline*.

Elles sont **liposolubles**. Molécules amphotères à prédominance basique, les tétracyclines permettent la préparation de sels d'acides forts **hydrosolubles**, les **chlorydrates** (256).

La lipophilie de la base permet par ailleurs de les solubiliser dans un excipient organique tel que le propylène glycol (255).

b. Pharmacocinétique.

Le devenir dans l'organisme des tétracyclines est principalement conditionné par trois propriétés (256) :

- leur **lipohilie**,
- leur caractère **amphotère** à prédominance **basique**,
- leurs propriétés **chélatrices**.

-*Résorption :* la résorption *orale*, du fait de leur lipophilie, est **assez rapide** mais souvent **incomplète**. Celle-ci diminue notablement en présence de cations divalents (calcium et magnésium d'origine alimentaire ou médicamenteuse), exception faite de la *minocycline* et de la *doxycycline*, plus liposolubles.

Il est ainsi davantage conseillé de les administrer *en dehors de la prise d'autres substances* (aliments ou médicaments), au risque de former des chélates insolubles non résorbables (148, 255, 256).

La résorption *parentérale intramusculaire* est **incomplète** car le calcium présent dans les muscles peut également chélater et retenir les tétracyclines au point d'injection (257). D'autre part, la rétention locale des solutés aqueux nettement acides (*chlorydrates*) provoque une **douleur** au point d'injection, obligeant alors à utiliser la voie *intraveineuse* chez la plupart des animaux (256), voie qui est toutefois rarement utilisable chez le lapin en raison de la petite taille de leurs vaisseaux.

Il est alors préférable d'employer la *tétracycline* en solution organique dans le **propylène glycol** (148, 255), ce qui aura pour principal effet de **prolonger** son action dans le temps et permettra ainsi de limiter le nombre d'injections (*sous-cutanées*), **toujours fastidieuses chez le lapin** (**TERRAMYCINE L.A.®**) qui reste un animal relativement difficile à manipuler (126, 162).

Dans le cas de l'*oxytétracycline*, cette action retard se porsuit environ 48 heures, permettant ainsi d'espacer les injections (256).

-*Distribution :* en raison de leur liposolubilité, la distribution des tétracyclines est **large** et **complète** dans tous les tissus.

Leur caractère amphotère leur confère une distribution relativement homogène dans les tissus mous, aussi bien **extra** qu'**intracellulaire**, les tétracyclines diffusant en priorité dans les tissus et organes **richement vascularisés** (255), notamment dans les poumons et le foie. Les tétracyclines ont une affinité pour les **tissus osseux et dentaires** qui s'explique par leurs propriétés chélatrices du calcium.

D'autre part, de part leur caractère lipophile, elles franchissent facilement la barrière placentaire (256).

-*Biotransformation :* les tétracyclines subissent, en raison de leur stabilité, très peu de biotransformation dans l'organisme (réactions de conjugaison).
L'*oxytétracycline* possède une **demi-vie courte (1h30)** chez le **lapin** par rapport aux autres espèces (6h chez le chien) (197).

-*Elimination :* elles sont éliminées principalement en nature, sous forme inchangée, surtout par les urines, secondairement par la bile (257).

c. Spectre d'activité et mécanisme d'action.

Les tétracyclines possèdent une activité **bactériostatique** à spectre **large** qui s'étend aussi bien aux bactéries à *Gram positif* qu'à *Gram négatif*. Elles sont également actives sur les *bactéries anaérobies*, les *mycoplasmes*, les *rickettsies*, les *Chlamydiae* et les *leptospires* (tableau 21). Elles possèdent enfin une activité intéressante sur les *coccidies* (256).

Tableau 21 : Spectre d'activité antibactérien des tétracyclines.
(256)

BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
Clostridium	Staphylocoque pénicillinase +	Staphylocoques pénicillinase – Streptocoques *Corynebacterium*	*Pasteurella*	*Salmonella* *E. coli* *Klebsiella*	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus*
IS	**MS**	**MS**	**MS**	**IS**	**R**

Légendes :
HS : espèces habituellement sensibles ; **MS** : modérément sensibles ; **IS** : inconstamment sensibles ; **R** : espèces résistantes.

Elles ont une activité **bactériostatique** qui bloque la biosynthèse des protéines bactériennes. En effet, elles pénètrent à l'intérieur de la bactérie et agissent en **se fixant sur la sous-unité 30S des ribosomes** et empêchent ainsi la traduction de l'information génétique bactérienne en évitant la fixation des ARN de transfert sur l'ARN messager (interaction codon-anticodon) (256).

d. Les indications thérapeutiques.

Les tétracyclines sont principalement employées en élevage cunicole pour le traitement curatif des maladies infectieuses bactériennes provoquées par des germes sensibles à *Gram positif* et *négatif* (256).

- *L'oxytétracycline* est indiquée lors de (7, 130) :
  - *pasteurellose* à *Pasteurella multocida*,
  - *listériose* à *Listeria monocytogenes*.

● *La doxycycline* est indiquée lors de mycoplasmoses (7).
● *Les tétracyclines* peuvent être utilisées lors de bordetellose (130).

Elles sont indiquées par voie *parentérale* et *orale*, notamment lors de septicémies, et surtout d'infections digestives et pulmonaires.

Elles sont également utiles pour le traitement de certaines maladies spécifiques telles que la **leptospirose** ou les **mycoplasmoses** (256).

Les tétracyclines sont parmi les antibiotiques les plus employés en cuniculture pour le traitement ou la prévention d'infections respiratoires ou digestives.

Elles sont cependant **interdites** en antibiosupplémentation animale (256).

Les tétracyclines naturelles (*tétracycline*, *oxytétracycline*, *chlortétracycline*) sont **absolument contre-indiquées** en raison de leur fixation (chélation) aux ions de l'organisme, chez (256) :

- les **femelles en gestation** (passage au travers de la barrière placentaire,
- les **jeunes lapereaux en croissance** (risque de malformations osseuses et dentaires).

e. Les schémas thérapeutiques préconisés chez le lapin.

La concentration minimale inhibitrice (C.M.I.) de l'*oxytétracycline* pour la plupart des infections bactériennes est de **1 µg/ml de plasma**.

Selon la dose de 15 mg d'*oxytétracycline* par kilo, administré par voie *intra-musculaire* toutes les **8** heures, maintient une concentration plasmatique supérieure à **3 µg/ml** et ne présente **pas de toxicité chez le lapin**.

(1) Oxytétracycline

Tableau 22 : Schémas thérapeutiques de l'oxytétracycline chez le lapin
(77, 78, 80, 115, 161, 248, 249, 254, 256, 258, 261, 262, 263, 265, 266, 267, 271, 272, 273, 274, 276, 277)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
0,7 - 1 mg/ml d'eau de boisson	PO	
33 mg/kg/24h	PO	Infections à bactéries Gram – et Gram +
50 mg/kg/12h pdt 5 jours	PO, SC, IM	▪ Risque de néphrotoxicité ▪ Coloration jaune des dents chez les jeunes lapins ▪ Association possible à la néomycine ▪ Effets sur 24h avec des spécialités longue action
30 – 40 mg/kg/24h pdt 4 – 6 jours	PO	Infections générales (*digestives* et *respiratoires*) à germes Gram + et - , aux anaérobies, aux rickettsies
30 – 100 mg/kg/12 – 24h	PO, SC, IM	▪ En plusieurs fois ▪ Employer des formes retard

		▪ Coloration jaune des dents chez les jeunes lapins
15 mg/kg/8h	IM	

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
25 mg/kg/24h	SC, IM	Effet longue action selon la spécialité choisie
250 – 1000 mg/L d'eau de boisson	PO	▪ Traitement de la *maladie de Tyzzer* pdt 30 jours ▪ Ajouter 5% de sucre pour augmenter l'appétence ▪ Traitement de 10 jours ▪ Risque de diminution de la consommation d'eau à des doses > 250 mg/L
200 mg/kg/24h pdt 5 jours	IM	*Salmonellose*
10 mg/kg /24h pdt 5 jours	SC, IM	▪ Traitement de la *maladie de Tyzzer* ▪ Risque de néphrotoxicité ▪ Coloration jaune des dents chez les jeunes lapins ▪ Association possible à la *néomycine*
12,5 mg/kg/6h	IM	
15 mg/kg/24h	PO, SC, IM	
10 mg/kg/12h	PO	Préférer des spécialités à longue action agissant pdt 24 - 48h
100 mg/kg tous les 2 – 3 jours	SC	Oxytétracycline sous forme retard, à longue action

(2) Chlortétracycline

Tableau 23 : Schémas thérapeutiques de la chlortétracycline chez le lapin
(249, 256, 258, 265, 273, 274, 277)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
50 mg/kg/24h	PO	
1 g/L d'eau de boisson	PO	
20 mg/kg/24h pdt 5 jours	PO, SC, IM, IP	Garder des doses < 50 mg/kg
12,5 mg/kg/6h	IM	

(3) Tétracycline

Tableau 24 : Schémas thérapeutiques de la tétracycline chez le lapin
(77, 80, 161, 249, 255, 257, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 272, 274, 276, 277)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
		Sous forme de chlorhydrate :

250 – 1000 mg/L d'eau de boisson	PO	rajouter du sucre dans l'eau de boisson afin de supprimer le mauvais goût

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
30 mg/kg/8h	PO	
20 mg/kg/24h	PO, IM	
1,5 – 2 mg/100g/8 – 12h	PO	
50 mg/kg/8 - 12h pdt 7 jours	PO, IM	▪ Infections respiratoires ; ▪ Infections digestives : pseudotuberculose (yersiniose) ; ▪ Infections nerveuses : listériose ▪ Toxicité rénale rapportée pour un traitement > 15 jours ▪ Fortement non recommandée chez d'autres espèces (hamster, cobaye)
33 mg/kg/24h	PO	Infections à des germes Gram + et -
30 mg/kg/24h	Parentérale	Infections à des germes Gram + et -
0,7 mg/ml d'eau de boisson	PO	Risque de toxicité rénale chez les animaux âgés
50 mg/kg/24h	SC	▪ Infections générales ▪ Traitement de 7 jours
< 20 mg/kg	PO	Bien surveiller l'évolution de l'état de santé du lapin lorsque cette posologie est dépassée en *per os*, en raison du risque important de néphrotoxicité chez les animaux âgés

(4) Doxycycline

Tableau 25 : Schémas thérapeutiques de la doxycycline chez le lapin
(161, 248, 249, 256, 259, 262, 263, 265, 273, 278)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
2,5 mg/kg/12h ou 5 mg/kg/24h	PO PO, SC, IM	▪ Pneumonies, broncho-pneumonies ▪ Ne surtout pas l'employer chez les lapereaux et les lapines gestantes ▪ Traitement pendant 5 à 7 jours
10 mg/kg/24h le 1er jour, puis 5 mg/kg/24h pdt 5 jours	PO, SC, IM	Traitement des mycoplasmoses

f. ***Effets indésirables et contraintes thérapeutiques.***

(1) Inappétence.

Les tétracyclines ont une saveur désagréable. Même à faible dose la **consommation d'eau et de nourriture décline**.

Avec 250mg de *tétracycline* par litre d'eau de boisson, la consommation d'eau et secondairement la consommation alimentaire peuvent diminuer de 50%. Cependant il n'y a pas de problème de consommation lorsqu'ils sont mélangés aux granulés alimentaires, même à forte concentration (228).

(2) Défaut d'absorption.

Les tétracyclines font partie des antibiotiques les plus fréquemment utilisés chez le lapin (après l'association sulfamides-triméthoprime et les macrolides). Cependant l'absorption par voie *orale* semble limitée car il faut des concentrations élevées en tétracyclines pour obtenir un taux sérique relativement faible (269). Il faut donc en conclure que la voie *orale* ne permet pas d'obtenir des concentrations plasmatiques efficaces, et qu'elle doit donc être rejetée comme méthode d'administration des tétracyclines (48, 269).

À cela s'ajoute le fait que la présence d'aliments dans l'estomac réduit la biodisponibilité des tétracyclines. Or il est quasiment impossible de maintenir les lapins à jeun en raison de leur physiologie digestive (42).

Il faut donc préférer **la voie injectable** comme voie d'administration de référence pour ces composés.

(3) Réaction au point d'injection.

Les accidents les plus fréquents avec ces anti-infectieux consistent dans des réactions d'**intolérance locale au point d'injection**. Le pH nettement acide des solutions aqueuses de *chlorhydrates* (pH = 1 – 2), ou la nature de certains excipients organiques associée à la persistance de l'antibiotique au point d'injection expliquent ces réactions (256).

Dans les cas les plus bénins, cela se traduit uniquement par une douleur au point d'injection, avec une irritation tissulaire qui peut être objectivée par un prurit marqué et une sensation de gêne chez certains lapins (249). Mais il peut s'ensuivre des lésions de **nécrose musculaire** après administration *intramusculaire* ou de **phlébite** par voie *intraveineuse* (256).

Le plus irritant à cet égard est le *chlorhydrate de chlortétracycline* qui pour cette raison n'est jamais injecté par voie intramusculaire et devrait être évité par voie mammaire (256).

Il est donc important de *respecter scrupuleusement les voies injectables* recommandées par le fabricant (256).

(4) En fonction de l'âge.

L'*oxytétracycline* est tolérée chez les jeunes lapins sans qu'il y ait d'altération de la flore intestinale (197).

(5) Résistances.

Bien que la plupart des bactéries pathogènes montrent un niveau de résistance élevé aux tétracyclines (50% des souches bactériennes de *Salmonella* et *Escherichia coli* en cuniculture), les **tétracyclines restent les antibiotiques les plus largement utilisés chez le lapin** (228, 257).

(6) Diminution de la réponse immunitaire.

L'utilisation *orale prolongée* de tétracycline affecte le système immunitaire. Une involution du tissu lymphoïde et une diminution de la réponse immunitaire sont observées chez le lapin (42, 48).

g. Toxicologie.

(1) En fonction de l'espèce.

Les tétracyclines **présentent une faible toxicité chez le lapin**. Chez le lapin, à des doses de 250 à 1000mg/L d'eau de boisson, aucun effet secondaire n'a été rapporté (228).

Alors que d'autres petits mammifères domestiques semblent particulièrement sensibles à ce type d'antibiotique, notamment le cobaye à l'*auréomycine*, l'*oxytétracycline* et à la *chlortétracycline*, et cela à des doses thérapeutiques chez le lapin (219).

Et chez le hamster, des cas de mortalité sont constatés après 3-4 jours avec de la *chlortétracycline* à la dose de 100mg/kg une fois par jour.

(2) Néphrotoxicité

Des accidents de néphrotoxicité sont parfois observés lors de l'emploi de **solutions périmées**. Ce sont les produits de dégradation, les *épianhydrotétracyclines* qui sont responsables de cette néphrotoxicité.

Avec surtout pour origine de ces problèmes, les solutions aqueuses d'*oxytétracycline* dont le risque a été écarté depuis leur retrait de la commercialisation (257).

Certains auteurs mentionnent cependant des risques importants de toxicité rénale avec l'*oxytétracycline* chez les lapins âgés (7).

(3) Toxicité digestive.

Les tétracyclines sont susceptibles de provoquer dans certaines conditions des désordres digestifs chez les **lapins**, chez qui elles peuvent entraîner l'apparition d'une entérocolite iatrogène mortelle par suite d'un déséquilibre de la flore caecale (256).

À la dose de **30 mg/kg** toutes les **8 heures**, l'*oxytétracycline*, injectée par voie *intra-musculaire*, peut être responsable de **diarrhée** et d'**anorexie** chez le lapin (63).

Dans une étude, sur trois lapins traités avec de l'*oxytétracycline* par voie *intra-musculaire* à la dose de **30 mg/kg** toutes les **8 heures** pendant **7 jours**, tous ont montré des signes de dépression dès le lendemain du traitement. Leur fécès étaient molles et peu formées, deux lapins ont présenté de la diarrhée qui s'est calmée au bout de 3 jours.

Tous les lapins sont devenus anorexiques dès le troisième jour, et ce jusqu'à la fin du traitement (197).

(4) Toxicité, gestation et néonatalogie.

Les tétracyclines, du fait de leur liposolubilité, franchissent facilement la barrière placentaire (257).

Des **malformations dentaires** avec des dyscolorations dentaires (dents jaunes, fluorescentes) et une aplasie dentaire (malformation de l'émail, importante pour ces animaux aux incisives à pousse continue) sont parfois observées chez les lapereaux, d'où une fragilisation des dents voire une usure anormale (256).

La fixation de ces anti-infectieux ne peut se faire que lorsque les dents reçoivent un afflux sanguin suffisant, c'est-à-dire uniquement lorsqu'elles sont en formation. Aussi, les dents lactéales

peuvent être atteintes si des tétracyclines sont administrées à de jeunes lapereaux lors du changement de denture (256).

Les propriétés chélatrices des tétracyclines naturelles expliquent qu'elles soient capables de se fixer sur les os du fœtus en formation (256).

h. Interactions médicamenteuses.

(1) Avec les cations

Les tétracyclines sont capables de chélater les cations bi ou trivalents, ce qui peut limiter l'absorption des tétracyclines ou des composés contenant ces ions, tels les anti-acides oraux ou les médicaments du tractus digestif contenant de l'alumine, du calcium, du magnésium, du zinc ou des ions bismuth.

Une à deux heures doivent séparer l'administration des tétracyclines et des produits contenant des cations, bien que cette interaction soit moindre avec la *doxycycline* (245).

(2) Avec le méthoxyflurane

Les tétracyclines potentialisent les effets néphrotoxiques du méthoxyflurane (245).

(3) Avec les antibiotiques

Etant bactériostatiques, ces antibiotiques ne doivent pas être associées à des antibiotiques **bactéricides actifs sur des germes en phase de croissance** tels que les ß–lactamines (*pénicillines*, *céphalosporines*).

En revanche, il est envisageable de les associer à la plupart des anti-infectieux **bactériostatiques** (*chloramphénicol*, macrolides, sulfamides) ou **bactéricides actifs sur les germes au repos** (antibiotiques polypeptidiques, aminosides) (256).

-*Association :* macrolides, polypeptides, sulfamides.

-*Antagonisme : triméthoprime*, béta-lactamines (34).

i. Les présentations disponibles.

(1) Oxytétracycline

Il existe de nombreuses présentations, dont :

❶ Présentations vétérinaires avec A.M.M. Lapin :

▪ ***Base :***

-COFAMIX® Oxytétracycline 40 : prémélange médicamenteux contenant 4g d'oxytétracycline pour 100 mg d'excipient. Sac de 5 ou 25 kg. AMM veaux, agneaux, chevreaux, lapins et volailles.

-SANTAMIX® Oxytétracycline 40 – Lapin - Volaille : prémélange médicamenteux contenant 4g d'oxytétracycline pour 100 ml. Sac de 25

kg. AMM lapins (25 mg/kg/24h soit 0,5ml/kg/24h en IM) et volailles.

▪ ***Chlorhydrate :***

-ACTI TETRA B® : poudre orale contenant 50 g d'oxytétracycline pour 100 g d'excipient. Boîte de 10 sachets de 100 g. AMM veaux, agneaux, chevreaux, porcins, lapins et volailles.

-COMPOMIX® V SPIRACYCLINE : poudre orale contenant 55 millions U.I. de spiramycine, 30 g d'oxytétracycline et 5 millions U.I. de vitamine A dans 1 kg. Pot de 1 kg. AMM veaux, agneaux, porcelet, lapins et volailles.

-PNEUMOBIOTIQUE® : poudre orale contenant 25 millions U.I. de spiramycine, et 10 g d'oxytétracycline dans 100 g. Boîte de 10 sachets de 100 g. AMM veaux, porcins, lapins et volailles.

-TERRAMYCINE® Poudre soluble : contenant 5 g d'oxytétracycline pour 100 g d'excipient. Boîte de 100 g. AMM poulains, veaux, agneaux, chevreaux, porcs, lapins (0,2 g de poudre/kg/12h), vollailles, chiens et chats.

❷ Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :

▪ ***Base :***

-Oxytétracycline® 100-B FRANVET : prémélange médicamenteux contenant 10 g d'oxytétracycline pour 100 g de blé broyé. Seau de 5 kg. AMM agneaux sevrés, chevreaux sevrés, porcins.

▪ ***Chlorydrate :***

-ENGEMYCINE® 10%: solution injectable contenant 100 mg d'oxytétracycline pour 1 ml d'excipient au PVP. Boîte de 1 flacon PET de 100 ml. AMM bovins, ovins, caprins, porcins.

▪ ***Dihydrate :***

-TERRAMYCINE® Longue action (T.L.A.) : 20 g d'oxytétracycline pour 100 ml d'excipient. Flacon multidose de 100 ml. AMM bovins, ovins, porcins.

-DUPHACYCLINE® L.A. : solution injectable contenant 20g d'oxytétracycline pour 100 ml d'excipient. Etui d'un flacon de 100 ml. AMM bovins, ovins, caprins, porcins.

(2) Chlortétracycline

● **Présentations vétérinaires avec A.M.M. Lapin :**

-SANTAMIX® Chlortétracycline 40-Lapin-Volaille-Porc : prémélange médicamenteux contenant 4 g d'oxytétracycline pour 100 g. Sac de 25 kg. AMM lapins, porcins, agneaux et chevreaux sevrés, et volailles.

(3) Tétracycline

❶ Présentations vétérinaires avec A.M.M. Lapin :

-BIOTESS® : poudre orale contenant 6,4 millions U.I. de spiramycine, et 2,5 millions U.I. de tétracycline dans 100 g. Boîte de 75 g. AMM porcelets, lapins et volailles.

-ÉRYTAVICOL® : poudre hydrodispersible contenant 3 millions UI d'érythromycine, 3 millions UI de tétracycline pour 100 g d'excipient. Boîte de 200 g. AMM volailles, visons, lapins : 5 g/L eau de boisson pendant 3-5 jours.

-SOGÉCYCLINE® : poudre orale contenant 50 g de tétracycline dans 100 g d'excipient. Boîte de 1 kg. AMM veaux, porcins, lapins et volailles.

❷ Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :

-FELIBIOTIC® : chaque comprimé contient 25 mg de tétracycline. Boîte de 20 comprimés sous blister. AMM chats.

(4) Doxycycline

Il n'existe aucune présentation vétérinaire à base de *doxycycline* possédant une A.M.M. pour l'espèce cunicole.

❶ Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :

-ACTI DOXY® 5 : poudre orale contenant 5g de doxycycline pour 100g. Boîte de 10 sachets de 100 g. AMM veaux, porcins, volailles.

-DOXYVAL® 5 : poudre orale contenant 5 g de doxycycline pour 100 g de lactose. Seau de 1 kg avec dosette de 100 g. AMM veaux, porcs, volaille.

-RONAXAN® 20 : chaque comprimé contenant 20 mg de doxycycline. Boîte de 2 blisters de 10 comprimés sécables. AMM chiens et chats.

❷ Présentations humaines :

-DOXY® 50 : gélule dosée à 50mg de doxycycline.

-MONOCLINE® : comprimé dosé à 100mg de doxycycline.

-TOLEXINE® : comprimé dosé à 50mg de doxycycline.

-VIBRAMYCINE® : comprimé dosé à 100mg.

5. *LE CHLORAMPHÉNICOL ET SES DÉRIVÉS PHÉNICOLÉS.*

a. *Molécules et propriétés physico-chimiques.*

► Le *chloramphénicol* et ses dérivés (phénicols) sont des antibiotiques antibactériens :

- d'origine naturelle produit par un micro-organisme, une bactérie de l'ordre de Actinomycétales, du genre *Streptomyces* (*venezuelae* pour le *chloramphénicol*) ou synthétiques (*florfénicol*),
- possédant une structure nitro-aromatique (*chloramphénicol*) et au goût amer,
- doués d'une activité antibiotique **bactériostatique** à **large** spectre dirigée aussi bien contre les bactéries à *Gram positif* qu'à *Gram négatif*.

► Le *chloramphénicol* était l'un des antibiotiques les plus employés en médecine vétérinaire du fait de son spectre d'activité très large et de son très bas prix de revient.

Néanmoins, il constitue un sujet de préoccupation important car il peut être responsable d'aplasies médullaires irréversibles et mortelles chez l'homme. C'est pour cette raison que cet antibiotique est désormais interdit chez les animaux destinés à la consommation humaine depuis août 1994 car les L.M.R. (Limites Maximales Résiduelles) n'ont pas pu être fixées (256)

Ainsi, dans le cadre de cet exposé, le *chloramphénicol* sera développé dans le **traitement curatif des lapins de compagnie**, cette molécule étant souvent intéressante chez cette espèce.

► Le *chloramphénicol* est **liposoluble** (très soluble dans les solvants organiques), neutre, **très stable** à la chaleur et aux agents chimiques (acides, bases).

Il existe des **esters**, obtenant ainsi, avec les diacides, des composés hydrosolubles comme *l'hémisuccinate sodique* et avec les monoacides, des composés totalement insolubles dans l'eau et de ce fait dépourvus d'amertume (255).

Le chloramphénicol peut également être inactivé par réduction de la molécule aboutisant à la formation de plusieurs **métabolites à potentialité toxique** (256).

b. Pharmacocinétique.

Le devenir dans l'organisme des phénicolés, en particulier du *chloramphénicol*, est principalement conditionné par leur (256):

- **lipophilie**,
- **caractère neutre**.

Le seul phénicolé ayant un réel intérêt chez le lapin de compagnie est le ***chloramphénicol***. C'est pour cette raison que les caractéristiques de cette molécule seront développées par la suite.

-*Résorption :* sa résorption *orale* est **rapide** et **complète**, les esters étant en partie résorbés directement, en partie après hydrolyse dans le duodénum, sous l'action de la lipase pancréatique (256).

Sa résorption *parentérale* des *solutions aqueuses d'hémisuccinate* est également **rapide** et **complète** (256).

Ces caractéristiques du *chloramphénicol* en font un antibiotique intéressant pour le traitement d'infections générales, à condition toutefois lors d'administration *per os* d'en avoir masqué le goût amer par l'addition d'édulcorants ou d'avoir recours au palmitate (202, 255).
Le recours aux solutions huileuses ou organiques (**LONGACTINE L.A.®**) permet d'obtenir un **effet retard** et d'espacer le nombre d'injections, ce qui est intéressant chez cette espèce dans la mesure où elle est particulièrement sensibles aux stress de la manipulation (162, 255).

N.B. : Des solutions organiques dans des excipients particuliers peuvent aussi conférer un **effet retard**. C'est le cas de la seule *solution organique à base de polyéthylène glycol* actuellement commercialisée (**NUFLOR®**), à base de *florfénicol*, qui permet d'espacer les injections et d'en réduire le nombre (256).

-*Distribution :* elle est **très large** et **homogène**, aussi bien **intra** qu'**extracellulaire**.
La lipophilie du *chloramphénicol* explique sa distribution très facile dans tous les organes et en particulier dans le système nerveux central, dans le liquide céphalo-rachidien et dans l'humeur aqueuse (243). Ainsi, il sera l'antibiotique de choix pour le traitement des *méningites*. Il est également très efficace dans le traitement des infections pulmonaires (126, 162, 255).

-*Biotransformations :* les esters du *chloramphénicol*, biologiquement inactifs, sont hydrolysés lors d'un usage *orale* soit dans le tractus digestif avant résorption, soit dans le sang. La métabolisation du *chloramphénicol* chez le lapin passe par des biotransformations intenses essentiellement dans le foie, avec principalement des glucuronoconjugaisons hépatiques, et quelques réactions de **réductions** en faible quantité mais dont certaines sont très importantes au plan toxicologique (125, 256).

-*Elimination :* le *chloramphénicol* est éliminé en partie par :
- voie **biliaire** sous forme de conjugués qui peuvent ultérieurement subir un cycle entéro-hépatique,
- voie **rénale**, à près de 90% sous forme conjuguée.

La demi-vie du chloramphénicol est très variable selon l'espèce animale (256)

c. Spectre d'activité et mécanisme d'action.

(1) Spectre d'activité.

Le *chloramphénicol* est doué d'une activité **bactériostatique** à **large spectre**, dirigée aussi bien sur les germes à *Gram* + qu'à *Gram* - .

Tableau 26 : Spectre d'activité antibactérien des phénicolés.
(256)

BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
Clostridium	Staphylocoque pénicillinase +	Staphylocoques pénicillinase – Streptocoques *Corynebacterium*	*Pasteurella*	*Salmonella* *E. coli* *Klebsiella*	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus*
HS	**HS**	**HS**	**HS**	**HS**	**IS**

Légendes :
HS : espèces habituellement sensibles ; **MS** : modérément sensibles ; **IS** : inconstamment sensibles ;
R : espèces résistantes.

Il est notamment très actif sur les *pasteurelles* et les *salmonelles*. Il est également très actifs sur les *rickettsies* et les *Chlamydia* (256). Il est aussi capable de bloquer le développement des *clostridies* ainsi que d'autres bactéries présentent dans la flore intestinale (73).

(2) Mécanisme d'action.

Le *chloramphénicol* est un antibiotique bactériostatique qui agit en **bloquant la biosynthèse protéique** de la bactérie, en se fixant sur la **sous-unité 50S des ribosomes** (125). Il empêche ainsi la phase de transpeptidation en inhibant la peptidyltransférase, ainsi que la libération du polypeptide synthétisé en fin de lecture de l'ARN messager (256).

d. Les indications thérapeutiques.

Le *chloramphénicol* est employé par voie *parentérale* chez le **lapin de compagnie** à des fins uniquement **curatives**, dans le traitement d'infections à germes *Gram* + ou - . Ses indications tiennent à un spectre d'activité large et à une très large distribution dans l'organisme.

Il a pour principale indication le traitement d'infections broncho-pulmonaires, en particulier de la *pasteurellose* (256), et digestives.

Elle est de plus la molécule de choix pour traiter les infections du système nerveux central dans la mesure où il traverse la barrière hématoméningée (197).

Il est ainsi concevable d'y avoir recours lors des cas suivants de maladies infectieuses chez le lapin de compagnie (7, 130) :

- ***infections pulmonaires :*** **pasteurellose**, **coryza à** *Pasteurella multocida* **ou** *Bordetella bronchiseptica*,
- ***infections digestives :*** **colibacillose, salmonellose, entérotoxémie, entérite mucoïde**
- ***infections cutanées :*** **staphylococcie, pododermatite infectieuse à** *Staphylococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Proteus sp.*, *Fusobacterium necrophorum*, *Pasteurella sp.*,
- ***infections urinaires :*** **néphrite infectieuse** (*yersiniose*),
- ***méningites :*** **listériose**.

Le *chloramphénicol* est interdit en antibio-supplémentation animale et par conséquent en cuniculture (256).

Les résistances bactériennes au *chloramphénicol* se **développent lentement** et par étapes. Aussi, cet antibiotique reste encore très efficace en comparaison de nombreux autres groupes d'antibiotiques (tétracyclines, sulfamides) (256).

e. ***Les schémas thérapeutiques préconisés chez le lapin.***

La concentration thérapeutique efficace dans la plupart des affections est de **5µg/ml de plasma**.

Après administration de **50mg/kg** par voie *orale*, les concentrations plasmatiques ne dépassent cette valeur que pendant 1 heure environ. Il semble donc que cette posologie ne soit pas adaptée à l'utilisation thérapeutique du *chloramphénicol* par voie *orale* chez le lapin. Cette affirmation doit être nuancée en considérant l'intervention de la **caecotrophie** (125, 229).

Tableau 27 : Schémas thérapeutiques du chloramphénicol chez le lapin
(77, 78, 80, 161, 248, 249, 255, 256, 258, 261, 262, 263, 264, 265, 267, 272, 273, 274, 275, 277, 279, 280)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
50 – 200 mg/kg/8h	PO	
1,3 mg/ml d'eau de boisson	PO	Partiellement efficace à 0,5 mg/ml lors de *pasteurellose*

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
30 – 50 mg/kg/8 - 12h	PO, SC, IM, IV	▪ Traitement pendant 3 à 4 jours ▪ Sous forme de sels palmitate ▪ Ne pas utiliser sous forme d'aérosol ▪ Le propriétaire, l'éleveur ou le praticien doivent éviter tout contact avec la peau, les yeux et le tractus digestif, en raison de l'effet potentiellement toxique pour l'homme
1,3 - 1,5 g/L d'eau de boisson	PO	
5 mg/100g/12 – 24h	IM	Sous forme de succinate
60 mg/kg /24h pdt 7 jours	PO, SC, IM, IP	*Infections générales*
50 – 150 mg/kg/24h	PO	▪ Traitements des infections générales (*digestives – salmonellose* - et *respiratoires*) ▪ Sous forme de sels de palmitate
175 mg/kg/24h ou 75 mg/kg/24h	PO	Traitements d'infections causées par des bactéries Gram + et -
25 – 50 mg/kg/6h pdt 5 à 7 jours	PO	Sous forme de sels de palmitate
30 mg/kg/24h	SC, IM	Sous forme de sels de succinate
40 – 60 mg/animal/12h pdt 7 jours ou 60 – 100 mg/kg/12h pdt 7 jours	PO SC, IM	L'association *chloramphénicol* et tétracyclines peut entraîner des **entéropathies** et être fatale

50 – 100 mg/kg/12h pdt 7 jours	PO	Sous forme de sels de palmitate
	SC, IM	Sous forme de sels de succinate

Il est à noter que le *chloramphénicol* n'est pas à utiliser en **aérosol** chez le lapin (230).

f. Effets indésirables et contraintes thérapeutiques.

(1) Inappétence

Le *chloramphénicol* présente une amertume prononcée à l'origine de refus d'ingestion. La préparation d'ester liposoluble tel le *palmitate de chloramphénicol* permet de masquer l'amertume et facilite donc son ingestion (257).

Dilué dans l'eau de boisson, il peut être à l'origine d'une diminution de la consommation d'eau (228).

(2) Réaction locale

Lors d'injection *intramusculaire*, une irritation locale peut être observée au point d'injection (228).

g. Les effets toxiques du chloramphénicol.

Le *chloramphénicol* possède une très faible toxicité aigüe chez le lapin (257). Administré par voie *orale* ou *injectable*, il peut être l'antibiotique le moins dangereux chez les petits mammifères. Néanmoins, à des posologies très élevées (soit **300mg/kg**), la toxicité se manifeste avec des cas de mortalité notés suite à des **entérotoxémies** (73).

Le *chloramphénicol* peut aussi être à l'origine de retard de croissance, de diarrhée et d'alopécie chez le lapin (38).

Il peut ainsi dans certains cas provoquer plusieurs types de troubles :

- des déséquilibres de la flore digestive,
- des aplasies médullaires,
- des effets mutagènes,
- des effets sur la reproduction.

(1) La toxicité digestive.

Le chloramphénicol est parfois à l'origine de déséquilibres de la flore digestive lors d'usage prolongé amenant à des entérotoxémies mortelles (73, 256).

(2) Les aplasies médullaires.

Le *chloramphénicol* est susceptible de provoquer deux types d'aplasies médulllaires parfaitement indépendantes (256):

- une anémie par atteinte médullaire, décrite chez les jeunes animaux (en raison de leur défaut de glucuronoconjugaison) lors de **surdosage** thérapeutique sur des périodes prolongées (supérieures à 15 jours de traitement), **d'intensité proportionnelle à la dose employée**, et se traduisant par une **anémie**,

- une aplasie iréversible spécifique au *chloramphénicol*, et uniquement observable chez l'homme.

(3) Le pouvoir mutagène et cancérogène.

Le pouvoir mutagène du *chloramphénicol* a été mis en évidence sur plusieurs tests in-vitro, bien qu'aucune potentialité cancérogène n'ait pu être démontrée expérimentalement chez le lapin (257).

(4) Toxicologie et fonction reproductive

Le *chloramphénicol* affecte la structure et la fonction gonadique (206).

h. Les interactions médicamenteuses.

(1) Avec les anesthésiques

Le *chloramphénicol* peut dans quelques cas être à l'origine d'interactions médicamenteuses en rapport avec l'**inhibition enzymatique** qu'il exerce sur le **cytochrome P450**. Cet antibiotique est en effet capable de prolonger le temps de sommeil induit par les barbituriques, comme le pentobarbital, en doublant ce temps chez le chien et en le triplant chez le chat lorsqu'il est administré en même temps ou peu de temps auparavant. Cette inhibition du cytochrome P450 dure environ trois semaines après l'injection. Il en est de même en assocaint la xylazine et la kétamine.

Ces observations suggèrent une action compétitive au niveau des biotransformations suite à son activité sur le cytochrome P450 (219, 256, 257).

(2) Avec les antibiotiques

En association avec les sulfamides (la *sulfaméthoxypyridazine*), le *chloramphénicol* peut induire des **lésions hépatiques** (7).

Le *chloramphénicol*, **bactériostatique**, interfère avec le mécanisme d'action des béta-lactamines et des aminosides (bactéricides, actifs sur des germes en phase de croissance), leur association étant de ce fait à éviter.

De même, il ne doit pas être employé en même temps que les macrolides ou les lincosamides, puisqu'ils entreraient en compétition pour le même site de fixation sur la sous-unité ribosomale 50S (7, 256).

L'association du *chloramphénicol* avec les tétracyclines peut se faire du fait de leur activité bactériostatique commune mais celle-ci peut entraîner des entéropathies et être fatale (7).

Une association est également possible avec les anti-infectieux bactéricides actifs sur les germes au repos (256).

i. Présentations disponibles.

● **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-CYSTICAT® : chaque comprimé contient 20 mg de chloramphénicol et 0,4 mg d'atropine. Boîte de 20 comprimés sous blister. AMM chats.

-MYCOLICINE® : solution buvable contenant 8 g de chloramphénicol (palmitate) pour 100ml d'excipient. Flacon de 15 ml. AMM oiseaux de cage et de volière.

Il n'existe aucune présentation injectable, ni de nom déposé possédant une A.M.M. pour le Lapin.

Il s'agissait auparavant de l'antibiotique de choix pour les rongeurs et les lagomorphes, notamment pour le lapin de compagnie et de laboratoire. Mais il serait désormais plutôt à délaisser, ne constituant plus qu'un antibiotique vieillissant peu intéressant pour le futur, notamment depuis l'interdiction de son utilisation chez les animaux de rente en 1994.

6. ***LES BÉTA-LACTAMINES.***

a. Les molécules et leurs propriétés physico-chimiques.

Les béta-lactamines un ensemble d'antibiotiques antibactériens (256):

- d'origine naturelle ou semi-synthétiques,
- caractérisés par la présence d'un noyau **béta-lactame** (amide interne),
- doués d'une activité antibiotique bactéricide sur les germes en croissance.

Plusieurs sous-groupes sont à distinguer en fonction de leur origine et de leur structure, dont trois seulement sont utilisées en médecine vétérinaire :

- les *pénicillines*,
- les *céphalosporines*,
- l'*acide clavulanique*.

Les ß–lactamines sont l'un des groupes d'antibiotiques les plus importants en médecine vétérinaire tant par leur chef de file, la *pénicilline **G***, l'antibiotique le plus employé en médecine vétérinaire, que par la diversité de leurs représentants.

(1) Pénicilline G

La *pénicilline **G*** ou *benzylpénicilline* est d'origine naturelle produit par un champignon inférieur de l'ordre des Aspergillacées, du genre *Penicillium*, *Penicillium chrysogenum*. Elle est préparée par fermentation et résulte de la condensation de deux acides aminés : la valine et la cystéine.

Elle est caractérisée par trois propriétés :

- sa **lipophilie**,
- son caractère **acide relativement fort**,
- l'**instabilité** de son noyau ß-lactame.

La *pénicilline **G*** est douée d'une activité antibiotique **bactéricide** à **spectre étroit** principalement sur les bactéries à *Gram positif* et les *pasteurelles*.

Alors que les *sels organiques de procaïne*, **liposolubles**, servent à préparer des suspensions aqueuses, les *sels minéraux de sodium* ou de *potassisum* de *pénicilline **G***, **hydrosolubles**, entrent dans la composition des solutés aqueux injectables (255).

D'autre part, l'instabilité du noyau ß-lactame induit une rapide dégradation de la pénicilline **G** au pH gastrique (255).

Le groupe des pénicillines **G** est composé de la *pénicilline G*, de la *pénéthacilline* et de la *pénicilline V*.

(2) Les pénicillines du groupe M : oxacilline et cloxacilline.

Les pénicillines du groupe **M**, avec pour chef de file en médecine humaine la *méthicilline*, se caractérisent par la présence d'une chaîne latérale volumineuse. Ainsi, les *isoxazolylpénicillines* (*oxacilline*, *cloxacilline*, *dicloxacilline*, *flucloxacilline*) possédent en commun une chaîne encombrante constituée d'un noyau isoxazole relié à un cycle phényle (256).

Ces pénicillines ont la particularité, à la différence des *pénicillines **G***, d'être administrables par voie *orale* en raison d'une meilleure stabilité du noyau ß–lactame.

(3) Pénicillines du groupe A : Ampicilline et amoxicilline

Leur chef de file est l'*ampicilline* (ou aminobenzylpénicilline), l'*amoxicilline* et la *métampicilline*, les deux premières molécules étant les seules employées en médecine vétérinaire. Elles sont préparées par semi-synthèse à partir de la *pénicilline **G***.

Elles se caractérisent par une stabilité accrue de la fonction béta-lactame par rapport à la *pénicilline **G***.

En effet, **seules les pénicillines A et M sont utilisables par voie *orale*** grâce à une stabilité accrue de la fonction ß–lactame. En effet, la pénicilline **G** est rapidement dégradée au pH gastrique (255).

Les *pénicillines **A*** et **M** sont utilisées en nature ou sous forme de sel sodique dans des solutés aqueux hydrosolubles tels que le *sel sodique d'ampicilline* (255).

(4) Céphalosporine

Il s'agit d'antibiotiques qui dérivent de la céphalosporine C qui, elle, est élaborée par un champignon inférieur de l'ordre des Aspergillacées, du genre *Cephalosporium* (256)

Elles sont caractérisées sur le plan structural par un noyau lactame amélioré, le noyau « **céphème** », beaucoup plus stables, ce qui leur permet de mieux résister globalement à l'action des diverses béta-lactamases bactériennes (257).

Actuellement, il existe quatre générations de céphalosporines (tableau 28) classées en fonction de leur chronologie d'apparition sur le marché à laquelle correspond une activité antibactérienne particulière.

Tableau 28 : Principales céphalosporines utilisées en médecine humaine et vétérinaire (256)

Première génération	Deuxième génération	Troisième génération	Quatrième génération
Céfalotine ***Céfaloridine*** ***Céfalexine*** *Céfapirine* *Céfadrine* *Céfadroxil*	*Céfamandole* *Céfoxitine* *Céfuroxime* *Céfalonium*	*Céfotaxime* *Céfopérazone* ***Ceftiofur***	***Céfquinome***

b. Pharmacocinétique.

(1) Pénicilline G

-*Résorption :* la résorption *orale* de la *pénicilline **G*** est quasiment nulle. En effet, elle est très fortement et rapidement dégradée par hydrolyse dans l'estomac sous l'action du pH acide stomacal. Elle n'est donc pas utilisable par voie *orale* pour une indication locale ou générale.

Sa résorption *parentérale* est, en revanche, complète.

Par voie *parentérale*, la résorption de la *pénicilline G* est complète et l'existence de sels divers permet de moduler le rythme d'administration (255). Ainsi, des sels alcalins (sodium, potassium), comme par exemple une solution aqueuse de *benzylpénicillinate de sodium*, seront employés pour obtenir un **effet immédiat** (30 mn) (256).

Sous forme de *sels de procaïne* et de *benzathine*, la *pénicilline G* est libérée beaucoup plus lentement et exerce ainsi un effet prolongé dans le temps. Par conséquent, il est possible d'utiliser une

suspension aqueuse de *benzylpénicillinate de procaïne* pour obtenir un **effet semi-retard** (12h) ou **retard** (24h).

Ces formes à l'action antibactérienne prolongée permettent ainsi d'espacer les injections par rapport au sel sodique. Celles-ci ont d'ailleurs un intérêt tout particulier chez le **lapin** qui est animal parfois difficile à manipuler en raison de leur caractère peureux (sengendrant su stress) et du manque de maîtrise de la part du personnel soignant des bonnes méthodes de contention.

La suspension de *benzylpénicillinate de sodium* et de *procaïne* (ou *bipénicilline*) constitue la forme galénique intermédiaire (255).

-*Distribution :* celle-ci est de type **extra-cellulaire**, en relation avec son caractère acide et hydrosoluble, dans les tissus richement vascularisés, au contraire de la *pénéthacilline* qui est une base faible et pénètre à l'intérieur des cellules (255).

Cet antibiotique est ionisé à près de 99,99% et se trouve ainsi presque en totalité sous forme **hydrosoluble**. Cette hydrosolubilité l'empêche de franchir les membranes biologiques, avec un passage possible de la barrière hémato-méningée que lors d'inflammation (méningite) pour être temporairement retenue dans le liquide céphalo-rachidien grâce à la présence de protéines inflammatoires (256).

-*Biotransformation :* en dépit de l'instabilité du noyau béta-lactame, qui explique sa **destruction en milieu acide dans l'estomac**, la *pénicilline G* subit très peu de biotransformations dans l'organisme. Ceci tient d'une part à sa très faible diffusion dans le foie, le principal organe des biotransformations, d'autre part à sa très rapide élimination rénale de l'organisme.

-*Elimination :* elle est rapidement éliminée de l'organisme sous sa forme inchangée, pricipalement (à 80%) par voie rénale par une sécrétion tubulaire active. Des concentrations urinaires plusieurs centaines de fois supérieures aux concentrations sériques sont d'ailleurs obtenues (257).

Ainsi, le *benzylpénicillinate de procaïne* injecté à des **lapins** par voie *intramusculaire* à la dose de 60 000 UI en une administration unique, se trouve pratiquement éliminé en 8 à 16 heures, ce qui oblige à répéter les injections trois fois par jour (22). Cependant, cet inconvénient semblerait pouvoir être évité par l'injection par voie *intramusculaire* de doses égales de *benzylpénicillinate de procaïne* à action courte et de *benzylpénicillinate de benzathine longue action* (chez le lapin, 60 000 UI/kg/24h des deux formes de benzylpénicillinate) (107).

(2) Ampicilline-Amoxicilline

-*Résorption :* elles sont stables au pH gastrique et peuvent donc être **administrées par voie *orale***.

-*Distribution :* elle est identique à celle de la *pénicilline G*.

-*Elimination :* en plus de l'élimination rénale majeure, elles sont en partie éliminées sous forme inchangée par voie biliaire et subissent après glucuronoconjugaison un **cycle entéro-hépatique**, qui prolonge la persistance de ces antibiotiques dans l'organisme. L'urine et la bile peuvent être jusqu'à 9 fois plus concentrées en ampicilline que le sérum (256).

Puisque la bile est déchargée dans le tractus digestif, avec l'*ampicilline*, ceci entraîne une modification de la flore digestive avec une croissance des clostridies. Ceci **rend compte en partie de la toxicité digestive particulièrement prononcée de l'ampicilline chez les lapins** (42, 257).

(3) Céphalosporine

-*Résorption :* malgré leur stabilité en milieu gastrique, la plupart des céphalosporines présentent une **médiocre résorption digestive**. Ainsi, à l'exception de quelques représentants tels que la *céfalexine* et le *céfadroxil*, qui ont cependant une résorption digestive rapide et complète, les

céphalosporines sont donc en général employées par voie *parentérale*, sous forme de solutions aqueuses de sels de sodium, de lysinate (à action rapide), ou de suspensions huileuses retard (255).

-*Elimination :* les céphalosporines sont éliminées par voie rénale.

c. Spectre d'activité et mécanisme d'action.

(1) Pénicilline G

Elle est douée d'une activité antibiotique **bactéricide** à **spectre étroit** principalement sur les bactéries à *Gram positif* ainsi que sur les *pasteurelles* (tableau 29).

Tableau 29 : Spectre d'activité antibactérien de la pénicilline G (256)

BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
Clostridium	Staphylocoque pénicillinase +	Staphylocoques pénicillinase – Streptocoques *Corynebacterium*	*Pasteurella*	*Salmonella* *E. coli* *Klebsiella*	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus*
HS	**R**	**HS**	**HS**	**R**	**R**

Légendes :
HS : espèces habituellement sensibles ; **R** : espèces résistantes.

Elle agit en bloquant la biosynthèse de la paroi bactérienne, par suite d'une analogie structurale avec un dipeptide qui participe à la constitution de la paroi. La *pénicilline G* se fixe sur certaines protéines enzymatiques, les transpeptidases qui assurent la liaison des chaînes de mucopeptides.

Par conséquent, la *pénicilline G* n'est active que sur les bactéries dont la paroi est en formation donc sur celles qui sont ***en phase de multiplication*** (257). Ceci les oppose à la plupart des autres antibiotiques bactéricides.

(2) Pénicillines du groupe A : Ampicilline-Amoxicilline

Elles sont **bactéricides** et leur spectre d'action est **large**. Elles sont actives aussi bien sur les bactéries à Gram positif qu'à Gram négatif (tableau 30), notamment sur les entérobactéries (*Escherichia coli*) (256).

Tableau 30 : Spectre d'activité antibactérien des pénicillines de semi-synthèse du groupe A (256)

BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
Clostridium	Staphylocoque pénicillinase +	Staphylocoques pénicillinase – Streptocoques *Corynebacterium*	*Pasteurella*	*Salmonella* *E. coli* *Klebsiella*	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus*
HS	**R**	**HS**	**MS**	**MS**	**IS**

Légendes :
HS : espèces habituellement sensibles ; **MS** : modérément sensibles ; **IS** : inconstamment sensibles ; **R** : espèces résistantes.

Elles présentent la particularité de **résister aux ß–lactamases sécrétées par les bactéries à Gram négatif**. Elles sont en règle générale inactives sur les bactéries des genres *Pseudomonas* et *Proteus* (256).

(3) Céphalosporines

Elles sont douées d'une activité antibiotique **bactéricide** à **spectre large** (tableau 31). Elles inhibent la biosynthèse de la paroi bactérienne de la même manière que les *pénicillines* et sont donc actives également sur les bactéries en croissance (256).

Les *céphalosporines* de *première génération* sont celles qui sont les plus employées chez le *lapin*. Elles ont grossièrement un spectre d'activité qui se rapproche de celui des *pénicillines du groupe A* (256).

Tableau 31 : Spectre d'activité antibactérien des céphalosporines de 1ère génération (256)

BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
Clostridium	Staphylocoque pénicillinase +	Staphylocoques pénicillinase – Streptocoques *Corynebacterium*	*Pasteurella*	*Salmonella* *E. coli* *Klebsiella*	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus*

Légendes :

Intensité de l'activité antibactérienne des céphalosporines de 1ère génération.

d. Les indications thérapeutiques.

(1) Pénicilline G

La *pénicilline G* est recommandée pour le traitement d'infections **pulmonaires** comme la *pasteurellose* chez le lapin (107). Elle est également indiquée lors de *tréponémose* chez le lapin nain, d'infections **urinaires** (*colibacillose*) en raison de sa concentration très élevée dans les urines qui lui confère une activité inhabituelle sur *Escherichia coli* (7).

Elle n'est par contre jamais utilisée dans le traitement des infections locales, notamment en dermatologie, en raison du risque allergique et de la fréquence des *staphylocoques pénicillinase +* (256).

(2) Ampicilline

En thérapeutique vétérinaire, le praticien peut généralement y avoir recours lors de maladies infectieuses provoquées par des bactéries à *Gram positif* ou *négatif*, et notamment les bactéries à *Gram négatif sécrétrices de ß–lactamases* comme (256):

- infections septicémiques,
- infections respiratoires,
- infections urinaires,
- staphylococcies cutanées (mais seulement en association avec *l'acide clavulanique*)

Mais elle est essentiellement utilisable chez le lapin lors d'infection à *Treponema*, ou lors de ***pasteurellose*** en seconde intention (271).

Dans les années 70, la dose dite thérapeutique chez le lapin se situait entre **5** et **15** mg/kg/j et ceci pendant **3** jours. Mais des mortalités importantes de lapins à la suite de traitement à l'ampicilline ont été signalées. L'*ampicilline* est alors **contre-indiquée chez le lapin** (91).

L'*ampicilline* est fortement contre-indiquée chez le lapin, en raison du risque majeur d'**entérocolite iatrogène mortelle** (7, 256).

C'est pourquoi elle représente aussi une contre-indication relative chez les **équidés**, chez qui elle n'est uniquement utilisée que par voie injectable (la voie *orale* est **proscrite**) (256).

(3) Les céphalosporines

Les *céphalosporines* doivent être considérées comme des antibiotiques de **deuxième intention** en médecine vétérinaire, et ne doivent pas être habituellement employées. Elles ne devraient être réservées qu'à des cas particuliers après des échecs d'antibiothérapie plus classiques (256).

Cependant, certaines de ces molécules, comme le *ceftiofur*, présentent un intérêt dans le traitement d'infections respiratoires (pasteurellose, bordetellose…) et d'infections génitales (spirochétose vénérienne) chez le Lapin (34).

e. Les schémas thérapeutiques préconisés chez le lapin.

(1) Pénicilline G

Trois injections de *procaïne - pénicilline G* par **jour** sont nécessaires pour maintenir un taux plasmatique en antibiotique efficace. Ceci rend l'utilisation de la *pénicilline G* difficile, imposant alors une certaine préférence pour d'autres antibiotiques (107).

Tableau 32 : Schémas thérapeutiques de la pénicilline G chez le lapin
(248, 249, 254, 255, 256, 262, 263, 265, 269, 270, 271, 273, 274)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
20 000 UI/kg/24h	SC, IM	Pénicilline G procaïne
40 000 UI/kg/24h pdt 7 jours	SC, IM	▪ Pénicilline G procaïne ▪ Traitement uniquement de **3 jours** pour les **lapins nains** ▪ Traitement de la spirochétose
42 000 – 60 000 UI/kg/24 - 48h pdt 5 - 7 jours	IM	▪ Pénicilline G benzathine ▪ Infections à *Treponema* (syphilis du lapin)
80 000 UI/kg en 1 fois/semaine	IM	▪ Pénicilline G benzathine et procaïne ▪ Lors d'infection à *Treponema cuniculi* (spirochétose)
42 000 – 84 000 UI/kg/24h pdt 7 jours ou 42 000 – 84 000 UI/kg en 1 fois/semaine pdt 3 semaines	SC, IM	▪ Pénicilline G procaïne ▪ Traitement de la spirochétose (syphilis du lapin)

Remarque : la *pénicilline* à la dose de **40 000** UI/kg en IM a longtemps été recommandée lors de *tréponémose* chez le lapin. Cependant, des études ont démontré qu'à cette dose la *pénicilline* était responsable d'une mortalité atteignant les **15%**.

(2) Amoxicilline

L'*amoxicilline* est très peu employée chez le lapin. Il est cependant possible d'utiliser l'association *amoxicilline + acide clavulanique* (**SYNULOX®**) à la posologie de **100 mg/kg/24h** (259).

(3) Céfalexine

Tableau 33 : Schémas thérapeutiques de la céfalexine chez le lapin
(249, 254, 270, 275)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
15 - 20 mg/kg/8 – 12h	PO	Infections générales (digestives, respiratoires, cutanées)
11 – 22 mg/kg/8h	PO	
20 mg/kg/24h	SC	

(4) Ceftiofur

Tableau 34 : Schémas thérapeutiques du ceftiofur chez le lapin
(115, 256, 263)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
3 mg/kg/24h pdt 3 – 5 jours	SC, IM	▪ Traitement uniquement de 3 jours chez le lapin nain ▪ Toxique chez les rongeurs

f. Effets indésirables et contraintes thérapeutiques

(1) Résistances antibactériennes

(a) Pénicilline G

C'est la molécule la plus fragile de toutes les pénicillines. Elle est facilement détruite par des enzymes, les **béta-lactamases** (encore appelées **pénicillinases**). Ces enzymes peuvent être sécrétées par :

- les bactéries à *Gram positif*, principalement par certains staphylocoques, dits « pénicillinase + »,
- les bactéries à *Gram négatif*, principalement certains *Escherichia coli*.

Les bactéries qui possèdent ces béta-lactamases (*staphylocoques pénicillinase +*) sont donc résistantes à l'action de l'antibiotique car elles sont capables de détruire la *pénicilline G* avant que cette dernière n'ait eu le temps de parvenir à son site d'action (257).

(b) Pénicillines du groupe A

Elles présentent la particularité de résister aux béta-lactamases. Il est envisageable d'accroître cette stabilité en les associant à d'autres béta-lactamines, l'*acide clavulanique* ou le *sulbactam*, molécules dénuées d'activité antibactérienne mais présentant une affinité renforcée pour les béta-lactamases (259).

(2) Inhibition de la caecotrophie

Chez les lapins traités à l'*ampicilline*, l'**absence de tout caecotrophe** dans l'estomac a été constatée, au lieu de 20 à 30g de caecotrophes chez les témoins (92).

(3) Anorexie

La consommation d'aliments et d'eau est **réduite rapidement** (dès le 2ème jour du traitement), ce qui entraîne chez les jeunes une diminution de la croissance.

Sur un traitement d'une durée de 3 jours, la consommation est réduite jusqu 'à 15-20% de la consommation habituelle, et reprend sa valeur normale 8 jours après le début du traitement. La diminution de la consommation est toutefois moins accentuée lors de traitement par voie *intramusculaire* que par *voie orale* (92).

(4) Modification des taux d'ammoniac et d'acides gras volatils

Dans le caecum, la modification du faciès microbien est probablement responsable de l'**accumulation d'ammoniac** et de la **chute de concentration en acides gras volatils**. L'absence de nutriments par suite de la chute de la consommation alimentaire et/ou une diminution de l'utilisation des glucides par les bactéries peut expliquer la diminution des acides gras volatils et, en conséquence, l'accumulation d'ammoniac par l'absence de protéosynthèse bactérienne.

La diminution du taux d'acide lactique dans l'estomac pourrait provenir de la disparition de la caecotrophie liée elle-même à la chute de la concentration des acides gras volatils dans le caecum (92).

(5) Passage placentaire

Les *céphalosporines* traversent la barrière placentaire, avec des taux fœtaux plus élevés que le taux plasmatique maternel.

g. Toxicologie.

Les béta-lactamines, et principalement l'*ampicilline*, provoquent à doses thérapeutiques des **entérocolites dysenteriformes** avec un taux de mortalité de 40 à 80% (256, 271).

La *pénicilline G* et la *céfalexine* sont moins susceptibles de provoquer une **entérite** que l'*ampicilline*. Ceci est corrélé à une diminution du nombre de lactobacilles et inversement une augmentation de la population des *coliformes* et des *clostridies*, ceci étant moindre avec les deux premières molécules qu'avec l'*ampicilline*.

L'administration d'ampicilline entraîne une nette augmentation du nombre total de bactéries aérobies et des entérobactéries (10^9 au lieu de 10^5) (92).

L'*acide clavulanique* + *amoxicilline*, ou *amoxicilline* seule, ne sont pas recommandés chez le lapin, au même titre que l'*ampicilline* et dans de rares cas, de la *pénicilline G* (123).

(1) Sensibilité du lapin à l'ampicilline

Au milieu des années 1970, des chercheurs se sont intéressés à l'*ampicilline* pour son efficacité plus importante que la *pénicilline G* sur les *entérobactéries*. Cette molécule a alors été mise à disposition des lapins.

Très vite, il a été constaté des mortalités en très grand nombre de lapins consécutives à un traitement à l'*ampicilline*. Des études expérimentales sont alors menées pour expliquer ce phénomène.

Une étude expérimentale constate qu'aux doses thérapeutiques les plus faibles, 5 à 15 mg/kg/j pendant 3 jours, l'*ampicilline* est capable de provoquer la **mort** de la moitié des animaux.

Aux doses thérapeutiques supérieures, **30 à 50 mg/kg/j** pendant **3 jours**, on peut craindre la mort de **tous** les animaux. Sur le terrain, la mortalité se situe entre 30 et 80%.

(a) Symptômes

Tous les lapins traités, quelle que soit la dose de 5, 15 ou 50 mg/kg/j pendant 3 jours, ont présenté un ballonnement plus ou moins intense. Celui-ci a commencé à se manifester le troisième jour du traitement. Souvent, le ballonnement était accompagné d'une très légère diarrhée.

L'aggravation brutale de la diarrhée, accompagnée d'un très important amaigrissement précédait généralement la mort. Celle-ci, dans certains cas, survenait très rapidement.

(b) Histologie

À l'*autopsie*, les lésions observables chez tous les animaux morts sont :

- une *entérite catarrhale*,
- une *typhlite* et une *colite catarrhale* aiguë ou suraiguë, accompagnées de suffusions hémorragiques du côté de la séreuse,
- une *congestion hépatique*,
- une *congestion rénale* associée ou non à un aspect pulpeux et à des hémorragies en surface.

(c) Bactériologie

L'*examen bactériologique* a révélé une **augmentation de la flore intestinale colibacillaire pathogène**.

(d) Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action toxique de l'*ampicilline* est indirect et résulte d'un **déséquilibre de la flore intestinale**, favorable à la prolifération de *colibacilles* potentiellement pathogènes. Plusieurs faits viennent conforter cette hypothèse :

- la mortalité ne survient **pas immédiatement** après l'administration de l'antibiotique,
- les animaux ne présentent que des symptômes et lésions **digestives** (ballonnement, diarrhée, amaigrissement, typhlite et colite catarrhale aiguë),
- une **augmentation de la flore intestinale colibacillaire entéropathogène** est constatée.

L'examen *biochimique* montre un blocage des fonctions hépato-rénales apparaissant régulièrement lors de diarrhées aiguës quelle que soit leur origine (91).

L'*ampicilline* se révèle particulièrement toxique chez le lapin en induisant un déséquilibre de la microbienne, mais aussi en relation avec le **cycle entéro-hépatique** qu'elle subit et qui prolonge son action dans l'organisme (255).

(e) Influence de la voie d'administration

- ***par voie orale :*** l'administration *orale* d'*ampicilline* (**20 mg/kg**) pendant **3 jours** entraîne une mortalité de **40%**. La mort survient sans forcément des signes préalables de ballonnement et de diarrhée.
  Cette mortalité pourrait s'expliquer par une action défavorable de l'antibiotique sur la flore du tube digestif,

- ***par voie parentérale :*** l'*ampicilline* induit une entérite de type colibacillaire (92).

Ainsi, **quelque soit la voie d'administration**, des accidents médicamenteux peuvent se produire à la suite d'une antibiothérapie à base d'*ampicilline*, avec l'apparition d'**entérocolite dysenteriforme mortelle** chez le lapin (256).

(2) Sensibilité du lapin à la procaïne souvent associée à la benzylpénicilline

Les DL50 de la *pénicilline G orale*, *sous-cutanée*, et *intramusculaire* sont **élevées** chez le lapin. Cette espèce semble peu sensible à la *pénicilline G* (91) :

- ➪ par voie *orale* : la DL50 de la *pénicilline G* est supérieure à **2 g/kg**.
- ➪ par *voie intramusculaire* : DL50 de la *pénicilline G* est supérieure à **2 g/kg**.

Par contre, la DL50 *intra-veineuse* chez le lapin est de **27 mg/kg**.

Après une injection *intra-veineuse*, le lapin développe des convulsions qui peuvent conduire à la mort en moins de 2 minutes. Les effets toxiques des injections *intra-veineuses* semblaient liés à une action dépressive de la *pénicilline G* sur le cœur et secondairement sur la circulation, provoquant alors une anoxie, elle-même responsable des convulsions et de la mort (91).

Les symptômes neurologiques autrefois attribués à la *pénicilline G* dans les années 50, se sont révélés par la suite liés à la ***procaïne***. La *procaïne* est un anesthésique local qui était parfois ajouté aux antibiotiques longue action afin de diminuer les manifestations d'intolérance locale lors d'injection *intramusculaire*.

Mais l'administration de *procaïne pénicilline* a provoqué des paralysies ascendantes ou la mort chez le lapin, ce phénomène étant lié à un blocage au niveau de la transmission neuromusculaire (7, 26, 39, 73).

(3) Faible toxicité de la pénicilline G

Deux groupes de 5 lapins reçoivent par voie *intramusculaire* 50 mg/kg en une prise et 25 mg/kg 2 fois par jour de *pénicilline G*. Tous les lapins tolèrent alors très bien ce traitement.

Des injections *intra-musculaires* répétées à des doses élevées (125 mg, 150 mg, ou 500 mg/kg 2 fois par jour) déclenchent des convulsions qui aboutissent parfois à la mort (91).

Vu les doses, on peut considérer que **la pénicilline G est faiblement toxique chez le lapin**.

h. Associations à d'autres anti-infectieux.

(1) La pénicilline G.

La *pénicilline G*, étant un antibiotique bactéricide actif sur les bactéries en phase de multiplication, peut être associée seulement à tout autre antibiotique **bactéricide**, notamment avec les aminosides et les quinolones avec lesquels une synergie a été reconnue (256).

La *pénicilline G* est classiquement associée aux aminosides (association *pénicilline G – dihydrostreptomycine*). Cette association est l'un des meilleurs exemples de **synergie** in vitro, les pénicillines renforçant en effet considérablement la pénétration des aminosides dans la bactérie (256).

L'association à des anti-infectieux **bactériostatiques** conduisent généralement à des **antagonismes** (256).

(2) L'ampicilline.

L'*ampicilline*, antibiotique bactéricide efficace uniquement sur les germes en phase de multiplication, peut être associée aux autres antibiotiques bactéricides (aminosides, polypeptides, quinolones) (256).

L'association de la *gentamicine* avec l'*ampicilline* assure une certaine protection contre les effets défavorables de cette dernière.

Une **synergie** d'action est observable lors d'association de l'*ampicilline* avec les aminosides et les quinolones.

L'emploi concommitant de pénicillines A avec des antibiotiques **bactériostatiques** (*chloramphénicol*, *érythromycine*, tétracyclines) n'est pas recommandé en raison d'un antagonisme reconnu (256).

i. Présentations disponibles.

(1) Pénicilline G

Il n'existe aucun médicament possédant une A.M.M. Lapin.

● **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-BISTREPTINE® 1/1 : poudre stérile pour préparation injectable, contenant 400 000 UI de pénicilline G sodique, 600 000 UI de pénicilline G procaïne et 1 g de dihydrostreptomycine (sulfate) dans un flacon de 10 ml. Boîte de 50 flacons de 10 ml. AMM équins, bovins, porcins, ovins, caprins, chiens et chats.

-DEPOCILLINE® : suspension injectable contenant 300 000 UI de procaïne de benzylpénicilline par ml. Boîte de 1 flacon PET de 100 ml. AMM équins, bovins, ovins, porcins, chiens et chats.

-DUPHAPEN® L.A. : suspension injectable contenant 15g de procaïne Pénicilline G et 15g de benzathine de Pénicilline G pour 100ml. Etui de 1 flacon de 40 ml. AMM chevaux de course et de sport, chiens et chats.

-SHOTAPEN® : suspension injectable contenant 10 millions de procaïne Pénicilline G, 10 millions de benzathine de Pénicilline G et 20g de dihydrostreptomycine sulfate dans 100 ml. Boîte de 12 flacons de 50 ml. AMM bovins, porcins, chiens et chats.

(2) Ampicilline

Tout comme la *péniclline G*, l'*ampicilline* est realtivement contre-indiquée chez le lapin. Elle est cependant utilisable dans de rares cas lors d'association avec d'autres familles antibiotiques, notamment avec les aminosides (*gentamicine*) et les quinolones, afin de limiter leur toxicité (grâce à leurs effets synergiques).

❶ **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-AMPIJECT® 10G : poudre pour préparation injectable contenant 10 g d'ampicilline à diluer dans 500 ml. Flacon de 500 ml. AMM bovins, ovins, porcins, volailles.

-AMPICAT® : comprimé contenant chacun 100 mg d'ampicilline. Boîte de 16 mini-comprimés. AMM chats.

-AMPISOL® : poudre orale contenant 10 g d'ampicilline pour 100 g d'excipient. Boîte de 10 sachets de 100 g. AMM veaux, agneaux, chevreaux, porcelets et volailles.

-BIOCOLISTINE® : suspension injectable contenant 5,2 g d'ampicilline, 15 millions d'UI de colistine pour 100 ml d'excipient (avec 200 mg de lidocaïne). Flacon de 100 ml. AMM bovins, ovins, équins, porcins, chiens et chats (y compris les jeunes).

❷ Présentations humaines :

-TOTAPEN® : comprimé dosé à 250mg par comprimé ; ou sirop contenant 125mg/5ml ou 250mg/5ml.

(3) Amoxicilline

Tout comme l'*ampicilline*, l'*amoxicilline* seule est contre-indiqué chez le lapin. Elle ne doit donc être administrée chez cette espèce en derniers recours, lorsque tous les autres traitements possibles et connus ont échoué, et uniquement en association avec d'autres molécules (*acide clavulanique*, *colistine*…) afin d'en limiter la dose (et donc la toxicité). Ainsi, voici quelques exemples de présentations médicamenteuses contenant de l'*amoxicilline*, bien qu'aucun produit ne possède d'AMM Lapin.

❶ Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :

-AMOXIVAL® 40 Félin : comprimé contenant 40 mg d'amoxicilline. Boîte de 12 comprimés. AMM chats.

-CLAMOXYL® 40 mg : comprimé dosé à 40 mg d'amoxicilline. Blister de 10 comprimés. AMM chiens et chats.

-CLAMOXYL® L.A. : suspension injectable contenant 15 g d'amoxicilline pour 100 ml d'excipient. AMM bovins, ovins, caprins, porcins, chiens et chats.

-DUPHAMOX® L.A. : suspension injectable contenant 15 g d'amoxicilline pour 100 ml d'excipient. Flacon de 100 ml. AMM bovins, ovins, caprins, porcins et chats.

-LONGAMOX® : suspension injectable contenant 15 g d'amoxicilline pour 100 ml d'excipient. Flacon de 100 ml. AMM bovins, agneaux, porcins.

-POTENCIL® Suspension injectable : contenant 10 g d'amoxicilline et 25 millions d'UI de colistine pour 100 ml d'excipient. Flacon de 50 ml. AMM veaux, porcelets, chiens et chats.

-NISAMOX® 50 mg : comprimé avec 40 mg d'amoxicilline et 10 mg d'acide clavulanique. Boîte de 10 plaquettes de 10 comprimés. AMM chiens.

-SURAMOX® 40 : comprimé à 40 mg d'amoxicilline. Boîte de 10 comprimés. AMM chiens et chats.

-SYNULOX® 50 : comprimé contenant 40 mg d'amoxicilline et 10 mg d'acide clavulanique. Boîte de 10 comprimés. AMM chiens et chats.

-SYNULOX® gouttes : pour un flacon, on a 600 mg d'amoxicilline et 150 mg d'acide clavulanique. Une goutte contient 2,5 mg de principes actifs. AMM chiens et chats.

-TACLOR® 50 mg : comprimé contenant 40 mg d'amoxicilline et 10 mg d'acide clavulanique. Boîte de 2 plaquettes thermoformées de 10 comprimés sécables. AMM chiens.

❷ Présentations humaines :

-CLAMOXYL®: - gélule à 250mg d'amoxicilline,
- poudre pour suspension buvable à 125mg.

-AUGMENTIN® enfant 250mg : par sachet 250mg d'amoxicilline et 62,5mg d'acide clavulanique.

-AUGMENTIN® nourrisson 100mg/ml : poudre pour solution buvable contenant 100mg d'amoxicilline et 12,5mg d'acide clavulanique par ml.

(4) Céfalexine

Il n'existe pas de médicaments ayant une A.M.M. Lapin pour la céfalexine.

❶ Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :

-CEFASEPTIN® 75 : comprimé dosé à 75 mg de céfalexine. Boîte de 1 plaquette thermoformée de 8 comprimés sécables. AMM chiens et chats.

-RILEXINE® 75 : comprimé dosé à 75 mg de céfalexine. Boîte de 8 comprimés sécables. AMM chiens et chats.

-RILEXINE® Injectable : suspension injectable contenant 15 g de céfalexine pour 100 ml d'excipient huileux. Flacon de 50 ml. AMM chiens et chats.

-RILEXINE® Poudre injectable : dosée à 250 mg ou 1 g de céfalexine. Boîte de 1 flacon et 1 solvant de 6,5 ml. AMM chiens et chats.

-THERIOS® 60 Félin : comprimé dosé à 60 mg de céfalexine. Boîte de 12 comprimés sécables. AMM chats.

❷ Présentations humaines :

-CEFACET® : granulé, 250mg de céfalexine par sachet.

-CEPOREXINE® : granulés pour suspension buvable : 125mg par sachet.

-KEFORAL® : - comprimé dosé à 500mg,
- poudre pour suspension buvable à 125mg/5ml.

(5) Ceftiofur

Aucune présentation médicamenteuse ne présente une AMM Lapin. Il faudra donc en faire un usage « hors A.M.M. ».

● Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :

-EXCENEL® 1g : lyophilisat pour préparations injectables contenant 1 g de ceftiofur. Un flacon de 1 g. AMM chevaux de sport et de course, bovins, porcins.

-EXCENEL® RTU : suspension injectable contenant 5 g de ceftiofur pour 100ml d'excipient huileux. Boîte de 1 flacon de 100 ml. AMM bovins, porcins.

7. LES AMINO-CYCLITOLS OU AMINOSIDES.

a. Les molécules et leurs propriétés physico-chimiques.

Le nom d'aminocyclitols désigne un ensemble d'antibiotiques antibactériens :

- d'origine naturelle produits par des champignons inférieurs du genre *Streptomyces* (*streptomycine*, *néomycine*) ou *Micromonospora* (*gentamicine*) ou d'origine semi-synthétique (*dihydrostreptomycine*, *amikacine*),
- correspondant, structurelement, à des hétérosides aminés, libérant une fonction aminocyclitol par hydrolyse.
- hydrosolubles,
- très stables aux pH acides, ce qui permet leur activité par voie *orale* dans le traitement des *infections digestives* (257).

b. Pharmacocinétique.

Le devenir des aminocyclitols dans l'organisme est principalement conditionné par (256) :

- leur **hydrophilie**, du fait de nombreux groupements hydroxyle ;

- leur caractère **basique**, qui permettent de préparer des sels hydrosolubles, principalement de *sulfates*, permettant ainsi la préparation de solutions aqueuses injectables ;

- une **très bonne stabilité** chimique (acides, bases) et physique (chaleur) (256).

-*Résorption :* leur résorption *orale* est quasiment **nulle**. En effet, non détruits au contact du pH gastrique, les aminosides sont utilisables par voie *orale*, mais leur caractère **hydrophile** interdit leur passage au travers de la barrière intestinale (202, 255). Aussi par voie *orale*, ces composés ne sont utilisables que dans des indications *digestives* et non générales.

La résorption *parentérale* des solutions aqueuses est en revanche **rapide** et **complète** (255, 256).

-*Distribution :* celle-ci est dépendante de leur **très forte hydrophilie**, avec une fixation très limitée aux protéines plasmatiques (<10%) et une distribution essentiellement **extracellulaire**.

Du fait de leur hydrophilie, ils sont **incapables de franchir les membranes biologiques**, d'où une diffusion insuffisante vers l'utérus et la mamelle, interdisant ainsi leur emploi par voie générale pour le traitement d'infections localisées (255).

Ils présentent toutefois **une très forte affinité pour le tissu rénal** et les **cellules ciliées de l'oreille interne** sur lesquels ils se fixent durablement. Ce tropisme rénal et auditif explique les risques de néphrotoxicité et d'ototoxicité marquée de ces antibiotiques (256).

-*Biotransformation :* en raison de leur stabilité et de leur hydrosolubilité, ces antibiotiques **ne subissent pratiquement pas de biotransformations** dans l'organisme (256).

-*Elimination :* ils sont éliminés, du fait de leur hydrosolubilité, rapidement pour la plus grande partie (>90%) par voie **rénale** sous forme inchangée (206, 257).

c. Spectre d'activité et mécanisme d'action.

(1) Spectre d'activité.

Leur spectre d'activité est variable selon les composés (tableau 35) (256, 257) :

- soit **étroit** et s'étend surtout aux *bactéries aérobies à Gram négatif* et les *streptocoques* (*dihydrosteptomycine*, *streptomycine*, *néomycine*, *kanamycine*),
- soit **large** contre les bactéries à *Gram négatif* et *positif* (*gentamicine*).

Tableau 35 : Spectre d'activité antibactérien des aminocyclitols
(256)

	BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
	Clostridium	Staphylocoque pénicillinase +	Staphylocoques pénicillinase – Streptocoques *Corynebacterium*	*Pasteurella*	*Salmonella* *E. coli* *Klebsiella*	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus*
1	**R**	**MS**	**MS**	**MS**	**IS**	**R**
2	**R**	**HS**	**HS**	**HS**	**HS**	**HS**

Légendes :
1 : *Dihydrostreptomycine*, *néomycine*, *kanamycine*
2 : *Gentamicine*

HS : espèces habituellement sensibles ; **MS** : modérément sensibles ; **IS** : inconstamment sensibles ; **R** : espèces résistantes.

Ils sont par ailleurs tous inactifs sur les *bactéries anaérobies* et *les mycoplasmes* (256).

(2) Mécanisme d'action.

Les aminosides sont en grande majorité des antibiotiques **bactéricides** qui agissent en **bloquant la biosynthèse des protéines bactériennes** et en **perturbant la perméabilité membranaire de la bactérie**.

Cette activité bactéricide est de type concentration-dépendante.

La concentration minimale inhibitrice (C.M.I.) de la *gentamicine* est de **4µg/ml** de plasma pour la plupart des germes pathogènes (256).

L'activité de ces antibiotiques est **fortement influencée par le pH** du milieu, les aminosides exerçant en effet leur meilleure activité antibactérienne à pH basique (pH = 8) (cette activité est de 20 à 80 fois plus faible à pH = 5,6) (256).

À noter que la *spectinomycine* se distingue des autres aminosides par un pouvoir **bactériostatique** et non bactéricide, en empêchant uniquement la phase d'initiation de la synthèse des protéines (256).

Les aminosides possèdent un **effet retard**, c'est-à-dire qu'ils restent efficaces même lorsque leur concentration décroît. En pratique, cela permet une diminution des administrations journalières. Ceci limite donc les manipulations et représente un avantage non négligeable chez les petits mammifères facilement stressés (116).

d. Indications.

Ils sont indiqués par voie *parentérale* principalement dans des usages généraux, septicémies, infections pulmonaires et urinaires.

Ils sont également employés par voies locales appropriées pour le traitement d'infections localisées (entérites, mammites…).

(1) Néomycine

Elle est indiquée lors de (7, 130, 202, 228) :

- ***infections digestives*** chez le lapin,
- ***colibacillose sévère*** à *Escherichia coli*,
- ***entérite*** à *Yersinia pseudotuberculosis*,
- ***staphylococcie***,
- ***salmonellose***.

(2) Gentamicine

Elle est indiquée lors de :

- ***staphylococcie***,
- ***salmonellose***,
- ***colibacillose***.

Son administration doit être complétée par une perfusion en raison de sa potentielle néphrotoxicité (7).

(3) Dihydrostreptomycine

Cette molécule présente un certain intérêt dans le cadre du traitement (7, 130):

- ***d'infection intestinales*** à colibacilles ou pasteurelles,
- ***de la listériose***.

Les aminosides restent tout de même **contre-indiqués** par voie *générale* chez les animaux atteints d'*insuffisance rénale sévère* (256).

e. Les schémas thérapeutiques préconisés chez le lapin.

(1) Néomycine

Tableau 36 : Schémas thérapeutiques de la néomycine chez le lapin
(77, 78, 80, 115, 161, 249, 254, 256, 258, 261, 262, 263, 265, 267, 268, 272, 273, 274, 275, 276, 277)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
▪ 200 – 800 mg/L d'eau, jusqu'à 1 g/L lors de cas grave dus à *E. coli* ;	PO	Uniquement pour traiter des *infections intestinales*, notamment diarrhée à *E. coli*

▪ 100 – 400 ppm dans aliments	PO	
20 – 40 mg/kg/12h pdt 5- 7 jours	PO, SC	▪ Traitement de 3 jours pour les lapins nains ▪ Risques toxiques : - Néphrotoxicité - Ototoxicité - Blocage musculaire
50 mg/kg/24h pdt 4 – 6 jours	PO	Germes Gram - , Colibacilles, Staphylocoques
100 mg/kg/24h	PO	

(2) Gentamicine

Tableau 37 : Schémas thérapeutiques de la gentamicine chez le lapin
(78, 80, 115, 248, 249, 255, 256, 258, 259, 261, 262, 263, 265, 267, 268, 270, 271, 272, 273, 274, 276, 277, 279)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
2 – 5 mg/kg/12 – 24h pdt 3 – 5 jours	SC, IM, IV	▪ Posologie la plus souvent prescrite : **4 mg/kg/24h** ▪ Posologie pouvant aller jusqu'à **8 mg/kg/24h** lors d'infections respiratoires graves (*pasteurellose aiguë*) ▪ Traitement de la *colibacillose* ▪ Traitement de *dermatoses nasales* ▪ Néphrotoxicité, d'où la nécessité d'associer une perfusion (risque toxique à partir de 5 jours de traitement) ▪ À proscrire chez les lapines gestantes
5 – 8 mg/kg/24h	SC, IM	Infections bactériennes multifactorielles
1,5 – 2,5 mg/kg/8h	SC, IM, IV	
10 mg/kg	SC	
250 mg/Ax	PO	
5 – 8 mg/kg dose répartie en 1 à 3 fois/j	SC, IM, IV	

(3) Streptomycine

Tableau 38 : Schémas thérapeutiques de la streptomycine chez le lapin
(78, 80, 115, 248, 261, 262, 263, 273)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
		▪ Infections intestinales

50 à 100 mg/kg/24h pdt 4 – 6 jours	PO	▪ Traitement de 3 jours pour le lapin nain ▪ Forte toxicité chez le lapin nain : à éviter ! ▪ Eviter la voie parentérale
50 – 100 mg/kg/24h	SC, IM	Des doses plus élevées peuvent être très toxiques par voie parentérale chez le lapin.
100 – 140 mg/kg/24h	Parentérale	Germes Gram -
75 mg/kg	SC	*Colibacilloses*

(4) Kanamycine

Tableau 39 : Schémas thérapeutiques de la kanamycine chez le lapin (265)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
8 – 16 mg/kg divisés en 1 à 3 fois/j	SC, IM, IV	

Remarque : il a été remarqué une augmentation de l'efficacité et une diminution de la toxicité des aminoglycosides lorsque la dose totale est administrée en une seule prise (143).

f. Effets indésirables et contraintes thérapeutiques.

(1) Antibiorésistance

Les aminosides sont l'un des groupes d'antibiotiques pour lesquels les **antibiorésistances** se développent le plus rapidement. En effet, ces résistances sont actuellement très importantes, atteignant de 50 à 90% de certaines souches bactériennes (256, 257).

Des aminosides comme la *gentamicine* ne devrait pratiquement jamais être employée en médecine vétérinaire en première intention, mais être réservés aux infections particulièrement graves ou lors d'échecs thérapeutiques avec des antibiotiques classiques (256). Cependant, particulièrement **néphrotoxiques** pour le lapin, les aminosides utilisables chez cette espèce sont la *gentamicine* et la *dihydrostreptomycine* (256).

C'est une des raisons pour lesquelles des composés de semi-synthèse (porteurs d'un nombre réduit d'hydroxyles par rapport aux composés parentaux naturels) ont été développé. Etant donné l'importance et la gravité de ces résistances, certains de ces antibiotiques sont strictement réservés à la médecine humaine hospitalière afin d'éviter leur « usure prématurée » (256).

(2) Anorexie

Une réduction de la consommation d'aliments et d'eau est constatée lors de l'administration *orale* de *gentamicine* chez le lapin.

Sur un traitement d'une durée de 3 jours, la consommation est réduite jusqu'à 15-20% de la consommation habituelle, et reprend sa valeur normale 8 jours après le début du traitement.

Avec la *gentamicine*, les effets défavorables ne se manifestent que lors d'administration ***per os***. En effet, la consommation n'est pas affectée lors d'usage de *gentamicine* par voie *intramusculaire* (92).

(3) Modification de la flore digestive en fonction de la voie d'administration.

➪ par voie orale : la *gentamicine* a une faible absorption gastro-intestinale, ce qui permet une action **prolongée** sur la flore du tube digestif.

Vingt quatre heures après la fin d'un traitement ***oral***, la *gentamicine* est retrouvée dans l'estomac, l'intestin grêle et le caecum où le *nombre de bactéries est fortement diminué*.

➪ par voie parentérale : lorsque la *gentamicine* est administrée par voie *intramusculaire*, elle ne passe pas dans le tractus digestif et n'entraîne donc *aucune modification* de la flore bactérienne caecale (92).

g. Toxicologie.

Les aminosides figurent parmi les antibiotiques dont la **toxicité est la plus élevée** (257). La toxicité générale de certains composés (*néomycine*) **interdit** même leur emploi par voie *générale*.

Les aminosides peuvent être responsables de plusieurs types d'accidents dans des circonstances très différentes (256):

- des accidents de toxicité *aiguë* avec des troubles essentiellement fonctionnels (neurotoxicité),
- des accidents de toxicité *chronique* avec des troubles lésionnels (néphrotoxicité, ototoxicité).

(1) Neurotoxicité

Des accidents de toxicité aiguë avec des troubles essentiellement fonctionnels ont été notés, ceux-ci étant liés aux propriétés curarisantes des aminosides au niveau de la *jonction neuromusculaire* (en résuisant la sensibilité des récepteurs post-synaptiques à l'acétylcholine), phénomènes qui ont été observés chez des **lapins** (34, 257).

Ces accidents sont pour la plupart observables lors de surdosages thérapeutiques (256).

Il est bien reconnu dans cette espèce que des blocages neuromusculaires peuvent apparaître suite à l'injection *intraveineuse* d'aminosides (143).

Sa toxicité directe entraîne un collapsus cardio-vasculaire, un état comateux et la mort. La *streptomycine* et la *dihydrostreptomycine* entraînent des états comateux mortels avec paralysie respiratoire chez le lapin (123).

(2) Ototoxicité et néphrotoxicité

Les aminosides peuvent être responsables d'accidents de toxicité chronique lors d'**emplois prolongés** par voie générale (supérieurs à 10 – 15 jours) à dose normale et plus rapidement encore lors de **doses élevées**.

Des accidents de toxicité chronique se manifestant par de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité ont été rapportés chez le lapin (34, 257).

La *gentamicine* peut être néphrotoxique et ototoxique dans cette espèce, à des doses inférieures à **5 mg/kg une fois par jour**.

Une insuffisance rénale aigüe peut apparaître suite à l'injection *intraveineuse* d'aminosides. **Tout aminoside injecté par voie *intraveineuse* chez le lapin doit être préalablement dilué dans une solution saline isotonique à raison de 4 ml/kg et doit être administré en 20 minutes au moins** (143).

(3) Toxicité digestive

(a) Gentamicine

Le choix de la voie d'administration des aminosides a une influence directe sur leurs effets toxiques sur la microflore digestive.

● Vingt quatre heures après l'un usage de la *gentamicine* par voie *per os*, celle-ci se retrouve encore dans l'estomac, l'intestin grêle et le caecum en raison d'une faible absorption gastro-intestinale. La population des bactéries anaérobies strictes (*Bacteroides*), normalement dominante dans le tractus digestif du lapin, se retrouve alors fortement diminuée, favorisant alors un fort accroissement du nombre de bactéries entéropathogènes (clostridies, colibacilles…) résistantes à l'action de la *gentamicine*, et à l'origine de diarrhées sévères, parfois mortelles chez cette espèce (13, 92).

● Lors d'un usage de la *gentamicine* par voie parentérale, notamment par voie *intramusculaire*, celle-ci ne passant pas par le tractus digestif de l'animal, elle n'entraîne aucune modification de la microflore bactérienne caecale du lapin (92).

La *gentamicine*, administrée par voie *sous-cutanée*, est **bien tolérée** par le lapin.
Dans une étude où des lapins ont reçu 10mg/kg de *gentamicine* matin et soir pendant 3 jours, aucune modification de la flore digestive n'a été constatée.
À une concentration double de la dose thérapeutique (soit **10 mg/kg**), et par voie *orale* ou *intramusculaire*, la *gentamicine* n'entraîne pas de mortalité (92).

(b) Streptomycine

Chez le lapin domestique, la *streptomycine* peut être injectée à des doses de 50-100mg/kg de poids vif sans aucun problème. Mais à des doses plus importantes, une toxicité peut cependant apparaître (161), sa toxicité indirecte se manifestant par la destruction de la flore *Gram positif* (7).

(c) Néomycine

Les données sur l'usage de cette molécule sur le lapin sont peu nombreuses. Peu d'études se sont réellement interrogées sur ce moyen thérapeutique. Cependant, il est admis que la *néomycine* par voie ***injectable*** doit être prise avec **beaucoup de précaution** chez le lapin (123).

Pour limiter la toxicité des aminosides, et compte tenu de leur effet bactéricide de type concentration–dépendant qui permet d'obtenir un effet bactéricide majeur en quelques heures à très fortes concentrations, des protocoles thérapeutiques avec des **administrations espacées** avec une seule administration sont maintenant proposés (256).

Ils sont **interdits** en antibiosupplémentation animale (256).

h. Interactions médicamenteuses.

(1) Avec les diurétiques

L'emploi d'aminosides avec des **diurétiques**, tel le *furosémide*, est **à éviter** au risque de potentialiser le phénomène de néphrotoxicité (206).

(2) Avec d'autres agents néphrotoxiques

L'association avec d'autres agents potentiellement néphrotoxiques est bien sûr à éviter (206).
Il est ainsi contre-indiqué d'utiliser les aminosides avec d'autres antibiotiques néphrotoxiques, notamment avec les antibiotiques polypeptidiques ou encore les sulfamides (256).

(3) Avec l'halothane

Lorsque l'on administre des aminosides sur un animal anesthésié à l'*halothane*, la dépression cardiovasculaire liée à l'anesthésique peut s'aggraver (206).

i. Associations à d'autres anti-infectieux.

-*Association :* étant des antibiotiques bactéricides actifs sur les germes aussi bien au repos qu'en multiplication, les aminosides peuvent en principe être aussi bien associés à des antibiotiques bactéricides actifs (ß-lactamines) ou non (quinolones) sur des germes en phase de croissance, qu'à des antibiotiques bactériostatiques (macrolides) (256).

Il est également possible de les associer aux polypeptides qui ont des effets ou non bactéricides sur les bactéries en multiplication selon les composés (256).

Cependant, il est bon de noter que l'association *gentamicine-ampicilline* provoque une diminution sensible de la flore microbienne.

-*Antagonisme :* un effet antagoniste est signalé lors de l'emploi concomitant des aminosides avec des bactériostatiques comme les tétracyclines et le *chloramphénicol* (34, 256).

j. Présentations disponibles.

(1) Néomycine

❶ Présentations vétérinaires avec A.M.M. Lapin :

-COMPOMIX® V NEO STARTER : poudre orale contenant 77 g de néomycine et 110 g d'oxytétracycline pour 1 kg d'excipient. Pot de 1 kg. AMM veaux, agneaux, porcins, lapins et volailles.

-ENTOCUNIMYCINE® : poudre orale contenant 2,3 g de néomycine dans 100 g d'excipient. Boîte de 1 flacon de 130 g. AMM lapins.

-NP8® : poudre orale contenant 6 g de néomycine, 30 millions UI de colistine pour 100 g d'excipient vitaminé. Boîte de 1 kg. AMM veaux, agneaux, chevreaux, porcins, lapins et volailles.

-SANTAMIX ® Néomycine 40 : prémélange médicamenteux contenant 4 millions d'UI de néomycine (sulfate) pour 100 g d'excipient. Sac de 25 kg. AMM porcins, lapins, volailles.

-SOGEMYCINE® : poudre orale contenant 27,2 g de néomycine pour 100 g d'excipient. Boîte de 750 g. AMM veaux, porcins, lapins et volailles.

❷ Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :

-DIARCAP ® : gélule contenant 100 000 UI de néomycine. Flacon de 16 gélules. AMM chiens et chats.

-ENTEROTAB ® : comprimé contenant 50 mg de néomycine, 500 mg de sulfaguanidine, 0,04mg d'atropine. Boîte de 24 comprimés. AMM chiens et chats.

-KAOMYCIN ® : suspension buvable contenant 0,710 g de néomycine (sulfate), 19,720g de kaolin et 0,440 g de pectine pour 100 ml d'excipient. Flacon de 120 ml. AMM poulains, veaux, agneaux, porcelets, chiens et chats.

-NEOMYDIAR Chiens-chats ® : suspension buvable contenant 4 millions pour 100 ml d'excipient. Flacon de 25 ml avec une mesurette graduée. AMM chiens et chats.

-OCEMYMICINE ® : poudre orale contenant 33,35 g de néomycine (sulfate) pour 100 g d'excipient. Flacon de 3 g. AMM oiseaux de cage et de volière.

(2) Gentamicine

Il n'existe aucun produit médicamenteux possédant une A.M.M. Lapin pour la *gentamicine*. Cette molécule étant intéressante dans le traitement de certaines infections bactériennes chez cette espèce, il faudra donc avoir recours à des prescriptions « hors AMM » en adaptant la thérapeutique à la présentation employée.

● **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-G4 ® : solution injectable contenant 4 g de gentamicine pour 100ml d'excipient. Flacon de 100 ml. AMM veaux, chiens et chats.

-GENTACAT ® : mini-comprimé dosé à 20 mg de gentamicine. Boîte de 24 comprimés. AMM chats et petits chiens.

-PANGRAM ® 1% : soluté injectable contenant 1 g de gentamicine pour 100 ml. Flacon de 100 ml. AMM veaux, chiens et chats.

-SEPTIGEN® 10 : soluté injectable contenant 1 g de gentamicine pour 100 ml. Flacon de 50 ml. AMM veaux, chiens et chats.

Il existe également des collyres opthtalmologiques et des pommades dermatologiques à base de *gentamicine*, mais qui sont contre-indiqués chez le lapin en raison de la présence de corticoïdes dans toutes les préparations. En effet, comme il sera vu par la suite, cette famille d'anti-inflammatoire est à vivement déconseiller lors de son usage chez le lapin (sauf à petite dose, pendant un bref traitement).

(3) Dihydrostreptomycine

❶ **Présentations vétérinaires avec A.M.M. Lapin :**

-DHS® 50 COOPHAVET : poudre orale contenant 50 g de dihydrostreptomycine (sulfate) dans 100 g. Boîte de 10 sachets de 100 g. AMM veaux, agneaux, chevreaux, porcelets, lapins et volailles.

❷ **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-DUPHAPEN STREP® : suspension injectable contenant 20 g de dihydrosteptomycine et 20 millions UI de benzylpénicilline de procaïne pour 100 ml. Coffret de 12 flacons de 100 ml. AMM équins, bovins, porcins, ovins, caprins, chiens et chats.

-SHOTAPEN® : suspension injectable contenant 20 g de dihydrosteptomycine sulfate, 10 millions d'UI de pénicilline G procaïne et 10 millions d'UI de benzylpénicilline benzathine pour 100 ml d'excipient. Boîte de 12 flacons de 50 ml. AMM bovins, porcins, chiens et chats.

8. *LES QUINOLONES.*

a. *Les molécules et leurs propriétés physico-chimiques.*

(1) Caractéristiques générales.

Le nom de quinolones désigne un ensemble de composés organiques artificiels (256):

- dérivés ou isostères de la quinoléine,
- possédant pour les substances de *première génération* une activité **bactéricide** à spectre **étroit** dirigé contre les bactéries à *Gram négatif*,
- possédant pour les substances des *générations suivantes* une activité antibiotique **large** dirigée aussi bien contre les bactéries à *Gram négatif* qu'à *Gram positif*.

Les quinolones connaissent actuellement un développement considérable, celles-ci représentant sans doute le plus important de tous les groupes d'antibactériens.

Leur intérêt est lié à leur très faible toxicité et surtout encore au faible développement des résistances plasmidiques (256).

Il s'agit de molécules **planes** leur conférant ainsi la particularité de pouvoir s'intercaler entre les deux chaînes d'ADN (**substances intercalantes**) (256).

(2) Classification

Les quinolones sont classées de manière un peu arbitraire en trois générations (tableau 40) en fonction de leur chronologie d'apparition, auxquelles correspond une activité antibactérienne particulière :

- les quinolones de première génération avec *l'acide nalidixique* et l'*acide oxolinique*,
- les quinolones de deuxième génération, fluorées (**fluoroquinolones**), avec principalement la *fluméquine*,
- les quinolones de troisième génération, également des **fluoroquinolones**, avec des composés comme l'*enrofloxacine*, la *marbofloxacine*, ou encore la *danofloxacine* en médecine vétérinaire.

Tableau 40 : Classification des quinolones
(256)

Première génération	Deuxième génération	Troisième génération
Acide nalidixique *Acide oxolinique*	*Fluméquine*	***Enrofloxacine*** ***Marbofloxacine*** *Danofloxacine* *Ibofloxacine* *Difloxacine* *Sarafloxacine*

(3) Propriétés physico-chimiques.

● Sous forme non ionisée, elles sont **liposolubles** (solubles dans les solvants organiques). Elles sont photolabiles et leurs préparations doivent donc être maintenues à l'abri de la lumière (257).

● Deux propriétés chimiques importantes sont à retenir en raison de leurs conséquences pharmaceutiques ou biologiques (256):

- leur caractère **acido-basique**,
- leurs propriétés **chélatrices**.

(a) Caractère acide ou amphotère.

Toutes les quinolones de *première génération* sont fondamentalement **acides** en raison de leur unique fonction carboxylique (-COOH) (256).

Par contre, les quinolones de *deuxième* et *troisième génération* possèdent en plus une fonction amine tertiaire basique de même force acido-basique comparable à celle de la fonction carboxylique, ceci en faisant des composés **amphotères** aux conséquences pharmacocinétiques importantes (256).

La fonction acide carboxylique permet la préparation des sels de sodium. Ceux-ci sont facilement ionisables et dissociables, donc hydrosolubles (256).

(b) Propriétés chélatrices.

Les quinolones possèdent des **propriétés chélatrices** avec certains cations divalents comme le magnésium et le cuivre mais **pas avec le calcium**.
Elles sont capables de fixer un ou deux atomes de magnésium par molécule et de former ainsi des chélates (256).

Ces caractéristiques de ces antibiotiques expliquent en partie leur activité bactérienne.

b. Pharmacocinétique.

Le devenir des quinolones dans l'organisme est principalement conditionné par deux propriétés (256):

- leur **lipophilie**,
- leur caractère soit **acide faible**, soit **amphotère** selon les molécules.

-*Résorption :* la résorption *orale* des quinolones est habituellement **rapide** et **complète** (256). Ainsi, il est notamment concevable de les employer pour le traitement d'entérotoxémies.

Leur résorption *parentérale* sous forme de solutions aqueuses de sel de sodium est également **rapide** et complète (256).

Les *fluoroquinolones* (quinolones de *deuxième* et *troisième génération*) ont un **effet retard** c'est-à-dire qu'elles restent efficaces même après décroissance de leur concentration.

En pratique, cela permet une seule administration par jour limitant ainsi les manipulations, ce qui représente un avantage non négligeable avec les lapins qui sont des **animaux facilement stressés** (116).

-Distribution :

◦ Les quinolones de *première génération* comme l'*acide oxolinique* ou l'*acide nalidixique* se distribuent de manière extra-cellulaire, principalement dans les tissus richement vascularisés (255), avec un petit volume de distribution (1 L/kg).

◦ Les quinolones de *deuxième génération* (*fluméquine*) et de *troisième génération* (*enrofloxacine*), du fait de leur caractère légèrement **amphotère**, ont une répartition **plus homogène**, voire **intracellulaire**, et plus complète dans l'organisme, ce qui leur offre des indications générales plus nombreuses (256).

Le volume de distribution des fluoroquinolones est **large** chez le lapin, de l'ordre de **4L/kg**, d'où leur intérêt lors d'infections siégeant dans les tissus profonds, comme le tissu osseux ou dentaire, ainsi que la prostate (10*)*.

-Biotransformation : leur nombre est réduit dans l'organisme (hydroxylations, glucuronoconjugaisons) (256).

-Elimination : les quinolones de *première génération* sont **rapidement** et principalement éliminées par voie **rénale** par **sécrétion tubulaire active** (car acides), ce qui permet d'atteindre des concentrations urinaires actives très supérieures aux concentrations sériques. Ceci est à l'origine de l'une de leurs principales indications, le traitement des *infections urinaires* (256).

Les quinolones de *deuxième* et de *troisième génération* sont également éliminées par voie biliaire où elles atteignent des teneurs de 2 à 10 fois supérieures aux concentrations plasmatiques (256).

L'*enrofloxacine* subit par ailleurs une élimination **rénale** et **fécale** (245).

L'*enrofloxacine* est également éliminée via le lait. Les concentrations efficaces contre la plupart des micro-organismes sensibles à l'*enrofloxacine* sont atteintes dans le lait. Ceci peut avoir une application thérapeutique lors de mammite chez la lapine

D'autre part, l'élimination de l'*enrofloxacine* chez les nouveaux-nés est significativement diminuée par rapport aux mères allaitantes. Ce défaut d'élimination serait lié à une immaturité enzymatique présente le premier mois de vie chez les lapins. En conséquence, il faut prévenir l'**exposition néonatale aux quinolones via la lactation**. Pour limiter le risque, il est recommandé d'administrer les fluoroquinolones aux mères juste après la têtée et de maintenir la portée le plus longtemps possible éloignée de la mère (10).

c. Spectre d'activité et modalités d'action.

(1) Spectre d'activité.

Les quinolones sont doués d'une activité antibiotique **bactéricide**.

Les quinolones de *première génération* (*acide nalidixique*, *acide oxolinique*) ont un spectre d'action **étroit** dirigé contre les bactéries à *Gram négatif*, en particulier les *entérobactéries*, alors que les quinolones de *dernière génération* (*enrofloxacine*, *norfloxacine*) ont un spectre **élargi** aux bactéries à *Gram positif* toujours accompagnées d'une activité sur les germes à *Gram négatif* (tableau 41).

Les *fluoroquinolones* de *troisième génération* présentent en outre une activité marquée sur les *mycoplasmes* (256).

L'activité antibactérienne s'accroît nettement de la *première* à la *troisième génération*, avec des concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) très basses qui sont en relation avec une très forte affinité de l'antibiotique avec l'ADN-gyrase. En effet, les C.M.I. des quinolones sont de l'ordre de (256):

- première génération : **1 – 10** µg/ml,
- deuxième génération : **1** µg/ml,
- troisième génération : **0,1** µg/ml.

Tableau 41 : Spectre d'activité antibactérien des quinolones (256)

	BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
	Clostridium	Staphylocoque pénicillinase +	Staphylocoques pénicillinase – Streptocoques *Corynebacterium*	*Pasteurella*	*Salmonella* *E. coli* *Klebsiella*	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus*
1	**R**	**R**	**R**	**HS**	**MS**	**R**
2	**R**	**HS**	**HS**	**HS**	**HS**	**MS**

Légendes :
1 : *Quinolones de première génération*
2 : *Quinolone de deuxième et de troisième génération*

HS : espèces habituellement sensibles ; **MS** : modérément sensibles ; **IS** : inconstamment sensibles ; **R** : espèces résistantes.

Les quinolones sont en revanche inactives sur les bactéries *anaérobies* aussi bien à *Gram positif* (*Clostrdium*) qu'à *Gram négatif* (*Bacteroïdes*), qui sont **naturellement résistantes** à toutes les quinolones, de même que les *streptocoques* qui y sont très peu sensibles (256).

(2) Modes d'action.

La cible des quinolones est, en effet, l'**ADN-gyrase**, enzyme cellulaire qui est responsable de l'architecture et du fonctionnement du chromosome bactérien. Grâce à leur structure **plane**, les quinolones s'intercalent entre les chaînes d'ADN (formant des chélates magnésiens) et inhibent ainsi l'action de l'ADN-gyrase, provoquant l'**arrêt de la réplication et de la transcription** et entraînant la libération des morceaux libres d'ADN dans le cytoplasme, avec un arrêt immédiat du métabolisme et l'apparition d'enzymes protéolytiques. Il s'ensuit une destruction active de la bactérie (256).

Les **propriétés chélatrices** des quinolones pourraient également contribuer à leur activité bactéricide en interférant avec des métallo-enzymes bactériennes (256).

Les quinolones sont actives aussi bien lorsque le micro-organisme est **au repos** qu'**en phase de multiplication** dans la mesure où toutes les réactions dans lesquelles l'ADN est impliqué sont bloquées. Par leur action au cœur de la cellule bactérienne, les quinolones exercent un effet bactéricide rapide (257).

d. Les indications thérapeutiques chez le lapin.

Les quinolones sont bien tolérées par les lapins. Par son large spectre **bactéricide**, l'*enrofloxacine* est à présent considérée comme une molécule de choix pour de nombreuses infections (270). Les avantages des quinolones sont leur **bonne absorption intestinale**, et leur **distribution homogène et large** (surtout de deuxième et de troisième génération) dans l'organisme, d'où leur utilisation lors d'infections siégeant dans des tissus profonds.

(1) Les infections pulmonaires

L'*enrofloxacine* est utilisée pour traiter les infections respiratoires chez le Lapin. C'est souvent le médicament de choix pour traiter la *pasteurellose* et elle peut être utilisée à des doses plus faibles pour un traitement à long terme destiné à éliminer les infections récurrentes (73).

Les quinolones de *troisième génération* (*enrofloxacine*, *marbofloxacine*) ont également une efficacité reconnue sur la *klebsiellose* et la *bordetellose* (256).

(2) Les infections digestives

Elles ont une action bactéricide sur différents germes *Gram négatifs* dont les *entérobactéries*, et sont donc indiquées lors d'*infections digestives* à *colibacilles* et *salmonelles*. Une étude menée à grande échelle, sur plus de 600 lapins, permet de conclure que l'*enrofloxacine*, utilisée sous forme de la solution *orale* de BAYTRIL 10%®, à la posologie de 10mg/kg/j 5 jours consécutifs, apporte une solution efficace dans le traitement des *colibacilloses du lapin*. Par contre, les risques de réinfection ne peuvent être contrôlés que par des traitements répétés et la mise en place de mesures sanitaires strictes.

Il est en effet reconnu que l'*enrofloxacine* limite considérablement l'élimination fécale des *Escherichia coli* entéropathogènes, mais elle n'en permet pas l'éradication. Ce constat est valable lors de colibacillose expérimentale mais également lors de colibacillose de terrain. La durée du traitement peut varier de 7 à 10 jours en fonction de la souche *E.coli*. Des traitements plus courts ou intermittents peuvent mener à des rechutes. Les animaux traités sont protégés contre une réinfection pendant **4 semaines** (204).

L'*enrofloxacine* et la *marbofloxacine* sont indiquées lors de *salmonellose* (7).

La *fluméquine* est indiquée lors d'*infections digestives* à *Gram négatif* (130). Cependant à 200 ppm, elle n'apporte pas de bons résultats lors de *colibacillose chez le lapin*, en dépit de son activité *in vitro* (204).

(3) Les infections urinaires

Les quinolones sont principalement éliminées sous forme active par voie *rénale*, d'où leur utilisation lors d'infection urinaire, souvent provoquées par des bactéries à *Gram négatif*. En effet, ces affections constituent les plus anciennes indications pour cette famille d'antibiotiques (notamment celles de première génération avec leur tropisme urinaire prononcé) (256).

(4) La staphylococcie

Des résultats intéressants ont aussi été obtenus chez le lapin sur des infections à *staphylocoques* (pyodermites staphylococciques) (130).

L'*enrofloxacine* et la *marbofloxacine* sont indiquées lors de *staphylococcie* (7).

e. Les schémas thérapeutiques préconisés chez le lapin.

(1) Enrofloxacine

L'*enrofloxacine* apparaît, à présent, comme l'un des antimicrobiens les plus sûrs chez le lapin, et de ce fait, il a été largement utilisé dans cette espèce aussi bien par voie *orale* qu'*injectable* (41). Cependant, son usage doit se faire avec prudence et attention car aucune spécialité vétérinaire à base d'enrofloxacine **ne possède une A.M.M. pour le lapin**.

Tableau 42 : Schémas thérapeutiques de l'enrofloxacine chez le lapin
(115, 161, 248, 249, 256, 257, 258, 259, 261, 262, 263, 264, 265, 270, 272, 274, 276, 279, 282)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS

2,5 – 10 mg/kg/12h pdt 14 – 15 jours	PO, SC, IM, IV	▪ Efficace contre la *pasteurellose* si la prise est supérieure à 5 mg/kg/12h pdt 14 jours ▪ Employer pour traiter les *infections générales* ▪ Traitement de la *colibacillose* ▪ Il est exceptionnellement possible d'adapter la posologie jusqu'à 20 ml/kg/12h dans le cadre du traitement de *septicémie* ▪ À éviter chez les jeunes en croissance ▪ À éviter chez les femelles en raison de leur potentielle *foetotoxicité* ▪ Risque d'érosion des cartilages chez les lapereaux en croissance ▪ Risque de nécrose cutanée lors d'injections répétées au *même endroit*

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	**VOIES D'ADMINISTRATION**	**REMARQUES - INDICATIONS**
10 mg/kg/12h pdt 5 – 7 jours, avec une durée de traitement de 7 jours maximum pour les lapins nains	PO, SC	▪ Traitement de : - la *pasteurellose* - la *bordetellose* - la *colibacillose* - la *salmonellose*
5 – 10 mg/kg/24h	PO, SC	▪ Abcès *alvéolo-dentaires* ▪ Traitement de l'*entérotoxémie à Cl. spiriforme*
20 mg/kg/24h pdt 7 jours	SC, IM	Traitement de la *salmonellose*
50 – 200 mg/L d'eau de boisson pdt 7 à 8 jours	PO	Traitement : ▪ de la *pasteurellose* pdt 14 jours ▪ des *septicémies* ▪ des *infections à Gram –* ▪ des infections *intestinales*
25 – 85 mg/kg/24h pdt 14 - 15 jours	PO	▪ Traitement de la *pasteurellose* ▪ À éviter chez les femelles gestantes

L'*enrofloxacine* est commercialisée sous forme de comprimés, qui peuvent être écrasés et mis en suspension, ou mélangés à une petite quantité d'aliments au goût sucré, tels que des bananes ou de la confiture de fraises (astuce intéressante chez ces animaux chez qui il est souvent difficile d'administrer des médicaments *per os*) (116).

La solution à 2,5% peut être diluée dans les proportions suivantes : 4 ml pour 1 L d'eau afin d'obtenir une concentration à 100 mg/L (269).

L'*enrofloxacine* existe aussi sous forme d'une solution pour injection *intramusculaire* ou *sous-cutanée* (73). L'*enrofloxacine* est absorbée extrêmement rapidement par voie *sous-cutanée* et atteint des taux plasmatiques suffisants (116).

(2) Ciprofloxacine

La *ciprofloxacine* est un métabolite de l'*enrofloxacine*.

Tableau 43 : Schémas thérapeutiques de la ciprofloxacine chez le lapin
(248, 249, 259, 260, 261, 265)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
5 – 20 mg/kg/12h	PO	▪ Suspension aqueuse stable pdt 14 jours ▪ Traitement de la pasteurellose nasale
1 goutte /8 – 12h	Intra-oculaire	Taux thérapeutique maintenu dans les larmes jusqu'à 6h après application (larmes drainent le sinus nasal)

(3) Ofloxacine

Tableau 44 : Schémas thérapeutiques de l'ofloxacine chez le lapin
(249)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
20 mg/kg/8h	SC	Traitement des infections : ▪ urogénitales ▪ cutanées ▪ respiratoires

(4) Fluméquine

Tableau 45 : Schémas thérapeutiques de la fluméquine chez le lapin
(78, 80, 115, 248, 256, 257, 262, 263, 264)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
15 – 30 mg/kg /12 – 24h pdt 4 - 6 jours	PO, SC, IM	▪ Traitement des infections : ◦ digestives ◦ à Gram – ▪ Risque de neurotoxicité ▪ Ne pas associer au triméthoprim-sulfa
28 mg/kg/24h pdt 5 jours	PO	Traitement des infections à Gram -
6 mg/L d'eau de boisson	PO	

(5) Marbofloxacine

Tableau 46 : Schémas thérapeutiques de la marbofloxacine chez le lapin
(115, 248, 257, 262, 263)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
2 - 5 mg/kg/24h	PO	▪ Traitements des abcès buccaux et alvéolo-dentaires ▪ À éviter chez les jeunes en croissance ▪ À éviter chez les femelles gestantes ▪ Pas d'A.M.M. Lapin

f. Effets indésirables et contraintes thérapeutiques.

Des réactions d'intolérances locales au point d'injection sont parfois rapportées avec l'emploi de certaines solutions de sels sodiques trop alcalines. Les suspensions de *fluméquine* sont toutefois bien tolérées (256).

Les injections *sous-cutanées* ou *intra-musculaires* peuvent provoquer une nécrose musculaire et des abcès stériles. De ce fait, il vaut mieux **éviter** les injections répétées au même endroit lors de l'usage de ces voies d'administration (63).

(1) Sur les paramètres physiologiques et zootechniques

Tous les essais ont montré que l'*enrofloxacine* n'a pas d'incidence sur les paramètres physiologiques (coagulation sanguine, diurèse, système nerveux central…) et zootechniques (GMQ, indice de consommation…) (204).

Des tests ne montrent aucune influence de l'*enrofloxacine* sur la coagulation sanguine, la formule sanguine, la glycémie, le taux de triglycérides, même à des doses 10 fois supérieures à la dose thérapeutique. La diurèse est inchangée, excepté une augmentation de l'excrétion du potassium à des doses supérieures à 100 mg/kg. L'exploration du système nerveux central ne révèle également rien d'anormal, excepté une légère augmentation de la motilité spontanée à des doses supérieures à 100 mg/kg (189).

(2) Sur le tractus digestif

Aucune perturbation gastro-intestinale n'a été observée lors de traitement à l'*enrofloxacine* (131). L'*enrofloxacine* ne favorise pas non plus l'entérotoxémie à *Clostridium spiriforme* (204).

Il est préférable d'administrer les quinolones lorsque l'animal est **à jeun**, car la présence d'aliment dans l'estomac peut inhiber son absorption chez le lapin (206).

(3) Arthropathie et dégénérescence des cartilages articulaires.

Cela fait une trentaine d'années que l'on a constaté que les quinolones pouvaient induire au niveau articulaire des lésions cartilagineuses chez les animaux immatures. Cette inhabituelle maladie articulaire aiguë a été étudiée sur de nombreuses espèces animales. Le lapin immature semble moins sensible que le chien juvénile.

Chez le **lapin**, l'arthropathie affecte essentiellement les genoux, alors que la répartition des lésions est équivalente entre les épaules et les genoux chez le chien ; ceci est peut être en relation avec un polygone de sustentation différent entre les deux espèces. Les lésions affectent davantage le **cartilage articulaire** que la synovie. L'importance des lésions n'est pas dose-dépendante.

Des vésicules et des érosions apparaissent au niveau de la surface articulaire, et microscopiquement sont présentes, des cellules cartilagineuses en voie de dégénérescence, des cellules cartilagineuses hypertrophiques, des chondroclastes ainsi qu'une réduction des fibrilles de collagène, ceci aboutissant alors à un **amincissement** et à une **irrégularité des surfaces articulaires** (205).

Ainsi, l'usage des quinolones doit être **évité chez les jeunes en croissance** en raison des risques de troubles cités précèdemment (7, 99, 130).

Comme alternative, l'association *triméthoprime-sulfadiazine* peut être employée à la dose de **30 mg/kg** (proportion 40/200) **2 fois par jour** par voie *sous-cutanée* (99).

(4) Absence de sensibilité de *Pasteurella multocida* chez le lapin

L'administration d'*enrofloxacine* à **5 mg/kg** en *sous-cutané* toutes les **12 heures** pendant **10 jours** ne parvient pas à éliminer *Pasteurella multocida* chez tous les lapins infectés naturellement ou expérimentalement.

Bien que *Pasteurella multocida* soit très sensible *in vitro* à l'*enrofloxacine* et que la concentration plasmatique en *enrofloxacine* au niveau des cornets des fosses nasales soit supérieure à la concentration minimale inhibitrice qui est de 0,0001 à 0,12µg/ml de plasma, *P. multocida* est retrouvée après traitement dans les cavités nasales et dans d'autres organes comme la trachée, l'oreille moyenne et externe.

On suppose que *P. multocida* colonise des organes et des tissus dans lesquels l'*enrofloxacine* ne peut pas atteindre une concentration suffisante pour lutter contre le développement de la bactérie. De tels sites peuvent être les sinus paranasaux, le tube auditif, la trachée, l'oreille moyenne, qui peuvent alors servir de réservoirs à la recolonisation de la muqueuse nasale par *P. multocida*.

Ces résultats sont contradictoires avec ceux de BROOME et BROOKS qui obtenaient une éradication de *P. multocida* chez le lapin par injection *sous-cutanée* d'*enrofloxacine* à la dose de **5 mg/kg** toutes les **12 heures** pendant **14 jours**. La culture nasale devenait négative 72 heures après la première injection et restait négative tout le temps du traitement (45).

Au cours d'un traitement à l'*enrofloxacine*, une amélioration des symptômes est observée, avec cependant une **réexpression clinique** de la maladie suite à l'arrêt du traitement. À défaut d'éliminer l'agent de la pasteurellose, l'*enrofloxacine* **améliore les signes cliniques chez le lapin** (131).

Si l'efficacité de l'*enrofloxacine* sur les *pasteurelles* reste contestée, il n'en reste pas moins qu'elle paraît plus active que la *tétracycline*, la *spiramycine*, l'*érythromycine* et l'association *sulfamérazine-triméthoprime*. La dose journalière assurant une protection est d'au moins **5 mg/kg**, de préférence **10 mg/kg de poids vif** (229).

CARPENTER *et coll.*, propose l'*enrofloxacine* pour le traitement de la pasteurellose sur une durée de **14 jours** et à une dose **supérieure à 5 mg/kg** (63).

(5) Résistance

Les résistances à l'*enrofloxacine* ne se développent que par mutation *chromosomique* (modification des gènes).

Ces résistances sont très rares (fréquence d'apparition de l'ordre de 10^{-12} à 10^{-7} et très lentes à se révéler.

Les processus de résistance *plasmidique* n'interviennent jamais avec les quinolones, ce qui offre un gros avantage aux quinolones par rapport à d'autres antibiotiques.

Il n'existe pas de résistance croisée avec les autres familles d'anti-infectieux (mais entre les représentants du groupe).

De plus, au sein même du groupe des quinolones, des souches résistantes à *l'acide nalidixique* et à la *fluméquine* sont restées sensibles à l'*enrofloxacine*.

(6) Inappétence

Pour améliorer l'appétence de l'*enrofloxacine*, il est possible de la mélanger à du sirop de cassis (270).

g. Toxicité.

Les quinolones possèdent une très faible toxicité car l'ADN-gyrase des bactéries est totalement différente de celle des animaux supérieurs. Leur indice thérapeutique est de l'ordre de 400.

Malgré tout, des troubles divers peuvent apparaître suite à l'administration de ces antibiotiques comme des troubles nerveux (256).

(1) Toxicité aiguë

Les quinolones possèdent une faible toxicité en raison d'une différence structurale complète de l'ADN-gyrase des bactéries avec celle des lapins (257). En effet, la **DL50** de l'enrofloxacine chez le lapin se situe entre **500-800 mg/kg** lors d'administration par voie *per os* (257).

(2) Toxicité chronique

Des doses quotidiennes d'*enrofloxacine* de **630 mg/kg de poids vif** pendant **13 semaines**, distribuée dans la **nourriture**, sont bien tolérées. Ni des lésions rénales liées à une cristallisation intra-rénale, ni des lésions opthalmiques de type cataracte n'ont été observées.

Des lésions articulaires ont cependant été notées chez quelques animaux lors de traitement à fortes doses (189).

(3) Les troubles nerveux.

Les accidents les plus graves sont d'ordre nerveux. Ils sont consécutifs à des surdosages et sont généralement observés lors d'erreurs de dilution de prémélanges médicamenteux dans les élevages (256).

(4) Embryotoxicité et tératogénicité

Des études de toxicité à moyen et long termes ont montré que l'*enrofloxacine* n'est ni embryotoxique, ni tératogène, ni mutagène, ni carcinogène.

Cependant, certains auteurs pensant le contraire conseillent d'éviter l'usage des quinolones chez les femelles gestantes en raison des risques de foetotoxicité (7, 130).

h. Interactions médicamenteuses.

Aucune incompatibilité entre l'*enrofloxacine* et d'autres médicaments (anti-coccidiens, anti-infectieux) n'a été constatée jusqu'à présent chez le Lapin.

i. Associations à d'autres anti-infectieux.

Les quinolones peuvent être associées à une grande diversité d'antibiotiques notamment **bactéricides**, et en particulier aux ß–lactamines, aux aminosides ou aux *polymyxines* (34, 257).

Les associations aux sont fréquemment **synergiques** sur de nombreuses espèces à *Gram négatif* (256). Toutefois, les risques toxiques que représentent ces antibiotiques limiteront l'usage de ce type d'association.

Des effets **antagonistes** ont toutefois été mentionnés lors d'un emploi concomitant avec les tétracyclines (34).

j. Présentations disponibles.

(1) Fluméquine

❶ Présentations vétérinaires :

- **avec A.M.M. Lapin**

-FLUMIQUIL® Poudre 3% : - poudre orale contenant 3 g de fluméquine pour 100g d'excipient.
- seau de 1 kg.
- AMM équins, bovins, porcins, ovins, caprins, lapins et poissons.
- recommandation d'utilisation chez lapin: 6g/L d'eau de boisson.

-FLUQUICK® Poudre 50% : poudre soluble contenant 50 g de fluméquine dans 100 g. Boîte de 1 kg. AMM bovins, ovins, caprins, porcins, lapins (posologie recommandée est de : 12mg/kg/j pendant 3-5 jours), volailles et poissons.

- **sans A.M.M. Lapin**

-FLUMIQUIL® Comprimés 200 mg : dosé à 150mg de fluméquine. Etui de 1 blister de 10 comprimés. AMM chiens et chats.

-FLUMIQUIL® Suspension injectable : contenant 3g de fluméquine pour 100ml d'excipient. Flacon de 50 ml. AMM équins, bovins, porcins, ovins, caprins et volailles.

-FLUMISOL® 36% : solution buvable contenant 0,36 g de fluméquine par ml. Flacon de 250 ml. AMM veaux et volailles.

❷ Présentations humaines :

-APURONE® : comprimé dosé à 400mg de fluméquine.

(2) Enrofloxacine

Il n'existe pas de présentations médicamenteuses ayant une A.M.M. Lapin.

- **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-BAYTRIL® 2,5% Solution buvable : contenant 2,5 g d'enrofloxacine pour 100 ml. Bidon de 500 ml. AMM veaux.

-BAYTRIL® 5% : solution injectable contenant 5 g d'enrofloxacine pour 100 ml d'excipient. Boîte de 1 flacon de 50 ml. AMM bovins non ruminants d'un poids inférieur à 200 kg, porcs, chiens.

-BAYTRIL® 10% Solution buvable : contenant 10 g d'enrofloxacine pour 100 ml d'excipient. Flacon de 100ml. AMM volailles.

-BAYTRIL® 15 mg Comprimé chat : comprimé dosé à 15 mg d'enrofloxacine. Boîte de 1 film de 10 comprimés. AMM chats.

-BAYTRIL® 50 mg Comprimé chiens : comprimé dosé à 50 mg d'enrofloxacine. Boîte de 1 film de 10 comprimés. AMM chiens.

(3) Marbofloxacine

Il n'existe pas de présentations médicamenteuses composées de *marbofloxacine* ayant une A.M.M. Lapin.

● **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-MARBOCYL® F.D. : poudre et solvant pour solution injectable contenant 10 mg de marbofloxacine par ml. Boîte de 1 flacon de 200 mg de marbofloxacine et de 1 flacon de 20 ml de solvant. AMM chiens et chats.

-MARBOCYL® P 5mg : comprimé dosé à 5 mg de marbofloxacine. Boîte de 1 plaquette thermoformée de 10 comprimés sécables. AMM chiens et chats.

(4) Ciprofloxacine

Aucun médicament vétérinaire ne contient de *ciprofloxacine*.

● **Présentations humaines :**

-CIFLOX® comprimé : comprimé dosé à 500 mg de ciprofloxacine.

-UNIFLOX® : comprimé dosé à 500 mg de ciprofloxacine.

(5) Ofloxacine

Tout comme pour la *ciprofloxacine*, il n'existe aucun médicament vétérinaire contenant de l'*ofloxacine*. Il faut donc avoir recours à une médication humaine si l'usage de cette molécule s'avère utile.

● **Présentations humaines :**

-MONOFLOCET® : comprimé dosé à 200 mg d'ofloxacine.

-OFLOCET® : comprimé dosé à 200 mg d'ofloxacine.

9. *LES POLYPEPTIDES.*

a. *Les molécules et leurs propriétés physico-chimiques.*

Le nom d'antibiotiques polypeptidiques regroupe un ensemble d'antibiotiques antibactériens caractérisés par (256):

- une origine naturelle, produits de bactéries du genre *Bacillus*, ou semi-synthétique,
- une structure polypeptidique cyclique de 10 à 15 acides aminés,
- une activité antibiotique **bactéricide** à spectre **étroit**, avec une activité allant tantôt contre les bactéries à *Gram positif*, et tantôt contre les bactéries à *Gram négatif*.

On a l'habitude de classer les polypeptides en 2 groupes (256):

- les *polymyxines* : *polymyxine B* et *polymyxine E* (ou *colistine*, produite par *B. polymyxa*),
- la *tyrothricine* et la *bacitracine* (produite par *B. subtilis*).

Ce sont des molécules stables aussi bien à la chaleur qu'en solution aqueuse (257).

Les polypeptides possèdent plusieurs fonctions aminées qui leur confèrent un caractère **alcalin**. Ceci permet alors la préparation de sels, principalement des **sulfates**.

Ces sels sont facilement ionisables et dissociables, donc **hydrosolubles**. Ils permettent de préparer des solutions aqueuses injectables (256).

b. *Pharmacocinétique.*

Le devenir de ces polypeptides dans l'organisme est principalement conditionné par deux propriétés :

- leur *insolubilité dans les solvants organiques*,
- leur caractère *basique*.

-*Résorption :* leur résorption orale est **nulle** du fait de leur hydrosolubilité (ils ne traversent pas la barrière intestinale). Aussi par voie *orale*, ces antibiotiques ne sont utilisables que pour des indications digestives et non générales (256).

La résorption *parentérale* de ces antibiotiques est en revanche **assez rapide** et **complète** (256).

-*Distribution :* leur distribution est de type **extra-cellulaire** (en raison de leur insolubilité dans les solvants organiques).

Ils sont **incapables de franchir les membranes biologiques** par diffusion passive et restent de ce fait uniquement dans les liquides interstitiels.

Ils présentent des **affinités tissulaires spécifiques** marquées, en particulier pour le tissu musculaire et pour le rein, d'où un volume de distribution important en dépit de leur distribution extra-cellulaire (256).

-*Biotransformations :* ils subissent **très peu de biotransformations** du fait de leur stabilité et de leur hydrosolubilité (256).

-*Elimination :* ils sont rapidement éliminés sous forme inchangée par voie **rénale** (filtration glomérulaire) à 95% (257).

c. Le spectre d'activité et les modalités d'action.

● Ils possédent un spectre d'activité **étroit**, très différent selon les composés (tableau 47) (257) :

- la *bacitracine* et la *tyrothricine* sont uniquement actives sur les bactéries à *Gram positif* ainsi que sur les germes *anaérobies*.
- les *polymyxines E* (*colistine*) et *B* sont uniquement actives sur les bactéries à *Gram négatif*. Elles présentent une excellente activité vis-à-vis d'*Escherichia coli* et de *Pseudomonas*.

Tableau 47 : Spectre d'activité antibactérien des polypeptides
(256)

	BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
	Clostridium	Staphylocoque pénicillinase +	Staphylocoques pénicillinase – Streptocoques *Corynebacterium*	*Pasteurella*	*Salmonella* *E. coli* *Klebsiella*	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus*
1	**R**	**R**	**R**	**HS**	**HS**	**MS**
2	**HS**	**HS**	**HS**	**R**	**R**	**R**

Légendes :
1 : *Polymyxines*
2 : *Bacitracine*

HS : espèces habituellement sensibles ; **MS** : modérément sensibles ; **IS** : inconstamment sensibles ; **R** : espèces résistantes.

● Les polypeptides sont des antibiotiques **bactéricides** (256):

- *les polymyxines* perturbent le fonctionnement et la perméabilité des membranes bactériennes en réagissant fortement sur les phospholipides membranaires comme des **tensio-actifs cationiques** non spécifiques.
- *la tyrothrycine* et la *bacitracine* agissent en bloquant la biosynthèse de la paroi bactérienne (synthèse de peptidoglycane).

d. Les indications thérapeutiques.

Ils sont essentiellement indiqués lors de traitements d'infections par des germes sensibles à *Gram négatif* (256).

Leurs emplois par voie générale injectable sont très restreints en raison de leur forte toxicité, et se limitent à des infections septicémiques graves (256).

La *colistine*, qui entre dans la composition de nombreuses spécialités vétérinaires présentant une A.M.M. Lapin, est le seul antibiotique utilisé par voie *parentérale* chez le **lapin**, principalement dans le traitement de **septicémies salmonelliques** ou **colibacillaires**.

La durée du traitement ne doit **jamais dépasser 3 jours**, en particulier pour la *colistine*, à cause de son accumulation dans l'organisme (256).

e. Les schémas thérapeutiques préconisés chez le lapin.

▪ Colistine :

Tableau 48 : Schémas thérapeutiques de la colistine chez le lapin
(115, 276)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION
50 000 - 100 000 UI/kg/12h pd 3 jours	PO, SC
4 - 8 mg/kg/24h	PO

f. Effets indésirables et contre-indications.

Du fait de leur affinité pour les phospholipides membranaires, une fraction de polypeptides **s'accumule** dans l'organisme, notamment au niveau du **rein**, ce qui impose des traitements de **courte durée**, en général ne dépassant pas 3 jours, en particulier pour la colistine (257).

Les polypeptides sont contre-indiqués par voie *parentérale* chez des lapins atteints d'insuffisance rénale sévère.

Pour les mêmes raisons, ils ne doivent pas non plus être employés par voie *parentérale* en association avec d'autres antibiotiques néphrotoxiques, notamment les aminosides (256).

g. Toxicité.

Les *polymyxines* constituent **l'un des groupes d'antibiotiques les plus toxiques**, du moins par voie *parentérale* (257).

Cette forte toxicité est liée à leur mécanisme d'action non spécifique sur les membranes biologiques, leur action pouvant s'exercer sur tous les types cellulaires. Cette toxicité est tellement élevée qu'elle en interdit l'usage par voie *générale*. Seule la *colistine* peut être administrée par voie générale en raison de sa moindre toxicité (243).

La *colistine* peut être employée chez le lapin par voie *parentérale* mais possédant un **indice thérapeutique égal à 2**, il existe alors un fort risque de surdosage pouvant provoquer une mort rapide avec ataxie et apnée (34).

Les *polymyxines* peuvent principalement être responsables de deux types d'accidents :

- des accidents de toxicité ***aiguë*** avec un *blocage neuro-musculaire*,
- des accidents de toxicité ***chronique*** avec une *néphrotoxicité*.

(1) Blocage neuro-musculaire

Ils agissent au niveau de la jonction neuro-musculaire en bloquant la libération pré-synaptique de l'acétylcholine et en réduisant la sensibilité de leurs récepteurs post-synaptiques (effet toxique comparable à celui provoqué par les aminosides) (256).

Cette action est d'autant plus marquée que ces antibiotiques présentent une affinité pour le tissu musculaire (257).

Cet effet peut être compensé par l'administration de calcium (256).

(2) Néphrotoxicité

Les polypeptides peuvent être à l'origine d'accidents de **néphrotoxicité**, chez de nombreuses espèces animales (carnivores, bovins, lapins…), lors de leur utilisation pendant quelques jours (3 jours étant suffisants dans la majorité des cas) à la **posologie normale** (256).

Cette toxicité est liée à la fixation de ces antibiotiques à la surface des membranes des cellules tubulaires du néphron, cela se traduisant par une ***néphrite tubulaire albuminurique*** (256).

h. Interactions médicamenteuses.

Les polypeptides étant des antibiotiques bactéricides actifs sur les germes aussi bien au repos qu'en multiplication, ils peuvent être aussi bien associés à des antibiotiques bactéricides actifs, sur les germes en croissance (tels les béta-lactamines) ou non (quinolones), qu'à des antibiotiques bactériostatiques.

L'association avec les aminosides est toutefois à éviter en raison de leur néphrotoxicité commune (257).

La *bacitracine*, utilisable lors d'infections digestives chez le lapin, et étant active seulement sur les germes en phase de multiplication, peut être à l'origine d'antagonismes avec les anti-infectieux bactériostatiques. Celle-ci ne doit alors être associée qu'avec d'autres antibiotiques bactéricides (256).

En résumé :

-*Association :* béta-lactamines, macrolides, tétracyclines, *triméthoprime*-sulfamides.

-*Antagonisme :* uniquement pour la *bacitracine* avec des antibiotiques bactériostatiques (34).

i. Présentations disponibles.

(1) Colistine.

❶ Présentations vétérinaires :

- **avec A.M.M. Lapin**

-ACTI COLI B® : - poudre orale contenant 100 millions UI de colistine pour 100g d'excipient.
- boîte de 10 sachets de 100 g.
- AMM veaux, porcins, lapins et volailles.
- posologie recommandée pour lapins : 50 000 UI/kg/12h pendant 3 jours.

-COFACOLI Poudre® : - poudre orale contenant 75 millions U.I. de colistine pour 100 g d'excipient.
- Présentation en boîte de 1 kg et en sac de 5 kg.
- AMM veaux, agneaux, porcins, lapins, volailles.
- posologie recommandée : 50 000 UI/kg/12h pendant 3 jours.

-COFAMIX® CSX 357 : prémélange médicamenteux contenant 3 g de triméthoprime et 37,5 millions U.I. dans 100 g de lactose. Sac de 5 kg. AMM Veaux, Porcins, Lapins et Volailles.

-COLISULTRIX® : prémélange médicamenteux contenant 3,75 g de triméthoprime et 50 millions U.I. dans 100 g d'excipient vitaminé. Boîte de 10 sachets de 100 g. AMM Veaux, Agneaux, Chevreaux, Porcins, Lapins et Volailles.

-NP8® : poudre orale contenant 6 g de néomycine, 30 millions UI de colistine pour 100 g d'excipient vitaminé. Boîte de 1 kg. AMM veaux, agneaux, chevreaux, porcins, lapins et volailles.

● **sans A.M.M. Lapin**

-COLIPATE® : pâte orale contenant 22,5 millions d'UI de colistine pour 100ml d'excipient. Flacon polyéthylène de 100 ml avec pompe doseuse. AMM agneaux, chevreaux, porcelets.

-ENTÉROCOLI® S : pâte orale contenant 300 millions d'UI de colistine et 60 millions d'UI de néomycine dans 1 kg d'excipient. Boîte de 1 kg ou sac de 5 kg. AMM porcs, veaux et volailles.

❷ Présentations humaines :

-COLIMYCINE® : 1,5 millions d'UI de colistine par comprimé, ou 250 000 UI par 5ml de solution buvable.

(2) Bacitracine.

Il existe des présentations humaines sous formes de collyres ophtalmiques ou solutions nasales.

10. LES NITROFURANES.

a. Caractéristiques et importance thérapeutique.

▪ Le nom de nitrofuranes désigne un ensemble de composés organiques de synthèse (256):

● dérivés du *5 – nitrofurane*,
● possédant une activité antibiotique **plutôt bactéricide** à spectre **larg**e (action sur les germes *Gram positif* comme *négatif*), avec dans certains cas des propriétés **anticoccidiennes**.

Parmi les molécules les plus employées, on retrouve la *nitrofurazone* (ou *nitrofural*), la *furazolidone*, la *furaltadone* ou encore la *nitrofurantoïne* (actuellement le composé le plus utilisée en médecine vétérinaire) (100, 156, 256).

▪ Les nitrofuranes étaient relativement bien représentés dans les années 80 en thérapeutique cunicole de part leur grand nombre de présentations pharmaceutiques possédant une A.M.M. chez cette espèce (**NITRO-YTAK®**, **FURALTADONE®**, **FURACTASOL®**, **P.M. 10®**, **COMPOMIX V FURASOL®**…).

Ces composés ont constitué l'un des groupes d'antibactériens de synthèse les plus importants. Leur chef de file, la *furazolidone*, a été l'un des antibactériens de synthèse les plus employé en élevage

industriel (veau, volailles, lapins). L'intérêt de cette famille d'antibiotique tenait à la fois à son activité très large, au développement limité des résistances bactériennes et à son faible coût (256).

Néanmoins, les nitrofuranes présentent une toxicité aiguë non négligeable. Ils ont été vraisemblablement les antibactériens à l'origine des accidents les plus fréquents et les plus graves en élevage (256).

Mais ce sont surtout leur potentialité *mutagène* et *cancérogène* commune à tous les composés nitro-aromatiques, insuffisamment évaluée, a conduit à l'**interdiction d'emploi de tous les nitrofuranes chez les animaux de rente** (256).

Cependant, en raison de nombreuses formulations avec une **A.M.M. pour le lapin**, ils restent encore des produits intéressants dans le traitement de certaines infections chez l'**animal de compagnie**, à condition que le vétérinaire ait bien conscience des risques toxiques potentiels qu'ils représentent.

b. Molécules et propriétés physico-chimiques.

(1) Les propriétés physiques.

À l'exception de la *nitrofurantoïne* qui est **hydrosoluble**, ce sont généralement des composés **très peu solubles** aussi bien dans l'eau que dans les solvants organiques.

Cette particularité pose des problèmes galéniques importants. Il est en effet impossible de préparer des solutions aqueuses ou huileuses, et il est difficile de les incorporer de façon parfaitement homogène dans les aliments médicamenteux (256).

(2) Les propriétés chimiques.

(a) Caractère acide ou neutre.

La plupart de ces antibiotiques ne possèdent aucune fonction ionisable, les rendant alors généralement **neutres** (256).

Seul la *nitrofurantoïne* fait exception avec un caractère acide qui permet la préparation d'un sel de sodium ionisable et hydrosoluble (100, 256).

(b) Réactivité de la fonction nitrée.

D'autre part, la fonction nitrée NO_2 peut être réduite en fonction hydroxylamine ce qui intervient dans les biotransformations et dans l'activité antibactérienne de ceux-ci.

c. Pharmacocinétique.

-*Résorption :* leur résorption *orale* est **médiocre** qui interdit habituellement leur utilisation par voie orale dans des indications générales. Aussi lors d'un usage par voie orale, ils restent en majeure partie dans le tractus digestif (256).

Cependant, la *furaltadone* et la *nitrofurantoïne* font exception avec une résorption digestive satisfaisante.

Enfin, en l'absence de présentations injectables car très peu solubles dans l'eau comme dans les solvants organiques, leur résorption *parentérale* ne se pose pas (256).

-*Distribution :* ils sont généralement réservés à la voie *orale*. Leur faible solubilité explique leur **difficulté à franchir** en règle générale les membranes biologiques.

La *nitrofurantoïne* possède, en raison de son caractère **acide**, un faible volume de distribution de 1 L/kg et diffuse principalement dans les tissus et organes richement vascularisés (256).

Ils sont susceptibles de franchir dans une certaine mesure la barrière hémato-méningée pour atteindre des concentrations toxiques dans le S.N.C. C'est pourquoi la faible fraction résorbée par voie *orale* est susceptible de franchir la **barrière hémato-méningée** et de produire ainsi des **troubles nerveux** (256).

-*Biotransformations :* ils subissent **très peu de biotransformations**, les plus importantes étant des réductions du groupement nitré en hydroxylamine (256).

-*Elimination :* les nitrofuranes administrés par voie *orale* sont pour la plupart directement éliminés par voie **digestive**.

Par ailleurs, la *nitrofurantoïne*, du fait de son caractère **acide**, est principalement éliminée par voie **rénale** par sécrétion tubulaire active à la fois sous forme inchangée et de métabolites, atteignant ainsi des *concentrations actives urinaires* très supérieures aux concentrations sériques, d'où ses indications particulières (256).

d. Spectre d'activité et mécanisme d'action.

(1) Leur spectre d'activité.

Ils possèdent un spectre d'activité **large** (tableau 49). Ils sont actifs aussi bien sur les bactéries à *Gram positif* (streptocoques) que sur celles à *Gram négatif* (salmonelles, *Klebsiella*, coliformes). Ils agissent également sur les *mycoplasmes* et les *rickettsies*.

Tableau 49 : Spectre d'activité antibactérien des nitrofuranes
(256)

BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
Clostridium	Staphylocoque pénicillinase +	Staphylocoques pénicillinase – Streptocoques *Corynebacterium*	*Pasteurella*	*Salmonella* *E. coli* *Klebsiella*	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus*
HS	**HS**	**HS**	**HS**	**HS**	**R**

Légendes :
HS : espèces habituellement sensibles ; **MS** : modérément sensibles ; **IS** : inconstamment sensibles ; **R** : espèces résistantes.

Certains sont également doués de propriétés :

- **antiprotozoaires** :
  - sur les *Trichomonas* (volaille), ou sur *Histomonas* (dindon),
  - sur les c*occidies* (*nitrofurazone*, *furazolidone*) d'où leur **double intérêt** chez le lapin.

- **antifongiques** contre les *Candida* (*nifuroxime*).

(2) Leur mécanisme d'action.

Les nitrofuranes sont des antibiotiques **bactéricides** qui entraînent des **cassures chromosomiques** ou des **substitions** de bases. Cette action résulte de la formation de *métabolites toxiques*, notamment des radicaux libres issus de leur réduction (256).

e. Indications thérapeutiques chez le lapin.

Les nitrofuranes sont tous interdits, y compris la *furazolidone*, **dans les espèces dont les productions sont utilisées pour la consommation humaine, y compris l'espèce cunicole,** car les L.M.R. n'ont pu être fixées (256).

Les nitrofuranes sont uniquement employés en thérapeutique des **lapins de compagnie** pour le traitement curatif de maladies infectieuses bactériennes provoquées par des germes sensibles à *Gram positif* ou *négatif*.

(1) Usages généraux.

Cette indication n'est limitée qu'aux dérivés à solubilité suffisante comme la *nitrofurantoïne* (100).

Etant donné sa forte élimination urinaire, cette *nitrofurantoïne* est essentiellement utilisée pour le traitement des infections **urinaires** (action favorisée par acidification des urines), notamment à *Gram négatif*, par voie *orale* ou *parentérale* (*intramusculaire profonde*) (100, 256).

Certains auteurs préconisent même l'emploi de la *furazolidone* lors de *néphrite* et de *cystite* chez le lapin en *per os* (161, 294).

(2) Usages locaux.

Beaucoup plus nombreux et importants en thérapeutique cunicole, ce sont des antibiotiques à absorption faible et à excellente activité antibactérienne (même en milieu suppuré) dont la *furazolidone*, la *furaltadone* et la *nitrofurazone* (100).

(a) Voie orale.

Chez le lapin, on a recours à cette voie d'administration lors de traitements d'infections **digestives**, entérites banales ou spécifiques (*salmonelloses*, *colibacilloses*), du fait de sa résorption digestive limitée (100 ? 126, 161, 202, 256).

Il est possible dans ces cas précis d'affections digestives, de les associer à d'autres antibiotiques comme des macrolides (*spiramycine*) (202).

(b) Voies externe ou cutanéo-muqueuse.

- Cutanée : cette voie est envisageable lors d'infections cutanées notamment lors de *staphylococcie*, par des applications de pommades antibiotiques à base de *nitrofurantoïne* sur les lésions cutanéo-muqueuse (161, 256).

Ces furanes sont également intéressant dans la désinfection de plaies ou de brûlures notamment la *nitrofurazone*, très actives sur les plaies suppurées, non irritant (100).

- Mammaire : traitement et prévention des mammites bactériennes, notamment la *nitrofurazone* et la *furaltadone* (100).

f. Les schémas thérapeutiques préconisés chez le lapin.

La ***furazolidone*** est principalement la molécule de cette famille la plus employée chez le lapin, aux posologies suivantes (tableau 50) :

Tableau 50 : Schémas thérapeutiques de la furazolidone chez le lapin
(79, 82, 178)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	FORMES ET VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
5 – 10 mg/kg/24h	PO	*Infections digestives* : - colibacilloses, - salmonelloses
20 mg/kg/24h	▪ PO, IM profonde ▪ Sous forme de *chlorydrate* pour la *furaltadone* (TREFURCAN®)	▪ Traitement d'*infection urinaire* : - néphrite, - cystite

g. Effets indésirables et contraintes thérapeutiques.

La toxicité aiguë des nitrofuranes est globalement assez élevée. Ils étaient parmi les antibiotiques à l'origine des accidents de toxicité les plus nombreux et les plus graves en élevage, avec :

- des troubles nerveux,
- des troubles sanguins.

(1) Troubles nerveux (encéphalopathie).

Les nitrofuranes, et en particulier la *furazolidone*, peuvent être à l'origine de surdosages, massifs, le plus souvent consécutifs à une erreur soit d'incorporation, soit de dilution dans les aliments médicamenteux. Il en résulte alors des troubles nerveux d'excitation avec une hyperexcitabilité, des convulsions, et une mortalité souvent en nombre élevé (100, 256).

(2) Diathèse hémorragique.

L'administration **prolongée** de nitrofuranes pendant plus de **5 jours** à la dose de **10 mg/kg/24h**, notamment de *furazolidone*, peut entraîner une *aplasie médullaire irréversible* par action néfaste sur la moelle osseuse (chute marquée des cellules souches sanguines), avec une anémie aplasique, une agranulocytose et une thrombocytopénie, accompagnées de pétéchies sur les muqueuses et d'hémorragies multiples (100, 256).

h. Potentiel toxique.

Les nitrofuranes partagent avec de nombreux composés nitro-aromatiques une potentialité **mutagène** et **cancérogène** indiscutable. Ces propriétés sont parfaitement établies pour certains dérivés comme la *nitrofurazone*, mais à des teneurs comprises entre 300 et 1000 ppm, c'est-à-dire très supérieures à celles rencontrées pour les résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale (256).

Ce pouvoir *mutagène* est en relation avec la formation d'*hydroxylamines aromatiques* qui sont susceptibles de former des **radicaux libres** et de se fixer par la suite sur la molécule d'ADN (256).

En raison de leur parenté structurale et de leur nature nitro-aromatique, une suspicion pèse sur l'ensemble des nitrofuranes dont l'évaluation expérimentale du pouvoir *cancérogène* n'a pu être faite pour tous les composés. C'est pourquoi tous les nitrofuranes, en application du principe de précaution plus que sur les bases scientifiques réelles, sont **interdits** en thérapeutique dans les espèces de rente (256).

i. Associations médicamenteuses.

Les nitrofuranes peuvent à priori être associés à une grande diversité d'antibiotiques bactéricides et bactériostatiques, comme les :

- macrolides, dont la *spiramycine* lors du traitement d'infections de nature *digestives* (202) ;
- tétracyclines, avec un mélange possible entre la *tétracycline* et la *furaltadone* avec un rapport de 10/1, pour le traitement des *mycoplasmoses cunicoles* et de la *chlamydophilose* ;
- aminosides, notamment dans le cadre de l'association *néomycine* et *furaltadone* avec un rapport de 2/1, afin de traiter les infections *digestives* (salmonelloses, colibacilloses…). En effet, la *néomycine* présente un intérêt considérable dans ce genre de maladie car elle est très faiblement absorbée par voie digestive, et la *furaltadone* a l'avantage de posséder un large spectre d'activité.

Toutefois leur association au *chloramphénicol* est fortement déconseillée en raison du risque de potentialisation de leur toxicité sanguine médullaire (256).

j. ***Les présentations disponibles.***

Aucune présentation médicamenteuse vétérinaire à base de nitrofuranes ne possède d'A.M.M. pour l'espèce cunicole.

● **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-ALASERINE® : Usage oral. Flacon de 50 comprimés.
- 2,5 mg tétracycline,
- 0,25 mg furazolidone.

AMM oiseaux de cage et de volière.

-CYSTIDOG® : prescrit dans le cadre d'infections urinaires, à usage *oral*. Boîte de 32 comprimés.
- 25 mg de nitrofurantoïne,
- 0,8 mg d'atropine.

AMM chiens.

-TREFURCAN® : Usage *oral*. Boîte de 32 comprimés.
- 25 mg de furaltadone,
- 50 mg néomycine.

AMM chiens.

11. LES NITRO-IMIDAZOLES.

a. Caractéres généraux.

(1) Présentation.

Les nitro-imidazoles sont des composés organiques de synthèse (256):

- dérivés de l'imidazole nitré (en position 5),
- doués d'une activité à la fois :
  - antibiotique **plutôt bactéricide** à spectre **étroit** surtout sur les germes à *Gram positif* et les *anaérobies*,
  - **antiparasitaire** contre certains protozoaires, notamment *Trichomonas* et *Histomonas*.

Les nitro-imidazoles constituent un groupe de substances intermédiaires aux antibiotiques et aux antiparasitaires (prosticides).

Néanmoins, les nitro-imidazoles partagent avec tous les composés nitro-aromatiques, tout comme les nitrofuranes, une potentialité **mutagène** non négligeable à l'origine de leur discrédit et de

leur interdiction progressive en élevage dans de nombreux pays. En France, l'évaluation insuffisante de cette potentialité a conduit à leur **interdiction d'emploi en thérapeutique de la totalité de ces composés chez les animaux de rente** en 1994 (256).

(2) Structure générale et classification.

Du point de vue structurale, les nitro-imidazoles sont des dérivés de substitution de l'**imidazole** (256).

Les nitro-imidazoles comptent cinq molécules utilisées en médecine vétérinaire :

- le ***dimétridazole***, le chef de file de la famille,
- le ***métronidazole***,
- le *ronidazole*,
- le *carnidazole*,
- l'*ipronidazole*.

Le ***dimétridazole*** et le ***métronidazole*** sont les plus employés en thérapeutique infectieuse chez le lapin, notamment avec certaines spécialités possédant une A.M.M. pour cette espèce (**SPECI-LAPIN BASSE-COUR®**).

Bien qu'interdit en élevage cunicole, ces molécules peuvent toutefois être utilisées chez le **lapin de compagnie**, en particulier en association avec d'autres anti-infectieux (*spiramycine*, *colistine*).

b. Propriétés physico-chimiques.

(1) Propriétés physiques.

Les nitro-imidazoles se présentent comme des poudres cristallines, le plus souvent jaunes.

Leur **solubilité** est variable selon les représentants. Globalement ils sont légèrement dans l'eau, plus solubles dans les solvants organiques (256).

(2) Propriétés chimiques.

(a) Caractère basique.

Les nitro-imidazoles sont des composés **très faiblement basiques** comme tous les hétérocycles azotés aromatiques. Il est néanmoins possible d'en préparer des **sels hydrosolubles** tels que des *chlorhydrates* (*dimétridazole*) (256).

(b) Caractère oxydant.

Le groupe nitré $-NO_2$ leur confère un caractère oxydant analogue à celui des nitrofuranes, la présence de celui-ci étant déterminante dans leur activité antibactérienne.

c. Pharmacocinétique.

Leur devenir dans l'organisme est conditionné par (256):

- leur caractère **basique**,
- leur **solubilité**.

-*Résorption :* ils sont exclusivement employés par voie *orale*. Leur résorption orale est possible mais variable selon les composés. Les dérivés les plus liposolubles comme le *dimétridazole* sont assez bien résorbés.

-*Distribution :* ils subissent une **distribution intracellulaire** comme toute base faible. Ils se concentrent dans les sécrétions acides, en particulier le *métronidazole* qui est éliminé en concentration

assez élevée dans la salive. C'est la raison de son utilisation parfois en association avec la *spiramycine*.

-*Biotransformations :* les nitro-imidazoles subissent peu de biotransformations dans l'organisme. Les plus importantes sont des *réductions* du groupement nitré en hydroxylamine et amine primaire aromatique.

-*Elimination :* ceux employés par voie *orale* sont éliminés en partie directement par voie **digestive**, en partie par voie **urinaire** et **biliaire**.

d. Spectre d'activité et mécanisme d'action.

(1) Spectre d'activité.

Leur spectre d'activité **antibactérien** est **étroit** (tableau 51). Ils sont actifs principalement sur les bactéries à ***Gram positif*** et les ***germes anaérobies*** aussi bien à *Gram positif* (*Clostridium*) que *négatif* (*Bacteroïdes*) (256).

Tableau 51 : Spectre d'activité antibactérien des nitro-imidazoles (256)

BACTÉRIES À GRAM POSITIF			BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF		
Clostridium	Staphylocoque pénicillinase +	Staphylocoques pénicillinase – Streptocoques *Corynebacterium*	*Pasteurella*	*Salmonella* *E. coli* *Klebsiella*	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus*
HS	**HS**	**HS**	**R**	**R**	**R**

Légendes :
HS : espèces habituellement sensibles ; **MS** : modérément sensibles ; **IS** : inconstamment sensibles ; **R** : espèces résistantes.

Ils sont par ailleurs doués d'une activité **antiparasitaire** (protozoaires) (256).

(2) Mécanisme d'action.

Les nitroi-imidazoles sont des antibiotiques **plutôt bactéricides** qui entraînent des **cassures chromosomiques** ou des **substitutions** de bases d'ADN.

Cette action résulte de la formation de métabolites toxiques, notamment des *radicaux libres*, issus de la réduction initiale du groupement nitré des nitro-imidazoles par des ferredoxine-oxydoréductases de la bactérie ou des protozoaires (256).

e. Indications thérapeutiques chez le lapin.

Les nitro-imidazoles sont employés en thérapeutique à des fins diverses uniquement chez le **lapin de compagnie**, en raison de leur interdiction chez les lapins destinés à la consommation humaine (en raison de leur mutagénicité).

Les nitro-imidazoles sont particulièrement bien indiqués dans le traitement de affections digestives du lapin, mais aussi dans certaines infections très localisées comme les infections bucco-dentaires.

- ***Dimétridazole :***

  - *dysenterie du lapin* (à *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Clostridium*…) (153),
  - *entérotoxémie* : lors d'un emploi seu ou en association avec des tétracyclines (24, 175),
  - *staphylococcie* : notamment en association avec la *spiramycine* et la *colistine* (203),
  - *affections bucco-dentaires* : en association avec la *spiramycine*.

- ***Métronidazole :***

  - dans le traitement d'infections d'ordre digestif dont :

    - la *colibacillose* (188, 294),
    - les *entérotoxémies* à *Clostridium* (*spiriformis*, *perfringens*, *difficile*), contre lesquelles le *métronidazole* est très efficace (46, 160, 175) ;

  - dans le traitement d'affections bucco-dentaire (en association avec la *spiramycine*).

Il est également concevable de les employer dans le traitement de l'*entérite mucoïde du lapin* (294).

Ces anti-infectieux représentent un grand intérêt en thérapeutique cunicole lors d'**association** avec d'autres antibiotiques, notamment les tétracyclines et la *spiramycine* (46, 175, 203).

En effet, de part leur double activité *bactéricide* et *antiparasitaire*, il est intéressant de leur associer des **tétracyclines** (qui peuvent provoquer des **entérocolites dysentériformes** intenses lors de leur usage seules), en diminuant la dose prescrite de ces dernières. Il est ainsi possible d'employer les associations suivantes :

- *dimétridazole* et *tétracycline* (175),
- *métronidazole* et l'*oxytétracycline* (46).

f. ***Les schémas thérapeutiques préconisés chez le lapin.***

(1) Dimétridazole

Tableau 52 : Schémas thérapeutiques du dimétridazole chez le lapin
(92, 179, 262)

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	FORMES ET VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
0,025 ml/L d'eau de boisson	PO	*Infections digestives* : - colibacilloses, - dysenterie, - entérotoxémies
200 - 300 ppm de *dimétridazole* + 40 – 50 mg/kg/24h de *spiramycine*	▪ PO, SC, IM	Traitement de la *staphylococcie*

+ 60 – 90 ppm de *colistine*	▪ Sous forme de *chlorydrate*	
150 000 UI/kg/24h pdt 3 - 5 jours	PO, IM, SC	▪ À n'administrer que chez le lapin nain. ▪ Association possible avec le *dimétridazole* lors d'*affection bucco-dentaire*.

(2) Métronidazole

Tableau 53 : Schémas thérapeutiques du métronidazole chez le lapin

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	VOIES D'ADMINISTRATION	REMARQUES - INDICATIONS
12,5 mg/kg/24h de *métronidazole* + 75 000 UI de *spiramycine*	PO	*Infections bucco-dentaires*

g. Les effets toxiques : potentialité mutagène et cancérogène.

La toxicité aiguë des nitro-imidazoles est globalement faible.

Ils partagent avec de nombreux autres composés nitro-aromatiques, en particulier avec les nitrofuranes, une potentialité **mutagène** et **cancérigène** (256).

Cette potentialité a été établie, notamment pour le *dimétridazole*. Ce pouvoir pathogène est en relation avec la formation d'hydroxylamines aromatiques qui sont susceptibles de former des **radicaux libres** et de se fixer ensuite sur l'ADN (256).

Cette potentialité explique leur *interdiction sur les animaux destinés à la consommation humaine*, car les L.M.R. n'ont pu être fixées (256).

h. Associations médicamenteuses.

De nombreuses associations antibiotiques avec des nitro-imidazoles sont possibles et présentent dans certains cas de figure un intérêt particulier.

Ainsi, comme il a été vu auparavant, des associations avec des tétracyclines sont conseillées dans la mesure du possible afin de **réduire les risques toxiques** que représentent cette famille d'antibiotique, en induisant des *entérocolites iatrogènes* pouvant aboutir la mort du lapin (46, 175).

D'autre part, il est aussi possible d'associer les nitro-imidazoles avec de la *spiramycine*, l'antibiotique le plus employé en thérapeutique cunicole, particulièrement lors d'infections bucco-dentaires (203).

i. Les présentations disponibles.

(1) Dimétridazole.

Aucune A.M.M. Lapin n'a été délivré pour des spécialités vétérinaires contenant du *dimétridazole*.

● **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-ALAZOL® : solution buvable contenant 16,687 g de dimétridazole dans 100 ml d'excipient. Flacon de 60 ml. AMM pigeons.

-HISTACETYL® P.M. Comprimés : chaque comprimé contient 117 000 UI de spiramycine et 18 mg de dimétridazole. Etui de 1 flacon de 30 comprimés. AMM chats.

-PIJOSAN® : chaque comprimé contient 4 mg de dimétridazole et 40 mg de sulfadimidine. Boîte de 100 dragées. AMM pigeons.

-SPIRAPHAR® chat et petit chien : chaque comprimé contient 150 000 UI de spiramycine et 0,02g de dimétridazole. Boîte de 32 comprimés. AMM chats et petits chiens.

-TRICHOLYSE® : poudre orale de 2,4 g de dimétridazole dans 100 g d'excipient vitaminé. Boîte de 145 g. AMM pigeons.

(2) Métronidazole.

Il n'existe aucune spécialité contenant du *métronidazole* avec une A.M.M. Lapin.

❶ **Présentations vétérinaires sans A.M.M. Lapin :**

-BUCCOVAL® chien nain : comprimé contenant chacun 75 000 UI de spiramycine et 12,5 mg de métronidazole. Boîte de 20 comprimés. AMM chiens.

-STOMORGYL® P.A. : chaque comprimé contient 100 000 UI de spiramycine et 16,67 mg de métronidazole. Boîte de 2 blisters de 15 comprimés. AMM chiens et chats.

❷ **Présentations humaines :**

-RODOGYL® : comprimé contenant 750 000 UI de spiramycine et 125mg de métronidazole.

Tableau 54(a) : Posologies et voies d'administrations des antibactériens utilisables chez le lapin
(78, 80, 82, 92, 115, 161, 178, 179, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282)

La référence à une AMM Lapin ou non signifie que l'antibactérien désigné possède au moins une présentation médicamenteuse avec une AMM pour l'espèce cunicole. Se référer au chapitre sur l'étude des différentes familles d'antibiotiques pour plus de détails sur les noms déposés de ces composés.

ANTIBIOTIQUES	POSOLOGIES	VOIES	REMARQUES
Sulfadiméthoxine	20-50 mg/kg/24h pdt 10 jours	PO	AMM Lapin
	100 mg/kg, 2 fois 3-4 jours à 4-7 jours d'intervalle	PO	

Sulfamérazine (Sulfadimidine)	0,15% dans eau de boisson pdt 8 jours	PO	AMM Lapin
	80 mg/kg/j	PO	
	1 mg/ml d'eau de boisson	PO	
Sulfaméthazine	0,77-1 mg/ml d'eau de boisson	PO	Pas d'AMM Lapin
	100 mg/kg/j	PO	
Sulfaquinoxaline	0,03-0,1% d'eau de boisson	PO	Pas d'AMM Lapin
	1 mg/ml d'eau de boisson	PO	
Triméthoprime/ Sulfaméthoxazole	30 mg/kg/12h	PO	Pas d'AMM Lapin
Triméthoprime/ Sulfadoxine	30 mg/kg/12h	PO, SC, IM	Pas d'AMM Lapin
Triméthoprime/ Sulfadiazine	30 mg/kg/12-24h	SC	40/200 AMM Lapin
Triméthoprime/ Sulfamide NP	30 mg/kg/12h	PO, SC, IM	Pas d'AMM Lapin
Spiramycine	50 mg/kg/24h pdt 5 jours	PO, SC	AMM Lapin
Tylosine	10-20 mg/kg/24h pdt 5 jours	PO, SC, IM	Pas d'AMM Lapin Toxique
Erythromycine	20-50 mg/kg/24h	PO, SC, IM	AMM Lapin
Oxytétracycline	1 mg/ml d'eau de boisson	PO	AMM Lapin
	30-50 mg/kg/12h pdt 5 jours	PO	
	15 mg/kg/12-24h pdt 5 jours	SC, IM	
	25 mg/kg/24h	SC	Forme rapide
	50-100 mg/kg/24h tous les 2-3 jours	SC	Forme retard
Chlortétracycline	1 g/l d'eau de boisson	PO	AMM Lapin
	50 mg/kg/12-24h	PO	
	20 mg/kg pdt 5 jours	SC, IM, IP	
Tétracycline	0,25-1 mg/ml d'eau de boisson	PO	AMM Lapin
	30-50 mg/kg/8-12h pdt 7 jours	PO	
Doxycycline	2,5 mg/kg/12h	PO	Pas d'AMM Lapin
	10 mg/kg/24h 1er jour puis 5 mg/kg/24h pdt 5 jours	PO	

Tableau 54(b) : Posologies et voies d'administrations des antibactériens utilisables chez le lapin

(78, 80, 82, 92, 115, 161, 178, 179, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282)

La référence à une AMM Lapin ou non signifie que l'antibactérien désigné possède au moins une présentation médicamenteuse avec une AMM pour l'espèce cunicole. Se référer au chapitre sur l'étude des différentes familles d'antibiotiques pour plus de détails sur les noms déposés de ces composés.

ANTIBIOTIQUES	POSOLOGIES	VOIES	REMARQUES

Choramphénicol	1,3 mg/ml d'eau de boisson	PO	Pas AMM Lapin
	30-50-100 mg/kg/8-12-24h	PO	
	30-50 mg/kg/12h	SC, IM, IV	
Pénicilline G	42 000-60 000 UI/kg/48h	SC, IM	Pas AMM Lapin Sels de benzathine Toxique
	42 000-84 000 UI/kg/24h	SC, IM	Pas AMM Lapin Sels de procaïne Toxique
Ampicilline	22-44 mg/kg/48h	PO	Pas AMM Lapin Toxique
	25 mg/kg/24h	SC, IM	
Céfalexine	15-20 mg/kg/12h	PO, SC	Pas AMM Lapin
Ceftiofur	3 mg/kg/24h pdt 3-5 jours	SC, IM	Pas AMM Lapin
Néomycine	0,2-1 g/l d'eau de boisson	PO	AMM Lapin
	30 mg/kg/12h pdt 5 jours	PO	
Gentamicine	4-8 mg/kg/j en 1 à 3 fois pdt 3-5 jours	SC, IM, IV	Pas AMM Lapin
Streptomycine	50-100 mg/kg/24h pdt 3-5 jours	SC, IM	AMM Lapin
Enrofloxacine	0,1 g/l d'eau de boisson	PO	Pas d'AMM Lapin
	5-10 mg/kg/12-24h pdt 14 jours	PO, SC, IM	
Ciprofloxacine	5-20 mg/kg/12h	PO	Pas AMM Lapin
Fluméquine	15-30 mg/kg/12-24h pdt 5 jours	PO, SC, IM	AMM Lapin
Marbofloxacine	2-5 mg/kg/24h pdt 5 jours	PO	Pas AMM Lapin
Colistine	50 000-100 000 UI/kg/12h pd 3 jours	PO, SC	AMM Lapin
	4-8 mg/kg/24h	PO	
Furazolidone	5-10 mg/kg/24h	PO	Pas d'AMM Lapin
	20 mg/kg/24h	PO, IM	
Dimétridazole	0,025 ml/l d'eau de boisson	PO	Pas d'AMM Lapin
	150 000 UI/kg/24h pdt 3-5 jours	PO, IM, SC	
Métronidazole/ Spiramycine	12,5 mg/kg/24h de *métronidazole*/ 75 000 UI de *spiramycine*	PO	Pas d'AMM Lapin

Tableau 55 : Pharmacologie et utilisation pratique des antibiotiques et apparentés chez le lapin
(34)

Famille	**ß-lactamines**	**Aminosides**			
Molécules	***Ceftiofur***	***Dihydrostrep-tomycine***	***Néomycine***	***Gentamicine***	***Apramycine***
Spectre	Gram + /	Gram +/ qq	Gram +/	Gram +/	Gram +/

d'action	Gram –	Gram –	Gram –	Gram –	Gram –
Résorption digestive		Nulle	Nulle	Nulle	Nulle
Distribution	Extracellulaire	Tissulaire faible	Tissulaire faible	Extracellulaire	Extracellulaire
Elimination	Urinaire	Urinaire	Urinaire	Urinaire	Fécale
Administration	IM, SC, PO	IM, SC, PO	IM, SC, PO	IM, SC, PO	PO
Posologie aliment					
Posologie injectable	3 mg/kg PV	75 mg/kg PV	20 mg/kg PV	10 mg/kg PV	-
Posologie eau		50 mg/kg PV	50 mg/kg PV	5 mg/kg PV	20 mg/kg
Toxicité	Rongeurs	Néphrotoxicité Ototoxicité	Néphrotoxicité Ototoxicité	Néphrotoxicité Ototoxicité	-
Associations	Aminosides, Polypeptides, Sulfamides	ß-lactamines, Macrolides, Polypeptides, Fluoro-quinolones	ß-lactamines, Macrolides, Polypeptides, Fluoro-quinolones	ß-lactamines, Macrolides, Polypeptides, Fluoro-quinolones	RAS
Antagonisme	Tétracyclines, Macrolides	Tétracyclines	Tétracyclines	Tétracyclines	RAS
Spécialités avec A.M.M. Lapin	Non	Oui	Oui	Non	Non

Tableau 56 : Pharmacologie et utilisation pratique des antibiotiques et apparentés chez le lapin
(34)

Ppm = mg d'antibiotiques / kg d'aliment

Famille	**Tétracyclines**	**Macrolides**	**Polypeptides**		**Pleuro-mutilines**
Molécules	***Tétracycline, Oxytétracycline***	***Spiramycine, Erythromycine***	***Colistine***	***Bacitracine***	***Tiamuline***
Spectre	Gram + /	Surtout Gram +	Gram –	Gram +	Gram +

d'action	Gram –				
Résorption digestive	Bonne	Bonne	Nulle	Nulle	Bonne
Distribution	Intracellulaire	Bonne dans tous les tissus	Médiocre	Médiocre	Bonne
Elimination	Urinaire, biliaire	Biliaire	Urinaire	Urinaire	Urinaire
Administration	IM, SC, PO	IM, SC, PO	IM, SC, PO	PO	SC, PO
Posologie aliment	400 à 500 ppm	200 à 400 ppm	60 à 120 ppm	100 ppm	100 ppm
Posologie injectable	100 mg/kg PV effet retard	50 mg/kg PV	60 000 UI/kg PV		10 mg/kg PV
Posologie eau	30 mg/kg PV	50 mg/kg PV	100 000 UI/kg PV		10 mg/kg PV
Toxicité	Malformations des dents et os	Toxicité digestive	Ataxie Apnée	Néphrotoxicité Ataxie	Néphrotoxicité
Associations	Macrolides, Polypeptides	Aminosides, Polypeptides, Tétracyclines	ß-lactamines, Macrolides, Tétracyclines, TMP sulfa	ß-lactamines	
Antagonisme	Tétracyclines, Macrolides	ß-lactamines	aucun	Macrolides Tétracyclines Sulfamides	
Spécialités avec A.M.M. Lapin	Non	Oui	Oui	Non	Non

Tableau 57 : Pharmacologie et utilisation pratique des antibiotiques et apparentés chez le lapin
(34)

Famille	**Quinolones**				**TMP Sulfamides**
Molécules	***Acide oxolinique***	***Fluméquine***	***Difloxacine Enrofloxacine***	***Marbofloxacine Danofloxacine***	
Spectre d'action	Gram - / qq Gram +	Gram +, Gram –	Gram +, Gram –	Gram +, Gram –	Gram +, Gram –
Résorption digestive	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne

Distribution	Forte dans le rein	Forte dans le rein	Forte dans le rein	Forte dans le rein	Bonne dans les tissus
Elimination	Urinaire, biliaire	Urinaire, biliaire	Urinaire, biliaire	Urinaire, biliaire	Urinaire
Administration	PO	IM, SC, PO	PO	PO	IM, IV, SC, PO
Posologie aliment	250 ppm				100/500 ou 80/800 selon sulfamides
Posologie injectable		15 - 30 mg/kg PV	2,5-20mg/kg PV		20 mg/kg PV Sulfa 5 mg/kg PV TMP
Posologie eau	25 mg/kg PV	30 mg/kg PV	50-200 mg/kg PV	2 - 5 mg/kg PV	40 mg/kg PV Sulfa, 10 mg/kg PV TMP
Toxicité	Neurotoxique	Neurotoxique	Cartilages sensibles chez le chien	Cartilages sensibles chez le chien	Néphrotoxicité
Associations	Aminosides, Polypeptides	Aminosides, Polypeptides	Aminosides, Polypeptides	Aminosides, Polypeptides	Polypeptides
Antagonisme	Tétracyclines	Tétracyclines	Tétracyclines	Tétracyclines	Tétracyclines, Aminosides
Spécialités avec A.M.M. Lapin	Non	Oui	Non	Non	Oui, selon les formes

III. LES MODALITÉS D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LES LAGOMORPHES.

A. LES MÉTHODES DE CONTENTION.

Les méthodes de contention sont nombreuses et dépendent de la docilité de l'animal. Pour les animaux familiers, habitués à être manipulés, ils seront examinés en étant simplement tenus par le propriétaire, alors que pour les animaux plus difficiles on aura recours à une contention efficace assurant la sécurité de l'animal et du manipulateur (126).

Le lapin mord rarement mais peut griffer, notamment avec ses pattes postérieures (34). Il faut donc s'en préserver.

Par ailleurs, c'est un animal très craintif. Les méthodes de contention devront donc être franches et fermes, tout en restant douces (24, 34). Il est **fortement déconseillé de le saisir par les oreilles** (acte malheureusement trop présent dans l'esprit colllectif), en raison du risque de provoquer un *choc cardiaque* suite à un réflexe d'hypertension brutale parfois mortel (réflexe « oto-cardiaque » ou réflexe oto-vagal) (24, 34, 126, 129, 133), ainsi que par les **pattes arrières** (170). Il peut aussi facilement se briser ou se luxer les vertèbres lombaires en se débattant, s'il n'est pas maintenu de façon ferme (24, 64, 34, 126, 252).

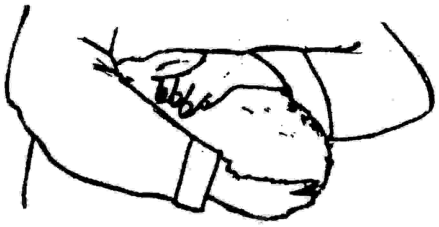
Il existe deux méthodes de contention :

- la première peut permettre de porter un lapin sur de courtes distances : on le saisit par la **peau du cou d'une main** (figure 10(a)), à la hauteur des épaules ou légèrement en arrière de celle-ci (mais pas trop afin d'éviter tout décollement au niveau des mamelles), l'autre main **soutenant le quartier arrière** et contrôlant les mouvements des pattes postérieures (34, 126, 252).

Figure 10 (a) : Contention du Lapin (34)

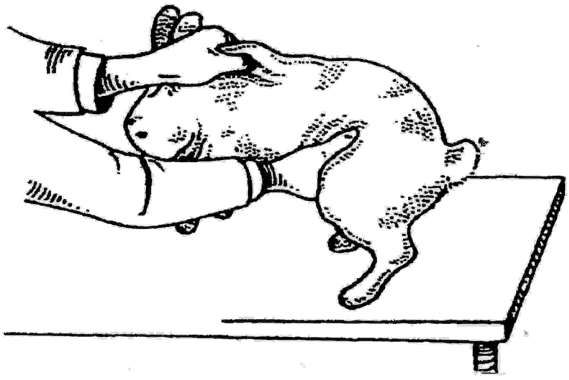
- s'il est docile, il est alors possible de placer le lapin **sur son avant-bras gauche** tenu horizontalement et plaqué contre soi, la main positionnée sous les cuisses arrières du lapin (figure 10(b)). L'animal cache sa tête dans le creux du coude gauche. La main droite est posée quant à elle **sur le dos de l'animal**. La contention est assurée par le bras du manipulateur d'un côté et son corps de l'autre (34, 126, 252).

Figure 10 (b) : Contention du Lapin (34)



Lorsque l'on souhaite réaliser une **palpation abdominale**, il faut poser l'animal sur une table, avec une main qui saisit la peau au-dessus de la région des reins soulevant ainsi l'arrière train (figure 10(c)), tandis que l'autre main va palper l'abdomen, l'animal étant positionné contre le corps du manipulateur (34, 78).

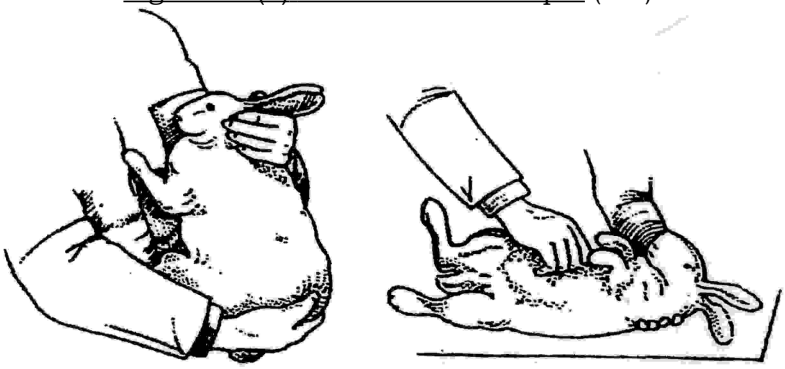
Figure 10 (c) : Contention du Lapin (133)



Il est par ailleurs possible d'avoir recours à l'usage de serviettes afin de l'envelopper ou de couvrir ses yeux, ou même employer un tapis de caoutchouc (revêtement antidérapant) sur lequel l'animal peut s'agripper et ainsi le dissuader de se débattre (34). Enfin, il existe aussi à notre disposition des cages de contention semblables à celles utilisées pour les chats (34, 64, 133).

Pour inspecter le **ventre** et les **organes génitaux**, le lapin peut être placé sur le dos (figure 10(d)). Dans ce cas de figure, celui-ci sera posé sur l'avant-bras puis ramené contre le thorax du manipulateur. En maintenant ce contact, l'animal est allongé sur le dos, tout en l'accompagnant vers la table (133, 170).

Figure 10 (d) : Contention du Lapin (133)



Il est conseillé de parler au lapin d'un ton bas et monocorde, et recommandé de caresser doucement l'abdomen d'un lapin renversé sur le dos car ce geste le tranquilisera dans une certaine mesure (34, 78 170). Mais dans les cas où l'animal se débat violemment, il vaudra mieux le lâcher 2 à 3 secondes avant de le saisir de nouveau (34, 78).

B. LES RÈGLES D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LE LAPIN.

1. *L'INTÉRÊT DE L' A.M.M.*

a. *Usage avec A.M.M.*

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales que sont l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMEA) ou l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM qui sera évalué selon des critères scientifiques de **qualité**, de **sécurité** et d'**efficacité** (166).

Il existe deux types de procédures de demande d'AMM : les procédures communautaires utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs Etats membres de la Communauté européenne,

et la procédure nationale destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un Etat membre (166).

La Commission technique consultative d'AMM a pour rôle d'évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament selon trois critères (166) :

- la qualité
- la sécurité
- l'efficacité

en dehors de toute considération économique. La règle veut que le produit évalué présente un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés.

Tant que les critères définis par cette AMM (posologies, voies d'administration, espèces, délais d'attente…) sont respectés par les prescripteurs, ces derniers sont légalement protégés (si aucune faute professionnelles n'est démontrée), les laboratoires pharmaceutiques étant considérés comme seuls responsables de tous problèmes qui résulteraient de la prise de leurs médicaments.

Ainsi, il est préférable pour le vétérinaire d'avoir autant que possible recours à des présentations médicamenteuses possédant une AMM pour l'espèce à soigner. En effet, au-delà de l'efficacité et de la sécurité reconnue du produit employé, il rassure aussi les propriétaires, les éléveurs, car toute prescription qui se fera avec un médicament ne présentant pas d'AMM pour l'espèce souhaitée doit faire appel dans quelques cas à un consentement éclairé de la part du client.

L'emploi d'une spécialité vétérinaire possédant une AMM lapins doit être le plus souvent envisagé lorsqu'on désire traiter un animal de cette espèce. Mais par souci de rentabilité et en raison d'investissements de plus en plus important pour développer une molécule, de nombreux laboratoires pharmaceutiques délaissent certaines espèces jugées peu rentable dans leur politique de recherche et développement, comme le lapin (aucune forme médicamenteuse ne possèdent d'AMM lapins de compagnie), les oiseaux (de cage et de volière) et les poissons.

C'est pourquoi, le vétérinaire doit parfois avoir recours à des médicaments qu'il emploiera « hors AMM », cette dénomination bien connue et communément admise des pharmacologues signifiant un usage d'une présentation médicamenteuse qui n'est pas en adéquation avec les consignes du fabriquant.

b. Usage « hors A.M.M. »

Actuellement, dans tout l'arsenal thérapeutique vétérinaire, très peu de médicaments bénéficient d'une **Autorisation de Mise sur le Marché** (**A. M. M.**) pour le **lapin,** essentiellement pour des raisons économiques (et rarement d'efficacité ou de sécurité).

Les antibiotiques chez les petits mammifères s'utilisent donc le plus souvent d'une manière particulière, dénommé par les pharmocologues et toxicologues : **« hors A.M.M. »**, c'est-à-dire de manière non conforme aux recommandations figurant sur la notice du médicament, le vétérinaire engagant alors sa responsabilité professionnelle. En effet, le prescripteur utilise un médicament dont la qualité, la sécurité et l'efficacité n'ont pas été démontrées dans les conditions dans lesquelles il est employé. En général, ce terme pharmacologique signifie en médecine vétérinaire un usage pour une espèce ne figurant pas dans les indications du produit.

Il est cependant bien souvent nécessaire de faire appel à ces spécialités à cause du manque de noms déposés pour certaines molécules pourtant reconnues comme efficaces vis-à-vis d'une maladie donnée. Ainsi, il est presque obligatoire d'y avoir recours lorsque la(les) seule(s) molécule(s) efficace(s) qui présente un réel intérêt dans certaines atteintes ne possèdent pas d'AMM pour l'espèce considérée.

Exemple chez le lapin :

- *gentamicine* dans le traitement de la salmonellose, la colibacillose, la staphylococcie,
- *enrofloxacine* dans le traitement de la pasteurellose, la bordetellose, la colibacillose, d'abcès alvéolo-dentaires, de l'entérotoxémie à *Cl. spiriforme*, de septicémies…

Il est donc important de pouvoir utiliser des produits médicamenteux sans AMM, dans le but de soigner au mieux et dans les meilleures conditions l'espèce considérée, et en particulier ici l'espèce cunicole. L'emploi de médicaments destinés à l'usage humain est aussi possible.

Les conseils concernant l'utilisation hors du cadre de l'A.M.M. des antibiotiques sont les suivantes :

~ le vétérinaire doit effectuer un diagnostic médical soigneux, en préservant la qualité de la relation vétérinaire-client,
~ le vétérinaire doit s'assurer qu'il n'existe pas de médicament commercialisé spécifiquement pour traiter la maladie diagnostiquée,
~ toutes les mesures doivent être prises afin de maintenir l'intégrité de l'animal soigné.

Les professionnels de santé ne doivent pas perdre de vue que ce type d'usage comporte un risque, à la fois pour l'animal (problèmes de toxicité, d'efficacité) et pour le prescripteur qui engage juridiquement sa responsabilité, et qui est passible de poursuites judiciaires et disciplinaires lors de la survenue de problèmes qui résulteraient de l'administration d'un médicament dans le non respect de l'AMM.

Dans un contexte de plus en plus litigieux, il est recommandé de rappeler aux propriétaires que peu de médicaments sont autorisés chez ces espèces. De plus le propriétaire doit être prévenu des éventuels effets secondaires des antibiotiques, tels que les colites, les réactions tissulaires locales, ou la perte de poids. Certains recommandent de remettre une note informative aux propriétaires de manière à prouver, en cas de litige, que le consentement éclairé du client avait bien été obtenu (73).

2. LES CRITÈRES DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Il convient de rappeler une évidence en ce qui concerne la thérapeutique médicamenteuse : tout médicament, notamment les antibiotiques, doit se trouver disponible, accessible aux lapins, surtout à ceux qui sont malades (34).

L'antibactérien est choisi en fonction de son activité contre l'agent infectieux à l'origine de l'affection considérée, et cela après avoir cheminé dans l'organisme, puis être parvenu sur le site de l'infection à une concentration tissulaire efficace et pendant un temps suffisant. Or le cheminement des antibiotiques dans le corps de l'animal diffère selon les caractéristiques **physico-chimiques** et **pharmacocinétiques** des molécules et bien sûr des **conditions de milieu rencontrées dans les tissus traversées** (pH, température, vascularisation).

D'où l'obligation pour le clinicien de prendre en forte considération les données de la pharmacocinétique qui rendent compte du sort des xénobiotiques dans l'organisme.

Le devenir du médicament est arbitrairement divisé en plusieurs étapes qui se succèdent en se chevauchant.

Suite à l'administration ou à la prise d'un médicament, se produit la résorption, puis la distribution, le métabolisme et enfin l'élimination de celui-ci qui peut se faire par voie urinaire, digestive ou pulmonaire.

Dans un tout premier temps, certaines propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des différentes classes d'antibiotiques seront rappelées, avec en ligne de mire essentiellement un point de vue en fonction de leur intérêt thérapeutique. On va donc élaborer une étude générale des anti-infectieux et non spécifique au lapin. Celle-ci sera dans la mesure du possible illustrée par des exemples précis rapportés chez cette espèce.

La seconde partie de l'étude comprend une présentation des antibiotiques à choisir en fonction de leur voie d'administration, de l'organe cible ou de la durée de l'effet recherché.

Dans les cas où on doit faire un choix d'antibiotique, il faut choisir des molécules qui agissent sur les bactéries concernées et dans un site d'action bien particulier en dérangeant le moins possible l'animal. Or, l'élevage en groupe et en claustration présente également des obligations économiques et zootechniques dont tout prescripteur doit tenir compte (34).

Le coût du traitement doit être compris par l'éleveur comme un investissement, ce qui suppose une diminution des pertes économiques à terme, pertes dues à un taux de mortalité anormal, une baisse de croissance des lapons à l'engraissement ou une non vente du produit fini. Pour satisfaire ces conditions, une antibiothérapie doit satisfaire à quelques impératifs (34) :

- *diminuer le taux de bactéries* créant des maladies chroniques au présent et pour l'avenir au sein de l'élevage (par exemple *staphylocoques* et *E.coli* pathogènes),
- *éliminer les bactéries dangereuses* et présentant un risque pour l'homme (notamment les *salmonelles* mêmes si elles restent rares chez le lapin),
- *diminuer les saisies à l'abattoir* (dues aux *abcès pasteurelliques* par exemple),
- *améliorer la santé de l'animal* afin qu'il retrouve ses capacités de production.

La nécessité d'un diagnostic le plus précis possible impose souvent l'élucidation de l'étiologie bactérienne principale et de la présence de germes ou organismes opportunistes pouvant se développer malgré l'antibiothérapie.

a. Les critères microbiologiques.

Le **critère microbiologique** apparaît comme l'une des premières caractéristiques à prendre en considération dès lors qu'une antibiothérapie est envisagée. En effet, il faut choisir un antibiotique en fonction de son ***spectre d'activité***, celui-ci devant être capable de détruire ou d'inhiber le (ou les) germes(s) en cause dans l'infection considérée, c'est-à-dire de ramener la population bactérienne à une taille raisonnable, et cela afin que les défenses immunitaires de l'animal puissent lutter efficacement contre l'(les) agent(s) pathogène(s) dans le but d'éliminer ce dernier.

Il semble donc nécessaire de connaître avec précision, d'une part les ***germes responsables***, et d'autre part la ***liste des anti-infectieux actifs sur ces micro-organismes*** (202), ce qui suppose la réalisation d'un *diagnostic bactériologique*.

(1) Le diagnostic bactériologique.

Une *bactériologie* est très souvent nécessaire aussi comme aide au diagnostic que comme aide à la thérapeutique. En effet, si l'étude nécropsique permet au vétérinaire d'approcher le diagnostic, l'isolement et l'identification des bactéries lui confirment ou infirment les hypothèses étiologiques (34).

Reste donc qu'une étude des sensibilités *in vitro* du (des) germe(s) aux divers anti-infectieux dont dispose le praticien est bien souvent indispensable. De nombreuses résistances existent en effet et sont sources d'échec de traitement (34).

Le *diagnostic bactériologique* suppose la réalisation d'un certain nombre d'opérations dont un prélèvement adéquat réalisé par le praticien, un isolement du germe, une culture et un antibiogramme au laboratoire.

(a) L'antibiogramme.

La liste des antibiotiques actifs sur une souche bactérienne correspond à l'antibiogramme.

L'antibiogramme est établi en fonction de la **concentration minimale inhibitrice** (ou **C.M.I.**) de la bactérie pour l'antibiotique concerné (valeur obtenue *in vitro*), et des concentrations critiques de cet antibiotique (294), cet antibiogramme pouvant également nous renseigner sur les **C.M.B.** (**concentration minimale bactéricide**) et les **C.M.I.** (**concentration minimale inhibitrice**). L'ensemble de ces informations permettent d'assurer une bonne cohésion entre les études *in vitro* et *in vivo* (la *colistine* diffuse mal en gélose par exemple) (34).

La C.M.I. est un paramètre bactériologique *in vitro* qui informe sur la **sensibilité intrinsèque** de la bactérie vis-à-vis d'un antibiotique, tout en apportant aucune information sur le mécanisme d'action bactériostatique ou bactéricide des antibiotiques, encore moins sur leur efficacité clinique. Son intérêt majeur est de suivre **l'évolution de la sensibilité et de l'antibiorésistance** des espèces bactériennes (256).

Il est ainsi possible de prendre connaissance de la sensibilité de la bactérie *in vivo* aux antibiotiques testés, notamment à celui-ci qu'a choisi le vétérinaire (203).

Un antibiogramme donne une certitude au praticien sur les **bactéries résistantes** aux antibiotiques. En revanche, **se fier aux résultats d'un antibiogramme n'est pas une garantie absolue d'efficacité clinique** (256).

En effet, l'interprétation des antibiogrammes est souvent à faire avec précautions en raison de nombreux facteurs qui peuvent avoir une influence sur les résultats et donc sur l'efficacité de l'antibiothérapie (prélèvement non adéquat, antibiogramme déjà précédé d'une thérapautique antibiotique, détermination des C.M.I. non standardisée…).

La limite pratique qui existe néanmoins réside dans le temps de réponse de l'analyse. Elle peut parfois être palliée par l'expérience du prescripteur (même s'il peut être amené à ajuster le traitement en fonction du résultat) (34).

(b) Le spectre d'activité antibactérienne.

L'appréciation de l'efficacité d'un antibiotique exige de comparer (256):

▪ des données bactériologiques, la sensibilité intrinsèque de la bactérie vis-à-vis d'un antibiotique, mesurée par la **concentration minimale inhibitrice (C.M.I.)** de l'antibiotique pour ce germe, ou éventuellement par sa **concentration minimale bactéricide (C.M.B.)**,

▪ des données pharmacocinétiques, les concentrations qui peuvent normalement être atteintes au site de l'infection ou à défaut dans le sérum.

La comparaison des valeurs des C.M.I. (voire des C.M.B.) obtenues *in vitro* avec les concentrations sériques, permet ainsi de classer les bactéries en « sensibles », « intermédiaires » ou « résistantes » (tableau 58).

Tableau 58 : Classification des souches bactériennes en fonction de leur sensibilité aux différents antibiotiques.
(256)

Qualification des souches bactériennes	Sensibilité aux antibiotiques
Sensible	Inhibée ou détruite par l'antibiotique aux doses usuelles compatibles avec un emploi raisonnable.
Intermédiaire	Inhibée ou détruite par l'antibiotique à des concentrations élevées dans l'organisme, plus difficile à atteindre.
Résistante	Les concentrations nécessaires pour inhiber ou détruire ne peuvent être atteintes, même à fortes doses.

La liste des bactéries sensibles à un antibiotique définit son spectre d'activité (tableau 59). Certains antibiotiques sont actifs sur un faible nombre de bactéries, généralement à *Gram positif*, ou à *Gram négatif* : on parle alors d'antibiotiques à **spectre étroit**. D'autres anti-infectieux possèdent une activité plus étendue aussi bien sur les bactéries à *Gram positif* qu'à *Gram négatif* : ce sont des

antibiotiques à **spectre large** (256). Mais cette définition se reverra un peu plus loin lorsque les modes d'action des antibiotiques seront traités.

Tableau 59 : Activité des antibiotiques sur les principales bactéries pathogènes du lapin (34)

	Past. m.	*E. coli*	*Staph. a.*	*Clost. sp*	*Bordet.*	Barrière int.
DIHYDROSTREP-TOMYCINE (DHS)	+++	++	+	0	+	NON
NEOMYCINE	+++	++	++	0	+++	NON
TIAMULINE	+	0	+++	++	+/-	OUI
TETRACYCLINE	++	++	++	+++	+++	OUI
ERYTHROMYCINE	0	0	+++	+++	0	OUI
SPIRAMYCINE	+/-	0	+++	+++	+/-	OUI
TILMICOSINE	+	-	++	+++	-	OUI
COLISTINE	+	+++	0	0	+++	NON
DANOFLOXACINE ENROFLOXACINE MARBOFLOXACINE	++	+++	++	++	+++	OUI
FLUMEQUINE	++	++	++	-	++	OUI
GENTAMICINE	++	++	++	+	+++	NON
TRIMETHOPRIME	++	+	++	+++	++	OUI
ACIDE OXOLINIQUE	++	++	++	+	-	OUI
CEFTIOFUR	+	++	+++	++	-	-
SULFAMIDES	++	++	++	+++	++	OUI
APRAMICYNE	-	+++	-	+	-	NON

LES TOXIQUES :

- Ampicilline, Amoxicilline
- Lincomycine, Tylosine
- Clindamycine
- Certaines céphalosporines
- Florfénicol

LES DANGEREUX :

- Tétracycline forte dose par voie orale
- DHS par voie orale à forte dose
- Néomycine injectable
- Colistine injectable à dose × 2
- Tiamuline à doses élevées

(2) Les difficultés pour le praticien vétérinaire.

Ces problèmes sont essentiellement d'ordre *technique* : le vétérinaire doit en effet réaliser un prélèvement convenable, permettant par la suite l'isolement du (des) germe(s) en cause, prélèvement dont la réalisation nécessite des compétences particulières chez cette espèce (203).

En effet, la contention doit être parfaite, sans être stressante au risque d'aggraver l'état de santé de l'animal, déjà fragile dans la plupart des cas à ce stade.

De plus, les veines et les volumes sanguins sont minuscules, les biopsies très délicates compte-tenu de la petite taille des animaux. Seuls les écouvillonages et les prélèvements de fèces sont réalisables en pratique courante (294).

Quant au sacrifice et à l'autopsie de l'animal, il ne peut s'envisager pour le lapin de compagnie, ceci constituant une difficulté supplémentaire par rapport au lapin d'élevage.

Une fois le prélèvement réalisé, il doit être acheminé dans les temps et dans de bonnes conditions à un laboratoire apte et habitué à effectuer les analyses demandées (128).

Enfin, et malgré tous ces efforts, en raison des délais d'obtention des résultats, le clinicien est obligé de débuter une antibiothérapie avant de connaître la nature des germes en cause ainsi que leur sensibilité aux antibiotiques (128).

(3) Les difficultés relatives à l'antibiogramme.

L'étape préalable à la réalisation de l'antibiogramme, à savoir l'isolement des germes en cause dans l'infection, représente une difficulté majeure dans le diagnostic bactériologique. En effet, l'antibiogramme ne présente un intérêt que s'il est établi pour les bactéries véritablement responsables de la maladie. Or il arrive particulièrement souvent d'isoler en plus ou même à la place, d'autres germes non pathogènes (dont l'animal est porteur sain), des virus ou d'autres micro-organismes, insensibles à l'action des antibiotiques (203).

D'autre part, les techniques actuelles ne sont adaptées qu'aux germes à croissance rapide (aérobies ou anaérobies), et une variabilité importante des résultats persiste malgré la standardisation des techniques et des contrôles de qualité (203).

Enfin, l'antibiogramme ne peut nous renseigner avec certitude sur le comportement de l'antibiotique *in vivo*, le pourcentage de discordance entre les résultats observés *in vitro* et les résultats *in vivo* pouvant atteindre 30 à 40% ! En effet, de nombreux facteurs, que l'antibiogramme ne peut parfaitement intégrer, conditionnent l'activité de l'antibiotique *in vivo*.

Ce sont en particulier des facteurs *pharmacologiques*, *bactériologiques* et *individuels* (réaction inflammatoire locale ou générale) (203).

Ainsi, l'efficacité de la *spiramycine* qui pénètre lentement mais de façon continue dans la bactérie s'avère bien supérieure en pratique à celle que l'on peut supposer à la lecture des résultats obtenus *in vitro* (203).

À toutes ces difficultés et contraintes viennent s'ajouter des limitantes économiques et temporelles et finalement, dans la pratique courante de la médecine des lapins, les germes sont rarement connus avec précision. Seuls, les renseignements fournis par l'anamnèse et la symptomatologie permettent de suspecter un germe plutôt qu'un autre et de choisir un antibiotique connu pour être en général actif sur celui-ci.

(4) L'activité des antibiotiques sur les principaux germes rencontrés chez le lapin.

L'activité antibactérienne se mesure *in vitro* par diverses méthodes. La détermination de la **concentration minimale inhibitrice (C.M.I.)** est la méthode la plus répandue qui a aujourd'hui le mérite d'être parfaitement standardisée, permettant ainsi aux praticiens et chercheurs de comparer les valeurs qui leur proviennent de différents laboratoires.

Ce paragraphe peut se résumer sous la forme de tableaux en distinguant bien les germes en fonction de leur **coloration de Gram**.

Pour chaque germe, plusieurs antibiotiques semblent actifs et donc utilisable, du moins d'une point de vue microbiologique. Mais les avis divergent parfois quant à l'efficacité de certains d'entre eux (tableaux 82 et 83).

◦ En ce qui concerne les **germes à Gram négatif**, il a été reconnu l'existence de résistances vis-à-vis de la plupart des antibiotiques actifs sur *Pasteurella multocida*. Cependant, les risques de résistances semblent minimes lors de l'usage de *colistine* et de *fluméquine* (188) et les avis divergent quant aux résistances possibles vis-à-vis des tétracyclines (126, 188).

En ce qui concerne *Bordetella bronchiseptica*, ce germe semble très peu résistant aux tétracyclines (188), alors que l'on observe 12% de souches résistantes avec le chloramphénicol et 23% avec les sulfamides (188).

Parmi les moyens de lutte dont on dispose pour se défaire d'*E. coli*, il a été noté une bonne efficacité du *métronidazole*, de la *colistine* et des quinolones, mais de nombreux échecs ont été constatés avec les autres antibiotiques (*streptomycine*, *néomycine* et sulfamides) (188, 294).

◦ Quant aux **germes à Gram positif**, on remarque que l'efficacité des tétracyclines, du *chloramphénicol* et de la *spiramycine* contre *Staphylococcus aureus* apparaît très discutée.

L'efficacité de la *gentamicine* et de l'association *sulfadoxine-triméthoprime* semble en revanche admise (188).

D'autre part, l'association *rifampicine-sisomycine-céfalotine* serait très efficace dans le traitement de l'*ostéomyélite* due à *Staphylococcus aureus* (294).

Au sujet des *clostridies*, les avis divergent souvent quant à l'efficacité des tétracyclines (46), du *métronidazole* (46) et de la *bacitracine* (61). En réalité, de nombreuses espèces de *clostridies* isolées, avec une grande variété de souches, notamment pour *Clostridium spiriformis*, et l'activité des antibiotiques diffère en fonction de l'espèce et de la souche isolée chez le Lapin (tableau 60).

Ceci apparaît à la lecture du tableau suivant (61):

Tableau 60 : Concentrations minimales inhibitrices des antibiotiques (C.M.I.) chez le lapin, en microgrammes par millilitre, pour quelques souches de *Clostridium spiriformis*, pour *Clostridium perfringens* et pour *Clostridium difficile*
(95, 175)

C.M.I. des ANTIBIOTIQUES (mcg/ml)								
Souches de *Clostridium spiriformis*	BAC	CM	ERY	KN	MZ	NAT	TET	VN
Souche A 7	> 8	4	> 8	8	0,125	> 8	> 8	8
Souche D 13	4	4	> 8	8	0,125	> 8	> 8	8
Souche CDE 1	> 8	2	> 8	> 8	0,063	> 8	1	4
Cl. perfringens	0,25	2	2	> 8	0,125	> 8	0,125	1
Cl. difficile					0,2			

- BAC = bacitracine ;
- CM = chloramphénicol ;
- ERY = érythromycine ;
- KN = kanamycine ;
- MZ = métronidazole ;
- NAT = acide nalidixique ;
- TET = tétracycline ;
- VN = vancomycine.

De plus, une activité intéressante du *métronidazole* a été notée dans tous les cas (160). Quant à la *bacitracine*, à l'*érythromycine*, au *chloramphénicol*, à la *tétracycline* et à la *vancomycine*, les résultats des C.M.I. varient largement en fonction de l'espèce ou de la souche de *clostridies* considérée

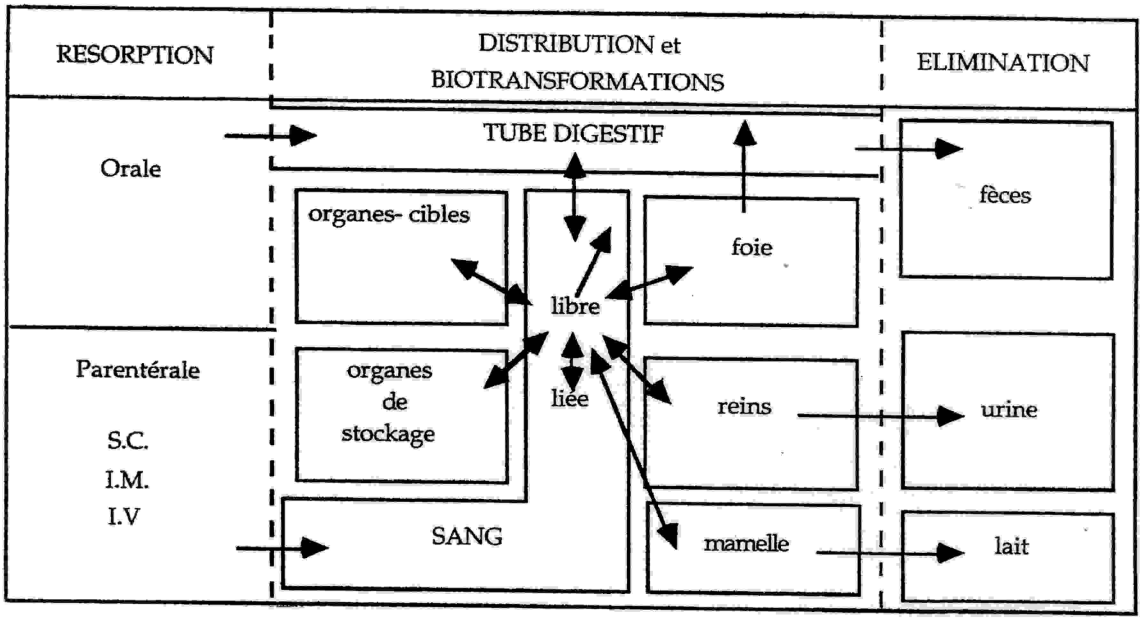
(61). Il est ainsi concevable de s'attendre à des échecs lors d'antibiothérapie si aucun antibiogramme n'a été préalablement réalisé.

b. La distribution des antibactériens.

Qu'ils soient administrés par voie *orale* ou par voie *parentérale*, les antibiotiques doivent diffuser de la circulation sanguine générale vers les différents tissus et organes (figure 11). Cette distribution dans l'organisme fait intervenir de nombreux paramètres, liés aux antibiotiques d'une part et aux conditions de milieux rencontrées dans les différents tissus traversés d'autre part (294).

Les antibiotiques, possédant des structures très différentes les unes des autres, ont chacun un comportement pharmacocinétique spécifique qui est conditionné par leurs propriétés *physiques* et *chimiques*, et principalement par leur **solubilité** (liposolubilité, hydrosolubilité), leur **degré d'ionisation** (acides, basiques, neutres), ainsi que leur **stabilité** (hydrolyse, oxydation).

Figure 11 : Schéma général du devenir des xénobiotiques dans l'organisme (256)



Lors de traitements d'infections systémiques par voie *per os*, il est nécessaire de prendre en compte la capacité des antibiotiques à diffuser au travers de la barrière intestinale. Dans le cas contraire, il faudra alors avoir recours à la voie parentérale.

En cas d'infections chroniques et de syndromes, à *spectre d'action équivalent*, il est plutôt recommandé d'administrer par voie ***parentérale*** des antibiotiques qui diffusent bien dans l'ensemble des tissus. Ainsi, les antibiotiques les plus intéressants à cet égard sont les macrolides, le *chloramphénicol*, les sulfamides et dans une certaine mesure, les tétracyclines et les quinolones.

Par contre, il n'est pas nécessaire que la substance thérapeutique utilisée diffuse dans l'ensemble de l'organisme lorsqu'on traite des affections très localisées comme une entérite par exemple. Dans ce cas précis, une molécule restant « concentrée » au niveau intestinal est alors conseillé d'où le choix d'un antibiotique qui ne traverse pas la barrière intestinale.

Parmi les familles d'antibiotiques qui **ne franchissent pas la barrière intestinale**, il existe :

- les aminosides,
- la *colistine*.

Parmi les substances à action globale qui **diffusent à travers la barrière intestinale** et qui peuvent donc être employées dans le cas d'infections étendues à divers tissus, on retrouve :

- les tétracyclines,
- le *chloramphénicol*,

- les macrolides,
- le *triméthoprime*.

Les tableaux suivants présentent les différents antibiotiques utilisés chez le lapin en fonction de l'organe atteint. Un premier tableau regroupe le cas des affections digestives, respiratoires et générales (tableau 61), affections couramment rencontrées chez les lagomorphes, un second tableau étant consacré aux autres types d'infections (Tableau 62).

Tableau 61 : Les antibiotiques actifs dans les infections digestives, respiratoires et générales chez les lagomorphes
(12, 13, 75, 76, 77, 78, 80, 82, 83, 84, 90, 91, 92, 95, 101, 108, 122, 175, 177)

Légendes : Phénicolés ; Sulfamides ; Diamino-pyrimidines ; Tétracyclines ; Macrolides ; Polypeptides ; Aminosides ; Quinolones ; Bêta-lactamines ; Furanes ; Nitro-imidazoles.

INFECTIONS DIGESTIVES	INFECTIONS RESPIRATOIRES	INFECTIONS GÉNÉRALES
Chloramphénicol		
Sulfadoxine + Pyriméthamine		
Oxytétracycline		
Érythromycine Spiramycine + Colistine	Spiramycine Tylosine Spiramycine+Oxytétracycline	Spiramycine
Néomycine Dihydrostreptomycine Gentamicine Kanamycine	Dihydrostreptomycine Gentamicine	Néomycine
Colistine Bacitracine		
Fluméquine Acide oxolinique	Enrofloxacine	Enrofloxacine
	Céfazoline Céfalotine Céfalexine	Céphaloridine Ampicilline
Sulfaméthoxazole + Triméthoprime Sulfaquinoxaline	Sulfadiméthoxine Sulfadoxine + Triméthoprime	
Furazolidone Furaltadone		
Métronidazole		

Tableau 62 : Les antibiotiques actifs dans les infections des autres organes ou appareils chez les lagomorphes
(11, 76, 77, 78, 82, 86, 91, 92, 108, 140, 141)

Légendes : Phénicolés ; Sulfamides ; Diamino-pyrimidines ; Tétracyclines ; Macrolides ; Polypeptides ; Aminosides ; Quinolones ; Bêta-lactamines ; Furanes ; Nitro-imidazoles.

INFECTION CUTANEE	INFECTION MAMMAIRE	INFECTION GENITALE
Spiramycine		
Chloramphénicol		
Oxytétracycline		
Sulfadoxine + Triméthoprime		
Josamycine	Spiramycine + Triméthoprime	

	+ Sulfamide	
Céfalotine		
	Gentamicine	Streptomycine

INFECTION URINAIRE	INFECTION OSSEUSE	INFECTIONS AURICULAIRE OCULAIRE BUCCO-DENTAIRE
Sulfadimidine Chloramphénicol Oxytétracycline Nitrofurantoïne Sulfadoxine+Triméthoprime	Céfalexine Céfazoline Céfalotine Rifampicine	AURICULAIRE: Oxytétracycline OCULAIRE: Sulfamides BUCCO-DENTAIRE: Spiramycine

Insistons enfin sur l'intérêt des substances diffusant bien dans tous les tissus. Ce sont en particulier les macrolides, les sulfamides, le chloramphénicol et dans certains cas, les tétracyclines et les quinolones.

Les sulfamides et les tétracyclines s'avèrent d'un emploi particulièrement intéressant lors d'infections chroniques chez ces animaux dans la mesure où elles sont bien tolérées, y compris dans le cas d'une *administration prolongée* (162).

c. Le choix de l'antibactérien en fonction de critères galéniques.

Les antibiotiques sont utilisés sous des formes pharmaceutiques variées (256) :

- des présentations *orales* :
  - en médecine individuelle : comprimés, solutions, suspensions, sirops buvables,
  - en médecine de groupe : aliments médicamenteux préventifs ou curatifs,
- des présentations *injectables* : solutions et suspensions,
- des présentations *locales* : pommades mammaires, collyres, crèmes cutanées, solutés ou crème auriculaires.

(a) Lors d'un traitement par voie orale.

Lorsqu'on a recours à la voie *orale* pour traiter un lapin, il est nécessaire que l'antibiotique que l'on va mélanger à la nourriture ou à l'eau de boisson de l'animal soit appètent, et non au goût désagréable et amer, sous peine de voir ce dernier, déjà malade, refuser de s'alimenter et donc d'aggraver son état de santé général.

De plus, dans ce cas de figure, il est essentiel que la molécule anti-infectieuse employée se mélange bien à l'alimentation et se dissout correctement dans l'eau de boisson, afin que l'animal absorbe normalement le médicament à des doses thérapeutiques.

Pour que les molécules se dissolvent bien dans l'eau, il faut utiliser des sels d'antibiotiques qui présentent une meilleure solubilité que l'anti-infectieux seul. Parmi ces sels, il existe par exemple le *chlorhydrate de tétracycline*, le *tartrate de tylosine* ou encore le *sulfate de néomycine*.

Mais les caractéristiques de cette voie d'administration et les produits utilisables dans ces cas précis seront davantage développés un peu plus loin dans cet exposé, lorsque qu'il sera décrit les méthodes pour conduire une bonne antibiothérapie.

(b) Lors d'un traitement par voie parentérale.

Les antibiotiques à notre disposition agiront de manière plus ou moins intense, avec des effets plus ou moins prolongés dans le temps selon la voie d'adminsitration et la forme galénique (action immédiate ou forme retard).

(c) Lors d'un traitement local.

Les présentations locales sont à employer lors d'infections localisés comme lors d'abcès localisés, de dermatite suintante ou de « maux de pattes », ou encore d'otites infectieuses.

d. L'association d'antibactériens.

Les antibiotiques doivent être autant que possible utilisés seuls : c'est la règle de la « mono-antibiothérapie ». Toutefois, on est souvent conduit en thérapeutique anti-infectieuse à associer plusieurs molécules antibactériennes.

Le principe de l'association est dans certains cas de figure une bonne méthode thérapeutique à condition qu'il n'y ait pas d'abus d'emploi (202).

● Les buts recherchés lors d'une association sont :

- ***un élargissement du spectre d'action*** lors d'infections polybactériennes ou lorsqu'on ignore la nature du germe en cause, c'est la principale raison en médecine vétérinaire.
  Exemple : il est ainsi possible d'opter pour l'association *oxytétracycline* + sulfamide, le premier étant essentiellement actif sur les bactéries *Gram – respiratoires*, et le second sur les bactéries *Gram + respiratoires* et les *coccidies*.

- ***une diminution des possibilités de résistance du germe au traitement***, dans le sens où s'il a un certain pourcentage de risques de développer une résistance à un antibiotique, alors ces risques sont moindres lors que l'on associe deux types d'antibiotiques (mais uniquement dans le cadre de résistances chromosomiques),

- ***une augmentation de l'activité*** sur un germe difficile à combattre en bénéficiant d'une action **synergique**,

- ***de limiter les risques de toxicité de certains antibiotiques*** en réduisant les doses de chacun.

● Les règles à respecter sont :

- **ne pas associer plus de deux antibiotiques,** ceci aboutissant à une augmentation des coûts du traitement de façon parfois considérable, et obligeant à surveiller davantage des effets mutuels qui deviennent souvent difficile à contrôler,

- **utiliser chaque antibiotique à la même dose que s'il était employé seul.** Chacun des antibiotiques intervenant à des niveaux différents de la bactérie, il est nécessaire que la dose soit complète pour pouvoir saturer chaque site d'action,

- **ne pas associer deux antibiotiques de la même famille,** leur mode d'action étant identique il n'y a alors aucune amélioration de l'efficacité,

▪ **éviter d'associer des antibiotiques ayant des effets secondaires toxiques pour le même organe.**

● Le fait d'utiliser simultanément deux antibiotiques peut modifier l'efficacité des substances de manière positive ou négative. Quatre types de phénomènes peuvent en résulter sur le plan bactériologique (figure 12) :

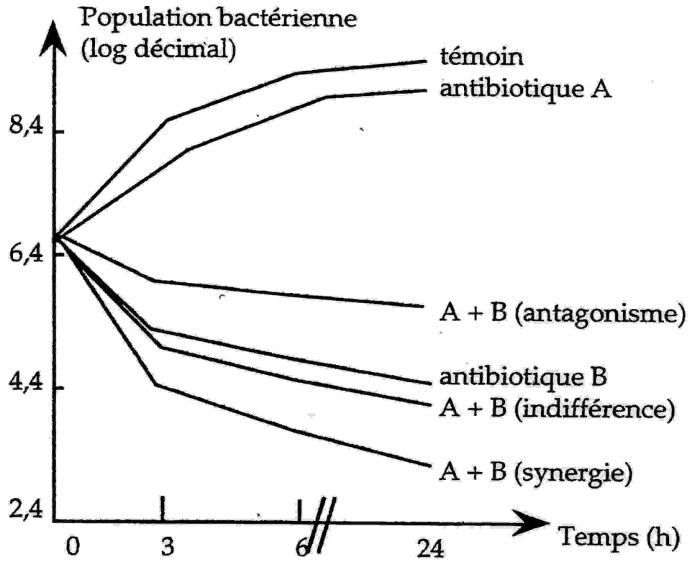
- ***un effet additif :*** l'effet est égal à la somme des effets de chaque antibiotique employé seul. C'est ce qui se passe quand on associe deux bactériostatiques.
  Exemple : l'association *oxytétracycline-chloramphénicol.*

- ***un effet synergique :*** c'est l'effet recherché. L'effet est supérieur à la somme des effets de chaque antibiotique employé seul. C'est le cas de l'association *triméthoprime*-sulfamides.

- ***l'indifférence :*** l'association n'a aucune influence sur l'activité. C'est le motif pour lequel il est inutile d'associer deux antibiotiques de la même famille. Cet effet s'applique dans le cadre de l'effet additif.

- ***un effet antagoniste :*** l'effet est inférieur à la somme des effets de chaque antibiotique employé seul. Autrement dit, cette association a un effet néfaste sur l'action de ces antibiotiques. C'est ce qui se passe généralement lors de l'association d'un bactériostatique avec un bactéricide. Toutefois, il existe des exceptions.
  Exemple : l'association *spiramycine-steptomycine* (202).

Figure 12 : Associations de deux antibiotiques : cinétiques de bactéricidies (256)



Ces associations devraient par principe rester l'esception, notamment chez le lapin qui est une espèce très sensible aux antibiotiques. Ainsi tout usage intempestif de ces produits médicamenteux peut avoir des conséquences dramatiques chez cet animal.

Cette association ne devrait, en pratique, **jamais dépasser les deux antibiotiques** (256). L'association de deux antibiotiques de la même famille agissant sur des cibles identiques ne présente donc aucun intérêt. Leur choix doit tenir compte :

▪ des propriétés **bactériologiques** de chaque antibiotique pour éviter des phénomènes d'antagonisme. Sur ces propriétés ont été édictées les **lois de JAWETZ** (1953) (figure 13) (256):

- ***Règle 1* : les antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en croissance (ß-lactamines) présentent généralement un effet antagoniste avec les antibiotiques bactériostatiques.**

- ***Règle 2* : les antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en croissance (ß-lactamines) présentent le plus souvent un effet synergique ou indifférent avec les antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en phase de repos (aminosides, polymyxines).**

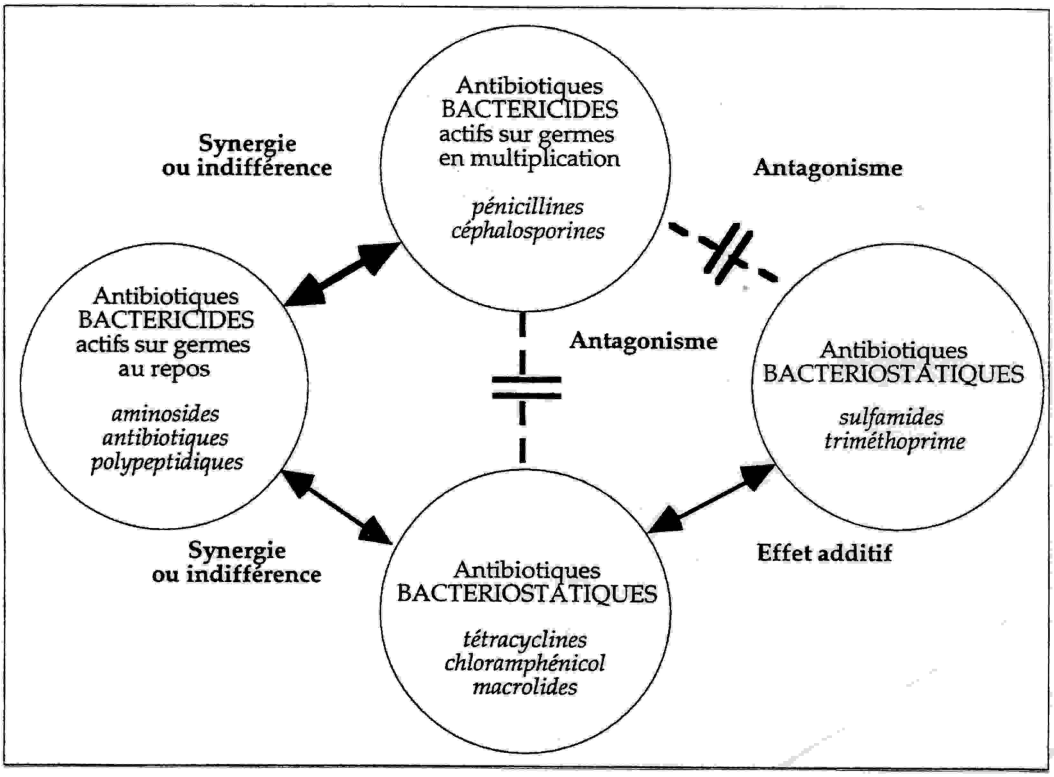
- ***Règle 3* : les antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en phase de repos présentent un effet additif ou synergique avec les antibiotiques bactériostatiques (tétracyclines, chloramphénicol, macrolides, lincosamides).**

- ***Règle 4* : les antibiotiques bactériostatiques présentent habituellement entre eux un effet additif.**

▪ des caractéristiques **pharmacocinétiques** de chaque antibiotique. En effet, il est essentiel que les antibiotiques associés aient des comportements pharmacocinétiques similaires pour parvenir ensemble au site infectieux,

▪ des données **toxicologiques**. Il faut en effet proscrire l'association d'antibiotiques qui exercent une toxicité sur le même organe, tels que les aminosides et les *polymyxines*, tout deux néphrotoxiques. C'est aussi parfois en raison du risque de toxicité cumulée qu'on évite habituellement d'associer deux antibiotiques de la même famille.

Figure 13 : Associations d'antibiotiques (lois de JAWETZ) (256)



Face aux risques importants d'antagonisme ou de potentialisation d'effets toxiques, certains auteurs pensent que les associations d'antibiotiques sont à éviter et que la **monothérapie doit être de règle chez le lapin**.

Exemple : l'association *tétracycline-chloramphénicol*, ou l'association quinolones-sulfamides peuvent être à l'origine d'entéropathies et de mortalité (7, 40, 130).

e. Les critères pharmacologiques.

Le bon usage des antibiotiques suppose le respect de quelques règles essentielles, notamment pour éviter le développement de souches bactériennes résistantes.

Comme pour toutes les autres espèces, il faut chez le lapin (202, 256):

✓ ***agir vite*** pour éviter que les agents infectieux n'aient le temps de se multiplier et d'affaiblir l'organisme. Plus le nombre de bactéries est faible, plus l'anti-infectieux pourra les détruire rapidement et facilement, et plus le risque d'apparition d'antibiorésistances est réduit. Ainsi, plus le traitement est mis en place précocement, plus il y a des chances de réussite.

Il faut intervenir avant que l'infection ne devienne chronique, ceci étant particulièrement important pour les **maladies respiratoires** et la **staphylococcie**.

✓ ***frapper fort*** afin de réduire les risques de sélection des germes les moins sensibles et donc de développement d'antibiorésistance. Pour cette raison, il est parfois recommandé en début de traitement, pendant les 12 ou 24 premières heures, une « **dose d'attaque** », c'est-à-dire une dose double de la dose fixée ultérieurement, la « **dose d'entretien** ».

Il faut ainsi faire attention aux **doses insuffisantes** en employant toujours pour un traitement curatif une dose complète (une dose réduite risquant d'être inefficace et de favoriser l'apparition d'une souche microbienne résistante). Des doses incomplètes sont à l'origine des « **rechutes** » qui surviennent en général 3 à 8 jours après l'arrêt du premier traitement insuffisant.

Les valeurs données par les laboratoires pharmaceutiques ne sont que des doses indicatrices. Elles doivent être adaptées selon la sensibilité présumée du germe, selon la localisation de l'infection, selon l'état des défenses immunitaires des lapins traités, et enfin selon la toxicité éventuelle de l'antibiotique. Il sera ainsi parfois nécessaire de doubler ou tripler les doses habituelles pour le traitement de certaines infections. On recommande traditionnellement d'administrer des doses et d'appliquer un rythme d'administration **qui assurent en permanence des concentrations sériques au minimum égales aux C.M.I. (du moins pour les antibiotiques bactériostatiques) et si possible de 2 à 5 fois supérieures pendant la plus grande partie du traitement** (Figure 15).

✓ ***frapper longtemps*** afin d'empêcher le réveil d'une infection incomplétement éliminée. Il faut ainsi maintenir assez longtemps les concentrations étant donné que les bactéries peuvent survivre pendant un certain temps en bloquant leur croissance.

Le traitement d'une infection générale facilement accessible par l'antibiotique sera d'une durée générale minimale comprise entre **3 à 7 jours**. Un traitement avec un antibiotique bactériostatique (5 à 7 jours) doit être en pricipe plus long qu'avec un antibiotique bactéricide (3 à 5 jours).

Dans le cas d'infections localisées difficiles à atteindre (infection cutanée ou osseuse), les traitements sont beaucoup plus longs encore, de 15 jours à 1 mois, voire davantage. On estime qu'un traitement doit durer au moins **3 à 5 jours**. Cependant si au bout de ce temps, il n'y a aucune amélioration, il n'y a évidemment aucun intérêt à poursuivre ce traitement.

Pour les traitements par voie parentérale, 3 jours est un minimum. Pour les traitements par l'eau de boisson, la durée minimum est de 5 jours (162, 202).

Les doses habituelles d'emploi des antibiotiques chez le lapin sont :

► en *thérapeutique*, de l'ordre de **10 à 20 mg/kg PV**, ou comprise entre 200 et 500 g par tonne d'aliment (200 – 1 000 ppm) ;

► en *prophylaxie*,
- en élevage industriel, aux mêmes doses qu'en traitement curatif,
- en élevage rationnel, à des doses de **2 à 5 fois inférieures**, soit de 50 à 200 g par tonne d'aliments (50 à 200 ppm),

f. Les critères économiques.

Les coûts des traitements doivent toujours être pris en compte en fonction du pronostic dans le cadre d'un élevage cunicole, cet aspect ne représentant souvent pas un critère majeur lors du choix thérapeutique pour un lapin de compagnie, le côté affectif étant généralement le facteur déterminant dans ce cas de figure.

Ainsi, dans le cadre de la cuniculture où l'éleveur doit, avec l'aide de son vétérinaire, faire un rapport bénéfices-pertes lors d'une dépense en général imprévue, il est important pour le prescripteur de faire une évaluation rapide de l'état des animaux et d'établir au plus vite un pronostic.

g. Les critères légaux : le temps d'attente.

Les temps d'attente sont à respecter scrupuleusement et ils doivent figurer sur toute ordonnance, et cela pour n'importe quel type de médicament.

Malheureusement, ils sont parfois un frein au traitement d'une maladie sur des animaux destinés à la consommation, le vétérinaire préférant parfois sous la pression de l'éleveur prescrire des médicaments avec des temps d'attente moindre au détriment de l'innocuité (34).

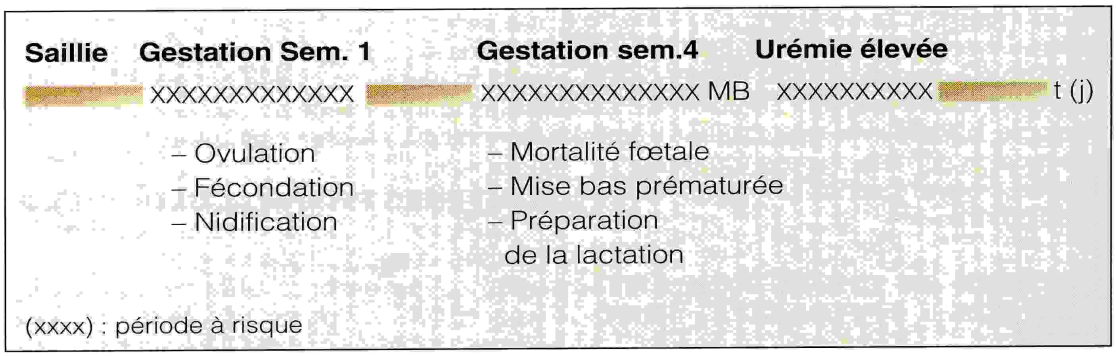
h. Les critères zootechniques.

Avec le développement de la conduite en bande unique, une erreur dans un traitement antibiotique peut avoir une incidence économique catastrophique. Ainsi, toutes les femelles sont au même stade physiologique donc au même stade de sensibilité.

Un antibiotique qui peut provoquer de forts effets secondaires sur l'appareil rénal ou hépatique sera à oublier au profit d'un autre antibiotique lors de la mise bas où la femelle a déjà une urémie très élevée. Un hépatoprotecteur pourra alors dans ces cas là se révéler utile.

Le moment de l'administration sera également pensé en fonction de la sensibilité de la lapine (figure 14) (34).

Figure 14 : Périodes de sensibilité accrue aux maladies.
(34)



En revanche, l'insémination et la mise bas sont deux moments privilégiés où la lapine, plus sensible aux germes pathogènes, devrait affronter un microbisme restreint. Toutefois, il faut éviter de déranger les mères avant la partutition ou de modifier leur psychisme avant l'ovulation (provoquée par le coït, mais aussi par la vue et l'odorat). En cas de besoin, les injections se font alors après la mise bas ou deux jours avant l'insémination ou la saillie. Ceci est d'autant plus vrai que le microbisme de l'élevage contient un fort taux de bactéries responsables d'avortements (*staphylocoques*, *pasteurelles*…) (34).

C. LA CONDUITE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE.

1. *LES PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES.*

Dans les élevages, les traitements sont presque toujours collectifs, administrés selon un rythme logique et souvent par voie *orale*. Lorsque le choix se porte sur une méthode individuelle (voie *parentérale* ou *locale*), essentiellement sur les reproducteurs, elle est souvent appliquée à l'ensemble du cheptel, animaux malades à titre curatif et animaux sains ou en incubation pour éviter le passage à la forme clinique de la maladie.

Avec des antibiotiques qui soignent par définition des maladies bactériennes contagieuses, en cuniculture, on traite le troupeau et non l'individu (34).

La rapidité d'action est primordiale. Un bon éleveur, comme un bon propriétaire, est celui qui verra rapidement que ses lapins ne sont pas bien. Une action immédiate permet en effet de réduire les pertes de façon notable.

Cependant, il faut bien faire attention à la précipitation, le laboratoire d'analyse ayant parfois besoin de quelques jours pour procéder aux examens (antibiogramme…) permettant de donner un diagnostic précis. Dans cette attente, un traitement provisoire peut être prescrit en fonction des symptômes (34).

2. LES POSOLOGIES D'ADMINISTRATION.

Lorsqu'il n'existe pas de spécialités vétérinaires destinées au Lapin, la détermination de la dose thérapeutique utilisable chez cette espèce est souvent effectuée de manière empirique à partir d'une dose préconisée pour une autre espèce animale.

La posologie des antibiotiques est traditionnellement calculée sur la **base du poids corporel**. Les petits mammifères ont cependant des tailles et des poids corporels très variables. De façon générale, **plus l'animal est petit, plus sa surface corporelle relative est grande, plus son métabolisme de base est élevé, et plus son taux de filtration glomérulaire est élevé**. Ces caractéristiques expliquent pourquoi habituellement les doses nécessaires chez les petits mammifères sont supérieures aux doses recommandées chez le chat et le chien, et pourquoi, dans certains cas, les médicaments doivent être administrés plus fréquemment (39, 73).

En effet, à titre d'exemple, les rongeurs, si petits soient-ils, possèdent un rapport surface de la peau / poids vif beaucoup plus grand que celui d'un petit chat (1,6 cm^2/g chez une souris contre 0,33 cm^2/g chez un chat), ce qui relate une **spécificité dans le dosage** et l'utilisation des substances médicamenteuses sur des animaux, chez qui l'*activité métabolique est plus intense* que celle des autres espèces animales domestiques (286).

Des formules allométriques ont été mises au point pour extrapoler les posologies à différentes espèces animales. Bien que l'application de ces formules soit limitée, elles offrent cependant une alternative acceptable en l'absence de données pharmacologiques spécifiques (73, 219).

Elles sont plus appropriées que les extrapolations linéaires des doses utilisées chez le chien ou le chat. Il est important de **bien calculer** la dose thérapeutique, car toute erreur aura comme conséquence soit un sous-dosage et donc une *inefficacité du traitement*, soit un surdosage et auquel cas un *risque d'intoxication*.

Un dernier problème à soulever, en relation avec la dose recherchée chez les lapins, reste **un défaut de préparations facilement adaptables** par le vétérinaire praticien aux lapins. La plupart des préparations antibiotiques disponibles sont trop concentrées d'où la nécessité de diluer le produit de manière à obtenir la concentration souhaitée. Idéalement, le diluant à utiliser serait le même que celui de la formulation initiale, mais à défaut une solution stérile saline isotonique (NaCl 0,9%) convient mieux que tous les autres solutés hydriques (143).

3. *LES FRÉQUENCES D'ADMINISTRATION.*

Augmenter la dose par unité de poids alors que la taille de l'animal diminue, est relativement admis. Mais ce qui est beaucoup moins considéré par les vétérinaires, c'est la nécessité d'augmenter la fréquence d'administration, des contraintes pratiques limitant l'application de ce principe.

Les deux administrations journalières habituellement recommandées chez les grandes espèces se révèlent beaucoup moins efficaces chez le lapin et donc souvent insuffisantes. Des formules complexes permettent d'évaluer la fréquence d'administration chez une espèce donnée. La fréquence d'administration (t) s'exprime en fonction du poids corporel à l'exposant :

$$\mathbf{0{,}25.t = c.p^{0{,}25}}$$

c = constante donnée par des tables, et qui varie également en fonction du temps, de l'espèce et du poids
t = fréquence d'administration
p = poids corporel de l'animal exprimé en kilogramme

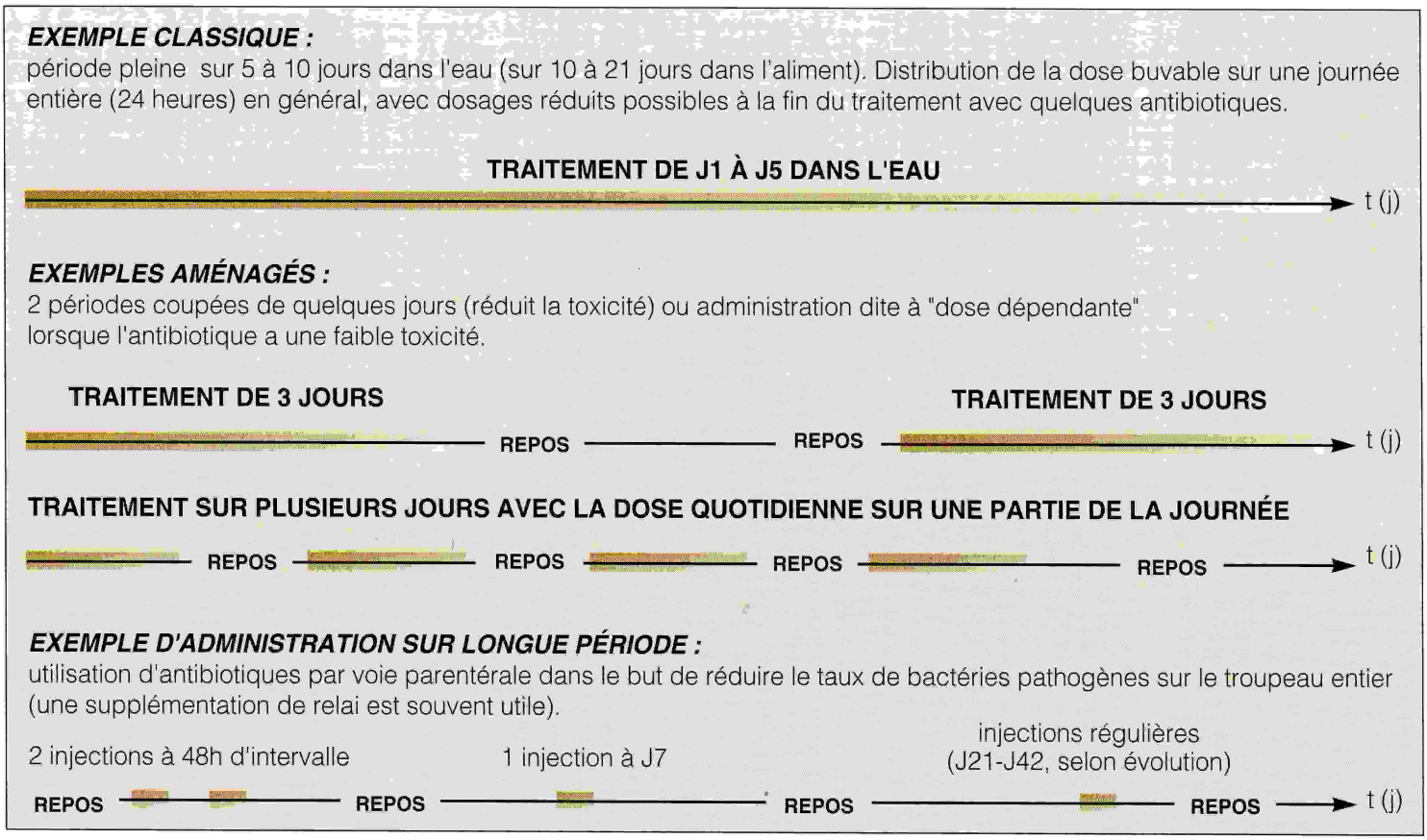
Exemple : pour 24 heures, chez un chien de 15 kilos, la constante c = 12. Si l'on calcule pour un lapin de 2 kilo, la fréquence d'administration de l'antibiotique est de $12 \times 2^{0{,}25} = 14$ heures.

Le **mode de vie** de l'animal est également à prendre en considération par rapport au moment de l'administration médicamenteuse (figure 15).

Les animaux *nocturnes* tels la souris ont une horloge métabolique différente de celle des animaux diurnes. La souris est un animal nocturne et le temps de sommeil induit par les *barbituriques* peut être doublé s'ils sont administrés le jour plutôt que la nuit. Les biotransformations hépatiques de certains antibiotiques peuvent dépendrent de mécanismes similaires.

Lors d'extrapolations d'animaux diurnes sur des animaux nocturnes, les antibiotiques administrés de jour peuvent être métabolisés par une voie différente de celle empruntée en phase nocturne. Ceci pouvant avoir des conséquences directes sur les concentrations plasmatiques en antibiotiques et ceci peut potentialiser la non réussite d'un traitement. Les animaux nocturnes doivent être traités en fonction de leur **rythme biologique** et non en fonction de celui de leur propriétaire, notamment pour le *lapin* qui s'alimente principalement la nuit (d'où des **conséquences directes pour l'administration *dans la nourriture ou l'eau de boisson* d'antibiotiques**) (42, 219).

Figure 15 : Différents rythmes d'administration d'antibiotiques en élevage cunicole.
(34)



4. *LES VOIES D'ADMINISTRATION.*

a. *Par voie orale.*

(1) Administration dans la nourriture ou dans l'eau de boisson.

L'administration du médicament par voie orale, soit incorporé dans l'aliment, soit mélangé à l'eau de boisson, présente un intérêt dans les grands effectifs d'animaux car cela diminue les manipulations et donc le stress des animaux, et les refus sont moindres (202).

◦ Le médicament peut être incorporé directement à l'aliment lors de la fabrication des granulés ; mais l'utilisation d'aliments médicamenteux n'est pas envisageable pour les animaux de compagnie, ni par le coût ni par les quantités. Il n'est pas possible non plus d'envisager une distribution du médicament en saupoudrant la nourriture ou en faisant un mélange manuel dans la mangeoire. En effet, la consommation quotidienne des lapins est très variable, et ils gâchent une grande quantité d'aliments qu'il est difficile d'évaluer.

Dans les deux cas, les consommations d'aliments et d'eau doivent être connues avec précision pour pouvoir administrer des posologies en fonction du poids vif des animaux (34). Pourtant, force est de constater que bien souvent les doses de médicament sont indiquées à l'éleveur (voire aux propriétaires) selon une estimation de l'eau bue ou de l'aliment consommé par jour (34). En effet, il est admis que ces animaux consomment, quotidiennement, en moyenne entre **80 et 100g de nourriture** et **75 à 100ml/kg d'eau**, en sachant qu'ils ont un poids corporel moyen compris entre **4 et 7kg**. A noter qu'une lapine de 4kg consomme jusqu'à 1,5 à 3 litres d'eau par jour lorsque celle-ci doit allaiter une portée (202, 294).

Des tables existent à cet effet et sont souvent une estimation grossière avec des valeurs moyennes et fonction de l'âge plus que de la masse réelle (tableau 63). Or, l'été, les tables sous-estiment les consommations, tandis qu'elles les surestiment parfois l'hiver (34).

Tableau 63 : Les besoins en eau chez une race de lapins de format moyen (203)

LAPINS A L'ENGRAISSEMENT			**LAPINES**	
Age (sem.)	Poids (g)	Eau (ml)	Poids (kg)	Eau (l)
5	600	80		
6	750	120		Seule : 0,250 à 0,300
7	900	160		
8	1100	210	4	
9	1400	270		
10	1800	330		Avec portée : 1,5 à 3
11	2200	370		
12	2500	400		

Par ailleurs, l'éleveur connaît rarement avec précision le nombre et le poids de ses lapereaux. Pourtant, il est nécessaire de calculer des poids vifs moyens en fonction de l'âge et de la souche, et d'administrer les antibiotiques (en fonction de la masse) dans l'eau bue sur une période définie (34).

Dans l'aliment, l'utilisation de sous-doses fréquentes entraîne l'apparition de **résistances**.

Par exemple, la *spiramycine* mise dans les aliments sous forme d'***embonate*** à 200 ppm donne, rapporté à la masse, sachant qu'une lapine de 4 kg ingère 150 g d'aliment, **7,5 mg/kg PV** de l'antibiotique. Or la dose recommandée per os est pourtant de **50 mg/kg PV** sous forme d'adipate, avec une solubilité respective des deux formes de 0,72 et 0,87. Ces grandes différences de posologies en fonction des différentes formes de soluté pour le même antibiotique est souvent source d'erreur et donc de sous-dosage pour éviter tout effet secondaire et indésirable. Une association d'antibiotiques jouant sur les synergies est donc souvent employée (34).

De plus, les produits sont généralement assez peu appétents, et il se produit alors presque à coup sûr un gaspillage important. La répartition de la dose utile est également très aléatoire. Toutefois, l'antibiotique peut injecté dans des **fruits**, tels la banane, le raisin, la pomme ou même dans la confiture de fraise.

◦ La méthode la plus souple consiste à utiliser l'**eau de boisson**. Un antibiotique administré dans l'eau de boisson visera un traitement d'urgence (34).

Cette technique présente les avantages d'âtre rapide, facilement réalisable par le propriétaire et offre une répartition de l'antibiotique généralement homogène dans l'eau de boisson. La mise en œuvre de cette technique nécessite de connaître de façon précise la *consommation d'eau* des animaux, et d'avoir des produits parfaitement *hydrosolubles* aux concentrations d'utilisation. Pour s'assurer une bonne solubilisation dans l'eau, il faut utiliser des produits qui donnent des solutions vraies et non des suspensions qui ont tendance à se déposer rapidement, n'offrant donc pas une répartition homogène de l'antibiotique dans l'eau, et risquant d'obstruer l'abreuvoir (stilligouttes) (202).

Lorsqu'un traitement par l'eau de boisson est élaboré, on est amené à demander à l'éleveur de remplir un bac d'eau, de mettre la dose nécessaire d'antibiotique et de fermer l'alimentation du bac en eau courante. Or, la taille même des bacs réservoirs utilisés en cuniculture n'autorise bien souvent qu'une autonomie de quelques heures ce qui oblige l'éleveur à intervenir souvent. La nuit, la plupart

des éleveurs passent alors outre les recommandations de leur vétérinaire et réalimente les bacs en eau courante, le produit étant ainsi dilué au fur et à mesure (34).

Même dans certains cas, une toxicité peut être notée car, pensant bien faire, les éleveurs augmentent la dose de départ pour que le matin la posologie soit respectée. Lors des premières buvées, les doses d'antibiotiques atteignent parfois des valeurs dangereuses.

Ainsi, il est possible de donner de la *colistine* à 500 000 UI/litre d'eau traité (dose indiquée) à des mères de 4 kg PV buvant en été plus d'un litre, ce qui aboutit à une dose de 125 000 UI/kg PV, la **dose conseillée étant de 75 000 UI/kg** et la **dose toxique de 200 000 UI/kg**, la marge thérapeutique étant faible, et cela même si la barrière intestinale n'est pas franchie (34).

Les dosages de médicaments sont souvent prescrits par kg de poids vif (kg PV), et il sera parfois nécessaire de les transcrire afin d'obtenir des doses par litre d'eau consommée (34).

Pour des lapins à l'engraissement (lapereaux de 2 kg environ), la consommation moyenne est de l'ordre de **300 ml/animal** (de 150 ml à 0 – 5°C, à 500 ml à 30°C). Il est donc parfois nécessaire de calculer la dose de médicament quotidienne à administrer en fonction du poids et de la répartir dans la quantité d'eau bue sur une journée.

- ***Par exemple*** **:** 1 000 lapins de 2 000 grammes doivent prendre un médicament prescrit à 0,1 ml par kilogramme de poids vif.
  Il faut donc administrer **200 ml** de produit par jour à ces animaux :

  1 000 lapins X 2 kg X 0,1 ml = 200 ml.

  Or ces lapins boivent **300 litres d'eau** (1 000 lapins X 300 ml).

  Il faut donc ***200 ml de médicament dans 300 litre d'eau***. Cela revient à mettre 0,67 ml de médicament par litre d'eau (34).

Ces calculs à l'apparence fastidieuse sont **indispensable** lorsqu'on souhaite traiter un cheptel de lapins, car il est impératif de ne pas se tromper dans la posologie chez cette espèce sensible à tout *surdosage* des antibiotiques (risque vital important de provoquer un déséquilibre de la flore digestive), et dont les *sous-dosages* peuvent encourager le développement d'une antibiorésistance, ce qui est dommageable pour ces animaux dont l'éventail des antibiotiques présentant peu de risques est déjà restreint.

Durant certaines périodes très froides ou très chaudes, les tables qui estiment les quantités d'eau bue ne sont plus valables. C'est également le cas des lapins de compagnie élevés dans les maisons. Il faut donc conseillé à l'éleveur et au propriétaire de **noter la quantité d'eau consommée la veille d'un traitement durant 24 heures, cette quantité étant par la suite à la base de nos calculs** (34).

Il faut également surveiller le niveau de consommation d'eau car celui-ci peut subir des variations importantes, notamment avec des produits au goût amer. En cas de diminution significative, il est conseillé d'ajouter un édulcorant (sucre) pour masquer le mauvais goût (34).

Les sels d'antibiotiques présentant une bonne hydrosolubilité aux doses thérapeutiques requises, et donc les plus fréquemment employés dans l'eau de boisson sont :

- la *néomycine sulfate*,
- la *dihydrostreptomycine sulfate*,
- la *spiramycine adipate*,
- la *tylosine tartrate*,
- la *colistine sulfate*,
- la *tétracycline chlorhydrate*,
- les *sels sodiques de sulfamides* (*sulfaméthoxypyridazine* et *sulfadimérazine sodiques*) présentant une bonne solubilité. Il est aussi intéressant d'employer des sulfamides

potentialisées par les diaminopyrimidines ou encore le *chlorhydrate de furaltadone* (202).

La solubilité est fonction du **sel employé**. Elle est supérieure pour les poudres fines que pour les produits grossièrement broyés et est meilleure dans une eau tiède (à 25-30°C) et peu calcaire (126, 174, 202).

Afin de mieux connaître les posologies à employer pour certains sels d'antibiotiques, vous pouvez vous reporter au tableau 64 proposé ci-après. En effet, il prend en compte le taux de matière antibiotique active pour chaque sel décrit.

Cette méthode d'administration présente cependant des *inconvénients* :

- les animaux malades sont souvent dysorexiques et adypsiques,

- si l'eau ou les aliments sont anormalement colorés par la préparation médicamenteuse, ou si celle-ci a une saveur modifiée, les lapins sont susceptibles de refuser de boire ou de manger. Cette anorexie iatrogène peut être responsable d'une stéatose hépatique particulièrement chez les individus obèses, encore plus grave que le déficit nutritionnel lui-même. Et les animaux alors déshydratés en raison de leur refus de s'abreuver, dépérissent encore plus rapidement que s'ils n'avaient pas été l'objet de traitements thérapeutiques (127).

Ainsi, il a été constaté lors d'un essai de traitement d'une septicémie due à *Pasteurella multocida* chez le lapin, un refus de l'eau contenant du *chloramphénicol* ou de l'*érythromycine* tandis que l'eau contenant l'*enrofloxacine* était consommée. Ce phénomène a peut-être été à l'origine de l'efficacité de cette quinolone dans ce cas précis (83).

Pour masquer le goût amer de certains antibiotiques solubles, il est alors recommandé d'ajouter du sucre dans l'eau de boisson (34).

- un antibiotique peut être inactivé par les déchets organiques régurgités par les animaux dans leur eau de boisson, par les matières fécales ou les urines contaminant l'eau, mais aussi par la lumière lorsque l'antibiotique est administré dans un abreuvoir ou un récipient transparent.

Ainsi, les molécules de sulfamides peuvent être détériorées par des eaux ferrugineuses, et des eaux acides peuvent également désactiver certaines poudres solubles médicamenteuses (34).

Dans ces conditions, cette méthode d'administration risque d'être inefficace (39, 42, 73).

La méthode d'administration de médicaments dans l'eau de boisson ou dans les aliments est parfois alors qualifiée d'illusoire (7).

Tableau 64 : Tableau de correspondance du taux de matière antibiotique active en fonction du sel employé.
(202)

ANTIBIOTIQUES ET *SELS SOLUBLES*	**TAUX DE MATIÈRES ACTIVES**
Acide oxolinique *Oxolinate de sodium*	1 *0,869*
Chloramphénicol *Palmitate*	1 *0,575*

Succinate sodique	*0,726*
Colistine *Sulfate* *Méthane sulfonate sodique*	30 000 UI/mg *20 000 UI/mg* *12 700 UI/mg*
Dihydrostreptomycine *Sulfate (3 H_2O)*	1 *0,775*
Dimétridazole *Chlorhydrate*	1 *0,797*
Furaltadone *Chlorydrate*	1 *0,899*
Néomycine *Sulfate*	1 *0,570*
Oxytétracycline *Chlorhydrate*	1 *0,927*
Streptomycine *Sulfate*	1 *0,8*
Sulfadiméthoxine *Sel sodique*	1 *0,960*
Sulfamidine *Sel sodique*	1 *0,927*
Spiramycine *Adipate* *Embonate*	1 *0,87* *0,72*
Tétracycline *Chlorhydrate*	1 *0,923*
Tylosine *Tartrate*	1 *0,833*

(2) Par gavage ou drogage.

La voie *orale directe* est la voie d'administration à préférer pour la plupart des petits mammifères. Les préparations vétérinaires ainsi que les préparations pédiatriques de médecine humaine, dont le goût est agréable, peuvent être délivrées au propriétaire pour les soins à domicile.

Pour améliorer l'appétence d'un produit, on peut ajouter du *saccharose*. Une fois que l'animal a reçu son traitement, il est conseillé de nettoyer la région péri-buccale de manière à éliminer tout résidu de médicament, car le saccharose favorise la prolifération bactérienne et il est donc important de l'éliminer pour éviter l'apparition d'une dermatite (39, 73).

L'administration *orale* d'un traitement est souvent difficile, en raison de l'étroitesse de l'ouverture mandibulaire (126, 174). Cependant, l'administration par gavage permet un meilleur respect de la posologie (197, 307).

◦ *Matériel et technique de gavage* :

Chez les *gros lapins*, il est facile d'utiliser une petite sonde de gavage (**3 à 5 mm de diamètre**) dont l'embout est constitué d'un bulbe. Pour les *lapins nains*, on utilise une sonde stomacale en plastique de **3mm de diamètre** (126).

Pendant le gavage, les animaux doivent être maintenus fermement au niveau de la nuque afin d'empêcher tout mouvement de la tête, celle-ci étant placée en extension dans le prolongement du cou (40, 126, 197).

La bouche est ouverte par pression sur les parois des joues entre les tables dentaires (252). Ceci constitue une opération assez difficile car l'ouverture buccale est étroite et les muscles masticateurs des lagomorphes sont puissants (126, 252).

Il est possible de s'aider d'une spatule en bois que l'on introduit horizontalement en arrière des incisives puis que l'on redresse pour maintenir la bouche semi-ouverte. Cette spatule est percée en son centre pour laisser passer la sonde (197).

Plus simplement, on peut utiliser une seringue (type seringue à insuline) qu'on placera au coin de la bouche, jusqu'au fond de la cavité buccale (7, 115, 204).

Attention, chez les petits mammifères, le volume à administrer ne doit pas dépasser la capacité gastrique. Un volume de 40 ml/kg dépasse le volume gastrique et perturbe donc la physiologie gastrique (204). La quantité administrable en une fois par voie orale est **5 ml/animaux** (lors de traitements collectifs) ou **10 ml/kg voire 15 ml/kg** au maximum (dans les cas de traitements individuels).

(3) L'intérêt majeur de la voie orale lors d'infections digestives.

Certains auteurs pensent que la voie *orale* doit être réservée aux affections digestives avec l'emploi d'antibiotiques **non résorbés par la muqueuse digestive**.

En effet, afin de traiter une infection localisée à la sphère digestive, l'antibiothérapie par voie *orale* a le plus souvent recours à des produits **hydrosolubles** ou insolubles, qui ne franchissent pas ou très peu la barrière intestinale et exercent par conséquent une **action locale** sur la muqueuse et sur le contenu digestif.

Ce sont en particulier les aminosides, les antibiotiques polypeptidiques, les dérivés des nitrofuranes et certains sulfamides (tableau 65) (202).

Si on cherche au contraire à traiter par voie *orale* une infection générale ou localisée à un autre appareil, il faut employer des antibiotiques caractérisés par leur forme **liposoluble** bien résorbée par la muqueuse digestive comme les tétracyclines, les macrolides, le chloramphénicol, les quinolones et les sulfamides (tableau 65) (202).

Tableau 65 : Les principaux antibiotiques employés par voie orale
(117, 161, 162, 202)

ANTIBIOTIQUES POUR TRAITER UNE INFECTION DIGESTIVE	ANTIBIOTIQUES POUR TRAITER UNE INFECTION GENERALE OU LOCALE
- Aminosides : néomycine, kanamycine, streptomycine, dihydrostreptomycine, framycétine, - Polypeptides : colistine, - Furanes : furazolidone – furaltadone, - Sulfamides : sulfadiméthoxine.	- Tétracyclines : tétracycline, oxytétracycline chlortétracycline, - Macrolides : spiramycine, érythromycine, tylosine, oléandomycine, lincomycine, - Chloramphénicol, - Béta-lactamines : ampicilline, amoxicilline, céfalexine, - Quinolones : acide oxolinique, fluméquine, - Sulfamides : sulfadoxine, sulfadimidine, sulfadiméthoxine, sulfaméthoxypyridazine,

	-Triméthoprime.

Alors que l'antibiothérapie par voie *orale* est à privilégier lors d'infections **digestives**, il est recommandé et judicieux de préférer la voie *parentérale* lors d'infections **générales**, qui présente ainsi *beaucoup moins de risque de déséquilibrer la flore digestive* (7, 40).

Plusieurs choix de voies d'administration *parentérales* s'offrent alors aux manipulateurs : la ***voie sous-cutanée (SC)*** (la plus fréquente et la moins contraignante), la ***voie intramusculaire (IM)***, la ***voie intrapéritonéale (IP)*** (assez courante), la ***voie intraveineuse (IV)*** et la ***voie intraosseuse***.

b. Par voie injectable.

Les voies *parentérales* sont beaucoup plus sûres et sont à employer le plus souvent possible, notamment lors d'antibiothérapie (162, 197).

L'injection est à la base des interventions sur les mères ou sur les lapins de compagnie. La dose administrée est généralement facile à calculer et le nombre d'interventions réduites autant que possible avec des produits « longue action » (34).

En fonction de la *voie d'administration* et de la *forme galénique* choisie, l'injection d'un antibiotique aura un effet plus ou moins intense et plus ou moins prolongé dans le temps. On peut être amené, pour des raisons de commodité ou d'efficacité thérapeutique, à rechercher une *action immédiate* ou au contraire une *action retard* (294).

Le recours à la voie injectable nécessite une contention correcte, douce et ferme, et oblige également à respecter toutes les précautions d'asepsie communes à toutes les espèces afin de limiter le risque d'abcès. Ainsi, on utilise un matériel (seringue ou aiguilles) jetable ou stérilisé (202).

Les voies ***sous-cutanée*** et ***intrapéritonéale*** représentent les voies injectables d'élection (126).

(1) La voie sous-cutanée.

C'est la voie qui est de loin **la plus utilisée** de part sa commodité.

Il est ainsi possible d'injecter chez le lapin nain des volumes allant jusqu'à **10ml** sous la peau.

Les injections ***sous-cutanées*** peuvent être facilement exécutées par les vétérinaires et les aides soignants.

La peau de ces mammifères est parfois étonnamment dure et des aiguilles de 22 ou 23 G (0,7 à 0,6 mm de diamètre) sont parfois nécessaires (tableau 66) (73).

On utilise le plus souvent des aiguilles stériles de **4/10ème à 7/10ème** de mm de diamètre et de **30 à 40 mm** de longueur au maximum (126).

Chez le lapin, il est préférable d'injecter le produit perpendiculairement à la peau, au niveau d'un *pli cutané* (pli interne de la cuisse), au *cou* ou *entre les épaules* (sous la peau du garrot) (202).

La peau de l'*abdomen* est particulièrement souple chez le lapin, et l'injection moins douloureuse que sur le dos. Il est donc plus aisé de pratiquer l'injection dans cette région. Cependant afin d'éviter toute injection intra-mammaire, le *creux du flanc* est préférable chez les femelles (126).

Chez les lagomorphes, les injections se font donc préférentiellement en ***région abdominale*** chez les *mâles* ou les *femelles non reproductrices*, ou au niveau du ***flanc*** pour les *femelles reproducrices* (tableau 66) (40, 204).

Les injections *interscapulaires*, plus difficile à effectuer et génératrices de stress, sont autant que possible à éviter (7).

Le volume injectable maximal recommandé par cette voie est de **5ml** (126).

(2) La voie intramusculaire.

La voie ***intramusculaire*** est utilisée beaucoup plus rarement chez le lapin que la voie sous-cutanée car elle présente plus d'inconvénients que d'avantages :

➪ *faible développement musculaire pour les lapins de petites tailles*,
➪ *limitation dans les volumes à injecter* (0,1-0,2 ml pour les lapins nains),
➪ *douleur à l'injection* (suscitant de vives réactions de la part des animaux),
➪ *réaction locale* (inflammation, prurit…) (126).

La masse musculaire est relativement réduite chez le lapin nain. Seuls les muscles assez charnus (*quadriceps*, *triceps* et *biceps*) peuvent être utilisés pour les injections intramusculaires.

Les muscles de la *face postérieure des membres postérieurs* sont généralement très petits et ne conviennent pas aux injections intramusculaires.

Les injections intramusculaires chez les **races de petites tailles** se pratiquent dans la ***cuisse*** (*quadriceps fémoral*), le membre postérieur étant maintenu en extension, l'aiguille pénétrant sous *un angle de 30°*. Il vaut mieux avoir recours dans ce cas à une aiguille de **20 mm** de long et de **8/10ème** de diamètre (75), avec laquelle il est possible d'injecter jusqu'à **4ml** (tableau 66) (126).

Les **races de grandes tailles** sont les seules dont la ***masse musculaire lombaire*** est suffisante pour pouvoir y pratiquer une injection. Dans ces cas là, il est préférable d'utiliser des aiguilles de **5/10ème** de diamètre (tableau 66) (126).

Les injections pratiquées au niveau de la cuisse ne sont pas sans risque de léser le *nerf sciatique*.

Les injections intramusculaires sont **douloureuses** et peuvent entraîner de vives réactions de défense et sont génératrices de stress. Les excipients, tels *l'alcool benzylique*, entraînent chez l'animal une sensation de brûlure intense. Dès lors il n'est pas rare de voir une lapine se débattre, au risque de se fracturer des vertèbres. C'est pourquoi il est préférable de privilégier les **solutés aqueux** (34).

Des réactions inflammatoires locales sont fréquentes et peuvent conduire à la nécrose ou entraîner des boiteries. Certains animaux réagissent alors en s'automutilant. On préconise donc d'alterner les sites d'injection afin de minimiser le traumatisme provoqué par les injections répétées (7, 40, 73, 126, 197, 204).

(3) La voie intrapéritonéale.

La voie ***intrapéritonéale*** est **la voie d'administration parentérale d'élection, avec la voie sous-cutanée chez le lapin.**

Cette voie est facile à utiliser chez ces animaux et permet une absorption rapide du produit et un volume d'injection supérieur aux autres voies. Il est ainsi admissible d'injecter des volumes allant de **2 jusqu'à 20ml** en intrapéritonéale selon la taille de l'animal (tableau 66) (174).

Les antibiotiques **peu irritants** et **en suspension aqueuse** peuvent être administrés par voie intrapéritonéale (73).

Les injections sont pratiquées en *région sous-ombilicale* (environ 1cm en arrière ou en avant de l'ombilic) *sur la ligne médiane (blanche)* (tableau 66) (126, 267). Les animaux sont maintenus en décubitus dorsal, les membres en extension, pour dégager le point d'implantation de l'aiguille, et l'avant-main est basculée vers le bas pour refouler crânialement les viscères. Des injections peuvent aussi se faire dans chaque quadrant postérieur de l'abdomen (115, 129).

Cette voie d'administration est assez **facile** à employer avec une bonne maîtrise des méthodes de contention du lapin (115). De plus, elle autorise à injecter **un volume plus important** que les autres voies injectables et permet d'obtenir une efficacité plus rapide (en raison d'une diffusion plus rapide chez le lapin) (126).

L'aiguille est insérée suivant *un angle de 20°*, et le produit injecté lentement (143, 197).

L'animal peut également être tenu verticalement, la tête en haut (7, 40, 126). L'aiguille est alors enfoncée *perpendiculairement* à la paroi abdominale. On retire légèrement l'aiguille de l'abdomen, et effectue une légère aspiration avant l'injection, afin de s'assurer de ne pas avoir perforé un organe (anses intestinales ou vessie).

Les risques de perforation intestinale sont plus importants chez le cobaye que chez le lapin, chez qui le tractus intestinal plein est très volumineux et peut représenter plus de 40% du poids du corps. Les aiguilles utilisées doivent être à **biseau court** et d'un diamètre de **9/10**.

Cette voie est néanmoins ***déconseillée pour des injections répétées*** en raison du risque de complication infectieuse ou de perforation d'une anse intestinale (204).

La voie intrapéritonéale est également formellement ***contre-indiquée***, ou alors pratiquée crânialement à l'ombilic chez les ***femelles gestantes*** (40, 126, 197).

(4) La voie intraveineuse.

Cette voie est peu commode chez le lapin pour lequel il existe peu de vaisseaux facilement accessibles (115).

Le lapin est pratiquement la seule espèce des N.A.C. (Nouveaux Animaux de Compagnie) pour laquelle cette voie d'administration peut être exploitée.

Les animaux hospitalisés peuvent être traités par voie ***intraveineuse***, d'autant plus facilement qu'un cathéter a été posé pour les réhydrater. La voie intraveineuse permet l'administration de médicaments en *bolus* ou en *perfusion longue* (204).

La voie intraveineuse permet de **maximiser les concentrations plasmatiques** en antibiotiques, mais l'avantage est aussi un inconvénient dans la mesure où il y a **potentialisation des effets secondaires** (116).

Chez le lapin, les *veines auriculaires rostrales et caudales* ainsi que la *veine saphène* peuvent être utilisées (73).

Il est conseillé de laver l'oreille à l'eau chaude ou de la frotter avec de l'alcool afin de provoquer une dilatation veineuse, dans le but de pratiquer par la suite l'injection dans la *veine marginale externe* (115) au moyen d'une aiguille à ailettes de **4 à 5/10ème** de millimètre de diamètre (126), l'aiguille étant introduite plus près du sommet que de la base de l'oreille (tableau 66) (115).

Il est important de s'assurer que l'injection n'est pas faite en dehors de la veine (115). Il est ainsi possible d'injecter un volume de **5ml** au maximum (294).

Il est aussi envisageable de poser un cathéter dans l'*artère centrale* de l'oreille, inséré à 3 cm du sommet de l'oreille (115).

Une injection maximale de **6ml/kg** n'entraîne pas de modifications de l'hématocrite. À **20ml/kg**, on constate une **hémodilution** préjudiciable pour l'animal et l'installation d'une **tachycardie** importante (204).

(5) Les avantages et les inconvénients de la voie parentérale.

❶ Les avantages de ces modes d'injections sont bien connus :

- une action rapide,
- à la dose voulue,
- et au moment voulu.

❷ Les inconvénients de cette voie d'administration sont également non négligeables :

- le stress de la manipulation,
- le risque d'irritation locale lors d'injections répétées au même endroit,
- l'obligation pour le propriétaire de ramener plusieurs fois son animal chez le vétérinaire ou de le faire hospitaliser.

Tableau 66 : Sites d' injection, matériel et volumes injectables (exprimés en ml), en fonction de la voie parentérale
(7, 73, 197, 204, 284)

Voies d'injection	**Intramusculaire**	**Intraveineuse**	**Intrapéritonéale**	**Sous-cutanée**
Zones d'injection	- lombes, - quadriceps.	Veines : - marginale de l'oreille, - céphalique, - jugulaire.	Région sous-ombilicale.	- cou, - région interscapulaire, - abdomen, - creux du flanc chez les femelles
Diamètre de l'aiguille	▪ Lapins nains : cuisse : **8/10ème** ; ▪ Lapins de grandes tailles : masse musculaire lombaire : **5/10ème**	**4-5/10ème**	Aiguille à biseau court, de diamètre **9/10ème**	Aiguille de : - **4-7/10ème** (de mm de diamètre), - **30-40mm** de longueur maximum
Volumes d'injection	▪ **1,5-4 ml**/Ax ▪ **0,25 ml**/kg (voire 0,5 ml/kg maximum en dose d'attaque)	▪ **5 ml**/Ax ▪ **2 ml**/kg (10 ml/kg maximum en dose d'attaque).	▪ **15-20 ml**/Ax ▪ **5 ml/kg** (20 ml/kg maximum).	▪ **5-10 ml**/Ax ▪ **2 ml**/kg

Chez le lapin, la voie ***intraveineuse*** qui assure une action du produit *immédiate* et *brève* est souvent **impraticable** (veine trop petite, nécessité d'une injection précise et parfois douloureuse, contention difficile…).

On préfère alors essentiellement employer les voies ***sous-cutanée*** (voie la plus couramment utilisée), ***intrapéritonéale*** et ***intramusculaire***, la voie *sous-cutanée* s'assortissant assez souvent d'une action *plus différée* et *étalée* dans le temps que la voie *intramusculaire* (83, 85).

La *tolérance à l'injection* est généralement bonne (pratiquement jamais de dérèglement digestif, peu de stress dans l'ensemble) mais quelques excipients (ex : l'*alcool benzylique*) entraînent chez l'animal une sensation de brûlure intense, ce qui peut avoir des conséquences dramatiques lors de réactions violentes de l'animal (fractures des vertèbres lors de saut dans la cage…).

Il est donc préférable dans la mesure du possible de privilégier l'usage de **solutés aqueux**. D'ailleurs, on est souvent amené, vu les doses à administrer à partir de produits commercialisés pour les grands animaux, à effectuer des dilutions (34).

Même lorsqu'il existe une bonne diffusion du produit, des **associations par voie orale et parentérale** sont parfois nécessaires pour obtenir des concentrations de matière active efficaces sur le site d'action.

Ainsi, c'est par exemple le cas des lapins cliniquement malades qui s'abreuvent peu et qui sont donc traités par injection, alors que l'ensemble du cheptel est lui traité par voie *orale* (34).

Par ailleurs, la présence de *particules solides* (contenues dans une suspension), de *solvants lipophiles* ou d'*épaississants*, sont autant de facteurs qui **ralentissent la cinétique** de passage du principe actif dans la phase liquide du milieu intérieur (244). L'effet sera donc d'autant plus différé dans le temps qu'on emploie respectivement les formes suivantes : *solution aqueuse*, *suspension aqueuse*, *solution huileuse* ou *suspension huileuse* (+ épaississants) (tableau 67) (244).

Quelques exemples des sels injectables les plus couramment employés sont rappelés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 67 : Les sels injectables les plus couramment utilisés dans l'antibiothérapie chez les lagomorphes
(202, 255)

	EFFET IMMEDIAT (Hydrosoluble)	**EFFET RETARD (Liposoluble)**
MACROLIDES	- *Adipate de spiramycine*	- *Spiramycine base,* - *Erythromycine base,*
TÉTRACYCLINES	- *Chlorydrate de tétracycline* (solution aqueuse)	- *Tétracycline base* (dans du propylène glycol) (48h)
ANTIBIOTIQUES POLYPEPTIDIQUES	- *Colistine base,* - *Colistine méthane sulfonate de sodium*	
PHÉNICOLES	- *Hémisuccinate sodique de chloramphénicol*	- *Chloramphénicol* (dans du propylène glycol) ou *solution aqueuse*
AMINOSIDES	- *Sulfate de gentamicine* - *Dihydrostreptomycine base*	
CÉPHALOSPORINES	- *Lysinate*	- *Suspension huileuse*
PÉNICILLINES	- *Benzylpénicillinate de sodium* (solution aqueuse)	- *Benzylpénicillinate de procaïne* (suspension aqueuse)
SULFAMIDES	- *Ethane* (ou *biséthane*) *sulfonate sodique de sulfadimérazine*	
QUINOLONES	- *Sel sodique* - *Lysinate*	- Suspension huileuse
TRIMÉTHOPRIME		- *Triméthoprime base*

5. *LES VOIES D'ADMINISTRATION EXTERNE ET LES TRAITEMENTS LOCAUX.*

On y a recours dans les cas d'affections localisées à un tissu ou un organe.

a. *Les voies topiques.*

Ces traitements locaux sont rares en élevage rationalisé, mais fréquents sur les lapins de compagnie. L'antibiothérapie locale se limite en général à des collyres, des applications de sprays antibiotiques ou des pulvérisations d'ambiance (34).

L'administration d'anti-infectieux par ***voie topique*** est utilisée lors d'affections *oculaires* et *auriculaires*, ou d'infections *cutanées superficielles*.

L'administration locale permet de déposer le produit directement sur le site de l'infection et facilite une **concentration tissulaire locale élevée** (259).

Les préparations antibiotiques à usage externe peuvent donc être utilisées, mais elles risquent d'être ingérées par l'animal lorsqu'il se toilette. Cependant même si une partie est éliminée par le léchage, les crèmes et les pommades antibiotiques restent néanmoins efficaces du point de vue clinique, et elles peuvent être prescrites chez les lagomorphes.

Toutefois, chez ces espèces sensibles, l'absorption digestive de ces préparations à usage externe peut provoquer une **colite**. Pour cette raison, il est recommandé d'utiliser des présentations contenant des anti-infectieux au risque moindre de déséquilibrer la flore digestive.

La litière des animaux traités à l'aide de préparations oculaires est à retirer, de manière à éviter que les particules et la poussière viennent se coller sur l'œil et provoquent une conjonctivite et une kératite. Il vaut alors mieux mettre les animaux sur des morceaux de papier journal, de tissus, ou dans une cage nue pendant la durée du traitement (39, 73, 116).

Les médicaments antibiotiques en cause lors de traitements locaux sont les *pommades* à appliquer sur les plaies, les *onguents mammaires*, les *gels auriculaires*, les *collyres* (202) et les *solutés pour instillation nasale ou conjonctivale*, ces instillations étant pratiquées au moyen d'une pipette capillaire.

b. Aérosols – Fumigations.

Ces méthodes sont utilisées dans le cadre de traitements spécifiques de pathogénies touchant les **voies aériennes** supérieures et profondes de l'animal.

Elles sont souvent associées à une antibiothérapie par voie **générale**.

(1) Aérosolthérapie.

L'***aérosolthérapie*** est une méthode thérapeutique permettant la **suspension dans l'air de particules solides ou liquides** à l'aide de système ou d'appareils permettant la dispersion de ces particules médicamenteuses dans les voies respiratoires.

L'**épithélium respiratoire** permet une absorption intense des substances chimiques liposolubles du fait de sa *très faible épaisseur* (0,2 à 2 µ), de la *grande surface de contact* (6 à 8 m^2 chez le lapin), et de l'*irrigation très dense*. Même si cette voie est principalement mise à profit en anesthésiologie, elle représente un intérêt considérable chez le lapin dans le traitement d'affections respiratoires qui sont relativement fréquentes dans cette espèce (100).

Cette méthode est en grand développement, particulièrement en cuniculture pour le **traitement des grands effectifs**, à l'aide d'appareils générateurs d'aérosols ou nébulisateurs.

Les aérosols vrais sont constitués de particules solides ou liquides, capables de rester en suspension dans l'air, dont la taille est de l'ordre de **1 µm**, les rendant ainsi aptes à atteindre les alvéoles sans être arrêtées par l'arbre trachéo-bronchique (100).

Ce type de traitement présente l'avantage de permettre une **intervention rapide**, **sûre** (le lapin respirant nécessairement l'aérosol) et **peu stressante**.

Elle est intéressante en phase débutante d'affection respiratoire, dès l'apparition des premiers signes de coryza (90), les particules médicamenteuses d'aérosols ayant pour but de *ralentir l'évolution de la maladie* et d'éviter que le coryza ne s'aggrave (128, 202).

La composition de la nébulisation peut varier selon les auteurs, mais le principe de mise en œuvre reste le même : l'animal est placé pendant des laps de temps définis et à intervalles réguliers, dans une boîte semi-close dans laquelle est percé un trou pour l'administration de l'aérosol (126, 128).

L'aérosol, qui sera administré aux lapins pendant **6 à 10 jours**, à raison de **deux séances de 15 minutes par jour**, peut par exemple contenir les composants suivants (126, 128, 230):

- ➡ *antibiotique :* antibiotique actif sur le tractus broncho-pulmonaire (100mg de *chloramphénicol*, *gentamicine* ou *enrofloxacine*),
- ➡ *goménol*, antiseptique local exerçant son action sur les muqueuses respiratoires (Goménol aqueux soluble pour aérosolthérapie, 4ml),
- ➡ *biphédrine aqueuse* (2ml) possédant un rôle *vasoconstricteur* sur la muqueuse rhinopharyngée par le biais de l'éphédrine, un rôle anesthésique local grâce à l'amyléine et un rôle antiseptique par l'intermédiaire du chlorobutanol,
- ➡ *trypsine* (TRYPSINE CHOAY injectable, 3ml), qui permet une *protéolyse* des exsudats et des tissus nécrosés,
- ➡ *sérum physiologique* pour diluer le tout à raison de 2 à 5 ml.

À la place de la *trypsine*, le praticien prescrit souvent du *N-acétyl-cystéine* (MUCOMYST® suspension pour aérosol) lors de traitement d'infections touchant la sphère bronchique chez le lapin, à la dose de 50 mg soit 2,5 ml dans le mélange. Cette molécule présente l'intérêt de fluidifier les sécrétions bronchiques avec une relative efficacité chez cette espèce.

(2) Fumigations.

L'aérosolthérapie et les fumigations sont souvent associées lorsque le matériel et l'investissement financier du propriétaire ou de l'éleveur le permettent.

Cette technique consiste à soumettre une partie du corps (en général les voies aériennes) à des **fumées** ou des **vapeurs,** obtenues en brûlant ou en chauffant des substances médicamenteuses. Il est également possible d'employer le terme d'***inhalation***.

Ces fumigations visent à améliorer le confort de l'animal en *désobstruant les cavités nasales par dissolution des sécrétions* qui les obstruent et gêne alors la respiration.

Le lapin est placé dans une cage, devant un récipient contenant un litre d'eau bouillante additionnée d'une cuillerée à soupe de liquide d'inhalation. Il est disposé sur l'ensemble un linge de façon à ce que l'animal inhale les vapeurs pendant **cinq minutes tous les jours** selon le protocole de BERGHOFF, dans le cas du traitement du coryza contagieux ou de la pasteurellose chez le lapin (24).

La formule recommandée pour le liquide d'inhalation dans ce protocole est la suivante :

- *5ml d'essence de térébenthine,*
- *5ml d'essence de pin,*
- *3ml d'essence d'eucalyptus et d'huile d'olive*.

À ce protocole antiseptique local, des **antibiotiques** (*chloramphénicol*, *gentamicine*) peuvent être ajoutés ainsi que d'autres types d'agents médicamenteux comme des **bronchodilatateurs** ou des **vasoconstricteurs** de la muqueuse rhinopharyngée (*éphédrine*), voire d'autres **antiseptiques respiratoires** (*goménol*).

(3) « Trempage ».

D'autres préconisent chez le lapin l'emploi d'une solution faiblement irritante *d'eau crésylée* ou *iodée*, dans laquelle ils trempent le bout du nez des animaux malades pendant quelques secondes afin de débarrasser les cavités nasales de leur exsudat (172).

Parallèlement à ces soins locaux, antibiotiques ou simplement antiseptiques, il apparaît indispensable dans la majorité des cas de syndromes respiratoires d'appliquer une **antibiothérapie par voie générale**. Celle-ci devra être entreprise très précocement, avant l'installation de signes pulmonaires, et poursuivies assez longtemps à des posologies élevées, afin d'éviter le passage à la chronicité (126, 127).

Les protocoles thérapeutiques peuvent varier. Quant au choix de molécules offertes au praticien, il apparaît assez réduit une fois que l'on a pris en compte les critères ***microbiologiques***, ***pharmacocinétiques*** et surtout ***toxicologiques***.

Les anti-infectieux les plus couramment employés chez le lapin sont le *chloramphénicol*, les sulfamides, les tétracyclines et la *spiramycine* (9, 163, 203).

D. LA PHARMACOVIGILANCE CHEZ LE LAPIN.

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments, avec le signalement de ces effets (essentiellement recueillies auprès des professionnels de santé), un enregistrement, une évaluation et une exploitation d'informations dans un but de prévention. Elle comprend également la réalisation de toutes études et travaux concernant la sécurité d'emploi d'un médicament (87).

Les antibiotiques utilisés en thérapeutique vétérinaire possèdent en règle générale une faible toxicité. Ceci les différencie des antiseptiques externes qui ne peuvent en aucun cas être employés par voie générale. Néanmoins, dans des cas très précis, certains antibactériens présentent une très forte toxicité générale qui empêche leur emploi chez quelques espèces animales. C'est par exemple le cas d'antibiotiques ionophores (*monensin*) qui présentent une toxicité cardiaque majeure chez les équidés, de même que la *tétracycline* et *la benzylpénicilline* pour leur toxicité digestive respectivement chez le cheval et le lapin (241, 256).

Les antibiotiques reste encore une grande source d'interrogations quant à leur utilisation et à leur risque toxique chez les lagomorphes. En effet, une antibiothérapie mal conduite chez ces animaux peut avoir des conséquences beaucoup plus grave que les effets de la maladie initiale, et dans certains cas peut même conduire à la mort de l'animal (259).

Le lapin est réputé pour mal supporter les antibiotiques, cette réputation n'étant pas toujours justifiée, ces animaux supportant souvent bien par exemple des doses d'*oxytétracycline retard* cinq fois plus élevées que celles administrées aux bovins (34).

Cependant les effets toxiques de certains de ces médicaments sont reconnus et admis chez cette espèce.

L'effet adverse le plus fréquent est une modification de la flore digestive. D'autres effets toxiques existent, tels que la néphrotoxicité, l'ototoxicité ou même l'apparition de paralysies (73).

Mais avant de développer les aspects toxiques des antibiotiques chez le lapin, il convient de rappeler quelques définitions qui permettront de mieux cerner la nature des effets néfastes des anti-infectieux.

1. LES CONDITIONS D'APPARITION DES ACCIDENTS IATROGÈNES.

a. Les accidents iatrogènes vrais.

On parle d'accident iatrogène vrai lors de la **survenue inattendue d'effets indésirables dans les conditions normales d'emploi d'un médicament** (en particulier les antibiotiques pour notre étude), c'est-à-dire lors d'administration d'un médicament pourvu d'une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) pour l'espèce cunicole à la posologie recommandée par le fabricant et dans le respect de toutes les précautions d'emploi et des voies d'administration prévues.

Ces accidents sont imprévisibles et relèvent souvent de phénomènes d'hypersensibilité. Ces derniers sont indépendants de la dose et mettent en jeu des mécanismes immunologiques (152).

b. Les accidents liés à un mésusage.

Ces accidents résultent de l'**emploi inapproprié d'un médicament**.
Ils surviennent en cas (152):

- d'*erreurs de posologie*, de *surdosages* (surtout pour les médicaments dotés d'un faible indice thérapeutique),
- de *conditions d'emploi inadéquantes* ou de *précautions d'emploi insuffisantes*,
- de *non respect de l'indication d'espèce*,
- d'*indications erronées* ou de *contre-indications non respectées*,
- de *non respect de la voie d'administration* recommandée par le fabricant,
- d'*associations médicamenteuses indésirables*.

La cause majeure de ces accidents semble être le **non respect de l'indication d'espèce**. En effet, les spécialités vétérinaires qui possèdent une A.M.M. pour l'espèce cunicole sont très rares. Par conséquent, le vétérinaire praticien est souvent obligé de recourir à des spécialités pharmaceutiques destinées à d'autres espèces animales.

Les effets toxiques peuvent simplement résulter d'une **aggravation des effets pharmacologiques attendus**. Ils sont le plus souvent liés à la **dose** et peuvent donc être évités. Cependant, les réactions toxiques de surdosage peuvent engendrer des lésions organiques, en relation indirecte avec les propriétés pharmacologiques principales du principe actif, étant par conséquent imprévisibles.

c. Les facteurs influençant l'apparition d'effets toxiques.

(1) Les facteurs liés au médicament lui-même.

La probabilité qu'un antibiotique soit à l'origine d'effets toxiques dépend essentiellement de la *marge qui existe entre la dose nécessaire pour produire l'effet thérapeutique et celle impliquant l'apparition d'effets toxiques* (151).

Beaucoup d'effets toxiques observés en pratique sont liés à la dose ou sont associés à des variations idiosyncrasiques du comportement pharmacocinétique.

L'effet toxique correspond souvent à une **accentuation de la réponse pharmacologique normale**. Ces accidents peuvent être évités par le *respect des posologies* et exigent généralement l'*arrêt du traitement*. Contrairement aux réactions idiosyncrasiques ou allergiques, ils peuvent être anticipés et évités. Certains résultent aussi d'*interactions médicamenteuses*.

(2) Le rôle des stress.

Différents stress semblent augmenter considérablement la sensibilité des animaux aux traitements antibiotiques et être déterminants dans l'apparition des effets secondaires. En effet, lorsqu'une **antibiothérapie est associée à un ou plusieurs facteurs de stress**, les effets secondaires apparaissent aux **doses normales** et non uniquement lors de surdosages.

La physiologie digestive du lapin est relativement complexe, soumise à une régulation hormonale. Lors de la survenue d'une agression, un déséquilibre immédiat se crée. On parle alors dans ce cas de ***choc primaire immédiat***. Ce choc est rapidement suivi d'un ***choc secondaire*** faisant suite à une réaction neurovégétative. Les médiateurs chimiques sont alors l'adrénaline et la noradrénaline.

Ces substances agissent sur l'appareil cardio-vasculaire (augmentation de la pression artérielle, tachycardie) puis sur le tractus digestif dont elles diminuent le péristaltisme et la vascularisation. Elles agissent ensuite sur le *métabolisme du glucose* en créant une hyper puis une hypoglycémie. L'équilibre hydrominéral est également perturbé.

Une succession de **réactions neuroendocriniennes** est alors observée, les *glucocorticoïdes* et les *minéralocorticoïdes* faisant leur office, avec les premières visant à favoriser la néoglucogenèse et à lutter contre la réaction inflammatoire (*cortisol*) en diminuant la vasodilatation et la phagocytose, et la sécrétion d'*aldostérone* ayant pour but de rétablir l'équilibre hydrominéral en rétablissant la volémie et le pH sanguin par action sur le rein. Une lutte contre l'acidose est ainsi déclenchée.

Le côlon économise l'eau en favorisant la fuite du potassium : une *hypokaliémie sévère* et parfois mortelle pouvant apparaître (34, 78).

La comparaison globale des **taux d'ACTH** et de **corticostéroïdes** entre des animaux sains et des animaux diarrhéiques montre des augmentations significatives des taux des deux hormones chez les animaux malades (209).

Cette influence du stress sur l'apparition des diarrhées de post-antibiothérapie est développée plus loin.

2. ***LE RISQUE THÉRAPEUTIQUE.***

Tout traitement s'accompagne inévitablement d'un risque thérapeutique. Le risque thérapeutique représente le **risque d'apparition d'un trouble pathologique suite à l'administration d'un médicament**.

Lors d'accidents iatrogènes, la *responsabilité civile professionnelle* du vétérinaire praticien peut être engagée. À ce titre, il est important de bien différencier les accidents iatrogènes vrais des accidents de toxicité. Si un effet indésirable apparaît suite à l'administration parfaitement *correcte* d'un médicament, aucune responsabilité n'est engagée puisque ce genre de risque est imprévisible.

Les accidents thérapeutiques de toxicité sont **prévisibles** et **donc évitables**. Ils peuvent être à l'origine d'effets graves voire mortels, mais engagent dans la plupart des cas la responsabilité civile professionnelle du praticien. Celui-ci doit se tenir informé des données nouvelles de la science et agir dans les règles de l'art. Le vétérinaire garde dans tous les cas une obligation de moyens. Il doit être à même de démontrer le bien fondé de la thérapeutique qu'il a entreprise.

Néanmoins, le vétérinaire praticien est tenu d'informer le propriétaire du lapin ou l'éleveur des effets toxiques possibles du traitement prescrit et de prendre toutes les précautions afin d'éviter leur apparition.

Par contre si l'antibiotique utilisé possède une A.M.M. pour l'espèce cunicole et que le laboratoire fabricant ne précise pas sur la notice le risque d'apparition d'effets secondaires, c'est le laboratoire qui pourra être rendu responsable en cas d'accidents thérapeutiques (152).

La limite entre effet toxique et indésirable n'est pas toujours nette. En effet, les troubles digestifs associés à l'utilisation de l'*ampicilline* et de la *pénicilline G* peuvent être observés dans des conditions normales d'emploi (à doses thérapeutiques) ou lors de surdosage. Ils peuvent s'inscrire selon les situations, soit dans le cadre d'*effets indésirables*, soit d'*effets toxiques* (256, 271).

3. ***LA TOXICITÉ DIRECTE ET INDIRECTE.***

Les mécanismes de la toxicité digestive des antibiotiques font l'objet de plusieurs hypothèses. Outre un effet toxique *direct* de l'antibiotique ou de ses métabolites, une toxicité *indirecte* peut se manifester. Elle repose sur des **modifications de la flore intestinale** associées le plus souvent à la production de substances toxiques ou sur des réactions d'hypersensibilité (272).

a. La toxicité directe.

On définit la toxicité directe par l'atteinte lésionnelle spécifique de divers organes liée à l'activité d'une molécule antibiotique ou d'un de ses métabolites (152).

Dans l'intestin, les propriétés acido-basiques de certains antibiotiques peuvent provoquer une sub-atrophie des villosités en association avec une inhibition du renouvellement cellulaire ou une précipitation des sels biliaires lors d'administration orale (43).

Par exemple, il est possible de remarquer des irritations au point d'injection lors d'usage de tétracyclines, avec dans certains cas l'apparition d'une **nécrose musculaire** lors d'injection en *intramusculaire*, ou de **phlébite** (administration en *intraveineuse*) (63, 256).

b. La toxicité indirecte : dysmicrobisme.

La toxicité digestive des antibiotiques chez le lapin résulte essentiellement d'un phénomène de toxicité indirecte. Le **dysmicrobisme** est une **modification de la flore bactérienne** observée lors d'administration *orale* ou *parentérale* d'antibiotiques (152).

Comme l'étude anatomo-physiologique l'a démontré, les lapins sont (tout comme les chevaux) des animaux à digestion intestinale et sont particulièrement sensibles aux méfaits du dysmicrobisme.

Certains anti-infectieux sont à l'origine de dysmicrobisme lorsqu'ils se retrouvent sous forme active dans la lumière intestinale, qu'ils soient administrés par voie *orale* ou par voie *parentérale*. En effet, lors d'administration *parentérale*, certains antibiotiques présentent une forte élimination par voie biliaire sous forme active. Peu d'informations sont d'ailleurs données à ce sujet par les laboratoires fabricants.

Le taux d'élimination biliaire d'un antibiotique est variable d'une espèce à l'autre. Certains antibiotiques subissent un **cycle entéro-hépatique**. C'est le cas notamment des lincosamides, des tétracyclines et des macrolides (256). Leurs concentrations biliaires peuvent ainsi se retrouver fortement augmentées.

De même, lors d'*insuffisance hépatique*, qu'elle soit liée à un manque de maturité ou à un trouble pathologique, le métabolisme des antibiotiques peut être grandement perturbé, le risque de voir apparaître un dysmicrobisme devenant alors très important (152).

Les perturbations de la flore digestive sont à l'origine des accidents thérapeutiques les plus graves et les plus fréquents. Les causes du développement de ce dysmicrobisme restent à élucider. Certains parlent de réactions d'hypersensibilité, d'autres de proliférations de germes toxinogènes, comme *Clostridium perfringens* ou *Salmonella sp.* (148). Ces différentes hypothèses seront développées dans la partie qui suit.

4. LA TOXICITÉ DIGESTIVE.

Probablement en relation avec l'usage souvent inconsidéré des antibiotiques, l'élevage cunicole a connu l'apparition de nouvelles « entérites bactériennes » : les **entérocolites iatrogènes** (181).

Le lapin de compagnie est lui aussi sujet à ce type d'affection, même si les accidents surviennent dans des conditions épidémiologiques totalement différentes (181).

a. ***Pathogénie de la rupture de l'équilibre microbien due à l'administration d'antibiotiques.***

Indépendante de la molécule en elle-même, la sensibilité du lapin aux antibiotiques est due à une modification de l'équilibre des acides gras volatils et à la déstabilisation de la flore microbienne, principalement **caecale** (162).

Si les modalités de cette déstabilisation varient en fonction de l'antibiotique administré, les conséquences en revanche sont les mêmes : l'issue en est presque toujours une **entérocolite rapidement mortelle** (202). En effet, la toxicité d'un antibiotique se manifeste le plus souvent par une *entérite*, une *typhlite* et la *mort* dans les 3 à 6 jours après le début du traitement (39, 228).

L'*autopsie* révèle alors un *caecum hémorragique* (228).

De nombreuses hypothèses ont été émises quant à l'origine de ces manifestations.

Les mécanismes des troubles iatrogènes digestifs induits lors de l'administration d'antibiotiques chez les lagomorphes sont aujourd'hui relativement bien connus (46, 181).

Lors de l'application d'une antibiothérapie, l'élimination des bactéries sensibles s'effectue en deux étapes :

- le *premiers temps* se caractérise par la disparition des espèces sensibles et la prolifération des espèces résistantes au médicament,
- dans un *second temps*, les espèces ne supportant pas la carence en vitamine B disparaissent.

En effet, une partie de la flore bactérienne normale de l'intestin, en particulier les *coliformes*, synthétise des vitamines B qui jouent le rôle de facteurs de croissance pour d'autres espèces. La disparition des germes producteurs de ces vitamines entraîne la mort des germes consommateurs (16, 33).

Actuellement, il est largement retenu que les antibiotiques, et en particulier ceux qui agissent sur les ***anaérobies*** et les ***germes à Gram positif***, détruisent une proportion importante de la population microbienne, créant ainsi un *« vide »* dans les réservoirs digestifs.

Ce « vide » est rapidement comblé par des bactéries jusqu'alors inhibées, qui se mettent à pulluler. Ce sont des *coliformes* et surtout des *clostridies toxinogènes* (*Clostridium difficile* ou un autre *Clostridium*), insensibles à ces antibiotiques (46).

Ces *clostridies* vont proliférer et produire de puissantes **toxines** qui modifient les fonctions de la muqueuse intestinale, entraînant ainsi une nécrose de l'épithélium. Les *clostridies pathogènes* peuvent déjà être présentes en petit nombre, provenir d'autres animaux infectés (tels que le hamster, le cobaye ou d'autres lapins), ou encore provenir du milieu extérieur. Il a été démontré que les *clostridies* doivent être présentes avant le début de l'antibiothérapie, ou être administrées en même temps que l'antibiotique pour provoquer une colite induite par des anti-infectieux.

L'antibiotique seul, en l'absence de *clostridies*, provoque un état d'anorexie, de déshydratation et de dépression sans diarrhée. En cas de colite, la diarrhée et l'entérite sont également fatales.

▪ L'intervention des bactéries qui pullulent en comblant le vide est attesté par un certain nombre de preuves.

En effet, ces troubles n'affectent pas les animaux *« germ-free »* qui peuvent être prévenus, voire traités, par l'emploi d'une *association d'antibiotiques permettant d'élargir le spectre*.

Enfin, des chercheurs ont pu isoler des « germes de sortie », en particulier des *entérobactéries* (*E.coli*, *Enterobacter aerogenes*), germes à *Gram négatif* qui pullulent après l'administration des antibiotiques à spectre marqué vis-à-vis des germes à *Gram positif*, ainsi que des *clostridies* (*Clostridium difficile* et *Clostridium spiriformis*) (46).

Ainsi, des études ont démontré que *Clostridium spiriforme* pouvait être isolé chez des lapins traités avec de la *pénicilline*, de l'*ampicilline*, de la *clindamycine* et de la *lincomycine*. La diarrhée et la

mort peuvent survenir jusqu'à quelques semaines après l'arrêt du traitement. *Clostridium difficile* et *Clostridium perfringens* ont également été associés à des colites suite à une antibiothérapie chez le lapin (39, 73, 219, 228).

▪ Quant à la participation des **toxines**, elle est également prouvée, même si des incertitudes persistent du point de vue de leur identification en raison du caractère de « mosaïque » des toxines de *Clostridium* (46, 181).

En effet, le filtrat obtenu à partir des fèces de lapins traités par les lincosamides provoque la mort de souris et exerce *in vitro* un effet cytopathique (46).

De plus, la létalité et les effets cytopathogènes peuvent être évités par un sérum antitoxine de *Clostridium*.

Ainsi, les chercheurs sont certains de la participation de *Clostridium difficile* et de *Clostridium spiriformis* mais pas de celle de *Clostridium sordellii* ni de celle de *Clostridium perfringens* de type E (46).

La flore digestive n'est pas sensible de la même manière à tous les antibiotiques. Il est possible de classer les antibiotiques en fonction de leur risque de dysbiose ou non de la flore digestive. On peut ainsi répertorier les antibiotiques en 3 catégories (tableau 68), avec les antibiotiques qui sont *assez bien tolérés* (présentant peu de risque de dysbiose), les antibiotiques de *tolérance moyenne ou variable* selon la voie d'administration (comme la *gentamicine* mal toléré *per os*), et les antibiotiques *mal tolérés* (à fort risque de dysbiose) **à ne jamais employer** chez le lapin (202).

Tableau 68 : Classification des antibiotiques en fonction de leur risque de dysbiose chez les lagomorphes
(7)

Antibiotiques présentant un risque de dysbiose	Antibiotiques présentant un risque certain de dysbiose	Antibiotiques présentant un fort risque de dysbiose
▪ Aminoglycosides ▪ Chloramphénicol ▪ Fluoroquinolones ▪ Métronidazole ▪ Triméthoprime + Sulfamides	▪ Céphalosporines Pénicilline *parentérale* ▪ Erythromycine ▪ Tétracyclines	▪ Amoxicilline Ampicilline ▪ Clindamycine Lincomycine

À noter que le déséquilibre de la flore digestive varie aussi en fonction du type d'antibiotique, notamment avec :

- la *pénicilline* et l'*ampicilline*, avec lesquelles le déséquilibre de la balance microbienne se fait en faveur des germes *Gram négatifs*, provoquant ainsi la prolifération de ***colibacilles*** pathogènes,

- la *lincomycine* et la *clindamycine*, qui favorisent la prolifération des ***clostridies*** (202).

Enfin, remarquons que la tolérance vis-à-vis des anti-infectieux est améliorée lorsqu'on **élargit le spectre d'activité**. Le meilleur exemple est fourni par l'association de *pénicilline* et de *streptomycine* qui n'entraîne pas de perturbations, alors que la *pénicilline*, seule, présente un réel danger vital pour l'animal.

La population microbienne observée dans les fèces des animaux traités aux antibiotiques varie d'une part en fonction de la **flore digestive initiale** de l'animal, d'autre part en fonction de l'**antibiotique** utilisé, mais le mécanisme et la symptomatologie des troubles restent similaires.

Les thérapeutiques antimicrobiennes, en plus d'une altération de la microflore, peuvent également entraîner l'apparition de **mycoses** lors de traitement au long cours. Il apparaît alors une diarrhée chronque, surtout si la muqueuse est préalablement érodée et ulcérée par des traitements anti-inflammatoires.

Chez l'homme, l'apparition de colite en association avec l'administration récente d'antibiotiques suggère une cause d'ordre microbiologique. Une variation du nombre de bactéries anaérobies associée à une anomalie du métabolisme et des sécrétions biliaires est une théorie attractive, mais peu probable. En effet, une modification de la flore anaérobie ne peut être la seule explication, puisqu'elle n'existe que dans certains cas (33).

Dans tous les cas de figure, l'extrême sensibilité de la flore bactérienne intestinale du lapin à l'action des antibiotiques rend leur utilisation très délicate, et ils doivent donc être maniés avec une très grande prudence (202).

b. Les modifications de la motilité intestinale.

La production d'endotoxines au sein de la microflore semble être à l'origine de perturbations de la motricité intestinale. Elles provoquent une diminution de la vitesse de transit.

Ce fait est particulièrement bien établi chez le lapin chez qui l'administration *parentérale* d'entérotoxines produites par *Escherichia coli* perturbe la motricité intestinale (152).

Une augmentation de la motricité intestinale est observée lors de diarrhée à *Escherichia coli* ou à *Salmonella typhimurium* sans connaissance précise du mécanisme d'action de ces bactéries. Les endotoxines pourraient être à l'origine de perturbations des **concentrations intracellulaires en AMPc**, provoquant l'altération des mécanismes de transport actif, notamment l'absorption des acides gras volatils et des acides biliaires (152).

Une conséquence directe de ce défaut d'absorption est l'augmentation du volume intraluminal, cette augmentation pouvant jusqu'à un certain point être compensée par les capacités importantes de distension du caecum et du côlon. Mais une fois ces capacités dépassées, une diarrhée importante et profuse apparaît, accompagnée d'une perte importante en eau et en électrolytes. Il s'installe alors un déséquilibre acido-basique.

Plusieurs hypothèses existent pour expliquer l'altération de la motricité. Ce phénomène peut résulter (152):

- d'une distension intestinale en relation avec une *production trop importante* et un *défaut de réabsorption* des sécrétions ;
- des *lésions directes* dues à des bactéries invasives telles qu'*Escherichia coli* ;
- d'une *altération de l'activité électrique* en relation avec la production d'endotoxines bactériennes.

Les contractions n'entraînent alors aucune propulsion du contenu digestif, ce qui augmente la distension. La stimulation de **mécanorécepteurs** de la muqueuse intestinale jouerait un rôle dans la *douleur abdominale* observée lors d'entérite.

c. Les conséquences cliniques d'une entérite d'origine médicamenteuse.

Les signes cliniques associés au syndrome d'entérotoxémie sont variables. En effet, certains animaux peuvent présenter une intense apathie, des signes d'anorexie et une diarrhée profuse. Chez d'autres, la diarrhée peut être plus modérée et les animaux peuvent continuer à s'alimenter et à s'hydrater.

Chez certains lapins, une stase digestive est constatée, souvent associée à une distension abdominale, accompagnée de borborygmes digestifs perçus à la percussion et à l'auscultation de

l'abdomen. Ces animaux sont souvent apathiques, à température subnormale et légèrement cyanosés. Cette manifestation clinique est fréquemment observée chez les lapins souffrant d'entérite iatrogène.

Dans les cas les plus sévères, des morts subites ont été relatées (275).

En règle générale, les symptômes à retenir sont : une **apathie**, une **anorexie**, un **amaigrissement**, une **diarrhée** plus ou moins intense et profuse, puis la **mort** dans Les 3 à 6 jours qui suivent le début d'une antibiothérapie.

d. La toxicité digestive différentielle des antibiotiques administrés par voie orale.

Les différents groupes d'antibiotiques sont étudiés individuellement sur la base d'exemples précis. Seule la toxicité s'exerçant sur le tractus digestif sera abordée. Quant aux toxicités concernant d'autres organes ou appareils, elles seront simplement signalées. En effet, leur étude n'entre pas dans le cadre de l'exposé dans la mesure où elles sont communes à toutes les espèces animales et où leurs conséquences chez les lagomorphes apparaissent très secondaires en regard des désordres digestifs occasionnés.

(1) Les antibiotiques très toxiques « *per os* ».

(a) Les pénicillines.

Les bêta-lactamines, en particulier les *pénicillines **A***, figurent parmi les antibiotiques les plus **dangereux** à employer chez les lagomorphes (80).

Particulièrement prononcée et abondamment décrite, la sensibilité du lapin à l'***ampicilline*** sert de modèle à l'étude de la toxicité digestive de cette classe d'antibiotiques (80). Cette toxicité s'exerce *quelle que soit la voie d'administration*, comme le décrivent les exemples suivants.

En effet, la toxicité *orale* de l'*ampicilline* a été étudiée expérimentalement chez le lapin.

Un taux de mortalité important avait été constaté chez des lapins à la suite de traitements par l'*ampicilline* administrée *per os* et provenant d'un conditionnement adapté à cette espèce, à raison de **5 à 15 mg/kg/24h** pendant **3 jours** (99).

Une expérience réalisée par la suite sur 44 lapereaux âgés de 8 semaines et répartis en quatre lots a permis de confirmer la toxicité *orale* de l'*ampicilline* (99).Ces quatre lots témoins étaient définis ainsi :

- ***un lot témoin recevant 5ml/kg/24h d'eau distillé pendant 3 jours*,**
- ***trois lots recevant de l'ampicilline pendant trois jours*,** sous la forme d'un soluté aqueux administré à la sonde oesophagienne, aux posologies de :

  - *50mg/kg/24h pour le lot A,*
  - *15mg/kg/24h pour le lot B,*
  - *5mg/kg/24h pour le lot C,*

  le tout sous un volume de *5ml/kg* de poids vif.

Les observations de ces lots d'étude ont révélé un potentiel toxique de l'*ampicilline* vis-à-vis des lapins.

▪ La mortalité apparaît élevée et relativement différée. En effet, dans le lot C, les premiers décès surviennent 2 jours après la fin du traitement et le 14ème jour pour les derniers (99).

▪ Du point de vue de l'engraissement, de la croissance et de la variation du poids, on constate une perte de poids importante, de l'ordre de 20% chez les animaux morts, alors que la croissance reste correcte chez les survivants bien que tous les lapins traités aient présenté un certain ballonnement (99).

▪ Les lapins traités à l'*ampicilline* présentent un ballonnement plus ou moins intense, qui se manifeste dès le troisième jour du traitement (T3) et s'accompagne souvent d'une très légère diarrhée (99) souillant les pattes (95). Puis la diarrhée s'aggrave brutalement, l'amaigrissement est important et la mort survient, précoce et brutale (99).

▪ L'*autopsie* révèle chez tous les animaux morts présentent une *entérite catarrhale*, une *typhlite* et une *colite catarrhale* aiguë ou suraiguë, avec parfois des suffusions hémorragiques sur la séreuse et une congestion hépatique et rénale.

Le caecum apparaît distendu par les gaz et renferme un contenu *très liquide* (95). Des lésions de rhinite purulente, de pneumonie rouge et de cysticercose hépatique ou péritonéale sont également observées (99).

▪ L'*examen bactériologique* révèle une *augmentation légère* du nombre des *Escherichia coli*, pouvant aller jusqu'à $7{,}1.10^6$ germes par gramme de contenu intestinal (99).

L'*examen histologique* révèle essentiellement un épaississisement oedémateux de la sous-muqueuse, une nécrose locale et un certain degré de dissociation des entérocytes (95).

▪ Du point de vue *biochimique*, aucune perturbation importante n'est décelable chez les lapins sacrifiés en cours ou en fin d'expérience, du point de vue des protéines totales, de l'urée ou du cholestérol etc…Par contre, sur les animaux sacrifiés mourant et provenant des lots ayant reçu 50 et 15 mg d'*ampicilline*/kg/24h, les analyses indiquent un *important dysfonctionnement hépatorénal*, consécutif aux troubles digestifs et diarrhéiques (99).

Cette expérience permet de conclure qu'aux ***doses thérapeutiques les plus faibles*** (5 à 15 mg/kg/24h) pendant ***3 jours***, l'*ampicilline* provoque la mort de la moitié des animaux et à des ***doses supérieures*** (30 à 50 mg/kg/24h), elle provoque souvent la mort de la totalité des animaux.

Or les doses thérapeutiques actuellement préconisées varient entre 5 et 50 mg/kg/24h pendant 3 jours (76, 100).

Les doses toxiques et les doses thérapeutiques sont donc confondues, ce qui exclut l'emploi des pénicillines A chez le lapin (99).

(b) Les céphalosporines.

Cette classe d'antibiotiques se révèle également très toxique.

Ainsi, d'après FERRARI et SCHROEDER, la *céfalexine* serait formellement **contre-indiquée** par voie *orale* chez le lapin, puisqu'à l'origine de diarrhées éventuellement mortelles (80, 96), de même que la *céfaloridine* (183).

(c) Les macrolides.

Hormis la *tylosine* (80), les macrolides semblent assez peu souvent à l'origine de troubles digestifs graves chez le lapin. Mais les antibiotiques apparentés aux macrolides, les lincosamides, figurent en revanche parmi les plus dangereux.

❶ L'érythromycine.

Fréquemment incriminée dans les accidents, l'*érythromycine* est **contre-indiquée *per os*** chez les lapins (12, 77, 90).

Lorsqu'elle ne provoque pas de diarrhée, elle semble en effet susceptible de *déprimer la croissance* et d'induire l'apparition d'une *alopécie* lors d'administration *orale* chez le lapin (80, 96).

❷ L'oléandomycine.

L'*oléandomycine* peut, si elle ne provoque pas de mortalité, engendrer des *perturbation de la croissance*, une *alopécie* et de la *diarrhée*. Elle constitue de ce fait une **contre-indication relative** chez le lapin (80, 96).

❸ La tylosine.

À priori peu toxique, elle peut cependant *déprimer la croissance* ou induire une *alopécie* chez les rongeurs et les lagomorphes (80), et semble donc formellement **contre-indiquée** chez le lapin (96).

❹ La spiramycine.

La plupart des auteurs lui reconnaissent une faible toxicité.

▪ Selon MERCIER et LAVAL, la toxicité aiguë de la *spiramycine base*, même lors d'une administration *orale*, s'avère très faible : la DL50 chez le lapin serait de l'ordre de 5 g/kg/24h (91, 92, 93).

La dose thérapeutique étant de **50 mg/kg/24h** *per os* (12), la marge de sécurité d'emploi apparaît donc pour une fois **très grande**, ce qui présente un intérêt évident chez ces espèces, chez lesquelles les doses toxiques et thérapeutiques se confondent généralement.

De plus, la *spiramycine* semble également **dénuée de toute toxicité à long terme** : en effet, elle n'engendre aucun effet nocif lorsqu'elle est administrée pendant 12 semaines à des lapins à la dose quotidienne de 130 mg/kg/24h (91).

▪ Cependant, GUITTIN rappelle qu'elle doit être employée avec précaution (77), ce que confirment FERRARI ET SCHROEDER qui considèrent qu'elle constitue une contre-indication relative chez le lapin, dont l'usage ne se justifie qu'en cas d'**urgence**, puisqu'elle est également susceptible d'entraîner des *troubles de la croissance*, de la *diarrhée* et une *alopécie* (96).

Les macrolides sont ici classés parmi les antibiotiques **très toxiques** bien que leur tolérance apparaisse en réalité variable, et cela en raison de la toxicité très élevée d'un groupe d'antibiotiques apparentés aux macrolides, les **lincosamides**.

(d) Les lincosamides.

Antibiotiques apparentés aux macrolides, les lincosamides représentent un des groupes d'antibiotiques les plus dangereux d'emploi chez les lagomorphes, tant par voie *orale* que par voie *parentérale*. Les deux molécules les plus connues pour leur toxicité sont la *lincomycine* et la *clindamycine*.

❶ La lincomycine.

✓ LAVAL, d'après les ouvrages de GRAY *et coll*. Et de THILSTED *et coll*., rapporte un cas d'intoxication dans un élevage de lapins, accidentellement contaminés par une dose très faible de *lincomycine* (101).

Les circonstances d'apparition étaient les suivantes : provenant d'un circuit de fabrication de préparations destinées au porc, les aliments distribués aux lapins contenaient un petit pourcentage de *lincomycine*.

La dose de *lincomycine* ingérée ne dépassait pas **1,3 mg par lapin** et **par jour** (avec un certain pourcentage de *pénicilline*). Mais 40 sujets sur 130 sont morts d'une entérite aiguë dans les 3 à 7 jours suivant la consommation de cet aliment.

L'autopsie a révélé l'existence de matières fécales liquides ou légèrement muqueuses dans le côlon et le caecum ; la séreuse présentait de fines stries hémorragiques (80, 102).

✓ D'autres auteurs décrivent un cas d'intoxication par la *lincomycine*, contenue cette fois dans l'eau de boisson des lapins (101).

Le propriétaire avait lui-même traité ses lapins contre « des reniflements », avec de la *lincomycine* à la dose d'environ **24 mg/lapin**. De plus, il avait employé, dès l'apparition des premiers signes de maladie, du *benzylpénicillinate de procaïne* (**50 000 UI/lapin/24h** par voie *sous-cutanée*) (101).

La mortalité fut de 90%, les animaux commençant à mourir dans les 48 heures après le traitemnt et jusqu'à 14 jours après (101).

Cette mortalité très élevée rend compte de la **haute toxicité de la *lincomycine*** administrée par voie *orale* et contenue dans l'eau ou les aliments, vraisemblablement *potentialisée* dans ce cas précis par celle de la *pénicilline G*.

✓ THILSTED *et coll*., ont également constaté une mortalité de 100% à la suite de l'administration de *lincomycine seule* par voie *orale* à des lapins, à la dose de **30 mg/kg/24h**, et même à la dose de **5 mg/kg/24h** (102) et de nombreux autres auteurs, parmi lesquels LAVAL (80) et MAIERS (101), décrivent la toxicité de la *lincomycine* par voie *orale* (80, 95, 101).

❷ La clindamycine (dérivé de la lincomycine).

Les effets toxiques de la *clindamycine per os* ont été largement étudiés également (80, 101, 103).

Ainsi, dans une étude comparée entre plusieurs antibiotiques, LICOIS décrit la toxicité de la *clindamycine* administrée par voie *orale* à des lapins âgés de 7 semaines (103).

Il avait constitué *4 lots* dont *un lot témoin*, les trois autres lots recevant respectivement **0,2**, **1** et **5** mg/kg/24h de *clindamycine* pendant **2** jours :

- à la *dose la plus faible* (**0,2 mg/kg/24h**), il n'observe ni mortalité, ni diarrhée mais seulement une légère diminution du gain de poids chez les animaux traités par rapport aux témoins,

- par contre, aux *doses plus élevées* (**1** et **5 mg/kg/24h**), il ne constate pas de diarrhée chez les animaux qui survivent, tandis qu'un bref épisode de diarrhée emporte les autres. La mortalité concerne 30% des animaux des deux lots ayant reçu 1 et 5mg/kg/24h. Elle débute 48h après le traitement dans le lot à 5mg et persiste jusqu'au 7ème jours dans le lot à 1mg.

Cette expérience met en évidence la toxicité extrêmement élevée de la *clindamycine* par voie *orale*, toxicité que de nombreux auteurs parmi lesquels A. LAVAL (80), MAIERS (101) et THILSTED (102) confirment, aussi bien d'ailleurs chez le lapin que chez les rongeurs.

(2) Les antibiotiques à la toxicité modérée par voie orale.

(a) Les aminosides.

Les aminosides exercent chez les lapins la même toxicité *rénale* et *neurosensorielle* que chez les autres espèces.

Quant à leur toxicité digestive, elle est variable selon la molécule aminoglycosidique, et selon la voie d'administration.

❶ La néomycine.

Chez le lapin, d'après FERRARI et SCHROEDER, la *néomycine* serait utilisable sans risque pour le tractus digestif par voie *orale* (96).

L'usage de la *néomycine* est donc **applicable chez le lapin**, tout en évitant certains excès dans la prescription des doses et en évitant des traitements de trop longue durée (supérieurs à 1 semaine).

❷ La streptomycine.

Il est vivement conseillé d'**éviter** de l'employer par voie *orale* plus de 3 jours à la dose de 50 mg/kg/24h en raison de sa *forte toxicité digestive* par cette voie d'administration (262).

❸ La gentamicine.

La *gentamicine* semble **la plus dangereuse des aminosides**, mais les données diffèrent quant à sa dose toxique.

Une expérience rapportée par CANGUILHEM *et coll*. est réalisée sur des lapins, a permis de confirmer la toxicité de cet antibiotique par voie *orale* chez les lagomorphes et de la comparer à celle de l'*ampicilline* (104).

Un lot de lapins reçoit **10 mg/kg/24h** de *gentamicine*, tandis que l'autre reçoit **20 mg/kg/24h** d'*ampicilline*, les antibiotiques étant administrés en **deux prises** et pendant **3 jours** (104).

Il a alors constaté que (104):

- la consommation d'eau et d'aliment est *extrêmement affectée*, avec un minimum de cette consommation à J3, où les lapins consomment 15 à 20% seulement de leur consommation habituelle, ceci avec les deux antibiotiques,
- cette consommation redevient normale à J8,
- le retour à une consommation d'eau normale est plus rapide avec l'*ampicilline* qu'avec la *gentamicine*.

En ce qui concerne la croissance, la courbe de poids passe par un minimum à J3 (la perte de poids à J3 étant de 10 à 12% par rapport aux témoins), et redevient parallèle à celle des témoins à J6 dans les deux cas (104).

On remarque en outre que la *gentamicine* administrée *per os* à la dose de **10 mg/kg/24h** n'entraîne **pas de mortalité**, alors que l'*ampicilline* à la dose de **20 mg/kg/24h** entraîne une **mortalité importante**.

La *gentamicine* n'exerce d'effets néfastes sur le plan zootechnique que par **voie *orale***, en raison de sa faible absorption digestive (104).

(b) Les antibiotiques polypeptidiques.

❶ La bacitracine.

Certains auteurs estiment que la *bacitracine* est contre-indiquée chez cette espèce (77, 90). Cependant, à la concentration de 3 mg/ml d'eau de boisson pendant 14 jours, elle semble s'avérer, non seulement dénuée de toute toxicité, mais plus encore, **utile dans la prévention de la mortalité due à la *clindamycine*** injectée par voie *intramusculaire*.

❸ La colistine.

La *colistine* par voie *orale* est à employer **avec prudence** (83) et pendant au maximum 5 à 6 jours.

Elle est par ailleurs parfaitement **contre-indiquée** chez les *femelles gestantes* (83).

(c) Le chloramphénicol.

Le *chloramphénicol* figure parmi les antibiotiques *les moins toxiques* pour le tractus digestif.

Toutefois, d'après FERRARI et SCHROEDER, son emploi par voie *orale* chez le lapin constitue une **contre-indication relative**, puisqu'il peut entraîner des phénomènes de diarrhée ou d'alopécie et ralentir la croissance (96).

(d) Les sulfamides.

Les sulfamides représentent une catégorie d'anti-infectieux particulièrement intéressant chez les lagomorphes, en raison de leur **tolérance digestive**.

FERRARI et SCHROEDER estiment qu'il est envisageable de les employer **sans risque** chez le lapin par voie *orale* (96) et, de l'avis de nombreux auteurs, ce sont vraisemblablement les anti-infectieux *les moins dangereux*, surtout si on les emploie par périodes de 3 jours séparées par un *repos thérapeutique de 3 jours* (77).

Il apparaît également possible en pratique selon GUITTIN, de les administrer pendant des périodes assez longues, de 7 à 10 jours.

e. *La toxicité digestive des antibiotiques après administration par voie parentérale.*

(1) Les antibiotiques hautement toxiques par voie parentérale.

(a) Les pénicillines.

❶ Par voie intramusculaire.

L'entérite iatrogène n'est pas spécifique à la voie *orale*. Des injections *intramusculaires* de bêta-lactamines, entraînent aussi une diarrhée mortelle (95), comme le montrent les exemples suivants.

▪ Dans une expérience rapportée par LICOIS et menée sur des lapins âgés de 7 semaines, chez qui l'*ampicilline* est injectée par voie *intramusculaire* aux posologies de **1**, **5** et **25** mg/kg de poids vif et par 24h pendant **2 jours** (103), on observe une mortalité :

- de 30%, uniquement dans le lot ayant reçu la dose la plus forte (**25 mg/kg/24h**),
- nulle dans les deux autres lots (103).

En revanche, une dose de **5 mg/kg/24h** d'*ampicilline* administrée *per os* pendant 3 jours, engendre une mortalité de 7 lapins sur 11 (63%) (99).

On constate donc qu'à la dose de **5 mg/kg** et **par jour**, l'*ampicilline* entraîne un taux de mortalité important lorsqu'elle est administrée *per os* pendant **3 jours**, alors qu'aucune mortalité n'est observée dans lors d'injections en *intramusculaire* pendant **2 jours** (99, 103).

Toutefois, dans les trois lots, les animaux présentent des signes d'*entérite catarrhale*, de *typhlite* et de *colite aiguë*, avec des suffusions hémorragiques (80, 103) ; le caecum semble être le segment le plus atteint (103). Une pilophagie au niveau de la tête apparaît fréquemment, tous ces symptômes débutant assez tardivement (environ 4 jours après le traitement) (80, 103).

▪ En outre la ***procaïne***, fréquemment associée à la *pénicilline G*, possède une toxicité non négligeable, qui potentialise celle de cette dernière (78).

Par ailleurs, ce cation utilisé (comme l'ion potassium K+), pour salifier *les pénicillines* lors d'injections *intramusculaires*, semble à l'origine de *troubles nerveux* chez les chiens de petits format (96), et il est concevable de supposer qu'elle exerce un rôle toxique analogue chez les lagomorphes.

❷ Par voie sous-cutanée.

Chez le lapin, l'injection *sous-cutanée* de **50 mg/kg/24h** d'*ampicilline* pendant **4 jours** consécutifs occasionne des diarrhées sévères fréquemment mortelles (80).

De plus, l'augmentation significative du nombre de *colibacilles* dans le contenu caecal des sujets traités (de $1{,}5.10^3$ à 10^7 ou 10^8 *E. coli*/gramme de fèces) confirme l'existence d'une désorganisation de la flore digestive (80).

❸ Par voie intrapéritonéale.

Peu d'informations ont été reporté sur les effets toxiques des *pénicillines* sur le lapin par voie *intrapéritonéale*.

Cependant des expériences chez le cobaye et le hamster ont montré qu'à la suite d'une injection unique *intrapéritonéale* de 100 000 unités de *benzylpénicillinate de potassium*, 80 à 100% des animaux mouraient lors de l'usage de cette voie d'administration avec cette classe d'antibiotique (99, 105), la *pénicilline G* étant **la plus toxique** des *beta-lactamines*.

Même l'application de pommades *locales* à base de *pénicilline G* ou d'*ampicilline* peut s'avérer toxique (80).

Il est donc recommandé d'**éviter** l'usage de ces molécules par cette voie d'injection en raison des risques potentiellement élevés d'effets toxiques sur le lapin.

À notée que la toxicité particulièrement prononcée de l'*ampicilline* par voie *parentérale* semble être en relation avec le **cycle entéro-hépatique** que cette molécule subit et qui allonge sa durée de persistance dans l'organisme (86).

(b) Les macrolides.

La *tylosine* semble surtout à l'origine d'accidents lors de son usage par voie *intramusculaire* (90). Ceci constitue une donnée empirique et on ignore encore les raisons précises de cette sensibilité particulière (96).

(c) Les aminosides.

La *streptomycine*, à des posologies **supérieures à 100 mg/kg**, peut être très toxique chez le lapin lors d'un usage en *intramusculaire*. C'est d'ailleurs pour cette raison que cet aminoside n'est pas recommandé chez d'autres espèces comme le hamster et la gerbille (261).

D'ailleurs, il est vivement recommandé de ne surtout **pas l'employer** par voie *parentérale* (248).

(d) Les lincosamides.

Rappelons que les lincosamides sont des antibiotiques apparentés à la famille des macrolides, et qu'ils sont connus pour être **les molécules les plus toxiques pour les lagomorphes**.

❶ La lincomycine.

Les résultats des expériences décrites par LICOIS et réalisées sur des lapins âgés de 7 semaines, à qui il a été injecté par voie *intramusculaire* de la *lincomycine* pendant 2 jours, montrent la toxicité de cet antibiotique également par voie *parentérale*.

Ainsi, des doses *intramusculaires* de **0,04** mg/kg/24h pendant 2 jours semblent sans effet (103).

Mais pour des doses de **0,2** mg/kg/24h (lot B) et de **1** mg/kg/24h (lot C), le gain de poids est nettement ralenti dès 24 heures après le traitement et la mortalité, de 30% dans le lot B, atteint 60% des lapereaux dans le lot C, celle-ci étant précédée d'un épisode de *diarrhée* très fugace (103).

❷ La clindamycine.

Tous les auteurs semblent d'accord pour admettre la toxicité de la *clindamycine* par voie *parentérale*.

Il a été démontré que la dose toxique de la *clindamycine* administrée par voie *parentérale* est très faible. BRUGERE précise que le délai d'apparition des symptômes ou de la mort chez le lapin, suite à une injection de cet antibiotique, est de l'ordre de 3 à 4 jours (95).

En revanche, chez la majorité des autres espèces animales, hormis le hamster et le cobaye, si on exclut les problèmes d'intolérance locale au point d'injection, on peut considérer que la famille des macrolides est **dénuée de toxicité**.

C'est leur spectre d'activité dirigé contre les germes à *Gram positif* qui leur confère chez le rongeurs et les lagomorphes, ainsi que chez le cheval, une toxicité digestive importante, les représentants les plus concernés étant la *tylosine* et les lincosamides (86, 96).

(2) Les antibiotiques à toxicité digestive modérée par voie parentérale.

(a) Les tétracyclines.

Les tétracyclines semblent mieux tolérées par voie *parentérale* que par voie *orale*.

❶ Par voie sous-cutanée.

Les effets néfastes des tétracyclines chez le lapin n'ont pas été démontré lors d'injection par voie *sous-cutanée*, hormis chez le hamster (*oxytétracycline*) (107) et le cobaye (*chlortétracycline*) (108).

❷ Par voie intramusculaire.

D'une manière générale, les tétracyclines semblent peu toxiques par voie *intramusculaire*.

▪ Il est conseillé de les utiliser avec précaution même si dans certains cas de figure, le lapin supporte plutôt bien ce type de molécules. En effet, ces animaux peuvent supporter des doses d'*oxytétracyclines retard* à des doses cinq fois supérieure à celles administrées chez les bovins par exemple (115).

Cependant, la *minocycline* semble beaucoup plus fréquemment à l'origine d'accidents médicamenteux (80), se plaçant ainsi un peu à part parmi les tétracyclines.

En effet, lorsqu'elle est injectée par voie *intramusculaire* à des lapins à la dose de 30mg/kg/24h pendant 3 jours, la *minocycline* occasionne des retards de croissance, tandis qu'elle semble sans effet par voie *orale* (80).

▪ En ce qui concerne la toxicité **non digestive** des tétracyclines, il semble qu'elles puissent entraîner, à fortes doses et lors d'un traitement très prolongé, une *diminution du taux d'hémoglobine circulante* et une *anémie* (*minocycline*) (96).

Par ailleurs, il est déconseillé d'injecter par voie *intramusculaire* des solutions aqueuses de *chlorydrate*, car elles possèdent un pH très acide (1 à 2) (86, 96).

Elles sont de plus, réputées pour leur caractère *hépatotoxique* (86, 96).

Enfin, et surtout, les tétracyclines sont **formellement contre-indiquées** chez les *femelles en gestation* et les *jeunes animaux en croissance*, en raison de leur affinité pour le calcium des dents et des os (86). En effet, si elles sont administrées à des jeunes lapins en croissance, elles peuvent se révèler mortelles, même à des doses thérapeutiques (86).

(b) Les aminosides.

❶ La gentamicine.

L'expérience décrite par CAMGUILHEM *et coll*. prouve que la *gentamicine* administrée à des lapins par voie *intramusculaire* à la dose quotidienne de 10mg/kg/24h pendant trois jours, demeure sans effet sur la consommation d'eau et d'aliments, ainsi que sur la croissance des animaux ; ce qui n'est le cas, ni avec l'*ampicilline* par voie *intramusculaire*, ni avec la *gentamicine* par voie *orale* (104).

La *gentamicine* n'exerce **pas de toxicité digestive** lorsqu'elle est utilisée par voie *intramusculaire* chez le lapin (104), alors que sa toxicité par voie *orale* est **très élevée**.

❷ La néomycine.

Contrairement aux antibiotiques précédents, les aminosides et en particulier la *néomycine* présentent un risque d'emploi non négligeable par voie *parentérale* chez les autres espèces animales, en raison de leur toxicité aiguë (propriétés curarisantes) et chronique (rénal et neuro-sensorielle) (86, 96).

(c) Les antibiotiques polypeptidiques.

FERRARI et SCHROEDER estiment également que la *colistine* peut être employée sans danger *per os* chez le lapin, à condition toutefois de ne pas dépasser **5 à 6 jours** de traitement (90).

Toutefois, l'usage de la *colistine* par voie *parentérale* doit se faire avec beaucoup de prudence car celle-ci présente un indice thérapeutique de **2**, le risque de surdosage étant donc fortement élevé, provoquant une diarrhée suivie d'une mort rapide avec ataxie et apnée (115). Il faut donc employée cette molécule avec parcimonie.

(d) Les sulfamides.

Les sulfamides sont également bien tolérées sur le plan digestif, y compris chez cette espèce particulièrement fragile (77, 80).

(e) Les céphalosporines.

Alors que ces molécules sont connues pour leur haute toxicité chez le cobaye chez qui elles peuvent entraîner une torsion caecale secondaire conduisant à la mort de l'animal (106), et en dehors de leur toxicité digestive, les *céphalosporines* semblent bien supportées par le lapin.

(f) Le chloramphénicol.

Il compte parmi les antibiotiques les **mieux tolérés** chez les lagomorphes en raison de sa faible toxicité (77, 80). Cependant, les spécialités existantes ne sont pas très prédisposées d'emploi chez le Lapin.

Ainsi, la toxicité très élevée de certains antibiotiques interdit leur emploi chez ces espèces. Cette toxicité en relation avec l'antibiothérapie est bien connue des praticiens, mais il existe une autre source d'intoxication médicamenteuse beaucoup plus insidieuse, concernant principalement l'animal d'élevage : des accidents surviennent en effet lorsque des aliments destinés au lapin sont élaborés dans les mêmes circuits de fabrication que d'autres aliments pour animaux et recèlent des taux résiduels non négligeables d'antibiotiques (98). Les additifs peuvent également être source d'accidents (109, 110).

Les tableaux suivants (tableaux 69 et 70) permettent de comparer les protocoles thérapeutiques et les conditions d'expression de leur toxicité conduisant à absolument prohiber certains antibiotiques chez le Lapin. En effet, pour ces molécules, les doses toxiques et thérapeutiques apparaissent proches ou confondues.

Tableau 69 : Les protocoles thérapeutiques et toxiques pour quelques antibiotiques parmi les plus toxiques chez le lapin
(100, 76, 99, 95, 77, 83, 104, 103, 98, 102, 111, 112, 113)

(P) = voie parentérale; (PO) = voie orale; (IM) = voie intramusculaire ; (SC) = voie sous-cutanée ; (IV) = voie intraveineuse.

Antibiotiques	**Protocole thérapeutique en mg/kg/24h.durée (en jours)**		**Protocole toxique en mg/kg/24h.durée (en jours)**	
	Minimal	Maximal	Minimal	Maximal

BETA LACTAMINES	AMPICILLINE	10 . 2j *(PO)*	40 . 4j *(PO)*	5 . 3j *(PO)*	50 . 3j *(PO)*
		150 . 5j *(SC)*		8 *(P)*	20 . 2j *(IM)* 25 . 3j *(IM)*
	BENZYLPENI-CILLINATE DE POTASSIUM			TOXIQUES *(PO)*	
		11 000 UI tous les 3j *(IM)*	22 000 UI ts les 3j *(IM)*	MORTEL	
	BENZYLPENI-CILLINATE DE PROCAÏNE	11 000 UI *(IM)*	22 000 UI *(IM)*	TRES TOXIQUES	
LINCOSAMIDES	LINCO-MYCINE	MORTEL *(PO)*		5 *(PO)*	30 *(PO)*
		TOXIQUE *(P)*		0,2 . 2j *(IM)*	1 . 2j *(IM)*
	CLINDA-MYCINE	MORTEL *(PO)*		1 . 2j *(PO)*	15 *(PO)*
		TOXIQUE *(PO)*		30 *(IV)*	

Tableau 70 : Les autres antibiotiques à prohiber chez le lapin
(80, 77, 96, 83, 104, 89)

ß-lactamines	Macrolides	Aminosides	Tétracyclines	Polypeptides
Cloxacilline Amoxicilline Oxacilline Méthicilline Céfalexine	Tylosine Erythromycine	Gentamicine *(PO)* Dihydrostreptomycine *(P)*	Tétracycline *(PO)*	Colistine

5. ***LIMITES D'ÉTUDE DE LA TOXICITÉ DIGESTIVE.***

La toxicité intestinale fait l'objet de nombreuses études chez les animaux. Des troubles de l'absorption intestinale peuvent accompagner ou suivre un traitement antibiotique. La diarrhée de post-antibiothérapie serait en rapport avec une modification de la flore intestinale ou avec une action toxique directe sur la muqueuse intestinale. Comme cela a été examiné détail précédement, les lincomycines et les ß–lactamines sont particulièrement connues chez le lapin comme pouvant provoquer des **colites dysentériformes mortelles** (178). Toute antibiothérapie peut en réalité engendrer des perturbations de l'équilibre de la microflore intestinale (232).

La composition qualitative des flores intestinales humaines et animale est très similaire. La connaissance de la flore microbiologique normale permet de détecter les éventuels déséquilibres entre les différentes populations microbiennes.

Outre l'antibiothérapie, d'autres facteurs provoquent des modifications quantitatives et qualitatives de la flore. Le régime alimentaire a une grande influence sur la nature de la flore digestive. Riche en protéines, il favorise le développement de clostridies et de coliformes.

L'étude in vitro des effets de la lflore bactérienne reste difficile, car l'isolement et la mise en culture des bactéries saprophytes s'avèrent particulièrement délicats (232).

La toxicité intestinale peut être évaluée grâce à un examen clinique approfondi du patient et éventuellement par des examens complémentaires. Le diagnostic définitif est en général établi lors de l'examen post-mortem.

L'examen clinique permet de mettre en évidence les différentes manifestations de toxicité digestive, le clinicien pouvant rechercher des signes de diarrhées voire des ulcères dans certains cas.

L'absorption intestinale peut être perturbée lors de traitement antibiotique. La biodisponibilité du médicament lui-même peut ainsi varier. L'absorption d'une substance donnée est appréciable par des méthodes pharmacocinétiques appropriées. En pratique, la mise en place de telles méthodes d'évaluation est difficilement réalisable.

6. ***LA TOXICITÉ SPÉCIFIQUE D'ORGANE.***

a. La néphrotoxicité.

(1) Etude de la néphrotoxicité de la céfaloridine chez le lapin.

De nombreuses études sur les effets néphrotoxiques de certains antibiotiques ont été réalisées chez le lapin, notamment en raison de son statut répandu d'animaux de laboratoire.

L'étude la plus approfondie concerne une céphalosporine : la *céfaloridine*, qui a été testée chez des lapins New Zealand (183).

In vivo, la céfaloridine entraîne une nécrose tubulaire, une glycosurie, une protéinurie et une enzymurie (210, 217, 220, 224, 225). Elle s'accumule dans le cortex en entrant dans la cellule par les transporteurs d'anions organiques (210, 217, 220, 224, 225) et inhibe la respiration mitochondriale (212, 217, 220, 224).

Deux types de toxicité rénale ont été observés :

- aiguë
- chronique.

◦ On constate une atteinte rénale **aiguë** chez le lapin traité avec une dose unique de *céfaloridine*, avec une diminution de la filtration glomérulaire, une glycosurie, une protéinurie et une enzymurie (217).

Une dose de **100 à 200 mg/kg** injectée par voie *IM* entraîne une toxicité rénale (213).

Par ailleurs, une dose unique de **200 mg/kg** chez cette espèce entraîne systématiquement une ***nécrose du tubule proximal*** bien visible à l'histologie sur le segment S2 (218).

Divers facteurs de variations de la toxicité aiguë entrent en jeu, tels que la race, la souche, l'espèce et le sexe. En effet, comme le montre le tableau 71, le lapin y est très sensible, puis viennent par ordre de sensibilité décroissante, le singe, le cobaye, le rat, la souris , le chat et le chien.

Chez la souris et le lapin, la femelle est plus sensible que le mâle, alors que l'inverse est observé chez le rat et le cobaye (210).

Tableau 71 : Toxicité aiguë de la céfaloridine sur le rein chez différentes espèces (210)

DN 50 : dose de *céfaloridine* produisant des effets néphrotoxiques après 48h sur 50 % des animaux traités.

* Entre parenthèse est indiqué l'intervalle de confiance ; quand celui-ci n'est pas donné, la DN 50 est une valeur approchée.

Espèces	Voies d'administration	Sexe	Concentration administrée en % (poids/volume)	DN 50 en g/kg P.V.
Souris A2G	SC SC	M F	4 – 20 4 – 20	3,1 (2,4 – 4,0) * 0,6 (0,45 – 0,79)
Rat PVG	SC SC	M F	20 – 25 20 – 25	1,0 (0,9 – 1,2) 1,4 (1,2 – 1,6)
Cobaye	SC SC	M F	25 – 30 25 – 30	0,4 (0,3 – 0,5) 0,7
Lapin NZ	IM IM	M F	10 – 30 10 – 30	0,14 0,09 (0,06 – 0,12)
Chat	IM IM	M F	30 30	> 1,0 > 1,0
Chien	SC SC	M F	30 30	> 1,0 > 1,0
Singe (patas ou cynomolgus)	IM IM	M F	25 25	0,3 0,3

◦ Des chercheurs comme ATKINSON (211) ont étudié la toxicité chronique de la *céfaloridine* chez le lapin et ont observé :

- une hypertrophie du foie qui ne s'accompagne pas histologiquement de lésion ;
- une leucocytopénie après 8 semaines de traitement, sa cause étant inconnue, le thymus, la rate, les noueuds lymphatiques et la moëlle osseuse étant tous normaux ;
- des lésions du rein, le mâle étant plus sensible que la femelle (comme entéroxicité aiguë).

ATKINSON remarque qu'une dose toxique en aiguë n'ayant que peu de conséquence lorsqu'elle est fractionnée et administrée sur 5 jours, l'effet néphrotoxique n'est pas cumulatif.

Cette remarque a été confirmé par TUNE et FRAVERT (223) chez le lapin, après l'injection d'une **dose unique de 150 mg/kg**, soit de **75 mg/kg en 6 fois**.

Les résultats histologiques correspondants sont donnés dans le tableau 72 suivant :

Tableau 72 : Lésions histologiques rénales observées en fonction de la dose (223)

Les chiffres figurant dans le tableau représentent le nombre d'animaux présentant sopit aucune lésion soit des lésions faibles, modérées ou sévères.

Lésions / Doses	Aucune	Faibles	Modérées	Sévères
1 fois 150 mg/kg	1	1	3	1
6 fois 75 mg/kg	4	1	1	0

Chez le lapin, une dose de **45 mg/kg/24h** administrées par voie *IM* (égale au tiers ou à la moitié de la dose aiguë médiane néphrotoxique) entraîne peu d'effets (211).

Chez des lapins traités avec **200 mg/kg/24h** administrés en *sous-cutanée*, on observe la **mort** de l'ensemble des animaux entre le 3ème et le 13ème jour. Et les sujets présentent tous une nécrose rénale (226).

De plus, il a été noté un effet néphrotoxique **dose-dépendant** et **temps-dépendant** chez le lapin (219).

La *céfaloridine* a la capacité de s'accumuler dans les cellules rénale du tube contourné proximal, d'où une corrélation positive entre la concentration intracellulaire de l'antibiotique et sa cytotoxicité (218).

Elle agirait en entraînant une baisse de la respiration des mitochondries du cortex rénal (222), mais également en produisant des radicaux libres (diènes conjugués) et par péroxydation lipidique (215), en inhibant la néoglucogenèse (214, 215) et en agissant sur le cytochrome P450 (216) et sur le système glutathion-enzyme dépendant (215).

(2) Les antibiotiques néphrotoxique chez le lapin.

Le risque de néphrotoxicité est fonction de l'anti-infectieux mais est également majoré par l'âge de l'animal traité. Dans le but de détecter toute affection éventuelle, un bilan urinaire devrait être effectué pour chaque animal, l'urine pouvant être prélevée par ponction de la vessie.

En cas d'anomalies de la densité urinaire ou en présence de protéines ou d'hématoprotéines, il faudra choisir un anti-infectieux ayant une faible toxicité rénale.

Un taux d'hydratation correct doit être maintenu en permanence pour les animaux traités avec des tétracyclines, des sulfamides ou des aminoglycosides (pouvant présenter une forte toxicité rénale chez cette espèce pour ce dernier).

Les aminosides peuvent en effet atteindre dans le cortex rénal des concentrations de 10 à 50 fois supérieures aux concentrations plasmatiques par suite d'une captation par pinocytose par les cellules en brosse des tubules proximaux. Ces accidents font surtout suite à des traitements prolongés. Cette accumulation désorganise le métabolisme phospholipidique et la fonction mitochondriale, ce qui peut conduire à une nécrose tubulaire (178).

Ainsi, certains auteurs précisent que la *gentamicine* (aminoside) exprime des effets néphrotoxiques chez cette espèce lors d'injections en *intramusculaire* ou en *sous-cutanée*, à des doses **supérieures à 4 mg/kg/24h**, au-delà de **5 jours** (248).

D'autre part, la *néomycine* présente également une néphrotoxicité chez le lapin lors d'une prise *per os* à la dose de **30 mg/kg/12h** pendant **5 jours** (248).

Egalement extrêmement néphrotoxique par voie *générale*, la *néomycine* n'est jamais injectée (86).

Les effets toxiques de la *kanamycine* et de la *spectinomycine* sont également cités.

Cette néphrotoxicité en début d'évolution est réversible. En revanche, elle est potentialisée par l'emploi simultané de furosémide ou d'antibiotiques polypeptidiques, par la déshydratation, une fièvre ou encore une maladie rénale préexistante (178).

Enfin, l'usage des pleuromutilines doit se faire avec prudence car la *tiamuline*, qui est entièrement éliminée par voie urinaire, peut présenter des effets néphrotoxiques chez certains lapins. Il conviendra donc des respecter les durées d'administration de cet antibiotique chez la lapine reproductrice en élevage intensif, qui a déjà un métabolisme qui sollicite fortement la filtration rénale (115).

L'emploi d'anti-infectieux néphrotoxiques est alors formellement contre-indiqué lors d'un usage par voie *parentérale* chez les lapins souffrant d'insuffisance rénale sévère (178).

À noter que les troubles rénaux sont fréquents chez les lapins âgés (263, 272).

b. L'ototoxicité.

Les petits animaux de compagnie (lapin, cobaye, chinchilla) sont souvent employés dans les études destinées à évaluer l'ototoxicité des médicaments, notamment des anti-infectieux.

Ce sont des animaux très sensibles aux effets toxiques du *chloramphénicol* et des aminosides.

Les accidents d'ototoxicité résultent d'un passage dans la périlymphe et d'une fixation sélective sur les cellules ciliées (organe de Corti) avec une accumulation intracellulaire conduisant à des troubles de l'équilibre (atteinte vestibulaire) ou à des troubles de l'audition (atteinte cochléaire) (178).

Les troubles de l'équilibre (vertiges, nausées, vomissements) précèdent toujours la surdité. Les premiers sont réversibles à l'inverse des seconds. Aussi, lorsque des troubles de l'équilibre apparaissent, il convient d'interrompre aussitôt le traitement (178).

Des surdités *irréversibles* d'origine neurosensorielle peuvent ainsi être provoquées par l'application locale, dans l'oreille, de spécialités pharmaceutiques contenant de l'hydrocortisone, de la *polymyxine B*, de la *néomycine* ou de la *colistine*.

En effet, la *néomycine* est reconnue pour avoir des effets ototoxiques à des posologies supérieures à 100 mg/kg/24h pendant 5 jours par voie *orale* (248).

Et bien que l'otite externe soit assez rare chez la plupart de ces petits animaux de compagnie, celle-ci est plutôt fréquente chez le **lapin** (*Pasteurella multocida*, *Psoroptes cuniculi*).

Le risque de surdité associé à l'emploi de préparations auriculaires à application locale, est plus élevé chez les lapins dont le tympan est perforé (263, 272).

c. La neurotoxicité.

(1) Liée à l'usage de procaïne.

Dans quelques cas, des paralysies provoquées par les anesthésiques locaux, tels que la procaïne, sont constatées.

La procaïne est un anesthésique local ajoutée à certaines spécialités antibiotiques longue action dans le but de diminuer les manifestations d'intolérance locale lors d'injection en *intramusculaire*.

Mais l'adminsitration de *pénicilline-procaïne* a provoqué dans certains cas des paralysies ascendantes ou la mort de lapin. Ces faits s'expliquent en raison d'un blocage de la transmission de l'influx nerveux au niveau des jonctions neuromusculaires. Par conséquent, l'usage de tout médicament contenant de la procaïne est déconseillé chez le lapin.

La procaïne est un produit mortel chez les *lapereaux*, et est formellement contre-indiquée chez la *lapine allaitante* (afin de préserver les petits).

Par contre, les préparations vétérinaires classiques contenant de la *procaïne-pénicilline* peuvent cependant être utilisées pratiquement sans risque chez le lapin âgé d'*au moins 8 semaines* (248, 263, 272, 281).

La procaïne peut être fatale à **0,40 mg/kg** chez le lapin (259).

(2) Liée à l'usage de la streptomycine ou de la dihydrostreptomycine.

Des effets toxiques associés à l'usage de *streptomycine* et de *dihydrostreptomycine* ont été signalés.

De même que lors d'intoxication médicamenteuse à la procaïne, on remarque un blocage de la transmission de l'influx nerveux neuromusculaire, touchant les muscles squelettiques, et provoquant ainsi une paralysie ascendante flasque avec arrêt respiratoire, puis un état comateux et enfin la mort.

Les aminosides bloqueraient en effet les canaux calcium cellulaires, ceci concernant des animaux recevant en association de la *pénicilline* et de la *streptomycine* surdosée.

Les antibiotiques de la classe des aminosides doivent être employés avec une certaine retenue chez le lapin (272).

La *streptomycine* peut cependant être utilisée chez le **lapin nain de plus de 8 semaines** à la dose de **50 mg/kg** (240, 263).

d. Les malformations osseuses et dentaires.

(1) Les malformations dentaires.

Du fait de leur affinité pour le **calcium** et donc de leur fixation sur les tissus dentaires, les tétracyclines naturelles (*tétracycline*, *oxytétracycline*, *chlortétracycline*) peuvent être à l'origine de malformations dentaires avec des dyscolorations et des aplasies de l'émail, fragilisant la dentition, fait relativement grave chez ces animaux dont les incisives à pousse continue, à la base de leur prise alimentaire, doivent être solides en raison de leur affrontement permanent.

Cette toxicité n'est observable que chez les **lapereaux** dont la denture est en voie de formation, notamment lorsque des tétracyclines ont été administrées au cours de la gestation du fait du passage transplacentaire (178).

Ce risque est toutefois mineur voire inexistant avec l'usage de tétracyclines de semi-synthèse liposolubles (*doxycycline*, *minocycline*) qui présenteraient une affinité plus réduite pour le calcium (178). Cependant, ces molécules sont très peu voire jamais employées chez le lapin.

(2) Les malformations osseuses.

En raison de leurs capacités chélatrices, les tétracyclines naturelles expliquent qu'elles soient capables de se fixer sur la trame osseuse des fœtus en formation. Un tel effet **tératogène** justifie leur **contre-indication chez les lapines en gestation** (178).

Ce risque est, là encore, inexistant pour les composés de semi-synthèse liposolubles malheureusement peu utile chez les lapins.

e. Les arthropathies.

Les fluoroquinolones sont connues pour leurs effets toxiques sur le cartilage articulaire et la trame tendineuse. En effet, il a été observé en médecine humaine de nombreux cas de rupture du tendon d'achille chez des jeunes personnes au cours de petits exercices physiques, et cela suite à la prise ou au cours d'un traitement anti-infectieux à base de fluoroquinolones (317).

Ces propriétés néfastes sur le système musculo-squelettique ont été également observées chez le lapin. Il est donc déconseillé d'administrer ces quinolones à des **jeunes en croissance**.

Divers organes et appareils peuvent également être touchés par les effets toxiques de certains antibiotiques, et cela fréquemment en plus de troubles digestifs.

Bien souvent, les premiers organes touchés par les effets néfastes des antibiotiques sont le rein et le foie de part leur activité épuratrice de l'organisme. Cependant, les anti-infectieux peuvent présenter une certaine toxicité vis-à-vis d'autres organes et tissus comme les oreilles, le système nerveux ou encore les articulations.

7. ***PRÉVENTION DES ACCIDENTS THÉRAPEUTIQUES ET DE L'ANTIBIOTOXICITÉ.***

Si l'antibiothérapie peut s'avérer inefficace, elle peut être à l'origine d'accidents mortels, notamment chez le hamster et le lapin.

Comme cela a été vu dans le chapitre consacré à l'étiopathogénie des accidents digestifs, les troubles sont dus à une destruction sélective d'une partie de la flore intestinale. Les antibiotiques les plus dangereux sont ceux dont le spectre d'activité est étroit. Par conséquent, on peut supposer que l'emploi d'un antibiotique ou d'une association d'antibiotiques à spectre large réduira les risques (107).

Ceci a fait l'objet de nombreuses études notamment chez le hamster, en raison de l'analogie entre l'entérocolite du hamster et l'entérocolite pseudomembraneuse de l'homme (95, 114).

L'une de ces études est présentée en détail (114). Les principaux protocoles de traitement qui sont susceptibles de prévenir ces diarrhées iatrogènes sont ensuite exposés. Le lapin pouvant également ressentir le même type de troubles digestifs suite à un traitement anti-infectieux, ces protocoles sont également applicable par extrapolation à cette espèce.

a. Intérêt d'une association d'antibiotiques.

Pour réduire les doses de chaque antibiotique à administrer (afin de limiter les effets toxiques) et renforcer leurs actions mutuelles, il est fréquemment fait des associations synergiques. La connaissance des modes d'actions et des associations possibles entre molécules doit être bonne car de nombreux antagonismes sont possibles.

(1) Exemple chez le hamster.

Etant donné que peu d'études concrètes sur les associations d'antibiotiques ont été réalisé chez le lapin, un intérêt particulier a été trouvé à exposer ce chapitre en se basant sur des recherches faites sur le hamster. En effet, le lapin et l'hamster sont très proche l'un de l'autre du point de vue de leur physiologie digestive, à la différence que ce premier pratique la caecotrophie. Ainsi, ces animaux présentant une sensibilité particulière aux antibiotiques, avec une sensibilité digestive voisine, on a fait le choix de démontrez l'importance d'associer des molécules antibiotiques entre elles en s'appuyant sur les connaissances obtenues chez le hamster.

L'intérêt d'une association d'antibiotiques apparaît clairement dans l'étude des diarrhées cholériformes induites chez le hamster par l'administration *orale* de tétracyclines, et réalisée par COSAR et KOLSKY (114).

Parmi tous les médicaments essayés pour tenter de prévenir l'apparition de ces diarrhées (antibiotiques, complexes vitaminiques B, etc…), seule la ***sulfaguanidine*** leur a donné réellement satisfaction (114).

Les essais montrent que les hamsters à qui on administre par voie *orale* de la *tétracycline* ou de la *chlortétracycline* à la posologie de **50 mg/kg/24h** pendant **3 jours consécutifs**, présentent une diarrhée cholériforme abondante. Le taux de mortalité parmi les animaux traités atteint 60 à 80% (114).

L'adjonction de *sulfaguanidine* peut, dans certaines conditions, réduire considérablement ce taux de mortalité, comme l'indiquent les chiffres ci-après (tableau 73).

Tableau 73 : Essais de diminution de l'entérotoxicité chez le hamster
(114)

(*) Dans les séries e et f, les administrations indiquées dans cette colonne ont été pratiquées du 4ème au 10ème jour inclus.
(**) Ces deux hamsters sont morts sans signes diarrhéiques.

Série de Hamsters	Doses journalières, en mg/kg adminsitrées *per os* dans 20ml/kg A : chlortétracycline G : sulfaguanidine T : tétracycline		Nombre (et pourcentage) d'animaux			
	1er, 2ème, 3ème jours	5ème, 6ème et 7ème jours	Mis en expérience	Morts avec signes cholériformes	Vivants à la fin des essais	
					Après manifestation diarrhéique passagères	Sans symptômes cholérifor-mes
a	50A		48	33 (69%)	8 (16%)	7 (15%)
b	50A + 500G	500G	35	7 (20%)	8 (23%)	20 (57%)
c	**50A + 250G**	**250G**	24	**4 (17%)**	**8 (33%)**	**12 (50%)**
d	50A + 125G	125G	12	5 (42%)	2 (16%)	5 (42%)
e	50A	50A (*)	12	5 (42%)	1 (8%)	6 (50%)
f	50A	50A+500G(*)	12	6 (50%)	2 (17%)	4 (33%)
g	**50A + 250G**		12	**4 (33%)**	**4 (33%)**	**4 (33%)**
h	50T		11	9 (82%)	1 (9%)	1 (9%)
i	50T + 500G	500G	10	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)
j	**50T + 250G**	**250G**	11	**2 (18%)**	**3 (27%)**	**6 (55%)**
k	50T + 125G	125G	10	4 (40%)	2 (20%)	4 (40%)
l	**50T + 250G**		10	**6 (60%)**	**2 (20%)**	**2 (20%)**
M	Témoins		36	(**) 2 (6%)	0	34 (94%)

La lecture de ce tableau permet de constater que :

- la *sulfaguanidine* prévient dans une large mesure les accidents d'entérotoxémie induits par l'administration *per os* de **50 mg** de *tétracycline* ou de *chlortétracycline* (comparaison de a avec b, c et d d'une part et de h avec i, j et k d'autre part) (114) ;

- la dose optimale de *sulfaguanidine* est de **250 mg/kg/24h** (comparaison entre b, c et d d'une part et entre i, j et k d'autre part) (114) ;

- il est nécessaire de prolonger l'administration de *sulfaguanidine* au moins **3 jours** après la cessation de celle des antibiotiques (comparaison entre c et g d'une part, entre j et l d'autre part).

Ainsi, l'administration par voie *orale* de 50mg/kg/24h de *tétracycline* ou de *chlortétracycline* pendant 3 jours consécutifs, provoque chez le hamster une mortalité de 60 à 80%, mais la prise concomitante de 250mg/kg/24h de *sulfaguanidine* permet de ramener ce taux de mortalité à 15% ou 20%, sans que l'activité microbienne des antibiotiques n'en soit affectée (114).

(2) Application aux lapins.

Les association d'antibiotiques sont très, voire même souvent trop répandues. En effet, le principe de l'association est bon, mais il peut y avoir un abus d'emploi. Pratiquement pour des raisons évidentes de prix, les associations s'accompagnent très souvent de sous-dosage avec par conséquent une efficacité douteuse et la sélection de souches bactériennes résistantes.

Aussi, il est indispensable que les praticiens prennent conscience que ces associations ne sont pas toujours une solution facile face aux pathologies infectieuses à traiter. Il faut donc et uniquement l'appliquer lorsque cela apporte un intérêt véritable (effets synergiques, diminution de la toxicité, élargissement du spectre d'activité…) notamment chez le lapin qui est très sensible à cette classe de médicaments.

(a) Indications des associations antibiotiques.

◦ Ainsi, contrairement aux idées reçues, il est parfois possible d'injecter des pénicillines à des lapins en dehors de leurs stades de sensibilité lorsque ces molécules sont associées à d'autres antibiotiques, afin de **réduire leur toxicité potentielle en diminuant leur posologie**.

En effet, dans les élevages cunicole, on peut associer la *benzylpénicilline* à la *dihydrostreptomycine* chez les mères (mais non aux mâles, plus sensibles) en dehors des mises bas (115). Cette association est en effet un des meilleurs exemples de **synergie**, les pénicillines renforçant considérablement la pénétration des aminosides dans la bactérie (178).

Il est effectivement fortement recommandé d'associer des antibiotiques qui présentent ensemble des **effets synergiques** (effet supérieur à la somme des effets de chaque antibiotique employé seul). En effet, leur efficacité est multipliée, et cela permettant en plus aux prescripteurs, dans certains cas, de diminuer les doses d'un antibiotique reconnu comme très efficace sur le germe considéré mais parfois aux effets secondaires toxiques graves pour l'animal (78).

Ainsi, il est possible d'associer *triméthoprime* et sulfamides qui possède un excellent effet synergique (avec le *triméthoprime seul* admis comme néphrotoxique chez le lapin (248), et l'association *triméthoprime – sulfaméthoxazole* provoquant des troubles digestifs à des doses élevées de **200 mg/kg** par voie *orale* (167 mg/kg de sulfamides + 33 mg/kg de *triméthoprime*).

◦ D'autre part, cette association *triméthoprime* – sulfamides permet de **limiter les risques de développement de résistances** au *triméthoprime*, fait qui peut se produire lorsque cette molécule est employée seule (178).

◦ Une association d'antibiotiques présente également un intérêt certain lorsqu'on souhaite **élargir le spectre d'activité**. Ainsi l'association *oxytétracycline* + sulfamides est connue pour son action sur les germes *Gram – respiratoires* grâce au premier, l'autre sur les *Gram + respiratoires* et aussi sur les *coccidies* (78).

Il est également possible d'élargir l'action des anti-infectieux en associant deux antibiotiques bactériostatiques, ou un bactériostatique avec un bactéricide actif sur les germes au repos, comme par exemple l'ajout de la *spiramycine* (antibiotique bactériostatique très utile chez le lapin) dans les mélanges suivants :

- *spiramycine-oxytétracycline* qui est très efficace pour lutter contre les infections respiratoires,
- *spiramycine-sulfadiméthoxine* : pour éviter une affection secondaire à coccidies,
- *spiramycine* + *triméthoprime*-sulfamides lors de mammites,
- *spiramycine-colistine* (+ *dimétridazole*) dans le cadre du traitement d'infections digestives,
- *spiramycine-furanes* lors de troubles digestifs.

◦ Il est possible d'**additionner** les effets de deux antibiotiques, notamment l'efficacité de deux bactériostatiques comme l'association *oxytétracycline – chloramphénicol* mais à des doses convenables (éviter les sous-dosages) (78).

◦ D'autre part, l'usage d'une association d'antibiotiques peut également être utile dans le sens où cela permet de **prévenir une éventuelle entérocolite iatrogène** en prescrivant, en plus du produit qui nous intéresse pour traiter la maladie incriminée, un autre anti-infectieux qui aura un effet *curatif* sur tous les troubles digestifs qui pourront apparaître en raison des effets toxiques de certaines spécialités. Mais cela sera vu plus loin dans cet exposé, lorsque l'on abordera les techniques pour limiter les accidents thérapeutiques.

(b) Contre-indications des associations d'antibiotiques.

Malgré l'intérêt que peut parfois représenter une association de molécules antibiotiques, on souhaite rappeler qu'il est important de ne pas associer deux anti-infectieux de la même famille étant donné que leur mode d'action est identique, il n'y a donc pas une amélioration de l'activité. Il ne faut par exemple donc pas associer la *spiramycine* et la *tylosine* entre elles, ou bien encore la *néomycine* et la *streptomycine*, ceci ne représentant aucun intérêt pour l'animal (78).

De plus, il ne faut absolument pas mélanger dans une préparation antibiotique, deux molécules qui présentent ensemble des **effets antagonistes** (effet inférieur à la somme des effets de chaque antibiotique utilisé seul) (78). C'est par exemple le cas lorsqu'un **bactériostatique** et un **bactéricide** sont associés ensemble (à l'exception de l'association *spiramycine* - *streptomycine*).

D'autre part, il est aussi conseillé de ne pas trop associer l'*oxytétracycline* au *chloramphénicol*. En effet, les associations injectables disponibles préconisent systématiquement des posologies insuffisantes (de l'ordre de **5 à 10 mg/kg**). On pense qu'il est alors préférable d'utiliser l'*oxytétracycline* ou le *chloramphénicol* seuls, mais à des doses thérapeutiques (**20 à 40 mg/kg**), d'autant plus que certaines études ont démontré les effets toxiques de ce type d'association (248) qui peut provoquer des *entérocolites mortelles* chez le lapin.

Enfin, une association du *chloramphénicol* avec les sulfamides, en particulier avec la *sulfaméthoxypyridazine*, peut induire des **lésions hépatiques** graves dans cette espèce (248).

En médecine humaine, les associations d'antibiotiques ne sont que très rarement employées.
Il vaut effectivement mieux utiliser un seul antibiotique à une bonne posologie que deux (voire trois) en sous-dosage (316).

b. Adaptation des protocoles thérapeutiques d'administration.

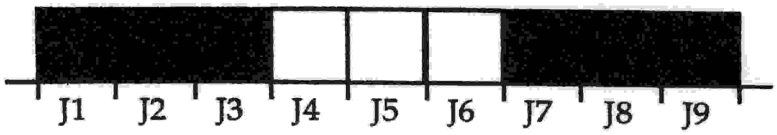
(1) Lors d'infections respiratoires.

Souvent, les traitements préconisés sont proches, l'essentiel étant dans tous les cas d'agir très précocement, à des doses assez fortes et au moyen d'antibiotiques dépourvus de toxicité dans la mesure du possible.
C'est pourquoi on envisage plutôt cette étude en fonction de la nature des mesures thérapeutiques mise en œuvre. Le traitement, composé de mesures médicales et hygiéniques, est à mettre en place dès l'apparition des premiers symptômes.

(a) Par voie orale.

◦ On peut proposer un schéma de traitement anti-infectieux oral à appliquer dès l'apparition des premiers signes d'infection respiratoire (catarrhe nasal). En effet, en l'absence d'un traitement adapté, l'extension aux voies respiratoires inférieures survient rapidement et aboutit à une broncho-pneumonie (90). Ce type de thérapeutique s'applique surtout dans les cas d'infections respiratoires peu spécifiques, lorsque l'agent étiologique n'a pas été identifié.
Ce traitement, auquel est éventuellement associée une aérosolthérapie, fait intervenir deux antibiotiques diffusant bien au niveau pulmonaire (tableau 61) et employés selon le schéma suivant (figure 16) :

Figure 16 : schéma de traitement anti-infectieux par périodes de trois jours, séparées par un repos thérapeutique de trois jours (90)



avec, en J1, J2, J3 et J7, J8, J9, de la *tétracycline per os* à la posologie de **50 mg/kg/24h** et du *chloramphénicol per os* à la posologie de **100 mg/kg/24h**. Il est possible d'avoir recours au *palmitate de chloramphénicol* et au *chlorhydrate de tétracycline* (78, 93).

Le protocole ci-dessus offre l'avantage d'une antibiothérapie assez longue tout en ménageant la flore digestive fragile de ces animaux, par le biais du repos thérapeutique de trois jours prévus entre les deux périodes de traitement.

Toutefois, comme pour toute antibiothérapie *orale*, il y a lieu d'émettre des réserves quant à l'innocuité du traitement (90).

◦ Un autre antibiotique diffusant bien vers l'appareil respiratoire, la *spiramycine* (tableau 29) peut être employé selon le même schéma, à la dose de **50 mg/kg/24h** *per os* en J1, J2, J3 et J7, J8, J9 (90). Une aérosolthérapie est par ailleurs conseillée.

▪ D'autres protocoles plus simples consistent à administrer par voie *orale* un seul antibiotique pendant plusieurs jours. On donnera par exemple :

- de la *tétracycline*, pendant **7 jours** à la dose de **50 mg/kg/24h** (90) (sous forme de *chlorhydrate de tétracycline* dans l'eau de boisson) (78),

ou

- de la *spiramycine* pendant **5 jours** à la dose de **50 mg/kg/24h** (77) (sous forme d'*adipate* dans l'eau de boisson) (79).

Les protocoles préconisant l'emploi des antibiotiques durant des périodes assez courtes et renouvelées ont été établis sur des bases théoriques. Il a en effet été admis en théorie que la destruction de la flore digestive commence à être massive et risque d'entraîner des troubles graves au bout de **3 jours** de traitement (77).

Mais en pratique, on est parfois obligé pour des raisons de pathogénie, de prolonger une antibiothérapie pendant 7 jours, pour traiter une infection respiratoire notamment. Et on s'apercevoit alors que les animaux le supportent, à condition toutefois de ne pas augmenter les doses.

Ainsi les sulfamides, les tétracyclines et la plupart des antibiotiques utilisés chez ces espèces aux posologies habituellement préconisées, seront le plus souvent bien tolérés (78).

Le traitement devra cependant être impérativement suspendu si les moindres signes de diarrhée apparaissent.

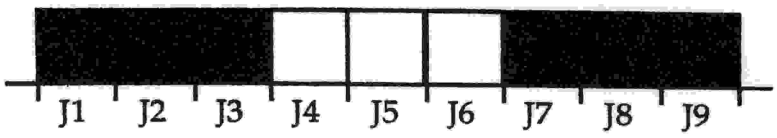
(b) Par voie parentérale.

Il convient de rappeler que, à chaque fois que cela est possible, l'antibiothérapie par voie parentérale sera préférée à l'antibiothérapie orale, cette dernière présentant davantage d'inconvénients pour la flore digestive (77).

Quelques soient les anti-infectieux employés, il est éventuellement envisageable de prévoir une interruption au milieu du traitement si celui-ci doit se prolonger au-delà de 3 jours, afin de minimiser les risques de troubles digestifs (77).

Le schéma général de traitement se présente alors de la manière suivante (figure 17) :

Figure 17 : Traitement par périodes de trois jours, séparées par un repos thérapeutique de trois jours (90)



Le protocole de traitement ci-dessus est présenté dans une optique de prudence. Toutefois, en pratique, pour certains anti-infectieux tels que les sulfamides ou le *chloramphénicol* notamment, il est souvent possible de prolonger le traitement pendant 5, voire 7 jours sans interruption, suivant le schéma ci-dessous (figure 18) :

Figure 18 : Traitement pendant une période continue de sept jours (90)

Des associations d'antibiotiques sont conseillées afin de limiter au maximum les risques toxiques des médicaments, comme cela a déjà été exposé auparavant.

◦ On peut avoir recours, pour le traitement des infections respiratoires, à l'utilisation d'une sulfamide potentialisée, la *sulfadoxine*, diffusant bien vers l'appareil respiratoire (tableau 29), à la dose de **20 mg/kg/24h**, en association avec la *pyriméthamine* (figure 18) (77, 90).

La *sulfadoxine*, à la dose de **20 mg/kg/24h** peut aussi être employée, associée au *chloramphénicol* à la posologie de **50 à 100 mg/kg/24h** en *intramusculaire* (77, 90), ou à la *tétracycline* **(30 à 50 mg/kg/24h)** en *intramusculaire* également (figure 24) (77, 90).

◦ Un autre choix consiste à associer le *chloramphénicol* à raison de **100 mg/kg/24h** et la *tétracycline* à la posologie de **50 mg/kg/24h** (figure 18) (90).

◦ Un traitement à base de *tétracycline* est parfois préconisé, à la dose de **50 mg/kg/24h**, par voie *intramusculaire* pendant **7 jours consécutifs**, avec des précautions toutefois (77).

◦ On emploie également le *chloramphénicol* seul par voie *sous-cutanée*, *intramusculaire* ou *intrapéritonéale*, à la posologie de **50 à 60 mg/kg/24h** pendant **7 jours consécutifs** (figure 18) (77, 83).

Afin de limiter les risques toxiques des antibiotiques utilisés, il est conseillé d'avoir recours à une dilution de la dose utile dans du sérum physiologique, tout en veillant à conserver un volume final compatible avec la voie d'administration utilisée.

(c) L'usage d'antibiotiques préconisés chez le lapin.

Le danger d'employer une molécule possédant des effets toxiques pour l'animal à certaines posologies, se manifeste surtout pour des médicaments ne présentant pas d'A.M.M. chez le lapin. En effet, les erreurs et les accidents thérapeutiques sont souvent la conséquence d'usage de produits inappropriés pour l'espèce traitée, en se basant sur des extrapolations d'une espèce à une autre.

Chez le lapin de compagnie, qu'il est plutôt facile de traiter individuellement, les formes injectables de *spiramycine-base* s'avèrent particulièrement intéressantes car celles-ci ont la particularité et l'avantage de posséder une **A.M.M. chez le lapin**, et peut donc théoriquement être prescrit en toute sécurité (93).

◦ La *spiramycine* peut être employée seule.

On administre alors, par voie *sous-cutanée* (92) ou en *intramusculaire* pendant **2 à 4 jours** (91, 92, 93) une dose quotidienne de **50 mg** de *spiramycine* par kilogramme de poids vif, ce qui correspond à **1 ml de SUANOVIL 5®/kg/24h** (92), médicament présentant une **A.M.M. chez le lapin**.

◦ Une autre possibilité consiste à employer une spécialité contenant de la *spiramycine*, associée à la *streptomycine*, ce qui permet d'élargir le spectre (93).

On utilise alors par exemple du **STREPNOVIL® à la dose de 1 ml/kg/24h** (soit 150 000 UI de *spiramycine*), par voie *sous-cutanée* ou en *intramusculaire* pendant **2 à 4 jours** (92).

Le **STREPNOVIL®** présente aussi l'avantage par rapport aux formes *orales* (**SPIRAMIX®**, **SUANOVIL 50®**) de posséder une A.M.M. chez le lapin (93).

Cependant, il ne faut pas perdre de vue que ces produits sont utilisés lorsque l'on souhaite travailler en sécurité, lorsqu'on n'est pas réellement sûr des effets potentiellement toxiques d'une molécule sur le lapin, ou que l'animal est déjà connu de la part du praticien pour être sensible à tel ou tel médicament. En effet, lors d'atteintes spécifiques, comme dans les cas de pasteurellose ou de bordetellose, il est possible d'employer d'autres molécules, fréquemment utilisées d'ailleurs plus par habitude que par preuve de leur réelle efficacité.

Ainsi, les protocoles décrits dans le traitement des infections respiratoires non spécifiques sont également le plus souvent efficaces pour traiter ces infections spécifiques. La *spiramycine*, seule ou associée à la *streptomycine*, comme il a été exposé ci-dessus dans le paragraphe, présente par conséquent un intérêt tout particulier dans le traitement de la pasteurellose (91, 92, 93).

(d) L'antibiothérapie lors d'infections bactériennes respiratoires.

Cette partie va porter sur l'étude des traitements recommandés lors de maladies respiratoires les plus fréquemment rencontrées chez le lapin qui sont pour la plupart de nature bactérienne : la *pasteurellose*, la *bordetellose* et la *streptococcie*.

(1) La pasteurellose.

La pasteurellose peut être traitée par un certain nombre d'antibiotiques, généralement préconisés dans le traitement des affections respiratoires. Ce sont :

- le *chloramphénicol*, administré en *intramusculaire* à des doses comprises entre : **50** et **100 mg/kg/24h** en deux fois (76, 83) pendant **3-4 jours** (121),
- la *tétracycline*, injectée en *intramusculaire* à la posologie de **10 à 50 mg/kg/24h** (76, 83),
- l'*oxytétracycline* longue action (**T.L.A. Pfizer®**), par voie *sous-cutanée*, à raison de 2 à 3 injections à 3 jours d'intervalle (80),
- la *spiramycine*, seule ou associée à la *streptomycine*, comme il a été exposé dans le paragraphe précédent (91, 92).

(2) La bordetellose et la streptococcie.

La bordetellose (affection qui se surajoute souvent à une pasteurellose) et la streptococcie peuvent être traitées par la *sulfadiazine* potentialisée par le *triméthoprime* (**TRIBISSEN®**).

Des traitements à base de *tétracycline* (**50 mg/kg/24h**) ou de *chloramphénicol* (**50 à 60 mg/kg/24h**), peuvent aussi être tentés en cas de streptococcie respiratoire (248).

N.B. : Les méthodes thérapeutiques décrites auparavant dans les protocoles préconisés dans le traitement d'infections respiratoires en général (notamment à base de *spiramycine* et de *streptomycine*) peuvent également être employés dans le cas d'affections respiratoires spécifiques (pasteurellose, bordetellose, streptococcie…).

(2) Lors d'infections digestives.

Les atteintes digestives représentent, avec les affections respiratoires, 50% des motifs de consultation des lapins (83).

Ces troubles digestifs semblent fréquemment en relation avec des erreurs d'alimentation (11, 90).

La flore intestinale fragile de ces espèces y est en effet très sensible (111). Or souvent, la négligence du propriétaire ou son ignorance le conduit à amener l'animal en consultation alors qu'il est déjà trop tard. D'où la réelle nécessité d'un traitement efficace d'emblée, à la fois anti-infectieux et symptomatique.

On va présenter quelques protocoles de traitement anti-infectieux afin d'argumenter notre exposé sur le choix des posologies et des voies d'adminsitration lors d'infections digestives. En effet, toute erreur dans le traitement antibiotique d'une affection touchant le tube digestif peut avoir des conséquences dramatiques pour le lapin. Très sensible à toutes modifications au niveau de son appareil digestif, les antibactériens, dont certains effets secondaires néfastes sont notamment la modification de l'équilibre microbien intestinal, doivent être prescrit dans ce type de maladies avec prudence et avec une certaines connaissances de ces derniers.

Ainsi, pour présenter ces traitements anti-infectieux des entéropathies bactériennes, on classera ces infections en deux catégories : les entéropathies ***spécifiques*** et ***non spécifiques***.

Toutefois, cette distinction est arbitraire : en effet, si des agents spécifiques tels que des salmonelles, des bacilles, des coccidies ou des virus sont fréquemment incriminés, leur développement n'est en général que la conséquence de la prolifération de deux ou trois agents microbiens non spécifiques, dont l'effet synergique induit l'apparition de complications virales ou parasitaires, l'association « colibacilles-coccidies » étant la plus fréquente (77).

(a) Schémas généraux des traitements anti-infectieux des entéropathies non spécifiques.

Les sulfamides figurent parmi les anti-infectieux les plus utilisés en thérapeutique digestive chez cette espèce.

Elles sont relativement bien tolérées et présentent l'intérêt d'être actives aussi contre les coccidies. Or, il a été constaté que les coccidies, si elles ne sont pas nécessairement à l'origine des troubles digestifs observés, sont en revanche susceptibles de se développer secondairement en cas d'entéropathie non spécifique et d'entraîner ainsi des récidives (77, 90).

Il est possible d'employer ces molécules à la fois par voie *orale* ou *parentérale*.

(1) Par voie orale.

On utilise généralement un anti-infectieux préconisé dans le traitement des infections digestives (tableau 29), la *sulfadiméthoxine per os* à la posologie de 60 à 120 mg/kg/24h (90).

Il pourra être intéressant chez un animal particulièrement fragile de ménager un repos thérapeutique de 3 jours entre les deux périodes de traitement de 3 jours chacune (90). Mais

fréquemment, l'animal sera traité à la même dose pendant 5 à 7 jours, les sulfamides étant généralement bien tolérées (82).

Toutefois, le traitement devra être immédiatement suspendu si des signes de diarrhées apparaissent.

(2) Par voie parentérale.

On emploie par exemple une spécialité humaine, FANSIDAR®, contenant l'association « *sulfadoxine* + *pyriméthamine* » qui est efficace dans le traitement des infections digestives, à la posologie de 20 mg/kg/24h de *sulfadoxine*, par voie *intramusculaire* ou *sous-cutanée* (90).

L'antibiothérapie peut là encore être prolongée pendant 5 à 7 jours consécutifs, dans la mesure où elle ne provoque pas de diarrhée (82), et en veillant cependant à ce que les animaux aient suffisamment à boire, d'une manière générale et *a fortiori* au cours du traitement (77).

(b) Protocoles thérapeutiques de quelques entéropathies non spécifiques.

(1) La dysenterie du lapin.

L'étiologie de cette entérite mortelle, courante chez les jeunes lapins âgés de 6 à 10 semaines est multiple : *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogens*, *Clostridium* et coccidies (76).

Le traitement comprend une diète hydrique de 48h pendant laquelle est injectée, par voie *sous-cutanée*, 10 mg/kg/24h d'*oxytétracycline*. L'*oxytétracycline* est ensuite administrée par voie *orale* à la concentration de 1% dans les aliments, dès que les lapins recommencent à manger (76).

(2) L'entérite mucoïde du lapin.

Les hypothèses émises pour expliquer l'origine de l'entérite mucoïde sont variées et l'étiologie infectieuse n'est pas démontrée : il pourrait s'agir d'un arrêt du transit provoquant une accumulation du mucus sécrété, d'une multiplication de germes tels que des colibacilles, *Clostridium spiriformis* ou *Saccharomycopsis guttulatus*, ou encore, d'une inadaptation des capacités enzymatiques (notamment de l'amylase pancréatique) (82).

Divers traitements sont alors proposés, à base de sulfamides, d'aminosides ou de nitro-imidazoles.

▪ L'administration dans l'eau de boisson pendant 5 jours, de MUCOXID®, spécialité associant *sulfadiméthoxine* et *amylase pancréatique*, semble couronnée de succès (82).
La posologie préconisée est de :

1 sachet de MUCOXID® par jour pour 20 kg de lapin, dilué dans **½ litre d'eau**, pendant **cinq jours**, d'après les indications de l'A.M.M.

▪ Le METHOXYL® (*sulfadiméthoxine*) peut également être utilisé à raison de 1,6 à 2 ml par litre d'eau de boisson pendant 5 à 7 jours (82).

▪ D'autres auteurs emploient des aminosides tels que la *dihydrostreptomycine* qui, comme il a été vu auparavant (tableau 29), est intéressante en cas d'infection digestive, à la dose de 50 à 100 mg/kg/24h pendant 4 à 6 jours (78), ou encore le *sulfate de néomycine* (78, 82) (tableau 29), à la posologie de 20 (83) à 50 (78) mg/kg/24h pendant 4 à 6 jours.

▪ Le *dimétridazole*, administré à la concentration de 0,025 ml par litre d'eau de boisson, aux lapins âgés de 3 à 8 semaines, semble également apporter une certaine amélioration de l'état général de lapins souffrant d'entéropathies (179).

Les traitements antibiotiques se révélent souvent inefficaces lors d'entéropathies chez le lapin, voire même aggravants et inducteurs d'un nouvel épisode diarrhéique. Il peut alors être préférable lorsqu'un éventuel agent pathogène ne peut être isolé et identifié, de ne procéder qu'à un traitement symptomatique (77).

(c) Schémas thérapeutiques d'entéropathies spécifiques du lapin.

(1) Les entérotoxémies.

Fréquemment rencontrées chez le lapin (77), les entérotoxémies sont causées par une rupture de l'équilibre de la flore microbienne digestive, induisant ainsi une augmentation importante du nombre des clostridies intestinales (14).

Il est dans la plupart des cas inutile de traiter cette infection compte-tenu de la rapidité d'évolution de la maladie (12).

En théorie, l'antibiothérapie repose sur l'administration de (14, 76) :

- sulfamides, par voie *parentérale*,
- *dimétridazole*, seul, un anthelminthique actif contre les germes *anaérobies*,
- tétracyclines (pourtant responsables d'une aggravation possible de l'état général de l'animal lors d'infection par des *clostridies*), en association avec du *dimétridazole*.

(2) La colibacillose.

Lors de colibacillose, on observe une augmentation significative du nombre d'*Escherichia coli* dans l'intestin (de 10^2 – 10^3 à 10^8 – 10^9 *E. coli*/g de contenu caecal chez le lapin) (14, 76), bien que le rôle pathogène spécifique des colibacilles n'est pas encore clairement élucidé (14). Les traitements entrepris ne parviennent hélas le plus souvent juste qu'à réduire le taux de mortalité (14).

On peut essayer d'entreprendre un traitement *per os* à base de :

- *colistine* à la posologie de **4 mg/kg/24h** pendant **4 à 6 jours**, en évitant toutefois de prolonger davantage le traitement en raison des risques de toxicité (14, 78, 82),

- *fluméquine* à la dose de **15 à 30 mg/kg/24h** pendant **4 à 6 jours** (14, 78, 83),

- *sulfadiméthoxine* sous forme de **METHOXYL®**, à raison par exemple de **1,6 à 2 ml/litre d'eau de boisson** pendant **4-6 jours** (82),

- *sulfadiazine* et *triméthoprime*, contenus dans **l'ADJUSOL TMP SULFA®**, que l'on administre à la concentration de **1,5 à 2 ml par litre d'eau** pendant **5 à 7 jours** (82).

Quant à la *néomycine* et à la *dihydrosteptomycine* qui sont parfois employées, ces molécules sont connues pour être responsable de l'apparition rapide de souches bactériennes résistantes, notamment aux entérobactéries, et se révèlent donc totalement inefficaces en cas de colibacillose (82).

(3) La salmonellose.

Cette affection est très fréquemment retrouvée dans l'espèce cunicole (77, 90). Du fait de son caractère zoonosique, il y a alors lieu d'émettre des réserves quant à l'opportunité d'un traitement (82), notamment chez les animaux vivant au contact de jeunes enfants.

GUITTIN estime que le seul traitement réellement efficace chez le lapin fait appel à une tétracycline, l'*oxytétracycline* par voie *parentérale* à la dose de **200 à 400 mg/kg/24h**, alors que d'autres auteurs préconisent plutôt l'emploi du *chloramphénicol* par voie *sous-cutanée* à la posologie de **50 mg/kg/24h** (77).

Enfin d'autres spécialistes considérent qu'il ne vaut mieux pas traiter les animaux puisqu'ils resteront porteurs chroniques de salmonelles tout au long de leur vie (82).

Cependant, dans tous les cas de figure, il faudra impérativement avertir le propriétaire ou le cuniculteur des risques de contagion, et lui indiquer les règles d'hygiène à respecter (76, 82).

À noter qu'une autre zoonose (mais plus rare), la *yersiniose*, peut être efficacement traitée chez le lapin par la *streptomycine* (12) ou les sulfamides (82), mais il est préférable là encore, d'abattre les animaux de compagnie atteints plutôt que de les traiter (12, 112).

(4) La maladie de Tyzzer.

Le lapin est est une espèce relativement sensible à l'infection par *Bacillus piliformis* (77). Les meilleurs résultats thérapeutiques ont été obtenus la plupart du temps avec les tétracyclines (77).

En effet, il est possible d'administrer de l'*oxytétracycline* (12, 14, 76) à la posologie de **30 à 40 mg/kg/24h** par voie *orale* pendant **4 à 6 jours** (83, 79), ou de **10 mg/kg/24h** par voie *intramusculaire* (76).

(3) Autres protocoles préconisés dans la prévention des accidents digestifs liés aux antibiotiques.

(a) Prévention des accidents impliquant les tétracyclines.

Les tétracyclines, administrées seules, sont reconnues comme un facteur potentiellement aggravant d'une infection à *Cl. spiriforme* (14) en laboratoire (d'après CARMAN et EVANS) (172).

Cependant, les effets néfastes sur la flore digestive de ces antibiotiques seraient moindres par l'usage d'association médicamenteuse, notamment avec des nitro-imidazoles qui ont la particularité d'avoir une action à la fois antibiotique bactéricide et anti-parasitaire, comme :

- Le *dimétridazole*, un anthelmintique ayant un spectre d'action efficace contre les anaérobies, éviterait les diarrhées dues à la *tétracycline* (14).

- Le *métronidazole* peut être associer à l'*oxytétracycline*, cette dernière molécule étant elle-même responsable seule de troubles digestifs. Cette association serait fortement efficace ou infructueuse selon les cas (95).

(b) Prévention des accidents impliquant les lincosamides.

Un produit onéreux, la *vancomycine*, ou encore la *gentamicine* pourrait éviter les diarrhées induites par la *clindamycine* ou la *lincomycine* (14, 95). Ceci reste tout de même surprenant et inexpliqué sachant que la *vancomycine* seule est extrêmement toxique pour le lapin (82).

De plus, une résine, la *chlolestyramine*, agirait comme un pansement gastrique et permettrait, si elle est administrée précocément, d'éviter toute mortalié provoquée par l'usage de *clindamycine*. Ainsi, cette résine peut alors conseillée en prévention des entérotoxémies induites par d'autres antibiotiques connus pour représenter un risque chez le lapin (82, 113).

(4) Lors d'infections cutanées.

De part leur fréquence et l'importance de leurs répercussions sur l'état de santé général de l'animal, les infections de la peau constituent une autre dominante pathologique en élevage, avec notamment « les maux de pattes » et la staphylococcie (77, 92).

D'autre part, les lapins sont aussi très sujets à l'apparition d'abcès de localisation très diverse (83).

(a) La staphylococcie.

La localisation cutanée de *Staphylococcus aureus* est fréquente chez le lapin (91, 92), et est responsable chez le jeune non sevrés de blépharites ou de lésions pustuleuses (sur les pattes, la tête, le ventre), ainsi que de maux de pattes et d'abcès divers chez l'adulte (83).

Le traitement de la staphylococcie fait appel à la *spiramycine*, laquelle diffuse bien au niveau des lésions et présente une **faible toxicité**, même lorsqu'elle est employée **pendant de longues périodes** (92).

Le traitement local vise à nettoyer, et si possible à drainer et exciser les lésions (79). L'emploi de pommades à base d'antibiotiques, notamment de furanes, peut s'avérer utile (79).

L'antibiothérapie générale se fonde la plupart du temps sur l'usage de *spiramycine* (79, 78, 91, 92).

- Chez les lapins, il est préconisé d'utiliser la *spiramycine* par voie *orale* ou sous forme *injectable*, à la dose de **40 à 50 mg/kg/24h** en **deux cures de 10 jours**, séparées **par un arrêt de 5 jours** (83).

- Il est également envisageable d'entreprendre un traitement d'attaque de **10 jours** avec un **repos thérapeutique de 10-15 jours**, et une nouvelle cure de **5 à 6 jours** (91, 92).

- La *spiramycine* est parfois employée à la même dose mais associée à la *streptomycine* ou à la *colistine* (60 à 90 ppm), et au *dimétridazole* (200 à 300 ppm) si l'on craint une poussée d'*entérite* chez les jeunes (92).

- D'autres auteurs emploient quant à eux le *chloramphénicol* à la dose de **50** (83) à **75 mg/kg/24h** par voie *parentérale*.

- D'autres traitements semblent donner de bons résultats, notamment **3 injections à 48h d'intervalle** d'*oxytétracycline longue action* par voie *sous-cutanée*, à la posologie de **30 mg/kg/24h** (79).

(b) Les maux de pattes.

Bien connus des éleveurs (77), la maladie des « maux de pattes » est courante chez le lapin, notamment chez les races de grands formats, et affecte préférentiellement les pattes postérieures (83).

Les « maux de pattes » sont caractérisés par quatre formes d'expression : la *forme abcédative*, la *forme érythémateuse*, la *forme eczémateuse* et la *forme nécrobacillaire* (la plus grave).

Le traitement de ces différentes formes fait intervenir des antibiotiques, mais l'importance de ces derniers dans la conduite thérapeutique diffère selon l'expression de la maladie.

Ainsi, la forme *érythémateuse* et *eczémateuse* peuvent être traiter par une antibiothérapie à base de *spiramycine,* mais le traitement se fondera essentiellement sur des actions portant sur l'hygiène et le confort de l'animal (changement de la litière, solutions astringentes (**PEDIPLASME®**) contenant de l'acide picrique, de l'acide tartrique et du sulfate de zinc) (77, 83, 90).

Par contre, la forme *abcédative* et *nécrobacillaire* nécessite la présence d'antibiotiques dans le processus thérapeutique.

En effet, le traitement général d'une forme *abcédative* nécessite l'action d'anti-infectieux en plus du traitement local (ponctions et détersions par des solutions iodées, shampooings à base de peroxyde de benzoyle, chlorehexidine…) (83, 121).

L'antibiothérapie générale est à base de *chloramphénicol* ou de sulfamides (*sulfadoxine* + *triméthoprime*) (83). Ces anti-infectieux semblent en effet figurer parmi les plus efficaces au niveau cutané.

Cependant, il ne faut pas que le praticien fasse l'erreur de penser que parce que ces molécules sont employées pour traiter des affections de la peau, elles n'ont aucun effet sur le tractus digestif, et donc ne présentent aucune toxicité digestive.

Quant à la forme *nécrobacillaire* (très rare mais extrêment grave) (77, 83), qui correspond à une surinfection de la forme *abcédative* par le bacille de SCHMORL (121), l'antibiothérapie (en plus du traitement local) se base sur une action locale et générale, mais ne peut être efficace que dans les tous premiers stades (77, 83).

On utilise de même que pour la forme *abcédative*, du *chloramphénicol* ou des sulfamides.

(c) Les abcès de localisation variable.

L'apparition d'abcès multiples est fréquente chez les lapins. Les germes isolés dans ces affections sont nombreux, avec cependant une forte prédominance des s*taphylocoques* et des *pasteurelles* (11, 12, 83, 121). Les abcès les plus courants sont les abcès rétro-orbitaires (83).

En plus des traitements locaux (cure chirurgicale, pose d'un drain, nettoyage à la solution iodée…), une antibiothérapie générale s'avère toujours nécessaire (83).

Il est possible d'employer de la *céfaloridine* à la dose de 12,5 mg/kg/24h par voie *intramusculaire*, mais cet antibiotique a été retiré du marché en raison de ses **propriétés néphrotoxiques**.

La *spiramycine* apparaît efficace dans le cas d'abcès buccaux et d'abcès dus à des staphylocoques, à condition de prolonger le traitement **au moins pendant 10 jours** (83, 92).

D'une manière générale, le traitement des abcès est souvent inefficace en pratique car il est difficile de curer parfaitement un abcès, et les antibiotiques utilisables sans risque chez ces espèces ne sont pas toujours actifs (83). La cicatrisation est donc souvent très lente (82).

(5) Lors d'infections urinaires.

(a) La néphrite.

D'origine infectieuse (causée par des leptospires ou à *Nosema cuniculi*) ou non (calculs rénaux), la néphrite se traduit par une anurie ou une oligurie, de l'urémie et un coma mortel (76).

Le traitement de cette maladie est identique à celle des autres espèces (12). En effet, celui-ci est à base d'antibiotiques à élimination rénale, distribués dans l'eau de boisson (76).

- Le traitement reconnu pour être le plus efficace est à base de *sulfadimidine* (82) (**AVICOC®** à **2% dans l'eau de boisson** par exemple) (76),

- On peut également employer la *furazolidone*, administrée par voie *orale* à la posologie de **20 mg/kg/24h** (79). En effet, en dépit de sa résorption *orale* médiocre, elle s'avère en pratique assez efficace dans le traitement des infections urinaires (82).

- Enfin, on préconise aussi parfois d'avoir recours à l'*oxytétracycline*, à la posologie de **10 mg/kg/24h** en *intramusculaire* (76), mais elle se révèle peu efficace.

(b) Les cystites.

Des cystites sont décrites chez le lapin (76), caractérisées par des signes d'oligurie, de pollakiurie, de douleur et quelquefois d'hématurie (76).

La cystite est une affection relativement fréquente (76). L'antibiothérapie se fonde sur des antibiotiques éliminés par voie rénale (76) comme la *furazolidone* par exemple (79).

L'*oxytétracycline*, à la posologie de **10 mg/kg/24h** par voie **sous-cutanée** pendant **au moins 7 jours** est également utilisée (76). Cet antibiotique présente l'intérê d'être bien toléré à long terme et de permettre un **traitement prolongé**, mais apparaît peu efficace en pratique dans le traitement des infections urinaires (82).

En revanche, la *sulfadimidine* semble quant à elle plus efficace, mais malheureusement, comme chez les autres espèces, le passage à la chronicité sera toujours à craindre.

Le traitement antibiotique doit être efficace dans les 24 heures, alors qu'il est fortement conseillé de demander en parallèle un antibiogramme afin de connaître les molécules efficaces en cas d'échec, notamment de la *sulfadimidine* (76).

(6) Lors d'infections de l'appareil reproducteur.

(a) Les infections génitales internes.

Les agents infectieux en causes sont rarement de nature spécifiques de l'appareil reproducteur du lapin. En effet, il s'agit bien souvent d'une localisation secondaire de germes tels que *Staphylococcus aureus* (dominant dans les mammites) ou de *Pasteurella multocida* (140).

(1) La salmonellose.

Le traitement n'est dans ce cas là pas toujours souhaitable car il a pour conséquence de laisser la plupart du temps des porteurs sains (12).

Celui comporte l'usage du *chloramphénicol* (12, 76), aux posologies de **50 à 75 mg/kg/24h**, par voie *orale* ou *en intramusculaire* chez le lapin.

(2) La listériose.

Divers traitements antibiotiques efficaces s'offrent aux vétérinaires, dont des antibiothérapies à base de tétracyclines, avec des molécules de *tétracycline* à la posologie de **50 mg/kg/24h** par voie *parentérale* (83), ou d'une association *pénicilline-dihydrostreptomycine*.

Cependant, il est plutôt recommandé d'abattre les lapins atteints de cette grave *zoonose* que de les traiter (12).

Le *chloramphénicol*, qui franchit bien la barrière méningée, est à employer lorsque la lsitériose s'accompagne d'une encéphalite, à la dose de **75 mg/kg/24h** (80).

(3) La spirochétose ou tréponémose (Syphilis du lapin).

Le traitement comprend l'usage d'*érythromycine*, à raison de **10 mg/kg/24h** en *per os* ou par voie *intramusculaire* pendant **15 jours** (76).

(4) La pasteurellose.

Les pasteurelles peuvent être à l'origine de multiples affections chez le lapin (12, 76) :

- métrites,
- pyomètre,
- orchites,
- épididymites.

L'antibiothérapie consiste alors dans l'utilisation de :

- *spiramycine*, à la dose de **50 mg/kg/24h** (92),
- *sulfadoxine*, à la posologie de **20 mg/kg/24h**, associée au *triméthoprime* (4 mg/kg) pendant **au moins 3 jours** par voie *intramusculaire*, et **au moins 8 jours** par voie *orale* (140).

(b) Les mammites.

Les mammites sont moins fréquentes que les affections génitales internes chez le lapin (20% de mammites parmi les affections touchant l'appareil reproducteur, contre 44% pour les infections internes) (140).

Staphylococus aureus est fréquemment en cause (174), mais des *streptocoques*, des *E. coli*, des *klebsielles*, des *Proteus*, ainsi que des *pasteurelles* sont aussi parfois retrouvés (79).

L'antibiothérapie générale de cette affection est efficace à condition d'être entreprise précocément (82). Elle comporte l'emploi de :

- *chloramphénicol* (77), à la posologie de **60 à 80 mg/kg/24h**, par voie *orale* (83) ou de **50 à 60 mg/kg/24h**, par voie *parentérale* (83),
- l'*oxytétracycline*, à la dose de *20 mg/kg/24h* en deux fois (76), injectée en *intramusculaire* pendant **3 à 5 jours**,
- la *spiramycine*, à la dose de **50 mg/kg/24h** (92),
- l'association sulfamide – *triméthoprime* (80).

À cette antibiothérapie *générale* s'ajoute un traitement *local* basé sur des soins locaux et des mesures hygièniques (pommades à l'oxyde de zinc, grillage non traumatisant, propreté des litières...).

(7) Lors d'infections diverses.

Voici quelques données thérapeutiques concernant les infections du système nerveux et des organes sensoriels. Cependant, ces infections bactériennes n'ont qu'une incidence mineure en médecine vétérinaire (76).

N.B. : Il existe en outre des infections qualifiées de « générales », c'est-à-dire caractérisées par une multitude de symptômes (diarrhée, toux…), et dont l'étiologie reste inconnue.

(a) Les infections des méninges et/ou de l'encéphale.

De nombreux agents infectieux peuvent être responsables de méningo-encéphalites purulentes chez le lapin, tels que *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica* (157). Les traitements antibiotiques doivent dans ces cas précis tenir compte du (des) germe(s) incrimé(s), d'où l'importance d'un antibiogramme.

Dans le cas de ***listériose*** par exemple, de la *tétracycline* peut être employée pendant **10 jours** (12, 76), ou de la *pénicilline* et de la *dihydrostreptomycine* (12).

Toutefois, il est fortement déconseillé de traiter les animaux souffrant de cette zoonose en raison des risques de contagion que ce la représente pour l'homme (12, 76).

(b) Les otites.

S'il est vrai que l'étiologie des otites est plus souvent parasitaire, des otites bactériennes se rencontrent néanmoins de plus en plus couramment chez le lapin (83), avec parmi les germes les plus isolés des *staphylocoques*, des *pasteurelles* et des *streptocoques*.

Ainsi, il peut arriver en clientèle de pratiquer une antibiothérapie dite « de couverture », en utilisant par exemple l'oxytétracycline par voie *sous-cutanée* à la posologie de **10 mg/kg/24h** (76). Mais ces traitements par voie générale se montre bien souvent de qualité médiocre.

Par contre, l'emploi local de **gels auriculaires**, notamment à base de *gentamicine*, amène à de bons résultats.

(c) Les conjonctivites.

Les conjonctivites avec épiphora séreux ou purulent, qui accompagnent souvent les maladies infectieuses, peuvent être traitées au moyen de :

- pommades antibiotiques, à base de *gentamicine* par exemple, appliquées **2 fois par jour au minimum**, voire toutes les 2 heures en cas d'épiphora abondant (76),
- de collyre cicatrisants, instillés en alternance avec l'application de la pommade (76).

Quant à l'ophtalmie purulente due à un *streptocoque*, elle semble être pouvoir traitée par les sulfamides (11).

N.B. : Il est important de ne pas oublier que même les antibiotiques administrés par voie *locale* peuvent provoquer des troubles physiologiques (troubles digestifs, insuffisance hépatique et rénale) en raison parfois de leur large diffusion dans l'organisme (sulfamides, *chloramphénicol*). C'est pourquoi la prescription d'une antibiothérapie locale doit se faire avec prudence et réflexion.

(d) Les infections générales.

Lorsqu'un lapin présente des symptômes variés qui n'évoquent aucune infection bien précise, on recommande une antibiothérapie à base de sulfamides ou de *chloramphénicol*, aux posologies suivantes :

- *sulfadoxine* + *pyriméthamine*, par voie *intramusculaire* ou *sous-cutanée*, à raison de **20 mg/kg/24h** de *sulfadoxine*.

- *chloramphénicol* par voie *orale*, *intramusculaire* ou *sous-cutanée*, à raison de **60 mg/kg/24h**.

Les sulfamides ou le *chloramphénicol* sont administrés pendant **5 à 7 jours consécutifs** (77) ou, dans le cas où on craint de déclencher des troubles digestifs, en **deux cures de 3 jours** séparées par un **repos thérapeutique de 3 jours également** (90).

- la *néomycine* peut également être employer à la posologie de **20 mg/kg/24h** *per os* pendant **7 jours** (77).

c. Les facteurs d'échecs thérapeutiques.

L'antibiothérapie chez le lapin se solde malheureusement souvent par des échecs. Ces échecs peuvent résulter soit de l'inefficacité du traitement comme cela se produit dans d'autres espèces, ou soit être causés par la toxicité (très souvent digestive) de l'antibiotique chez ces animaux particulièrement sensibles.

Il est nécessaire de bien cerner toutes les difficultés auxquelles devra faire face le praticien dans l'exercice de la médecine vétérinaire, lorsque celui-ci se retrouvera à traiter un lapin, ces « obstacles » pouvant alors expliquer en partie l'inefficacité du traitement.

Ces difficultés font partie des principales causes d'échecs thérapeutiques, mais celui-ci a aussi à sa disposition des mesures susceptibles de limiter ces risques d'insuccès (82).

(1) Les facteurs influençant la toxicité ou l'inefficacité d'un traitement antibiotique.

Les praticiens se voient souvent contraints d'intervenir trop tardivement chez ces espèces.

D'autre part, ils font bien souvent preuve d'un excès de prudence concernant la posologie des médicaments administrés à un lapin, surtout dans le cas des antibiotiques en raison de leur risque toxique connu chez cette espèce. De ce fait, les règles de base d'utilisation des antibiotiques qui visent à obtenir une action précoce, intense et prolongée dans le temps ne sont pas toujours respectées et l'efficacité des traitements s'en ressent (82).

(a) Les facteurs propres à l'animal (facteurs endogènes).

(1) L'âge de l'animal.

Les jeunes sont très sensibles à l'action des antibiotiques. Ils sont souvent victimes de l'immaturité de leur organisme, et notamment des fonctions de dégradation des molécules comme par exemple le déficit en glucuronoconjugaisons. Des études ont ainsi démontrées un déficit en certaines enzymes hépatiques à la naissance, qui ne commençaient alors à être synthétisées qu'à la fin de la première semaine de vie. Les mécanismes d'excrétion rénale tels que la filtration glomérulaire ou la sécrétion tubulaire proximale peuvent être absents à la naissance et ne se développer que dans les jours ou les semaines qui suivent. En conséquence, les risques toxiques des antibiotiques sont souvent majorés chez les jeunes (243, 288).

Les animaux sont considérés comme âgés lorsqu'ils ont cessé de se reproduire. Bien que leur vie soit loin d'être en fin de vie, les atteintes rénales, hépatiques et cardiaques, ainsi que les arthropathies (arthrites) et les tumeurs deviennent de plus en plus fréquentes.

L'insuffisance rénale est même le trouble « gériatrique » le plus fréquent, poussant ainsi à la contrôler avant l'instauration d'une antibiothérapie, avec une filtration glomérulaire plus réduite et par conséquent aux effets des antibiotiques prolongés. Tout antibiotique au risque néphrotoxique doit être donc évité autant que possible, notamment les aminosides.

Deux périodes importantes sont à prendre en considération dans la vie d'une femelle reproductrice : la *gestation* et la *lactation*.

▪ Lors de toute *gestation*, il faut envisager certaines précautions quant à l'antibiothérapie.

En effet, les sulfamides traversent la barrière placentaire, pouvant alors atteindre des concentrations chez le fœtus allant de concentrations supérieures de 50 % à celles du sérum maternel.

Les céphalosporines diffuse également à travers la barrière placentaire, avec des taux fœtaux supérieurs aux taux plasmatique maternel.

Ainsi, **tout antibiotique présentant un risque foetotoxique est fortement contre-indiqué chez la lapine.**

▪ Lors de la *lactation*, l'antibiothérapie peut également avoir des conséquences dramatiques sur le développement des nouveaux-nés. Effectivement, certains antibiotiques se retrouvent très concentrés dans le lait, à des taux parfois supérieurs au taux plasmatique, et pouvant atteindre des concentrations toxiques pour la portée.

L'*enrofloxacine* a la particularité d'être éliminé dans le lait. Les concentrations efficaces contre la plupart des micro-organismes sensibles à l'*enrofloxacine*, sont atteintes dans le lait, ce qui peut alors avoir des applications thérapeutiques lors de *mammite* chez la lapine. D'autre part, l'élimination de l'*enrofloxacine* chez les nouveaux-nés est significativement diminuée par rapport aux mères allaitantes. Ce défaut d'élimination serait lié à une immaturité enzymatique présente le premier mois de vie chez le lapin.

Par conséquent, tout traitement à base de quinolones doit être vivement **éviter** chez les lapines dans **les jours qui suivent des naissances**, car l'exposition néonatale à cette famille d'antibiotique, via la lactation, peut être très dommageables pour les lapereaux (notamment des arthropathies graves chez les jeunes en croissance). Afin de limiter ce risque, il est recommandé d'administrer les fluoroquinolones aux lapines juste après la têtée et de maintenir la portée le plus longtemps possible éloignée de la mère (291).

Le *triméthoprime* passe aussi dans le lait maternel sous forme active, à des concentrations souvent 1 à 3,5 fois plus élevée que dans le plasma (247).

Ainsi, tout antibiotique passant dans le lait est de préférence à éviter chez des mères, sauf en cas de maladies infectieuses touchant des nouveaux-nés.

(2) L'espèce : le lapin.

Le lapin est très sensibles aux antibiotiques et tout traitement doit être mûrement réfléchi chez cette espèce (248, 253).

La réputation du lapin de mal supporter les antibiotiques n'est pas toujours justifiée : il supporte bien des doses d'*oxytétracycline* retard 5 fois plus élevées que celles employées chez les bovins par exemple.

Et contrairement aux idées reçues, il est parfois possible d'injecter des pénicillines à des lapins, en dehors des stades de sensibilité. Ainsi, le mélange *benzylpénicilline – dihydrostreptomycine* est administrable chez les mères en dehors de la période de mise bas, mais non aux mâles, beaucoup plus sensibles (115).

(b) Les facteurs exogènes.

(1) Les facteurs iatrogènes.

(a) Les associations d'antibiotiques.

Certaines associations antibiotiques ont des effets défavorables voire néfastes pour le lapin en raison de leurs **effets antagonistes**, notamment lorsqu'on emploie en même temps des molécules

possédant des effets **bactéricides** avec des produits **bactériostatiques**. En effet, des antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en croissance comme les ß–lactamines, présentent le plus souvent un effet antagoniste avec les antibiotiques bactériostatiques (tétracyclines) (178).

Cet antagonisme a toutefois rarement des conséquences cliniques défavorables chez le lapin, surtout lors d'infections localisées difficile d'accès (méningites, infections osseuses ou cutanées), ceci pouvant en général conduire à des échecs thérapeutiques (178).

Un *antagonisme* est souvent observable en cuniculture entre deux traitements suite à une mauvaise coordination entre les différents intervenants agissant sur l'élevage (nécessité d'obtenir tous les renseignements concernant d'éventuelles supplémentations en cours ou sur les administrations récentes) (115).

(b) Les associations antibiotiques - corticoïdes.

Il est possible d'associer un (des) antibiotique(s) à un **corticoïde**, les associations d'antibiotiques en comprennant également fréquemment en raison de leurs effets anti-inflammatoires (78).

En effet, il est souvent conseillé d'employer des anti-inflammatoires, notamment des *antipyrétiques*, car toute infection s'accompagne fréquemment d'hyperthermie.

On peut ainsi avoir recours à la (183):

- *dexaméthasone* (VOREN®, DEXADRESON®) : **0,5 – 2 mg/kg** (SC, IM, IV,IP) ;
- *prednisolone* (SOLUMEDROL®, MEGASOLONE®): **0,5 – 2 mg/kg/12 à 24h** (PO, SC, IM).

L'administration de ces anti-inflammatoires impose l'usage de *pansements digestifs* chez le lapin (183).

Si dans un premier temps ces associations présentent des effets plus spectaculaires que les antibiotiques employés seuls, l'expérience montre que les rechutes sont *plus fréquentes* et *plus graves* lors d'usage de corticostéroïdes (78).

Ce type d'association est donc fortement déconseillé en raison de (78) :

- leur **entrave à l'action des antibiotiques**,

- leur rôle **immunodépresseur**, par diminution du taux d'anticorps circulants, de l'activité des lymphocytes T, de la phagocytose par les polyncléaires neutrophiles et par conséquent réactivation et ré-excrétion des virus latents.

D'autre part, ces corticoïdes ont la possibilité de provoquer des *avortements* chez la lapine gestante (78).

Il ne faut donc surtout pas avoir recours à des corticoïdes lors d'antibiothérapie, car ils sont extrêmement mal tolérés chez cette espèce et constituent de ce fait une **contre-indication absolue** (78, 90).

(c) Un traitement trop tardif.

L'efficacité d'une antibiothérapie dépend essentiellement de sa **précocité** (77). En effet, celle-ci doit être mise en place avant que les agents infectieux n'aient eu le temps d'affaiblir l'organisme (78) et que des lésions chroniques et donc difficiles à atteindre ne soient apparues, notamment dans les syndromes respiratoires (77, 90).

Or chez le lapin, la symptomatologie apparaît souvent frustre et l'évolution très rapide (89). Le patient a souvent épuisé ses réserves avant la manifestation des symptômes (82).

Par ailleurs, les propriétaires se montrent assez peu attentifs à la santé de leur animal lorsque celui-ci passe la majeure partie de son temps dans une cage. Ils ne voient pas qu'il est malade ou évaluent mal l'urgence de la situation et finalement, par économie ou par inconscience, ils négligent de le conduire chez le vétérinaire (82, 83, 107). Lorsqu'il est amené à la consultation, il est donc le plus souvent déjà trop tard (82, 107) : l'animal présente déjà des signes de dyspnée ou une déshydratation importante, consécutive à la diarrhée.

Le praticien doit alors, avec l'aide des commémoratifs souvent succints et de son expérience parfois réduite en médecine des lapins, évaluer un pronostic (qui sera le plus souvent réservé) (77, 82) et mettre aussitôt un traitement en place (82).

(d) Une sous-estimation de la posologie.

La détermination des doses thérapeutiques chez le lapin est souvent réalisée de manière empirique, à partir de doses établies *chez d'autres espèces*, en mg/kg/24h. Ceci conduit ainsi fréquemment à des erreurs dans le calcul des posologies par *surdosage* ou *sous-dosage* (82).

Par crainte d'employer des antibiotiques chez cette espèce, les vétérinaires font parfois preuve d'un excès de prudence et font un compromis, en employant des anti-infectieux mais à des doses insuffisantes. Les conséquences en sont alors fort désastreuses.

En effet, le traitement s'avère totalement inefficace et peut sélectionner une *souche résistante*. Une grave rechute de l'état de santé de l'animal est alors à craindre 3 à 8 jours après l'arrêt du premier traitement (78).

Il faut aussi se méfier à cet égard de certaines spécialités contenant plusieurs anti-infectieux à des concentrations faibles, et pour lesquelles le respect des posologies indiquées aboutit en réalité à un *sous-dosage de chacune des molécules* (78). En effet, si elle est justifiée, une association n'est efficace qu'à condition que les antibiotiques soient chacun administrés à dose complète (78, 173).

Enfin, lors de la prescription d'une antibiothérapie par voie *orale*, il faudra privilégier un dosage basé sur le *poids vif* de l'animal plutôt qu'une concentration arbitraire fonction de la consommation estimée d'eau ou d'aliment (115).

(e) Une durée insuffisante du traitement.

Ceci est constaté lors d'une interruption prématurée de l'antibiothérapie. Cela peut être dû soit à (77):

- une *prudence exagérée* de la part du vétérinaire qui sait que des diarrhées mortelles peuvent potentiellement survenir dès le **3ème jour** du traitement,

- la *négligence du propriétaire* qui ne poursuit pas le traitement par voie *orale* (pour des raisons économiques ou pratique) ou oublie tout simplement de ramener l'animal pour une seconde injection, d'où l'intérêt à cet égard des formes retard comme l'*oxytétracycline longue action*.

En réalité, il est indispensable de maintenir une dose efficace au cours d'une période assez prolongée (78, 80).

Dans le cadre d'une antibiothérapie, on estime que les durées minimales d'administration des antibiotiques sont en général de l'ordre de (78) :

- **3 jours** par voie *parentérale*,
- **5 jours** dans l'*eau de boisson*,
- **8 jours** dans l'*alimentation*.

Certains spécialistes (GUITTIN) considérent qu'il faut **au moins 5 jours** d'antibiothérapie pour traiter une infection bénigne et **au moins 7 jours** de traitement afin de soigner une infection respiratoire (83).

Il est bien évident que tout traitement doit être immédiatemment interrompu si des diarrhées apparaissent (82) et qu'il n'y a pas non plus lieu de le poursuivre si aucune amélioration n'est observée (78).

(2) L'alimentation et l'abreuvement.

Les *conditions d'hygiène et d'entretien* des animaux jouent un rôle primordial. En effet, des conditions défectueuses telles que des déséquilibres alimentaires, un abreuvement insuffisant ou une litière sale et humide, favorisent dans une très large mesure l'émergence de maladies. Ces conditions doivent impérativement être améliorées si on veut que les traitements médicaux soient efficaces (82, 121).

◦ L'alimentation.

Tout changement des habitudes alimentaires doit être réalisé progressivement au risque de perturber l'équilibre intestinal en relation avec la forte sensibilité de la flore bactérienne intestinale aux antibiotiques. Tout changement brusque potentialise le développement d'une entérotoxémie (275).

◦ La consommation d'eau.

L'abreuvement d'un lapin varie en fonction de l'*âge* et du *poids* de l'animal, avec une consommation qui évolue de façon proportionnelle au poids de ce dernier.

La consommation journalière d'eau chez un lapin est d'environ 10 % de son poids corporel, et la consommation alimentaire de 5 %. Ces pourcentages sont à majorer chez les nouveaux-nés, et, à l'inverse, à minorer chez les animaux adultes (ayant achevés leur croissance).

Entre l'âge de 5 à 10 semaines, la consommation d'eau est de 140 ml/kg PV, et à 12 semaines, cette consommation n'est plus que de 110 ml/kg PV, un lapin adulte de 4 kg buvant ainsi environ 75 ml/kg/jour (tableau 74).

Pendant la lactation, la consommation d'eau varie de 100 ml au cours de la première semaine, à 160 ml/kg pendant la troisième semaine de lactation, suivie par une diminution rapide de la quantité d'eau bue par l'animal (161).

Tableau 74 : Consommation journalière en aliments et en eau
(108, 161)

Consommation journalière en aliments	Consommation journalière en eau (ml)
5 g/100g	5 – 10 ml/100g
20 – 40 g/kg	150 – 400 ml/kg

Bien souvent, les antibiotiques rendent l'eau de boisson peu appétente et de ce fait la consommation d'eau chute, ainsi qu'indirectement la consommation alimentaire. Cette anorexie iatrogène peut être responsable d'une stéatose hépatique encore plus grave que le déficit nutritionnel lui-même, en particulier chez les individus obèses.

Le *chloramphénicol* présente par exemple un mauvais goût et entraîne alors une sous-consommation. Il est possible d'y pallier par l'addition de saccharose dans l'eau mais la consommation n'est alors plus maîtrisée (115).

D'autre part, il peut exister un antagonisme entre les supports alimentaires (ou l'eau) et les antibiotiques, comme par exemple entre CaCO3 et les tétracyclines, ou les sulfamides et l'eau ferrugineuse (115).

(3) Le stress.

Le lapin est une espèce extrêmement sensible au stress. Ainsi, chez certains animaux, une simple consultation vétérinaire peut provoquer un état de léthargie qui peut perdurer plusieurs heures avant que l'aniaml ne retrouve une activité normale (281).

Le stress de manipulation est un inconvénient majeur lorsqu'on souhaite traiter un lapin, car c'est un animal peureux qui réagit violemment à toute agression extérieure selon une chaîne de réactions hormonales déclenchant des perturbations du métabolisme pouvant conduire à la mort de l'animal.

Le stress lié à la contention des animaux, ou le stress généré par une anesthésie ou une chirurgie sont autant de facteurs, en plus de l'antibiothérapie, qui peuvent potentialiser l'apparition d'une **entérotoxémie** (275).

Ainsi, certains antibiotiques peuvent avoir plus ou moins des effets néfastes sur de jeunes lapins en situation de stress provoqué, comme (298) :

- la *tétracycline* et l'*érythromycine*, qui sont plutôt bien tolérées,
- le *chloramphénicol*, qui induira des diarrhées plus ou moins violentes et profuses,
- l'*ampicilline*, qui conduit à d'importants retards de croissance et à une alopécie généralisée.

(4) Limites de l'antibiogramme.

Des facteurs *microbiologiques* sont parfois à l'origine de l'échec thérapeutique. En effet, l'antibiogramme n'étant pas réalisable en clientèle en première intention, il se peut qu'on soit confronté à un problème de résistance de la part du (ou des) germe(s) vis-à-vis de l'anti-infectieux choisi par le praticien (82).

D'autre part, l'interprétation des antibiogrammes mérite quelques réserves et sa réalisation demande quelques précautions (178):

- la réalisation d'un antibiogramme exige des prélèvements adéquats, rapidement acheminés au laboratoire d'analyse, et **effectués avant tout traitement antibiotique** sous peine de résultats négatifs par suite de la destruction des agents pathogènes qu'on souhaite isoler et tester ;

- la classification en germes « sensibles » ou « résistants » est faite par comparaison des C.M.I. avec des valeurs de concentrations sériques souvent établies chez l'**homme**, qui sont parfois très différentes de celles de l'animal ;

- d'autre part, et surtout, si une bactérie peut ainsi être déclarée « sensible » pour le traitement d'une septicémie (infection sanguine »), rien n'indique que la même bactérie sera « sensible » lors d'une localisation de l'infection dans des organes peu vascularisés (peau, articulations, os…). Il appartient donc au **vétérinaire d'interpréter les résultats du laboratoire** ;

- la détermination de la C.M.I. n'est pas standardisée pour toutes les bactéries (anaérobies stricts). Elle n'est fiable non plus pour tous les antibiotiques (notamment pour la colistine qui diffuse très mal en gélose).

(5) Les facteurs anatomiques chez le lapin.

En outre, dans certains cas, l'ancienneté des lésions pulmonaires et l'anatomie complexe des cornets nasaux sont autant de facteurs qui nuisent à l'efficacité de la machine thérapeutique (77, 82).

(2) Conduite à tenir.

L'usage d'anti-infectieux n'est jamais une intervention anodine chez le lapin, et les dangers de l'antibiothérapie chez cette espèce sont aujourd'hui reconnus et les praticiens en ont pour la plupart conscience (80, 82).

Tableau 75 : Les antibiotiques à contre-indication absolues chez le lapin
(76, 77, 80, 83, 96, 99, 100, 102, 103, 112)

CONTRE-INDICATION ABSOLUE	FAMILLES D'ANTI-INFECTIEUX	MOLÉCULES ANTIBIOTIQUES
	BÊTA-LACTAMINES	Ampicilline
		Pénicilline G
		Amoxicilline, cloxacilline, méthicilline
	CÉPHALOSPORINE	Céphalexine
	ANTIBIOTIQUES APPARENTÉS AUX MACROLIDES	Lincomycine
		Clindamycine
	MACROLIDES VRAIS	Tylosine
	VANCOMYCINE	Vancomycine

Il est déconseillé par exemple chez ces animaux, de prévoir une *antibiothérapie « de couverture »* comme cela peut arriver en clientèle.

Il ne faut mettre en place un traitement antibiotique que si celui-ci est réellement jugé **indispensable** (82).

On sait que l'intensité des troubles d'origine iatrogène dépend non seulement de la molécule, mais aussi de la *voie d'administration*, du *rythme d'administration*, de la *durée globale* de l'antibiothérapie et des *traitements associés* (80, 82).

Un certain nombre de règles énoncées dans ce paragraphe devront par conséquent être observées, afin de limiter au maximum les risques d'accidents.

(a) Le choix des molécules.

Le choix se porte de préférence vers des antibiotiques à **large spectre** afin de préserver l'équilibre de la flore intestinale, comme le *chloramphénicol* par exemple.

Certains antibiotiques seront absolument à prohiber, ces antibiotiques figurant dans le tableau précédent (Tableau 75), tandis que d'autres doivent être employés avec une relative prudence (tableau 76).

Tableau 76 : Les antibiotiques à contre-indication relative chez le lapin
(80, 82, 83, 89, 96, 97, 104)

	FAMILLES D'ANTI-INFECTIEUX	MOLÉCULES ANTIBIOTIQUES
CONTRE-INDICATION RELATIVE	CÉPHALOSPORINES	Céphaloridine
	MACROLIDES	Spiramycine
		Oléandomycine
		Erythromycine
	VANCOMYCINE	Vancomycine
	AMINOSIDES	Spectinomycine
		Gentamicine
	TÉTRACYCLINES	Tétracycline (*PO*)
	POLYPEPTIDES	Colistine
	CHLORAMPHENICOL	Chloramphénicol

De plus, sont également fortement contre-indiquées certaines associations, et notamment les associations suivantes :

- **Pénicilline G + Colistine** (78).
- **Oxytétracycline + Chloramphénicol + Prednisolone** (78)
- **Chloramphénicol + Prednisolone** (12).

Ces antibiotiques favorisent le développement d'entérites à *Clostridium spiriforme* (des cas d'entérites à *Cl. difficile* et *Cl. perfringens* ont également été observés suite à une antibiothérapie), et des typhlites (115, 266, 272, 276).

(b) Le choix de la voie d'administration.

L'administration d'antibiotiques par voie *orale* est en général à réserver, dans la mesure du possible, aux infections **digestives**.

Dans tous les autres cas de figure, il est préférable d'avoir recours à la voie *parentérale*, évitant ainsi de nombreux accidents (82).

Par exemple, les effets néfastes de la *gentamicine* ne se manifestent que lors de son usage *per os* en raison de sa faible absorption à travers la paroi digestive et de son action prolongée sur la flore microbienne (104).

(c) Le choix du rythme et de la durée du traitement.

Il est vrai que certains troubles d'ordre digestif peuvent apparaître dès le **3ème jour** d'une antibiothérapie chez le lapin. Néanmoins, aux doses thérapeutiques habituellement préconisées, la majorité des antibiotiques autorisés chez ces espèces (sulfamides, *chloramphénicol*, tétracyclines) peuvent être employés sans trop de problèmes pendant **7 jours** (82).

Par contre, des troubles apparaissent souvent au bout d'**une semaine** avec certains antibiotiques. Il faut alors par conséquent **éviter si possible les antibiothérapies dépassant 7-8 jours**, ou diminuer les doses lors d'un traitement prolongé avec certaines molécules.

En effet, il a été constaté en pratique que dans certains cas, la toxicité n'apparaît que si les antibiotiques sont administrés pendant **une longue période**.

Ainsi, par exemple, la *colistine* est relativement bien supportée pendant **5 jours** chez le lapin lors qu'elle est administrée *oralement*, tout en représentant un risque indéniable pour cette espèce avec l'observation d'une importante mortalité chez les animaux traités depuis **15 jours**.

Donc, afin de pallier ce problème, pour les antibiothérapies nécessitant une longue période d'action, on procèdera par cures de *3 à 4 jours* (5 à 7 jours maximum) entrecoupées d'un *repos thérapeutique de 3 jours* (90), en **ne dépassant pas 10 jours continus** de traitement (248, 285).

En entrecoupant le traitement, l'efficacité risque d'être toutefois moins satisfaisante (264).

(d) L'importance des traitements associés.

Les soins visant à soutenir l'état général de l'animal (réhydratation, réalimentation, réchauffement…) ont un rôle essentiel dans la réussite des traitements (82).

Le rôle bénéfique des pansements intestinaux est également démontré. Leur adminsitration, concomitante à celle d'antibiotiques habituellement responsables de diarrhées, empêche l'apparition de ces diarrhées (82). Mais cela est peut aussi s'expliquer simplement par une diminution de la résorption de l'antibiotique (82).

Quoi qu'il en soit, leur emploi est recommandé lors d'infection *digestive*, et particulièrement dans tous les cas où on envisage d'avoir recours à une antibiothérapie *orale* (83, 90).

Par ailleurs, certains chercheurs (BURKE) conseillent lors de tout traitement anti-infectieux, d'administrer des préparations à base de *Lactobacillus* (82).

(e) Les spécialités à employer.

Il est important de faire preuve d'une grande prudence lors d'usage de l'antibiothérapie chez le lapin, à la fois de compagnie et d'élevage, et de n'employer que des produits dont la tolérance a parfaitement été démontrée, par la voie d'administration choisie et pour l'espèce concernée (80).

Les nombreuses spécialités dépourvues d'A.M.M. chez le lapin, et pourtant abondamment employées en élevage cunicole sont à proscrire dans cette espèce.

Seules les spécialités disposant d'une **A.M.M. chez le lapin** peuvent, d'un *point de vue légal*, être utilisées « *sans risque* » (à condition de les employer en suivant les indications du fabriquant), le risque nulle n'existant pas dans toute forme de thérapeutique (tableau 77).

D'autre part, les recommandations du fabriquant doivent être scrupuleusement suivies concernant les *doses*, le *rythme* et les *voies d'administration* (82, 313, 317).

La liste des spécialités et des prémélanges médicamenteux contenant des antibiotiques ou d'autres anti-infectieux et disposant, en 2005, d'une A.M.M. chez le lapin, est dressée ci-dessous (tableaux 77) (313, 317).

On retrouve dans certaines spécialités des associations d'antibiotiques, intéressantes pour prévenir toute **toxicité digestive** et tout **sous-dosage**.

Tableau 77 : Prémélanges médicamenteux et spécialités vétérinaires anti-infectieuses disposant d'une A.M.M. chez le lapin
(313, 317)

NOM DÉPOSÉ	MOLÉCULE(S) ANTIBIOTIQUE(S)	Temps d'attente (viande et abats)
ACTI COLI B®	Colistine	7 jours
ACTI TETRA B®	Oxytétracycline	7 jours
ADJUSOL® TMP SULFA liquide Solution orale	Sulfadiazine Triméthoprime	12 jours
AMIDURENE®	Sulfadiméthoxine	12 jours
AMPHIMIX®	Sulfadiméthoxine Triméthoprime	14 jours
AUROFAC® Chlortétracycline 40	Chlortétracycline	14 jours
AVEMIX® 150 poudre	Sulfaméthoxypyridazine Triméthoprime	12 jours
BIOTESS®	Spiramycine Tétracycline	10 jours
COFACOLI® poudre	Colistine	7 jours
COFAMIX® Colistine 200-R	Colistine	7 jours
COFAMIX® CSX 357	Colistine Triméthoprime	7 jours
COFAMIX® Oxytétracycline 40	Oxytétracycline	14 jours
COFAMIX® STS 358	Spiramycine Triméthoprime	10 jours
COFAMIX® Sulfadiméthoxine 100-R	Sulfadiméthoxine	12 jours
COFAMIX® Sulfadimidine 100-CR	Sulfadimidine	12 jours
COFAMIX® TMP 365	Sulfadiméthoxine Triméthoprime	12 jours

NOM DÉPOSÉ	MOLÉCULE(S) ANTIBIOTIQUE(S)	Temps d'attente (viande et abats)
COFAMYCINE® 500	Spiramycine Colistine	21 jours
COLISTINE® 200-CB	Colistine	7 jours
COLISULTRIX®	Colistine Triméthoprime	7 jours
COMPOMIX® V COLISOL	Colistine	7 jours
COMPOMIX® V NEOSTARTER	Néomycine Oxytétracycline	14 jours
COMPOMIX® V SPIRACYCLINE	Spiramycine Oxytétracycline	10 jours
COMPOMIX® V SULFAPRIM	Sulfadiméthoxine Triméthoprime	14 jours
COMPOMIX® V TERRASOL	Oxytétracycline	7 jours
CONCENTRAT® VO 21 Tiamuline 6,5 Entérite Porc – Entérocolite Lapin	Tiamuline	12 heures
CONCENTRAT® VO 31-2 Oxytétracycline 40	Oxytétracycline	14 jours
CONCENTRAT® VO 33-2 Sulfadimidine 100	Sulfadimidine	12 jours
CONCENTRAT® VO 49-2 Colistine 200	Colistine	7 jours
CONCENTRAT® VO 59-2 Néomycine 40	Néomycine	14 jours
CONCENTRAT® VO 86 Sulfadiméthoxine	Sulfadiméthoxine	12 jours
CORYLAP®	Sulfadiméthoxine Triméthoprime	12 jours
C.R.D. 92®	Spiramycine Triméthoprime	10 jours
CUNICOXIL®	Sulfadiméthoxine	12 jours
DHS® 50 COOPHAVET	Dihydrostreptomycine	14 jours
DIAZIPRIM®	Sulfadiazine Triméthoprime	12 jours
DIPROXINE®	Sulfadiazine Triméthoprime	12 jours
DUPHACYCLINE spray®	Oxytétracycline	Pas d'attente
EMERICID Sulfadimethoxine®	Sulfadiméthoxine	12 jours
ERYTAVICOL®	Erythromycine Tétracycline	21 jours
ENTOCUNIMYCINE®	Néomycine	14 jours
FLUMIQUIL® poudre à 3%	Fluméquine	2 jours
FLUQUICK® Poudre à 50%	Fluméquine	2 jours
FRAMOCCID®	Framycétine	14 jours
LAPAVIL®	Sulfadiméthoxine	12 jours
LAPICRINE SULFA®	Sulfadimidine Sulfaquinoxaline	12 jours

NOM DÉPOSÉ	MOLÉCULE(S) ANTIBIOTIQUE(S)	Temps d'attente (viande et abats)
METOXYL® Solution orale	Sulfadiméthoxine	12 jours
MUCOXID®	Sulfadiméthoxine	12 jours
NÉO® 50 FRANVET	Néomycine	14 jours
NÉOMYCINE® 40 FRANVET	Néomycine	14 jours
NÉOMYCINE® 50 COOPHAVET	Néomycine	14 jours
N.P. 8®	Colistine Néomycine	14 jours
OTC® 50 FRANVET	Oxytéracycline	7 jours
Oxytétracycline® 40-CF/CR Lapin-Volaille-Porc et Agneau-Chevreau sevrés FRANVET	Oxytétracycline	14 jours
Pneumobiotique®	Oxytétracycline Spiramycine	10 jours
Prémélange médicamenteux Z 29®	Sulfadiméthoxine Oxytétracycline	12 jours
PRIMASOL®	Sulfadiazine Triméthoprime	12 jours
PULMOVAL® Chlortétracycline 40	Chlortétracycline	14 jours
QUINOCRIDINE®	Sulfadiméthoxine	12 jours
SANTAMIX® Chlortétracycline 40	Chlortétracycline	14 jours
SANTAMIX® Colistine 200	Colistine	7 jours
SANTAMIX® Néomycine 40	Néomycine	14 jours
SANTAMIX® Oxytétracycline 40	Oxytétracycline	14 jours
SANTAMIX® Sulfadiméthoxine 100	Sulfadiméthoxine	12 jours
SANTAMIX® Tiamuline 6,5 Entérocolite Lapin	Tiamuline	12 jours
SODICOLY® Injectable	Colistine	21 jours
SOGÉCYCLINE®	Tétracycline	7 jours
SOGÉMYCINE®	Néomycine	14 jours
SULFADI 500®	Sulfadimidine	10 jours
SULFADIMÉRAZINE 33% NOÉ®	Sulfadimidine	12 jours
SULFADIMÉTHOXINE® 100-CF/CR Lapin-Volaille-Porc et Agneau-Chevreau sevrés FRANVET	Sulfadiméthoxine	12 jours
SULTRIVAL®	Sulfadiazine	12 jours
SUNIX A.C. poudre orale®	Sulfadiméthoxine	12 jours
SUNIX liquide®	Sulfadiméthoxine	7 jours
TERRAMYCINE poudre soluble 5%®	Oxytétracycline	7 jours
TETRACYCLINE® 50 COOPHAVET	Tétracycline	7 jours
TETRATIME® Poudre orale	Oxytétracycline	7 jours
TIAMUTINE® Prémélange Tiamuline 6,5 Entérite Porc Entérocolite Lapin	Tiamuline	12 heures
TRIBISSEN suspension orale®	Sulfadiazine Triméthoprime	10 jours
TRIMÉDOXINE® Orale	Sulfadiméthoxine Triméthoprime	12 jours

NOM DÉPOSÉ	MOLÉCULE(S) ANTIBIOTIQUE(S)	Temps d'attente (viande et abats)
TRIMÉTHOSULFA® S	Sulfadiméthoxine Triméthoprime	12 jours
TRIMÉTHOSULFA® V	Sulfadiméthoxine Triméthoprime	12 jours
TRIMETHOX®	Sulfadiméthoxine Triméthoprime	12 jours
TRISULMIX® Liquide	Sulfadiméthoxine Triméthoprime	8 jours
TRISULMIX® Poudre	Sulfadiméthoxine Triméthoprime	12 jours
VIRGOCILLINE®	Colistine	21 jours

d. *Prévention des accidents thérapeutiques et prophylaxie.*

(1) La prévention des effets toxiques des antibiotiques.

Bien que le pronostic soit souvent sombre lorsque les animaux développent une réaction toxique suite à la mise en place d'une antibiothérapie, quelques mesures peuvent être prises afin d'éviter ou essayer de pallier l'installation de troubles iatrogènes souvent plus graves que l'affection initiale.

(a) L'usage de probiotiques.

Les préparations **probiotiques** contenant des bactéries et des levures (dont la plupart produisent de l'acide lactique), peuvent être administrées par voie *orale* afin de rétablir la flore microbienne intestinale altérée par l'antibiothérapie.

Bien que l'usage de lactobacilles, de yaourts ou de préparations commerciales de probiotiques soit controversée, il semble que l'administration de ces produits pendant et après l'antibiothérapie soit bénéfique du point de vue clinique. Il est donc recommandé d'administrer des probiotiques (RONGEUR DIGEST®, OCEPROVEN®) pendant toute la durée du traitement et de poursuivre 5 à 7 jours après l'arrêt du traitement, afin de contribuer à la régulation la flore digestive et du transit intestinal du lapin traité.

Les probiotiques doivent être administrés **2 heures avant** et **2 heures après** l'anti-infectieux afin d'éviter leur inactivation par l'antibiotique (263, 272).

(b) Les pansements gastriques.

Dans certains cas clinique, il est conseillé de compléter les prescriptions d'antibiotiques par des **pansements intestinaux** (248, 264).

Si une entérotoxémie se développe, des ***résines de cholestyramine*** (**QUESTRAN®**), résines échangeuses d'ions, peuvent être préconisées dans le but de « piéger » les toxines bactériennes, notamment celles des *clostridies*.

Chez le lapin adulte, la dose recommandée est de **2 g/24h**, mélangée à **20 ml d'eau** et adminsitrée par *gavage* à l'aide d'une seringue.

Le bénéfice de ce type de résines a été prouvé lors d'entérotoxémie induite par de la *clindamycine* chez le lapin (161, 288).

(c) L'emploi de vitamines et de minéraux.

Une antibiothérapie chez le lapin est parfois à associer à l'administration de **vitamines A**, **B** et **K** (248). Ils diminuent le risque de « recontamination », et servent de tonique général et de stimulants, notamment de la reproduction en maternité (78, 178).

Il arrive ainsi que lors de colibacillose, chaque traitement soit suivi par l'apport (afinde soutenir la fonction digestive de l'animal) des vitamines du groupe B (**ACTIVITAM®**) pendant 10 jours.

La complémentation en vitamines est à poursuivre jusqu'à **5 jours après l'arrêt** du traitement antibiotique (275).

L'emploi d'autres vitamines et minéraux constituent des stimulants de l'antibiothérapie, tels que la **vitamine C**, le **sélénium**, le **manganèse** ou le **calcium** (sauf avec les tétracyclines car risques de complexation).

Ces vitamines et minéraux sont administrés par voie *orale* pendant toute la durée du traitement, mélangés aux aliments ou dans l'eau de boisson, et sont maintenus dans la nourriture de l'animal pendant encore quelques jours après l'arrêt du traitement (4 à 5 jours).

La voie *parentérale* est parfois employée, notamment lors du traitement de « *fièvres vitulaires* » en injectant du **gluconate de calcium** (**10 ml**) en *sous-cutanée* chez des lapines venant de mettre bas, et présentant des troubles de paralysie liés à la montée de lait.

N.B. : cet apport en vitamine C (de l'ordre de 20 mg/kg/24h) est relativement indispensable chez le cobaye malade. En effet, ne synthétisant pas cette vitamine, il en a déjà fortement besoin normalement, et encore plus pour guérir de toute affection, et cela même si le traitement adéquat est mis en place tôt (notamment dans le cadre de l'antibiothérapie contre la bordetellose et la streptococcie) (77).

(d) Traiter l'entérocolite iatrogène par l'usage d'association antibiotique.

Il est possible de prévenir l'apparition d'entérocolite consécutive à une antibiothérapie par l'emploi d'une association de molécules antibactériennes, qui ont un effet à leur tour sur les éventuels troubles digestifs causés par les produits censés traiter la maladie d'origine.

Ainsi, il est intéressant d'avoir recours à :

- l'association *néomycine* (**5 mg**) – *polymyxine B* (**3 mg**), **2 fois par jour**, par voie *orale*, ou par le mélange à *l'eau de boisson* de *gentamicine* (**80 µg/ml**) et de *polymyxine B* (**50 µg/ml**),

- la *bacitracine*, à la posologie de **3 mg/ml** dans *l'eau de boisson*,

- la *spiramycine*, qui peut supprimer l'entérotoxémie provoquée par *Clostridium difficile*, mais le problème refait alors surface à l'arrêt du traitement. Cependant, une antibiothérapie à vie n'est évidemment pas envisageable (275),

- la *gentamicine*, à la dose de **30 mg/jour**, a pu prévenir par une administration concomittante, des entérites mortelles induites par l'utilisation d'*ampicilline* et de *lincomycine*.

(e) L'usage d'A.I.N.S et d'antibiotiques dans les mélanges médicamenteux.

On a vu qu'il est déconseillé d'avoir recours à des corticoïdes lors d'une antibiothérapie chez le lapin (rôle immunodépresseur, réactivation et ré-excrétion des virus et bactéries latents).

Cependant, il est possible d'utiliser des anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.) pour endiguer toute inflammation causée par l'infection sous-jacente et pour leurs effets antalgiques.

Effectivement, dans les formes aiguës ou subaiguës de *pasteurellose* chez le lapin, il est possible de manier des A.I.N.S. tels que l'*aspirine* (**ASPEGIC®**), à la dose de **10 mg/kg/24h** au minimum pendant **3 jours** (82), en association avec *chloramphénicol* à la dose de **50 mg/kg/24h** en **deux fois** pendant **3 jours** (121).

Cet anti-inflammatoire, qui a la particularité d'être très vite assimilé, n'entraîne pas de troubles digestifs (une dose de 50 mg/kg peut être supportée chez les rongeurs sans qu'il ne s'ensuive de troubles) (82).

On peut également associer dans le cadre du traitement des abcès alvéolo-dentaires des A.I.N.S. comme (78, 82, 178, 182, 183) :

- la *flunixine* (FINADYNE®) : 0,3 – 1,1 mg/kg/8h (SC, IM) ;
- le *carprofène* (RIMADYL®) : 1 mg/kg/12 à 24h (PO) ;

avec des :

- macrolides : 50 mg/kg/24h de *spiramycine*,
- quinolones : 5 mg/kg/24h *de marbofloxacine* ou 10 mg/kg/24h d'*enrofloxacine*.

(f) La réhydratation pour prévenir tout risque néphrotoxique.

Il est très vivement conseillé de réhydrater un animal souffrant d'infections, surtout d'ordre digestives (en raison des pertes hydriques qui peuvent être relativement importantes). D'autant plus que cette réhydratation **augmentera le débit rénal** (et par conséquent le métabolisme rénal) et limitera donc les effets néphrotoxiques de certains antibiotiques (tétracyclines, sulfamides, aminosides) en favorisant leur élimination.

Les perfusions ou les injections sous-cutanées de solutés isotoniques tiédis, visent à réhydrater l'animal, à rétablir l'équilibre électrolytique, à lutter contre l'hypoglycémie (solutés glucosés) et à le réchauffer.

Ainsi, perfuser l'animal malade est préférable (bien qu'il ait été vu auparavant que la voie veineuse n'est pas toujours très accessible chez cette espèce), car il est reconnu qu'il est nécessaire de maintenir en permanence un taux d'hydratation correct chez les lapins traités par des aminosides par exemple (263, 272). Et notamment chez la femelle gestante infectée, dont le métabolisme rénale est déjà normalement fortement accrue par rapport à la normale (avec une forte augmentation de l'urémie).

Les perfusions longues ne doivent pas dépasser **10% du volume sanguin par jour**, le volume sanguin des petits mammifères étant approximativement de **44 à 70 ml/kg** (88).

La réhydratation représente souvent une nécessité car la majorité des infections digestives se traduisent par une diarrhée.

Il est d'ailleurs indispensable de réhydrater le lapin lorsque l'antibiotique, de part ses éventuels **effets toxiques**, aura déséquilibrer la balance microbienne intestinale et donc provoquer des pertes hydriques plus ou moins importantes suite à une diarrhée.

À noter que cette réhydratation constitue un impératif lorsque l'animal est mis à la diète (77).

(g) Autres traitements adjuvants.

▪ Les *adsorbants* tels que la **pectine**, le **kaolin** et le **charbon** sont d'une aide précieuse pour limiter les risques de diarrhées provoquées par les antibiotiques, et peuvent également être employés en dehors de toute antibiothérapie (77).

▪ Les *antispasmodiques* sont aussi très préconisés afin de limiter les risques de diarrhées intense et profuses lors d'antibiothérapie mal dirigée. On a à notre disposition des spécialités comme l'**ESTOCELAN®**, injectable en intramusculaire, notamment en cas d'entérite mucoïde chez le lapin (82), ou encore le **BUSCOPAN®** (76).

(h) Autres stimulants des défenses immunitaires.

Un traitement à base d'antibiotique (*tétracycline* à **20 mg/kg/24h** en *intramusculaire*) et d'une substance immunostimulante, le lévamisole, à la posologie de **5 mg/kg/24h** pendant **3 jours**, a été couronné de succès lors traitement de la pasteurellose chez le lapin (12).

On peut également les employer lors d'abcès de fixation, mais ils semblent bien souvent que cette intervention ne soit trop tardive et que ce type de traitement ne ferait que retarder de quelques heures l'échéance mortelle (11).

(2) Prophylaxie anti-infectieuse des infections respiratoires.

L'antibiothérapie n'ayant rien d'anodin chez le lapin, il vaut mieux privilégier les mesures préventives.

Dans le cadre de l'élaboration de méthodes préventives pour lutter contre tout type d'infection de nature respiratoire, il faut avant toute chose bien avoir en tête les différences qui caractérisent les animaux d'élevage des lapins de compagnie.

▪ En élevage industriel cunicole, des plans de prophylaxie sont mis en place : une prophylaxie sanitaire (hygiéne générale, respects des normes d'environnement) et médicale (vaccination à l'aide de vaccins inactivés du commerce ou d'autovaccins) (92).

D'autre part, une antibiosupplémentation systématique est parfois pratiqué chez le lapin, avec dans ce cas précis, l'usage courant de *spiramycine* (antibiotique reconnu pour présenter une très faible toxicité chez cette espèce).
Ainsi, il est possible d'employer la *spiramycine* (92):

- dans l'aliment, sous forme d'**embonate**, à la concentration de **200 ppm** de *spiramycine*, soit **1000 ppm** de **SPIRA 200®**,

ou

- dans l'eau de boisson sous forme d'**adipate**, à raison de **25 mg/kg/24h** de *spiramycine*, soit **250 g** de **SUANOVIL 50®/litre d'eau**.

Ces interventions préventives peuvent concerner l'ensemble de la maternité (à chaque changement de saison par exemple) et sont pratiquées pendant 2 à 3 semaines (82).

▪ À l'échelon de l'animal de compagnie, il est préférable de ne pas utiliser d'antibactériens en prévention de maladies respiratoires.

On s'attachera surtout, dans ce cas là, à veiller au respect du confort de l'animal (éviter le stress, les manipulations intempestives, les transports répétés, les injections concomitantes de corticoïdes, les carences nutritionnelles…) (77, 90), et le maintien de normes d'ambiance et d'environnement adéquates, afin de préserver l'intégrité des moyens de défense de la muqueuse respiratoire (91, 92, 98).

En effet, il vaut mieux dans la mesure du possible éviter l'usage d'antibiotiques chez des animaux de compagnie sains car les effets de ces derniers pourraient avoir des effets catastrophiques (troubles digestifs, diarrhée mortelle…). Bien sûr, en raison des conséquences économiques que pourrait avoir une épidémie infectieuse dans un élevage, il est recommandé aux éleveurs de pratiquer une antibioprévention chez leurs animaux. Mais dans l'intérêt individuel de l'animal, il est fortement recommandable d'avoir uniquement recours aux anti-infectieux chez cette espèce que lors d'atteintes qui en requièrent la nécessité.

(3) Prophylaxie des troubles digestifs.

(a) Prophylaxie médicale.

Une antibioprévention systématique à base de sulfamides, notamment actifs contre les coccidies, est pratiquée en *élevage industriel* (121). Ces sulfamides peuvent être adminsitrés systématiquement lors de diarrhée, pour traiter ou prévenir une coccidiose (77).

Cependant, on déconseille l'usage systématique des sulfamides chez *l'animal de compagnie* bien portant à titre préventif, ceci risquant de favoriser l'apparition de diarrhées dès l'arrêt du traitement (77).

Toutefois, dans certains élevages connus pour être fréquemment le foyer d'infections digestives (salmonellose…), on recommande d'adminsitrer à titre préventif des anti-infectieux tels que l'*oxytétracycline* (0,25 mg/ml dans l'eau de boisson), le *chlorydrate de tétracycline* (0,4 mg/ml d'eau pendant 10 jours), ou le *phosphate d'érythromycine* (0,15 mg/ml).

Par ailleurs, une vaccination peut être pratiquée en prévention de nombreuses affections digestives, notamment la colibacillose, l'entérotoxémie, ainsi que la salmonellose (14).

(b) Prophylaxie sanitaire.

L'antibiothérapie chez cette espèce n'étant pas anodine, il faut absolument privilégier la prophylaxie des troubles : éviter le stress, les changements brutaux de température et veiller à équilibrer la ration alimentaire (alimentation granulée comportant 17% de cellulose et 13% de protéines) (14, 97).

La prophylaxie sanitaire se doit d'être particulièrement rigoureuse dans les cas de **zoonoses** (*salmonellose*, *yersiniose*…).

Par exemple, si un lapin souffrant de *salmonellose* est présenté en consultation, il faudra informer le propriétaire des risques de contagion pour lui et son entourage, lui indiquer les règles d'hygiène à respecter (se laver les mains après chaque contact avec les animaux, éloigner les jeunes enfants ou les personnes âgées…) (76, 112) et lui rappeler que les animaux « guéris » restent toujours porteurs chroniques (112).

En résumé (78, 82, 83, 90, 272) ***:***

1) Le choix de l'agent antibiotique approprié dépend de la connaissance des facteurs suivants :

- *sensibilité* de l'agent pathogène suspecté,
- facteurs influençant la *concentration* du médicament au site d'infection (forme galénique, voie d'administration, résorption, distribution…).
- *toxicité spécifique* du médicament et des *facteurs de potentialisation*.

2) Les antibiotiques à formellement proscrire chez le lapin :

- *pénicilline*,
- *ampicilline*,
- *amoxicilline*,
- *lincomycine*,
- *clindamycine*,
- *tylosine*.

Les associations à ne surtout pas employer chez le lapin :

- *pénicilline* + *colistine*,
- *oxytétracycline* + *chloramphénicol* + *prednisolone*

Les associations antibiotiques – corticoïdes sont absolument à éviter.

3) Le choix de la voie d'administration :

- voie *orale* : à réserver dans la mesure du possible aux affections digestives,
- voie *parentérale* : à préférer lors lors de tout type d'affection autre que de nature digestive.

4) Le choix du rythme et de la durée du traitement :

- éviter toute antibiothérapie, dans la mesure du possible, dépassant les 7 – 8 jours,
- diminuer les posologies lors d'un traitement anti-infectieux prolongé avec certaines molécules (*colistine*),

- faire des cures de 3 – 4 jours, lors de doutes, entrecoupées d'un repos thérapeutique.

5) L'importance des traitements associés (associations d'antibiotiques, réhydratation, probiotiques, pansements digestifs…).

◦ ceux-ci permettent de soutenir l'état général de l'animal et favorise la guérison de ce dernier.

◦ ils limitent les effets toxiques de certains antibiotiques (toxicité digestive, néphrotoxicité).

IV. PRÉSENTATION DES PRINCIPALES ENTITÉS BACTÉRIENNES CHEZ LES LAGOMORPHES.

A. LES MALADIES BACTÉRIENNES À DOMINANTE RESPIRATOIRE.

Les principaux germes rencontrés chez le lapin sont *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*, responsables d'infections respiratoires (le second se surajoutant en général au premier). *Staphylococcus aureus* est également fréquemment retrouvé, seul ou en association avec les germes précédents (79).

Si les maladies respiratoires et les troubles associées (abcès, mammites, métrites, otites) sont responsables de plus de 50% des pertes en élevage cunicole (91), elles constituent également une dominante chez le lapin de compagnie, puisque 50% des consultations sont dues à un problème respiratoire ou digestif (79, 83).

En effet, la petite taille des cornets nasaux, la présence de circonvolutions complexes et la grande sensibilité de la muqueuse (91) sont autant de facteurs qui prédisposent ces animaux aux affections respiratoires. Les moindres stress (transport, perturbations de l'environnement (excès de ventilation, brusque variation de température, température supérieure à 22°C)) ou déficiences nutritionnelles, favorisent un catarrhe nasal, voire une broncho-pneumonie (77, 90). De plus, ces particularités anatomiques rendent la thérapeutique difficile (90).

D'une manière générale, lors d'une infection de nature respiratoire chez le lapin, on observe en premier lieu un « **coryza banal** », caractérisé par un prurit nasal, un jetage clair et fluide, ainsi que des éternuements fréquents ; puis le jetage devient jaunâtre, épais et purulent : c'est le « **coryza purulent** », accompagné dans certains cas d'une toux et ainsi que d'une régression des éternuements. Ce coryza purulent peut alors évoluer en pneunomie, les seuls signes observés étant alors quelquefois un ralentissement des mouvements respiratoires (121).

Les maladies respiratoires peuvent se diviser en deux groupes en fonction de critères anatomiques (atteinte des voies respiratoires supérieures ou profondes) ou de critères microbiologiques (affections à point de départ infectieux ou non, spécifiques ou non).

Cependant en pratique, la distinction entre une affection spécifique (pasteurellose, bordetellose) et une affection non spécifique (multifactorielle) est rarement établie. De plus, le passage du stade « coryza » au stade pulmonaire n'est pas toujours perceptible.

1. LA PASTEURELLOSE.

La pasteurellose est une maladie infectieuse, virulente, contagieuse, fréquente en cuniculture, et due à une bactérie *Gram négatif* : *Pasteurella multocida.* Elle se manifeste surtout par des troubles respiratoires aigus ou chroniques, et peut être associée à la présence de *bordetelles* (13).

Cette maladie est au centre d'un enjeu économique important en raison des pertes subies par les éleveurs lors d'atteinte de leur élevage (perte de poids, maladies intercurrentes…). Cette affection présente deux tendances selon les élevages :

- une maladie spécifique et persistante de certains élevages,
- une maladie saisonnière ou conjoncturelle dans d'autres élevages (34).

Dans tous les cas, il est nécessaire pour un cuniculteur de reconnaître les signes de cette affection et de savoir faire face à la maladie (traitement, prophylaxie).

a. Maladie zoonotique.

Pasteurella multocida est fréquemment isolée dans de nombreuses espèces animales : bovins, ovins, caprins, porcins, volailles, ainsi que chez de nombreux lapins d'élevage et de compagnie, où elle provoque des maladies septicémiques ou respiratoires. Elle est également pathogène pour l'homme, chez qui elle se manifeste suite à une griffure ou à un morsure, occasionnant une zone oedématiée avec des abcès (sérosités et écoulements de pus), et évoluant en arthrites de voisinage et en phlegmons des gaines en absence de traitement (13, 181).

b. Etiologie.

(1) L'agent pathogène

Pasteurella multocida est une bactérie *Gram négatif*, aérobie ou microaérophile, non sporulée, de forme ovoïde, à coloration bipolaire. Elle cultive à 37°C, de préférence sur des milieux enrichis en sérum, sang ou liquide d'ascite. Elle est immobile, ne produit pas de catalase, d'uréase et d'oxydase, n'est pas hémolytique, n'hydrolyse pas la gélatine. Elle fermente de nombreux glucides, produit de l'indole en eau peptonée, et ne se développe pas sur milieu de Mac Conkey (13).

Elle possède deux types antigéniques : des antigènes de surface capsulaires désignés par des lettres (A, B, C, D, E), et des antigènes somatiques, numérotés de 1 à 12. Sa virulence est liée à la libération d'une endotoxine, et pour certains sérotypes (D en particulier) à la production d'une exotoxine **(1)**. Chez le lapin, on trouve surtout les types A3, A7, A9 (notamment dans le Pays de Loire) (34), A12, D3, D12. Cette variété de sérotypes rend la vaccination difficile.

Il semblerait que les caractères de croissance au laboratoire des souches de *pasteurelles* isolées chez le lapin aient un intérêt dans la prévision de la pathogénicité « sur le terrain ». Ainsi, des colonies de plus de 2 millimètres se révéleraient plus pathogènes que des colonies plus petites. Plus encore, les pasteurelles qui sont dépourvues d'Ornithine Décarboxylase (ODC) sont souvent petites. Elles sont peu ou pas pathogènes (34).

(2) Les modes de contamination

La transmission de cette bactérie est en général directe (les pasteurelles étant peu résistantes dans le milieu extérieur), par contact entre une lapine infectée chronique et sa portée, ou à l'intérieur d'une portée, d'où l'importance des cages individuelles pour les futures reproductrices (34). Ainsi des normes de cubage et de densité ont été définies afin de limiter toute contamination au sein d'un élevage. Les nouveau-nés peuvent s'infecter au cours de l'accouchement, pendant la période d'allaitement ou par l'intermédiaire des pipettes d'abreuvement. La transmission aérienne est possible, à condition que les sujets ne soient pas trop éloignés les uns des autres (13).

Le portage asymptomatique est fréquent. D'après MORISSE **(2)** plus de 50% des lapins de chair sont porteurs sains. Les micro-organismes sont surtout localisés dans le rhinopharynx, mais aussi la bulle tympanique, la conjonctive, le vagin, et même les poumons. A la faveur d'un stress ou d'une baisse de résistance, l'infection se réveille et les symptômes apparaissent.

(3) La réceptivité

Le lapin est un animal craintif, très sensible aux stress. Il est de plus prédisposé aux troubles respiratoires par le développement de ses cavités et de ses cornets nasaux. Tous les facteurs capables d'altérer la résistance générale et l'intégrité de la muqueuse respiratoire peuvent donc permettre le déclenchement de la maladie : transports, changements d'environnement, manipulations intempestives.

En élevage, une densité excessive qui augmente le confinement de l'air et en particulier sa teneur en ammoniac est hautement défavorable. Le rôle favorisant de l'ammoniac a très bien été démontré par MORISSE **(3)**. Ainsi, des normes de cubages (3 m^3/femelle) et de densité (16-18 lapins/m^2) devront être respectées pour maintenir des conditions d'hygiène convenables pour prévenir la maladie (34).

De même, les variations de température, en particulier les refroidissements brutaux et les courants d'air prédisposent aux troubles respiratoires, d'où l'intérêt d'une bonne isolation thermique des locaux d'élevage afin de limiter au maximum les écarts de température **(4, 5, 6, 2, 115)**.

Un air trop sec peut occasionner des microlésions de la muqueuse respiratoire, alors qu'un air trop humide aggrave les effets du froid et permet aux micro-organismes adsorbés sur les gouttelettes d'eau d'atteindre les voies respiratoires profondes **(7)**. Il faut donc se méfier des périodes de l'années avec des variations thermiques jour/nuit de plus de 10°C associées à une forte humidité (34). Enfin, il faut se méfier des renouvellements d'air insuffisants, le lapin ayant besoin d'oxygène d'où l'intérêt du plein air et semi plein air face à certaines maladies respiratoires (34).

Les infections intercurrentes peuvent également faciliter l'expression d'une pasteurellose latente : c'est le cas de la myxomatose et de l'otacariose en particulier.

Des facteurs alimentaires peuvent enfin être impliqués :

- Les aliments poussiéreux irritent les voies respiratoires,
- Les carences en vitamines et oligoéléments (vitamine A, cuivre et zinc) peuvent fragiliser les muqueuses et les rendre plus sensibles aux infections,

Les déséquilibres alimentaires peuvent induire la production de métabolites toxiques : c'est en particulier le cas dans le syndrome parésie caecale-œdème pulmonaire.

Pour considérer un élevage industriel comme normal, il faut y trouver moins de 10% des animaux présentant des signes d'écoulement nasal. Sur les animaux de réforme, environ 20 à 25% des sujets présentent habituellement des lésions pulmonaires dues aux pasteurelles (13).

D'un élevage à l'autre, l'importance de la maladie est variable selon :

- l'ambiance et le type de bâtiment,
- la qualité intrinsèque des animaux,
- la politique de renouvellement et la surveillance faite par l'éleveur (13).

C. ***Etude anatamo-clinique*** (4, 8, 9, 6)

(1) Les symptômes.

❶La forme suraiguë

Assez rare, surtout chez le lapin de compagnie, c'est une septicémie d'évolution foudroyante qui provoque la mort brutale de l'animal. L'évolution est souvent trop rapide pour que des symptômes puissent être observés, hormis parfois une fièvre intense accompagnée de prostration. Cette forme est classique chez le lapereau nouveau-né (13).

❷La forme aiguë

Un peu moins brutale dans son évolution, elle se manifeste par un syndrome fièvre accompagné d'une dyspnée et d'une cyanose oculaire et nasale qui traduisent l'évolution d'une pneumonie aiguë. Une diarrhée noirâtre et un ballonnement abdominal sont parfois présents. La mort survient en 2 ou 3 jours, précédée par une anorexie totale (13).

❸La forme chronique

Les localisations respiratoires sont encore les plus fréquentes. Celles-ci se limitent soit à l'arbre respiratoire supérieur (coryza) ou à l'arbre respiratoire profond.

Le **coryza** est la manifestation la plus banale et le plus fréquente d'une atteinte respiratoire : il provoque une suppuration nasale, des éternuements, une respiration ronflante, voire dyspnéique. Parfois discret, il peut ne se traduire que par l'agglutination des poils des membres antérieurs avec lesquels le lapin se frotte le museau (13).

Lors d'atteintes de l'appareil respiratoire profond, les pneumonies chroniques, peu évocatrices sur le plan clinique, ne se manifestent guère que par de la dyspnée, un amaigrissement et une lente dégradation de l'état général. On peut également observer une bronchite et une infection de la plèvre (pleurésie) (34).

Dans tous les cas de localisation respiratoire, tous les stades inflammatoires peuvent exister (inflammation simple, congestion exsudative, lésion purulente) (34).

Les pasteurelles peuvent aussi avoir des cibles extra-respiratoires comme la peau, l'œil, l'oreille interne, les glandes (mamelles) ou cavités (utérus) (34).

Ainsi, les conjonctivites sont elles aussi fréquentes. Elles peuvent évoluer seules ou accompagner le coryza.

Les otites sont fréquentes. Ce sont parfois des otites externes, uni ou bilatérales, se traduisant par une tuméfaction de la conque auriculaire et une suppuration de l'oreille, dont le port est modifié. En cas d'otite interne, on constate des troubles de l'équilibre et une torsion de la tête (13).

Les abcès sont également des manifestations classiques de la pasteurellose chronique. On peut les trouver dans le conjonctif sous-cutané, en particulier sur la tête, et les ganglions lymphatiques. Des métrites, accompagnées de stérilité, des mammites, des orchites, des arthrites, sont également rencontrées. Les sujets atteints de lésions internes peuvent parfois mourir brusquement sans raison (13).

Il est important de préciser que la surveillance et l'appréciation de la gravité des cas de coryza font partie du travail du cuniculteur qui situe ainsi le risque pasteurellique (34).

(2) Les lésions.

Dans les formes aiguës et suraiguës, les lésions congestives et hémorragiques traduisent l'évolution septicémique.

On trouve souvent une pneumonie aiguë, se traduisant par des foyers d'hépatisation rouge ou grise bien délimités (13), de consistance modifiée, et souvent étendus à la quasi-totalité des deux poumons. Cette modification de consistance (alvéoles gorgées de pus) empêche le lobe lésé de flotter dans l'eau. Cela représente un test facile à réaliser pour vérifier la réalité de la lésion (34). La pneumonie est accompagnée d'une pleurésie (dépôt de fibrine ou de pus à la surface de la plèvre), d'une péricardite et parfois d'une péritonite fibrineuses. Les cavités nasales sont congestionnées et peuvent être obstruées par un jetage purulent plus ou moins hémorragique (13).

Dans les formes chroniques, la suppuration prédomine, soit dans les cavités nasales dont la structure osseuse est détruite, soit dans les poumons, qui peuvent être totalement transformés en abcès (d'où l'intérêt de couper le poumon suspect lors d'une autopsie) (34). La pneumonie chronique s'accompagne souvent d'une pleurésie et d'une péricardite purulentes.

Les lésions peuvent également concerner :

- le conjonctif sous-cutané : abcès souvent isolés et volumineux, localisés dans sur la gorge, les pattes, le dos,
- la mamelle : abcès fréquents,
- l'utérus : présence de pus à l'ouverture, pouvant aller jusqu'à une masse purulente importante (pyomètre). A la palpation l'utérus est déformé et induré. La réforme est alors obligatoire.
- les ganglions,
- les testicules,
- les méninges et le cerveau,
- l'oreille interne et moyenne,
- les os et les articulations.

Quelle que soit la localisation, le pus est blanc crémeux et assez épais (107).

d. Diagnostic.

Le diagnostic clinique et nécropsique est assez facile en cas de localisation respiratoire. Par contre, les formes chroniques suppurées peuvent être dues à d'autres bactéries : staphylocoques, salmonelles, pseudomonas, et nécessitent impérativement le recours au laboratoire, qui permettra en plus d'obtenir un antibiogramme (13).

Chez les reproducteurs : la fréquence des coryzas, la mortalité fréquente autour de la mise bas, les mammites et les affections génitales évoquent la pasteurellose chez les reproducteurs (34).

À l'engraissement : c'est une mortalité sans signes cliniques à partir de 50 à 55 jours d'âge qui évoque la pasteurellose. À l'autopsie le poumon présente des plages rouges foncées avec, à la palpation, induration (le morceau suspect ne flotte pas dans l'eau). On peut aussi avoir des lésions cutanées sur les oreilles qui se « fripent » et présentent des croûtes importantes (tableau 78).

Tableau 78 : Localisation des lésions de pasteurellose (128 cas).
(115)

	Sinus	Poumons	Peau	Utérus
Nombre de cas	49	42	17	20
Pourcentage	38,3%	32,8%	13,2%	15,5%

Dans certains cas, l'*examen bactériologique* à partir des lésions suspectes devient nécessaire pour vérifier l'hypothèse. La culture est délicate et dure environ quatre jours (les pasteurelles poussent mal en culture).

Le *sérotype* est un examen complémentaire non pratiqué de manière courante qu'il convient de demander dans quelques cas particuliers tels que l'utilisation de vaccins (34).

e. Pronostic.

Il est fatal pour la forme suraiguë, et le plus souvent pour la forme aiguë. Il est en revanche assez favorable pour les formes chroniques, mais on observe souvent dans ces cas la persistance de foyers d'infection autorisant par conséquent la dissémination des germes (11, 12).

f. Le traitement.

Le traitement de la pasteurellose fait essentiellement appel aux antibiotiques (8). En l'absence d'antibiogramme, le choix se portera sur des antibactériens à large spectre ou actifs sur les bactéries à Gram négatif, de bonne diffusion tissulaire dépourvus de toxicité et qu'il sera préférable d'administrer par voie parentérale (300, 301).

Les molécules les plus intéressantes dans ce type d'infection sont les tétracyclines, dont l'*oxytétracycline* à la dose de **33 mg/kg/j** pendant 4 jours par voie *orale*, et de **50 mg/kg/j** par voie *parentérale* (*intramusculaire*).

D'autre part, le *chloramphénicol* était utilisé avec succès, car sa biodisponibilité et sa tolérance étaient excellentes, mais il est maintenant interdit pour le traitement des animaux de rente, limitant son usage uniquement aux lapins de compagnie, en *intramusculaire*, à la dose de **50 à 100 mg/kg/24h** en deux fois pendant 3-4 jours.

Le *florfénicol* pourra sans doute constituer un bon substitut, mais on manque encore de recul quant à son efficacité et son innocuité chez le lapin.

Les ß-lactamines et les macrolides (hormis la *spiramycine* et dans quelques cas l'*érythromycine*) sont prohibés chez le lapin où ils occasionnent de graves désordres de la flore digestive, à l'origine d'une diarrhée mortelle.

Les traitements doivent durer au moins 5 jours, du fait des risques d'évolution vers des formes chroniques difficiles à traiter. On peut aussi utiliser les sulfamides, seuls ou potentialisés par le triméthoprime, les aminosides, les quinolones et les furanes.

D'une façon générale, seules les formes ***aiguës*** et ***subaiguës*** répondent bien à la thérapeutique. L'animal reste cependant toujours porteur des bactéries et l'infection peut à tout moment se réveiller : il est impossible d'obtenir une guérison bactériologique.

Dans les formes ***chroniques***, il est conseillé de commencer le traitement par la cure chirurgicale des abcès. Il faut pratiquer une hystérectomie sur les lapines atteintes de métrites et castrer les mâles présentant des orchites. En cas de conjonctivite, un traitement local associé au traitement général accélère la guérison.

Dans tous les cas, les *glucocorticoïdes sont mal tolérés, et formellement contre-indiqués*.

g. Prophylaxie.

La pasteurellose du lapin est une des maladies les plus difficiles à éradiquer, les reproducteurs étant presque tous infectés latents (8, 10). Il est important d'éviter les stress au moment de l'achat, pour limiter les risques d'expression clinique de la maladie.

Dans les élevages, la lutte contre la pasteurellose doit associer des **mesures sanitaires et médicales**. L'hygiène de l'élevage doit être étroitement surveillée pour prévenir l'expression clinique de la maladie chez les sujets infectés latents, et un traitement énergique doit être instauré dès les premiers symptômes pour éviter le passage à l'infection chronique. On veillera tout particulièrement à la qualité de la ventilation et du renouvellement de l'air, car la maladie débute presque toujours par des localisations respiratoires. Dans cette optique, il faut prévoir des réglages d'été/printemps et des réglages hiver/automne en retenant les règles suivantes :

- hiver : plage de température large avec des pourcentages d'extraction faibles en maximum,
- été : plage de températures serrée avec des pourcentages d'extraction élevés en maximum.

Pour vérifier la bonne qualité du renouvellement de l'air, il est facile de réaliser quelques tests :

- le calcul du pH de l'air avec du papier pH mouillé d'eau distillée. Environ 15 secondes après passage dans l'air ambiant, on constate que le pH est élevé lorsque le renouvellement est insuffisant,
- le calcul de l'extraction maximale sur la base d'une vitesse maximum à la sortie des ventilateurs de $2ms^{-1}$. Le diamètre des ventilateurs joue un rôle important dans les capacités d'extraction (volume d'extraction à la seconde : Vitesse x $3,14R^2$ = Vs, et Extraction horaire = Vs x 3600).

Les reproducteurs nouvellement introduits doivent être mis en quarantaine avant de rejoindre le reste de l'effectif (13).

Il est également important de **dépister les animaux réservoirs**. La politique de renouvellement doit éviter de maintenir des animaux douteux : un renouvellement de 110% avec une préparation des jeunes femelles en cage individuelle reste une mesure indispensable.

Surveiller l'évolution des coryzas : dès que les coryzas deviennent purulents, les risques pour les congénères augmentent. L'intervention s'impose avec mise sous surveillance pour décider d'une éventuelle réforme. Eliminer les animaux à mammites et abcès systématiquement (34).

Vaccination et **chimioprévention** peuvent apporter une aide substantielle.

Il existe des vaccins commerciaux associant les valences *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*, agent de la bordetellose. Ce sont des préparations bactériennes inactivées, adjuvées, qui doivent être injectées 2 fois à 3 semaines d'intervalle. Elles sont souvent peu efficaces, car le sérotype de *Pasteurella multocida* ne correspond pas toujours à celui qui sévit dans l'élevage. Il est préférable de faire préparer un autovaccin après isolement de la souche à partir d'un sujet malade. Injectés 3 fois à 3 ou 4 semaines d'intervalle, avec des rappels tous les 3 mois, les autovaccins peuvent conférer une protection satisfaisante.

La chimioprévention permet de réduire provisoirement la pression de l'infection et d'éviter les troubles graves aux périodes critiques : sevrage, changements de locaux, ventilation défectueuse, refroidissements ou au contraire réchauffements brutaux. On utilise les mêmes anti-infectieux qu'en thérapeutique, en préférant les préparations qui peuvent être administrées par voie orale. Le produit doit être administré aux posologies curatives, pendant 5 à 7 jours. Sur les sujets isolés, la chimioprévention est contre-indiquée (13).

2. LA BORDETELLOSE.

Tout comme la pasteurellose, la bordetellose est également une infection, contagieuse, due à une bactérie Gram négatif : *Bordetella bronchiseptica.* Cependant celle-ci est moins grave, et en général secondaire à la pasteurellose dont elle aggrave l'évolution (13).

a. Etiologie.

C'est une **zoonose** relativement répandue en Europe, qui provoque des quintes de toux chez l'homme (82). Elle se rencontre principalement chez le cobaye chez qui elle peut être fatale, mais rarement seule chez le lapin.

La bactérie responsable *Bordetella bronchiseptica* est similaire en de nombreux points avec *Pasteurella multocida*, l'agent pathogène responsable de la pasteurellose.

En effet, c'est également une bactérie mobile à Gram négatif aérobie non sporulée. Sa transmission se fait également de manière générale par contact direct entre une lapine infectée d'une forme de bordetellose chronique et sa portée. La transmission aérienne est possible mais nécessite cependant pour se faire des contacts étroits entre les individus. Des portages asymptomatiques sont aussi fréquemment observés.

D'autre part, tout comme pour les cas de pasteurellose, une densité accrue dans les zones d'élevage avec notamment de forte teneur en ammoniac favorise l'apparition de la maladie.

b. Tableaux clinique et lésionnels.

La durée d'incubation est de 5 à 7 jours (112).

Les nombreuses similitudes entre la nature des bactéries et les modes de contamination expliquent bien le fait que ces deux maladies sont souvent associées chez des lapins souffrant d'affections respiratoires, avec la présence de signes cliniques (coryza, dyspnée, broncho-pneumonie, otite moyenne purulente) et lésionnels (hépatisation pulmonaire, exsudat pleural rouge-brûnatre, rhinite, trachéite avec trachée regorgeant d'un exsudat mousseux teinté de sang) identiques (tableau 79) (82, 112).

Tableau 79 : Localisation des lésions de bordetellose (58 cas)
(115)

	Sinus	Poumons	Peau	Utérus
Nombre de cas	40	18	0	0
Pourcentage	67%	33%	0	0

c. Diagnostic.

Le diagnostic se réalise par isolement des bordetelles à partir de l'exsudat trachéal principalement, ou éventuellement à partir d'un prélèvement bronchique ou auriculaire (82, 112). Il faut établir le diagnostic différentiel avec la chlamydiose (conjonctivite et jetage), la toxémie de gestation, le « coup de chaleur » et l'allergie, souvent due à la litière pulvérulente.

d. Pronostic.

Le pronostic varie selon les individus et l'expression de la maladie. Celle-ci peut se présenter sous:

- une forme suraiguë (rare chez le lapin, observée chez le cobaye) qui se traduit par une mort foudroyante,
- une forme aiguë, caractérisée par une broncho-pneumonie aiguë fatale.
- une forme chronique.

Chez le lapin, la bordetellose est rarement mortelle seule, avec pour seul vrai danger pour le pronostic vital de l'animal qu'elle se surajoute à une pasteurellose déjà invalidante.

e. Traitement.

La base du traitement est identique à celui de la pasteurellose, la bordetellose se surajoutant souvent à cette infection à pasteurelles.

L'usage des tétracyclines est recommandé, notamment de la *tétracycline* en *intramusculaire* à des doses de **10 à 50 mg/kg/24h** pendant 4 jours.

Il est également possible d'employer du *chloramphénico*l chez le lapin de compagnie et de laboratoire (et non chez le lapin d'élevage car son usage est interdit chez tous les animaux de rente). Cet antibactérien sera utiliser en *intramusculaire* à la dose de **50 à 100 mg/kg/24h**, pendant 3 à 4 jours.

f. Prophylaxie.

Les méthodes de traitement et de prophylaxie sont similaires à celles employées pour lutter contre les pasteurelles (une bon renouvellement de l'air, respect du cubage, renouvellement des animaux, surveillance des animaux nouvellement introduits, dépistage des animaux réservoirs…).

3. LA KLEBSIELLOSE.

La klebsiellose est une maladie reconnue chez de nombreux mammifères d'élevage. C'est aussi une maladie nosocomiale de l'homme. Elle provoque des pneumonies chez les rongeurs, l'homme et les carnivores domestiques, une maladie vénérienne chez les équidés, des mammites chez les bovins,

des infections urinaires chez les chiens ou l'homme, se retrouve dans le pus des singes et des lémuriens et dans le foie de l'homme. Chez toutes les espèces, elle peut provoquer une septicémie.

Cependant, la maladie est considérée comme rarissime chez les lagomorphes chez qui elle est très peu décrite. Toutefois, des études complémentaires depuis 1998 montrent clairement que la klebsiellose est une maladie à part entière chez le lapin non sevré (34).

a. Etiologie.

(1) L'agent pathogène.

Klebsiella pneumoniae est souvent considérée comme une bactérie opportuniste. C'est une entérobactérie, bacille Gram négatif non sporulé, toujours immobile et fermentant un grand nombre de glucides.

C'est une bactérie ubiquiste qui se retrouve en petit nombre dans les flores respiratoires et digestives ou sur la peau des animaux sains à sang chaud. Elle est retrouvée dans le tube digestif de 5% des humains apparemment sains et serait responsable d'au moins 3% des pneumonies bactériennes humaines (82).

On l'isole aussi dans l'environnement des eaux de surface, des eaux usées, des effluents d'usine, des végétaux. Le groupe des klebsielles comprend sept espèces : *planticola*, *pneumoniae*, *ozaenae*, *rhinoscleromatis*, *ornithininolytica*, *oxytoca*, *terrigena*, la seule à être reconnue pathogène chez le lapin est *K. pneumoniae*. Chez l'homme, certains auteurs considérent qu'elle est responsable, avec *K. oxytoca*, de 10% des infections nosocomiales.

Dans tous les cas de maladie, on a isolé *Klebsiella pneumoniae*, directement sur les poumons, l'intestin, le caecum ou le sang et sans enrichissement des cultures (34).

(2) Les modes de transmission de la maladie.

Elle se fait de la mère (porteuse saine) aux jeunes dans les nids. Cependant, l'environnement peut abriter des klebsielles et le lapereau peut également se contaminer ainsi. Les nids, l'eau de boisson, les litières de chanvre sont des milieux où on retrouve souvent ces bactéries. En général, la mère qui abrite des klebsielles dans son intestin, les excrète dans le nid et sur le sol de sa cage où elle se souille les mamelles. Le petit, en têtant, s'infecte. On considére que les lapereaux peuvent s'infecter dès le premier jour de vie (34).

b. Etude anatomo-clinique.

(1) Les symptômes.

On observe en premier lieu une forte mortalité des lapereaux alors qu'ils sont encore dans les nids. Il a été noté une moyenne de 5% de mortalité supplémentaire entre 14 et 28/30 jours sur l'ensemble des cas observés par rapport aux mortalités des mois précédents.

Le nombre de morts augmente également d'une bande à l'autre en absence de traitement. On a ainsi pu voir des élevages atteignant 60% de « mortalité au nid ». Elle se situe généralement lorsque les lapins ont de 14 à 28 jours puis s'arrêtait généralement quand ils avaient dépassé quatre semaines.

Lorsque la bactérie trouve un terrain favorable, la klebsiellose qui en résulte peut prendre trois formes :

- septicémique foudroyante (cas le plus spectaculaire et le plus fréquent) : elle s'exprime essentiellement sur des lapereaux de 14 à 28/30 jours,
- aiguë ou subaiguë : les femelles avortent, nourrissent mal leurs petits et le taux de mortalité des adultes est augmenté de 5 à 10% par rapport à la moyenne habituelle de l'élevage,
- plus ou moins chronique avec de nombreux porteurs sains.

Sur des lapins à l'engraissement, la maladie n'est pas foudroyante mais le taux de mortalité augmente parfois de 10% à 20% sur 5 semaines (34).

(2) Les lésions.

À l'autopsie, sur les animaux morts suite à la maladie, on note une entérite hémorragique. Le foie est décoloré, friable, la rate est hypertrophiée. Les lésions peuvent - si on n'y porte pas une attention particulière – faire penser à celles observer lors de salmonellose. Outre l'entérite très particulière, on note également un œdème du poumon. La cavité pleurale contient du liquide en faible quantité (1/4 de la cavité se trouve rempli en général) (34).

Sur les animaux vivants malades, l'entérite est moins marquée (voire absente dans les phases prodromiques) mais le foie est déjà décoloré et la rate est hypertrophiée. Le poumon est le siège d'un œdème. Un ictère ou un subictère sont aussi souvent présent.

L'examen histologique révèle une pneumonie interstitielle souvent modérée, une hépatite granulomateuse, une entérite nécrosante discrète et une néphrite interstitielle non suppurée en foyers disséminés (34).

c. *Diagnostic.*

Mettre en évidence une klebsielle sur un animal ne veut pas dire qu'il développera une klebsiellose. Pour éliminer les cas de portage éventuels, il faut corréler les isolements de K. pneumoniae sans enrichissement à partir d'organes différents dont le poumon, la présence de lésions intestinales, spléniques, hépatiques et pulmonaires similaires et les aspects cliniques. C'est à cette seule condition que l'on peut parler de klebsiellose. Un simple examen bactériologique serait insuffisant.

Selon les circonstances, les klebsielles peuvent devenir pathogènes chez l'animal. Les cas sont alors à prendre très au sérieux. Dans 97% des cas recensés, il s'agit de jeunes animaux aux défenses immunitaires pas encore bien établies. Il en va d'ailleurs de même chez l'homme où les enfants, les personnes âgées ou affaiblies sont plus sensibles. Les cas que l'on a rencontrés jusqu'à présent en cuniculture sur les lapereaux non sevrés étaient toujours de la forme aiguë ou septicémique. Les chances de guérison sont alors limitées du fait de la colonisation très rapide de l'organisme par la bactérie (34).

d. *Prophylaxie.*

La transmission de la bactérie se fait de la mère, porteuse saine, vers le lapereau, lors de l'allaitement. Les mamelles peuvent en effet être souillées et véhiculer la bactérie. Mais un élevage pourrait être infecté par de l'eau contaminée ou par d'autres vecteurs animaux (rongeurs, homme, autres lapins introduits dans l'élevage, semence d'insémination artificielle contaminée).

Les lapines reproductrices étant assez résistantes à l'infection, on est souvent amené à traiter les lapereaux « sous la mère » dès les premiers cas de septicémie déclarés en élevage. Les jeunes s'alimentant du lait de la mère, la voie parentérale est choisie de préférence.

L'hygiène du nid et de la mamelle est renforcée par l'emploi de talcs antiseptiques ou de pulvérisations de chlorhexidine sur la peau. Il faut aussi traiter l'eau de boisson avec des antibactériens, désinfecter l'environnement méticuleusement et se méfier des intrants non contrôlés.

Enfin, il est possible d'envisager l'utilisation d'un autovaccin injecté sur l'ensemble du troupeau reproducteur (en général deux injections à un mois d'intervalle) en souhaitant ainsi transférer une immunité passive au lapereau (via les anticorps maternels). C'est la seule méthode qui semble donner une efficacité certaine aujourd'hui. En effet, l'antibiothérapie est souvent mise en place sur les lapereaux trop tardivement (dès que l'on remarque les premiers mort soit une dizaine de jours après le début de l'infection) (34).

4. *LA TUBERCULOSE.*

La tuberculose fait partie des maladies très rares chez le lapin (34). Néanmoins, elle est connue depuis très longtemps dans cette espèce puisque Villemin démontrait déjà en 1865 que la tuberculose humaine pouvait être transmise au lapin (303). C'est une **zoonose** très rare et c'est pourquoi, en dépit de sa rareté, il importe de la rechercher, en particulier chez les animaux de compagnie qui vivent en contact étroit avec leur propriétaire (82, 121). Les lapins de laboratoire ont permis de bien connaître la tuberculose chez cette espèce (34).

a. *L'agent pathogène.*

La tuberculose est rare car le lapin y est très résistant (121). L'infection est due à une mycobactérie retrouvée également chez d'autres espèces. Ce peuvent être les agents de la tuberculose humaine (*Mycobacterium tuberculosis*), bovine (*Mycobacterium bovis*) ou aviaire (*Mycobacterium avium*) 345). La transmission se fait par ingestion ou inhalation (12, 82).

b. *Symptômes et lésions.*

Parmi les nombreuses formes existantes (12), la forme **respiratoire** est celle que l'on rencontre le plus fréquemment, avec des signes de dyspnée et de toux.

Toutefois, il en existe d'autres formes : **ostéoarticulaire** (déformations du jarret et du coude, synovite, ostéopériostite, spondylite), **paraplégique** (perte de la sensibilité et de la motricité des membres postérieurs), **oculaire** (kératite, cataracte, synéchies), **rénale** (néphrite) (12, 82).

À l'autopsie, on observe une hypertrophie des nœuds lymphatiques au début de la maladie et toujours un « chancre d'inoculation », lésion nécrotique caséeuse primaire. C'est ce que l'on nomme la primo-infection. Parallèlement, une immunité tuberculeuse est mise en place. Le corps lutte contre l'infection. Le lapin développe un foyer nodulaire caséeux (sorte de gros abcès), notamment au sein du poumon et l'évolution de la maladie peut alors être stoppée.

Parfois, le mal ne se stabilise pas et on observe une généralisation qui caractérise la tuberculose dite « maladie ». La multiplication du bacille qui est disséminé dans tout l'organisme permet l'établissement de nombreux petits foyers caséeux. Cette évolution peut d'ailleurs avoir lieu plusieurs mois après avoir observé une stabilisation, à partir du foyer qui semblait stabilisé (34).

Les lésions, qui concernent essentiellement les poumons (121), se présentent sous la forme de foyers miliaires, d'îlots de nécrose, ou de pneumonie caséeuse ; la surface des poumons est recouverte de nodules caséeux blanchâtres en relief (11).

Les lésions viscérales sont plus rares, avec la présence d'ulcères sur les intestins et des nodules sur le foie, la rate et les reins (11, 12, 82).

c. *Diagnostic.*

Le diagnostic est uniquement bactériologique, confirmé par une recherche du bacille sur milieu spécifique (34). La tuberculination (par intradermoréaction), non fiable à elle seule, des lapins vivants peut être une aide au diagnostic (12). Une coloration de claques de lésions avec la technique de Ziehl permet de préciser le diagnostic (34).

d. *Traitement et prophylaxie.*

La méthode conseillée consiste à **supprimer l'ensemble de l'élevage**. En effet, même s'il est techniquement possible de traiter un lapin atteint de tuberculose (avec de la *streptomycine* ou de la

kanamycine), il est peu recommandé de soigner un cheptel en raison du danger que la maladie représente pour l'homme.

D'ailleurs, le traitement est interdit chez les bovins et fortement déconseillé chez les carnivores. Le bacille résiste très longtemps dans la nature et la désinfection seule n'amène pas toujours au résultat escompté. Il n'existe pas de vaccin antituberculeux spécifique (34).

5. *LES MYCOPLASMOSES.*

Dans un élevage cunicole où les paramètres d'ambiance sont théoriquement maîtrisés (calculs et mesures d'appui), où les bactéries réputées pathogènes pour l'appareil respiratoire sont isolées, identifiées (tests biochimiques, pouvoir pathogène évalué, antibiogramme) et où un traitement est mis en place en tenant compte de leur antibiosensibilité, de la résorption, de la diffusion et de la concentration de la matière active dans les tissus concernés, il arrive souvent que l'on constate un échec thérapeutique à long terme (34)

.

Il n'est alors pas dénué d'intérêt de penser que les classiques pasteurelles, bordetelles et staphylocoques ne sont pas les seuls acteurs dans les infections respiratoires.

Récemment, depuis 1998, d'autres agents bactériens présents dans les poumons du lapin ont pu être isolés: les ***mycoplasmes*** (34).

On a alors cherché à évaluer leur pouvoir pathogène. Depuis cette date, de très nombreuses analyses ont révélé une forte présence de ces bactéries dans les élevages cunicole et leur pouvoir pathogène est aujourd'hui admis de tous (34).

Les mycoplasmes, très présents, sont aujourd'hui pris en compte lors de problèmes respiratoires.

a. *L'agent bactérien.*

L'isolement initial de l'agent pathogène a été réalisé en Espagne par culture à partir de poumons de lapins atteints de pneumonie suppurée. Les bactéries obtenues ont été par la suite ensemencées sur un milieu de transport liquide, puis envoyées en France, et par la suite remises en culture sur gélose solide FM4 ou AGROBIO 038, puis envoyées à l'Institut Pasteur de Paris (34).

L'identification précise des mycoplasmes a permis de montrer qu'il s'agit de *Mycoplasma arginini* et de *Mycoplasma bovis*, qui sont toujours les deux mycoplasmes isolés à l'heure d'aujourd'hui chez le lapin (34).

La culture, tout comme l'identification, sont des actes délicats et requièrent donc un certain savoir faire.

b. *Les modalités de transmission des mycoplasmoses.*

Elle se fait d'un lapin porteur à un lapin sain. Cependant, les lapereaux ne semblent pas excréter de mycoplasmes avant l'âge de 18 à 20 jours (34).

c. *La symptomatologie et les lésions.*

Dans le but d'évaluer le pouvoir pathogène des premiers mycoplasmes isolés, ceux-ci ont été inoculés puis réisolés par la suite en différentes souches (34).

Les infections expérimentales sont faites, soit avec le mélange *Mycoplasma bovis* et *Mycoplasma arginini* soit avec *Mycoplasma bovis* seul. Les sujets inoculés avec le mélange présentent des lésions de pneumonies un peu plus marquées que les sujets inoculés avec le seul *Mycoplasma bovi* (34).

La maladie présente peu de symptômes (hyperthermie, éternuements…) (34).

Des lésions nettes de *pneumonies* sont observables en *histologie* (34).

Par analogie à des travaux publiés sur le porc, il est envisageable de suggérer qu'une co-infection secondaire avec des pasteurelles puisse exacerber une maladie respiratoire due aux mycoplasmes, la mycoplasmose seule passant plutôt inaperçue en élevage (34).

d. Le traitement anti-infectieux.

Parmi les méthodes curatives dont on dispose, la mycoplasmose peut être soignée à l'aide de molécules actives sur les agents infectieux en cause, les mycoplasmes, comme la *tiamuline*, l'*enrofloxacine*, la *doxycycline*, les tétracyclines, la *spiramycine*, ou la *tilmicosine* (34).

Il est important de noter qu'en absence de protocole vaccinal, il est souvent utile de traiter fréquemment (34).

e. La prévention vaccinale.

Il est à l'heure actuelle possible de fabriquer des autovaccins à partir des mycoplasmes isolés dans l'élevage.

Ces vaccins sont par la suite administrés aux lapereaux à 1 à 18 jours d'âge. Cette vaccination semble très efficace comme l'ont montré de nombreux essais effectués depuis 1998 (34).

Le coût relativement élevé n'autorise cependant pas la vaccination des lapins d'engraissement. Pourtant, de nombreuses expériences ont démontré que la vaccination de l'ensemble du cheptel est bien préférable à la vaccination partielle du cheptel (34).

En pratique toutefois, la vaccination est réservée aux futurs reproducteurs (34).

6. *LA MÉLIOÏDOSE.*

a. L'agent pathogène.

Zoonose commune à l'homme, au lapin, à certains rongeurs et à de nombreux mammifères (chevaux, moutons, porcs), la mélioïdose n'a été décrite que chez le lapin, et dans certains ouvrages uniquement (11, 12, 82, 306, 307). L'infection spontanée semble rare voire inexistante. Le germe en cause est *Malleomyces pseudomallei* (également connu sous le nom de *Burkholderia pseudomallei*), bacille à Gram négatif (11, 12, 306).

b. Symptômes et lésions.

La forme aiguë se caractérise par des symtômes limités aux voies respiratoires supérieures, une hyperthermie prononcée, un larmoiement et un jetage abondant qui souille le nez (11, 12, 82). Des troubles gastro-intestinaux sont également observés, avec inappétence, diarrhée et amaigrissement rapide. Le lapin meurt au bout de 5 à 15 jours dans des convulsions préagoniques (11, 12).

Il existe également une forme septicémique (12).

Les lésions sont de type congestif, surtout au niveau de la muqueuse nasale et du tractus gastro-intestinal lorsque l'évolution est rapide (11). Sinon, des foyers d'abcédation ayant l'aspect de petits nodules blancs-jaunâtre apparaissent sous la peau, dans le foie, les poumons et la rate (11).

Dans la forme chronique, on observe des adénites multiples. Les ganglions lymphatiques contiennent des granulations nécrosées ou une collection purulente ; des nodules parsèment les poumons et la rate apparaît hypertrophiée (11).

C. *Diagnostic.*

Difficile sur l'animal vivant, le diagnostic se fait sur l'animal mort grâce à l'observation des foyers de suppuration (11).

Ces maladies respiratoires d'origine bactérienne sont les *plus fréquentes* chez le lapin, autant en cuniculture que chez les animaux de compagnie, notamment la *pasteurellose* et la *bordetellose*.

Elles ont en commun un très grand polymorphisme clinique (formes respiratoire, digestive, cutanée, génitale…) et une tendance à évoluer vers la chronicité.

Un traitement anti-infectieux précoce associé à des soins locaux et une hygiène rigoureuse peuvent donner de bons résultats, à condition de bien choisir le traitement, et d'appliquer assez longtemps des posologies élevées.

Bien que les infections respiratoires soient courantes chez le lapin, les maladies bactériennes touchant le *tractus gastro-intestinal* de ces animaux ont également une incidence importante en élevage cunicole, et à un degré moindre chez les lapins de compagnie. En effet, une mauvaise gestion hygiénique et sanitaire d'un élevage comme d'ailleurs une méconnaissance d'un propriétaire sur les besoins de son animal (stress, alimentation, usage inconsidéré des antibiotiques…) sont des sources incontestables d'accidents digestifs graves pouvant aboutir à la mort de celui-ci.

Il est donc important d'étudier ces affections bactériennes gastro-intestinales afin d'en dégager des connaissances afin de limiter et de prévenir ces dernières, qui pourraient avoir des conséquences dramatiques pour l'animal, notamment en élevage cunicole.

B. LES MALADIES BACTÉRIENNES INFECTIEUSES À DOMINANTE DIGESTIVE.

La pathologie du lapin est très liée au mode de vie et aux conditions d'élevage de cet animal. Aussi des variations importantes sont constatées, selon que l'on a affaire à un lapin d'élevage et de laboratoire ou à un lapin domestique, que celui-ci est élevé de façon intensive en bâtiment clos ou en clapier, qu'il est isolé ou en groupe.

En effet, pour qu'il y ait une maladie, il ne suffit pas qu'il y ait un agent pathogène ; le plus souvent interviennent l'animal lui-même (immunité, génétique…), et les facteurs de milieu dans lequel il vit (aliment, hygiène, agression…). Ceci est vrai pour toute espèce animale mais peut être encore plus pour le lapin et notamment dans le cas des affections intestinales car le lapin se distingue des autres mammifères par certaines particularités. Citons entre autres : la pratique de la caecotrophie, la présence d'une flore intestinale originale et un « psychisme » particulier le lapin étant un animal craintif, excessivement sensible à son environnement.

Toute agression mettant l'animal en état de stress induit la mise en œuvre de réactions neuro-endocriniennes entraînant des modifications métaboliques et physiologiques permettant à l'animal de lutter. Si cet état de stress persiste, les capacités de défense de l'animal peuvent être dépassées (14).

C'est la nécessité d'appréhender au mieux les aspects pathologiques chez le lapin de chair, parallèlement au développement de l'élevage rationnel, qui ont beaucoup fait progresser nos connaissances dans le domaine de la pathologie intestinale au cours de ces dernières années.

Le diagnostic des différentes affections intestinales a longtemps été et reste encore souvent difficile à établir avec certitude car les symptômes et les lésions sont pratiquement identiques. Plusieurs auteurs (15, 16, 17) ont bien souligné à propos d'entités pathologiques (telles que l'*entérotoxémie*, l'*entérite mucoïde*, la *colibacillose*…) pour lesquelles s'affrontent théories nutritionnelles et infectieuses que, quelles que soient l'origine et l'appellation, les troubles digestifs se manifestent par des signes cliniques et lésionnels voisins, parfois même superposables avec un dénominateur commun : ***la diarrhée.***

On estime que ce symptôme, le plus constant de la physiopathologie du lapin, notamment après le sevrage, se manifeste dans plus de 90% des cas d'entérite.

Parmi les bactéries isolées lors de troubles digestifs, deux groupes dominent : *Clostridium spiriforme* et *Escherichia coli*. La plupart du temps, l'association de plusieurs agents pathogènes est rencontrée (14).

Le plus souvent c'est un élément exogène (aliment, antibiotique, stress) ou endogène (modification du transit ou du pH intestinal) qui entraîne une perturbation de l'équilibre de cette flore et aboutit à la multiplication excessive de certaines bactéries en particulier les *Clostridium* et les *Escherichia coli* dont le pouvoir entéropathogène s'exprime par leurs ***toxines***.

Mais il ne faudra jamais perdre de vue que les facteurs favorisants ont un rôle primordial dans le déclenchement des entérites bactériennes (94).

En effet, il convient tout d'abord de rappeler que la flore du lapin est particulière avec (143, 144, 145) :

- une flore colibacillaire peu élevée (10^2 – 10^3/g de contenu caecal),
- une absence de *Clostridium perfringens* avant la 4ème semaine d'âge, puis une augmentation à 10^5 – 10^6 au moment du sevrage puis réduction à environ 10^4 par la suite,
- une flore anaérobie facultative représentée surtout par les *streptocoques*, les *lactobacilles* étant rares ou absents,
- une *dominance de la flore anaérobie stricte*, *Bacteroïdes* en particulier, qui se situe à 10^8 – 10^9/g.

Le plus souvent, c'est un élément exogène (aliment, antibiotique, stress) ou endogène (modification du transit ou du pH intestinal) qui entraîne une perturbation de l'équilibre de cette flore et aboutit à la multiplication excessive de certaines bactéries en particulier les *Clostridium* et les *Escherichia coli* dont le pouvoir entéropathogène s'exprime par leurs toxines (94).

1. *LES ENTÉROTOXEMIES À CLOSTRIDIES (LES CLOSTRIDIOSES).*

Chez le lapin, l'appellation **entérotoxémie** correspond au syndrome de dysbactériose caecale se traduisant par une brutale liquéfaction accompagnée d'une fermentation du contenu caecale (34).

a. *Importance de la maladie en élevage cunicole.*

Le syndrome est connu surtout en élevage industriel avec l'amélioration et la rationalisation des performances : indice de consommation bas, élevage sans aliment blanc, GMQ élevé.

La maladie a un caractère accidentel conjoncturel et frappe de façon aiguë certains élevages. C'est une maladie qui se développera sans une bonne maîtrise de la consommation, de l'alimentation et des conditions d'élevage (respect des normes d'ambiance).

L'affection touche les jeunes et les femelles après le part. Il s'agit d'une maladie spéciale, correspondant à une intoxication généralisée, causées par des germes anaérobies qui se développent de manière intense en produisant une entérotoxémie très dangereuse (12, 122).

b. *Etiologie.*

(1) Les facteurs déclenchants.

(a) Un agent pathogène particulier : *Clostridium perfringens*.

La similitude des symptômes et des lésions avec **l'ictère hémorragique** chez le **mouton** les incite à faire entrer cette tympanite du lapin dans le groupe des entérotoxémies. Ce sont donc des entérites provoquées par des bactéries anaérobies strictes du genre *Clostridium* dont la pathogénicité repose sur l'élaboration de toxines. Il faudra attendre 1980, lors du Congrès Mondial sur le Lapin à Barcelone, pour que des données nouvelles concernant les Clostridium apparaissent. En travaillant indirectement, par séroneutralisation sur souris et sur Lapin, PATTON *et coll* **(19)** ont mis en évidence l'intervention possible de *Clostridium perfringens* de type E (provoquant une entérotoxémie « vraie ») (19, 34), et surtout de sa toxine appelée **toxine IOTA**.

Cette toxine détruit les villosités intestinales et ces bactéries apparaissent associées à des coccidies dans 86% des cas (94).

Mais l'importance de ces agents pathogènes dans l'étiologie des entérotoxémies reste encore assez mal établi. En effet, ces affections semblent davantage liées à une perturbation du milieu intestinal qu'à une atteinte primitive par *Clostridium perfringens*. Les clostridies, germes saprophytes du tube digestif, acquièrent un caractère pathogène sous l'action de causes prédisposantes ou occasionnelles (94, 122).

Ainsi, une *alimentation mal équilibrée* à base de betteraves ou de pommes de terre crues germées ou cuites, un *abreuvement insuffisant*, un *excès protéique* (> 18%) ou une *carence en cellulose brute* (< 10%), provoquent une atonie digestive, d'où une alcalose et une prolifération des clostridies (11, 12, 94).

De même, une *situation stressante* ou une ***antibiothérapie* (*clindamycine*)** peuvent engendrer la prolifération de ces micro-organismes (94).

Des auteurs (19) obtiennent à partir du contenu caecal de lapins morts d'entérotoxémie, 60% de mortalité chez la souris dont 83% des cas sont neutralisés par les sérums anti E. Cependant, il faut remarquer que :

1. *Cl. perfringens* de type E est plutôt décrit chez les ovins et les bovins,
2. *Cl. perfringens* de type E n'a pu être isolé des lapins morts,
3. Par contre, il a été isolé d'autres germes tels que *E. coli* pour 63% des animaux et *Cl. perfringens* de type A pour 26% des cas, mais *Cl. perfringens* de type A est habituellement considéré comme non pathogène.

Les cas d'entérotoxémies par *Cl. perfringens* de type E reste tout de même des cas rares.

En revanche, l'isolement de colibacille ou de *Clostridium perfringens* d'autre type (notamment A), non présumé pathogène, peut se produire. Dans ce cas, il s'agit de dérèglement caecal avec fermentation et « auto-intoxication ». C'est un cas plus fréquent (34).

(b) L'origine iatrogène.

Parallèlement à cette étude chez le lapin, de nombreux travaux réalisés chez l'homme montraient l'existence d'une relation entre certaines formes d'entérites (dites **colites pseudo-membraneuses** car elles induisent une production au niveau du côlon de plaques exsudatives riches en mucine et en fibrine excrétées par les selles et assimilées à des membranes) et **les traitements avec certains antibiotiques** comme la *lincomycine* et la *clindamycine*. Cette maladie propre à l'usage de ces médicaments peut être **mortelle**.

Des recherches ultérieures montrèrent qu'un germe, *Clostridium difficile* était l'agent responsable de ce genre de diarrhée chez l'homme.

Par analogie avec cette affection humaine, certains auteurs ont injecté à des lapins de la *clindamycine* et ainsi **induit une diarrhée dans près de 100% des cas**. De plus, ces auteurs ont détecté dans le caecum des lapins, une toxine neutralisée par l'antitoxine iota de *Cl. perfringens* de type E (19, 20, 21, 22). Toutefois la présence de *Cl. perfringens* de type E n'a pu, là aussi, être démontrée.

(c) Emergence de *Clostridium spiriforme*.

Ce n'est qu'en 1982 que CARMAN et BORRIELLO (30) établissent une corrélation entre une autre bactérie ***Clostridium spiriforme*** et la présence de la toxine **IOTA** (ou tout au moins **« iota like »**) dans le caecum de lapins atteints de diarrhée. Ultérieurement, ces auteurs montrèrent *in vitro* que *Cl. spiriforme* produisait bien une toxine apparentée à la toxine **IOTA** de *Cl. perfringens* de type E.

Cl. spiriforme est donc une bactérie anaérobie de forme semi-circulaire, formant des spirales plus ou moins longues visibles au microscope après une coloration de Gram d'un échantillon de contenu caecal. Plus précisément, la culture de *Cl. spiriforme* s'effectue à partir des spores (après chauffage 10 mn à 80°C), sur milieu au sang et en anaérobiose. La lecture des boîtes s'effectue au bout de 3 à 5 jours (31).

En Belgique, selon PEETERS *et coll.* (233), 52% des lapins présentant des signes de diarrhée dans les élevages de lapins de chair hébergent ce germe et celui-ci est présent dans 83% des élevages examinés. La plupart des souches (90%) sont toxinogènes.

En France, des études ont permis d'estimer à partir du laboratoire que 10% des lots examinés présentent une réponse positive à la recherche de *Cl. spiriforme* par coloration de Gram dans le tube digestif (34).

Cependant, sans investigations répétées, il est impossible de connaître le rôle exact de ce germe dans les troubles rencontrés (34).

Cette bactérie est surtout retrouvée dans les stades terminaux des troubles digestifs. Sa toxine cause une *destruction et une desquamation des cellules épithéliales* et une *typhlite hémorragique*. Dans ce dernier cas, la quantité de toxine *« iota like »* présente dans le caecum est suffisante pour tuer des souris. Dans 86% des cas, *Cl. spiriforme* est associée à d'autres agents pathogènes (coccidies, virus, EPEC…), ce qui fait penser que l'entérotoxémie du lapin est plus le fait d'une **perturbation du milieu intestinal** qu'une atteinte directe par *Cl. spiriforme* (181).

Les appréciations sur le rôle de *Cl. spiriforme* peuvent être très variable selon les auteurs ou les cliniciens. Actuellement, l'entérotyphlite à *Cl. spiriforme* ne doit pas être négligée par le clinicien mais le diagnostic doit être posé avec méthode par multiplication des échantillons notamment (34).

(2) Les facteurs favorisants.

A l'origine des entérotoxémies interviennent souvent des facteurs non spécifiques, c'est-à-dire tout élément pouvant rompre l'équilibre de la flore et favoriser la multiplication des germes anaérobies.

Tout ce qui contribuera à perturber l'équilibre de la flore digestive favorisera le développement et la multiplication des *Clostridium* et l'apparition de la toxine mortelle. Ainsi sont reconnus comme favorables au développement des *Clostridium* **tous les déséquilibres digestifs avec perturbation de la flore caecale** (34).

(a) Les stress.

CARMAN et BORRELIO (32) ne peuvent induire une diarrhée après infection expérimentale de *Cl. spiriforme* que si l'inoculation coïncide avec une agression (comme par exemple le sevrage).

Rappelons que les *Clostridium* en général sont absents avant le sevrage, atteignent un taux de 10^5-10^6 précisément pendant la période post-sevrage pour se situer par la suite à environ 10^4 (16).

(b) Les antibiotiques.

Il est très facile de provoquer de la diarrhée en administrant de la *lincomycine* ou de la *clindamycine*. Ceux-ci favorisent particulièrement la multiplication de *Cl. spiriforme*. Ils constituent un bon moyen de dépistage des porteurs apparemment sains, car il semble vain de vouloir isoler cette bactérie quand elle est hébergée par des animaux sans diarrhée. Mais cela souligne aussi le danger qu'il y a d'utiliser certains antibiotiques auxquels le lapin est généralement très sensible.

PEETERS a même constaté que l'administration prolongée d'antibiotiques bien tolérés comme les tétracyclines ou le chloramphénicol augmentait le taux de *Cl. spiriforme*. De même les traitements de colibacillose à la *néomycine* seraient suivis d'une entérotoxémie « iota » dans presque 20% des cas (233).

Les traitements antibiotiques mal conduits ou mal adaptés sont des éléments prépondérants. Il est donc essentiel de bien veiller au choix de l'antibiotique, à la durée et au rythme des traitements (34).

(c) Les facteurs nutritionnels.

Bien que n'induisant pas spécifiquement une entérotoxémie, le rôle des facteurs nutritionnels n'est pas à négliger : un aliment riche en protéines (plus de 18% dans la ration) ou éventuellement pauvre en lest (moins de 10% de cellulose brute indigestible) associé souvent à un défaut d'abreuvement peut conduire à une diarrhée mortelle en quelques jour. Récemment, PEETERS *et coll.* ont montré le rôle favorisant d'un aliment riche en amidon ou bien riche en fibres digestibles comme la pulpe de betteraves sur le développement des entérotoxémies expérimentales dues à *Cl. spiriforme* (233).

Il est à noter que la paille ingérée favorise en général un bon transit intestinal et retarde les dérèglements avec prolifération de *Clostridium* (34).

(d) Les facteurs environnementaux.

Les écarts de température jour/nuit (> 10°C) et l'humidité accentuent le risque en déréglant la régularité de la consommation : de 30 à 40g d'écart d'un jour à l'autre (34).

c. Symptômes et lésions.

(1) Les entérotoxémies à *Cl. perfringens*.

Ce sont soient les reproducteurs, soient les lapins en pleine croissance (45 à 65 jours) qui sont les plus exposés. Les reproductrices présentent ce syndrome autour de la mise bas.

Les symptômes sont une mortalité brutale en quelques heures avec production de mucus, léger ramollissement des crottes. L'anus est à peine souillé. L'animal ballonne après la mort très rapidement.

Les lésions sont un contenu caecal liquide, malodorant, avec des gaz. La paroi peut être hémorragique. Le foie est dégénéré, les reins congestionnés (34).

Les entérotoxémies sont connues depuis longtemps chez le lapin. En 1936, LESBOUYRIES et BERTHELON (173) signalent deux formes.

D'un point de vue clinique, *une forme typique* très courante a été décrite (correspondant à une paralysie intestinale), ainsi qu'*une forme atypique*.

(a) Une forme typique.

✳ *une forme typique*, caractérisée par une **paralysie intestinale**, entraînant une accumulation de gaz dans l'estomac et l'intestin.

Chez les *jeunes*, la symptomatologie apparaît peu caractéristique (11, 12).
On note une perte d'appétit subite et une légère constipation. Le lapin porte parfois la tête penchée, en relation avec l'évolution d'une tympanite (11).
La mort survient le plus souvent au bout d'une semaine.

Chez les *adultes*, les symptômes semblent plus nets (11).
L'animal cesse brusquement de s'alimenter, et ne boit pas non plus. Il reste blotti dans un coin, prostré (11). La paralysie intestinale se traduit par une constipation et une accumulation importante de gaz dans les intestins.
À l'auscultation, un tympanisme très net est audible car la paroi abdominale est tendue comme une peau de tambour (11).

Les intestins apparaissent très dilatés par les gaz. Le foie est hypertrophié et jaunâtre, les parois intestinales et stomacales fragiles. Le sang coagule lentement et la putréfaction du cadavre se réalise très précocement (11, 12).

Le lapin, extrêmement amaigri, meurt en général au bout de 4 à 5 jours, sans convulsions ni agitation (11). Dans quelques cas rares cependant, on observe une guérison, précédée alors d'un épisode de diarrhée fétide jaunâtre (11).

(b) Une forme atypique.

✳ *une forme atypique*, c'est-à-dire une entérite avec diarrhée remplaçant une constipation opiniâtre **(entérite diarrhéique)**.

Cette forme d'entérotoxémie évolue *plus lentement* et se termine par la *mort*.
Elle se caractérise au contraire par une diarrhée. Les selles sont très liquides, d'odeur fétide, mais rarement sanguinolentes. Le tympanisme est absent et les poils de la queue apparaissent souillés et agglutinés en mottes (11).
À l'*autopsie*, il est surtout caractéristique d'observer une putréfaction rapide du cadavre.

(2) Les entérotyphlite à *Cl. spiriforme.*

Les lapins de tous les âges peuvent être touchés, mais cette maladie affecte essentiellement les lapins en croissance (45 à 65 jours), les lapins adultes ayant un taux de *Cl. spiriforme* naturellement très faible (34).
Le trouble digestif présente souvent un caractère aigu et brutal, avec pour seul symptôme l'apparition d'une diarrhée importante (34).

Les lésions les plus caractéristiques de l'entérotyphlite sont visibles sur des *lapins d'engraissement* et notamment sur la période de forte croissance de 45 à 60 jours (34).
Les lésions ne sont pas pathognomoniques. Cependant, il existe une entérotyphlite avec une congestion de la muqueuse du caecum et des lésions hémorragiques en « **coup de pinceau** » (34). Simultanément, la muqueuse est épaissie et oedématiée (34).

d. Etude anatomo-clinique.

Dans les deux cas d'entérotoxémies classiques à *Clostridium*, l'issue habituelle est la mort.

À l'*autopsie*, l'intestin est considérablement dilaté par des gaz. Le côlon et le grêle renferment une substance gélatineuse, blanchâtre et le caecum présente quelquefois des traînées congestives avec des suffusions hémorragiques. Ces mêmes auteurs associent cette entérite à une maladie microbienne, contagieuse, enzootique due à l'action pathogène d'un germe anaérobie : *Clostridium perfringens* (181).

Dans les cas d'entérotyphlite à *Cl. spiriforme*, la mort est rapide et brutale. La muqueuse caecale est oedématiée, avec des lésions hémorragiques disséminées en « **coup de pinceau** ».

e. Diagnostic.

(1) Des entérotoxémies à *Cl. perfringens*.

Le diagnostic est facile sur l'animal vivant. En effet, la constipation opiniâtre, le tympanisme gastro-intestinal et l'hypothermie sont des signes quasi-constants (11).

▪ Le clinicien peut également établir le diagnostic à partir des éléments suivants :

- brutalité de la mort dans un élevage sans antécédent pathologique récent,
- ballonnement,
- anus légèrement souillé,
- contenu caecal liquide à l'autopsie,
- lésions dégénératives du foie.

▪ L'*examen bactériologique* n'est intéressant que s'il est réalisé précocement (11).

La bactériologie est souvent décevante (sauf pour les cas de clostridioses à *Cl. perfringens*) et n'apporte que peu d'information. Elle permet surtout d'éliminer les autres causes de mortalité (*Clostridium spiriforme*, colibacillose) (34).

▪ Le pronostic est toujours **très sombre** (11, 76, 88, 94, 121).

(2) Des entérotyphlites à *Cl. spiriforme*.

L'historique de l'élevage doit être le premier élément de suspicion (34):

- élevage ayant nécessité des traitements répétés aux antibiotiques,
- pics de mortalité après les traitements,
- mortalité à tout âge,
- absence d'isolement d'autres agents infectieux.

C'est le *laboratoire* qui oriente le diagnostic : présence de *Cl. spiriforme* dans les intestins d'un grand échantillon de lapins (en prendre au moins 5 pour confirmer le diagnostic et multiplier les contrôles). Vérifier ensuite le comportement des lots après les traitements antibiotiques déjà effectués (34).

Généralement, on y releve une petite baisse de mortalité pendant le traitement suivie d'une explosion dans les 48 heures après l'arrêt du traitement.

Certains antibactériens prédisposent plus que d'autres à la perturbation de la flore : *tétracycline*, *gentamicine*, *streptomycine* (34).

Les posologies utilisées apportent aussi des informations sur le risque de dérèglement du caecum :

- *tétracycline* 50% à plus de 1g/litre,
- *gentamicine* à plus de 50 mg/litre,

- *streptomycine* à plus de 500 mg/litre.

Ce sont des **posologies à ne pas dépasser**.

Plusieurs méthodes de diagnostic existent. La **coloration de Gram** reste la plus utilisée actuellement. Néanmoins, la **recherche de toxine** semble être une méthode d'avenir (34).

f. ***Traitement.***

Le traitement des entérotoxémies repose sur plusieurs étapes à suivre :

- pailler les cages,
- acidifier l'eau par l'acide acétique (la dose est fonction du pH initial qui doit alors s'établir autour de 5,5 à 6,5),
- administrer éventuellement de la *tétracycline* ou de la *spiramycine* (*30 mg/kg PV* soit environ 300 ppm dans l'aliment).
- la vaccination des animaux est en général illusoire.

Dans les cas d'entérotyphlite, l'*enrofloxacine* à *10 mg/kg PV* offre une alternative intéressante. Son prix oblige à réserver son utilisation pour les accidents graves (34).

g. Prophylaxie.

La prophylaxie hygiénique est capitale, notamment en ce qui concerne la quantité et la qualité des apports d'eau et d'aliment. Eviter les excès de distribution de pain ou de fourrage vert fraîchement cueillis. Une alimentation granulée de l'ordre de 15% de protéine et 17% de cellulose, plus une eau propre, non froide distribuée *ad libitum* minimiseront les risques (181).

Il est également nécessaire d'avoir une bonne maîtrise de l'élevage, sans recours à des traitements importants ou fréquents, ceci représentant une garantie vis-à-vis du risque. Cette bonne gestion de l'élevage permet également d'éviter les stress et les consommations alimentaires irrégulières (ambiance). En effet, la bonne maîtrise de la flore du tube digestif passe par un programme alimentaire adapté, une utilisation limitée des antibiotiques, le choix judicieux des molécules administrées (nature, posologie, association) (34).

Enfin, il est important de surveiller en particulier l'élevage au cours des périodes à risques (automne et printemps) (34).

À noter que tous les ans se produisent quelques accidents graves dus à des *Clostridium spiriforme*. Le clinicien doit rester vigilant pour ne pas passer à côté. Il doit déclencher les investigations nécessaires pour valider l'hypothèse dès que les éléments permettant de suspecter des *Clostridium* sont réunis. Il faut porter une attention toute particulière aux **traitements fréquents** et aux **pics de mortalité brutaux et inexpliqués** (34).

2. LA COLIBACILLOSE.

La colibacillose est définie comme les entérites dues à des colibacilles de sérotypes particuliers reconnus pathogènes chez le lapin (34).

Chez le lapin, elle se rencontre essentiellement en période néonatale et au sevrage. Elle peut être considérée comme une entéropathie non spécifique : en effet, l'association fréquente et non spécifique « colibacilles et coccidies », favorise le développement secondaire de germes spécifiques tels que *Bacillus piliformis* (77).

Bien que, rappelons le, l'origine des affections intestinales soit complexe, la majorité des auteurs constatent une forte élévation du nombre des *Escherichia coli* dans l'intestin lors de diarrhée. Selon SINKOVICS, cette nette augmentation de la flore colibacillaire (10^8-10^9 bactéries/gramme de

contenu caecal, contre 10^2-10^3 chez l'animal sain) est constatée dans 90% des cas d'entérite, ce qui peut être un bon marqueur des désordres intestinaux (94).

b. Importance de la maladie.

La colibacillose est **fréquente** en cuniculture. Elle fait partie, avec les pasteurelloses et les staphylococcies, des grandes infections cunicoles. Statistiquement, 20% des élevages testés actuellement sur des échantillons de quelque 200 élevages portent et excrètent des colibacilles pathogènes. Ce nombre tend à diminuer ces dernières années.

Le danger des colibacilles pathogènes réside dans leur large diffusion dans l'élevage infecté : reproducteurs, lapereaux sous la mère et lapins d'élevage peuvent être simultanément touchés (34).

La maladie peut donc prendre une allure dramatique à caractère aigu ou chronique (34).

La confirmation de « *colibacillose vraie* » doit se faire avec prudence et méthode. Elle est très aléatoire si le sérotype n'est pas vérifié et le caractère pathogène du colibacille isolé (34).

Les grandes flambées de colibacilloses ont eu lieu vers les années 1987 à 1990 (34).

c. Les facteurs favorisants.

Les facteurs favorisants correspondent souvent à un déséquilibre alimentaire ou à un stress, sans oublier le rôle primordial du pH caecal dans l'apparition de la maladie.

(1) L'influence du pH caecal.

L'élévation de la flore colibacillaire est étroitement liée à celle du pH caecal. En effet, le pH normal dans le caecum est de 5,8-6,0. Dans ces conditions les acides gras volatils (AGV) jouent un rôle inhibiteur sur la flore colibacillaire en maintenant son niveau à 10^2-10^3 bactéries/g (12, 37).

Quand le pH caecal augmente et dépasse 6,8, les AGV se dissocient et perdent leur effet inhibiteur, permettant la prolifération des *E. coli*. Cette augmentation du pH du caecum et du nombre de colibacilles a été constatée lors de l'administration d'***ampicilline*** (38), lors de l'inoculation de coccidies (29, 39), pour certains facteurs nutritionnels (40, 38) et avec certaines souches d'*E.coli* (42).

(2) Le déséquilibre alimentaire.

Le rôle de l'équilibre de la ration est en effet primordial puisqu'un acide gras volatil, l'acide acétique, contrôle le développement de la flore colibacillaire, tandis que l'acide propionique lui, ne permet pas d'assurer l'équilibre de cette flore. Or ces acides gras sont issus de la dégradation des glucides de la ration ; d'où l'importance de l'équilibre alimentaire (13% de protéines et 17% de cellulose brute) (12).

(3) Stress, parasitisme et antibiothérapie.

De même que le pH caecal et l'équilibre alimentaire, un stress, de quelque nature qu'il soit (sevrage, manipulations intempestives), l'existence d'un parasitisme intestinal (coccidiose) ou une *antibiothérapie mal conduite* (*ampicilline*…), favorisent l'apparition de la colibacillose (12).

d. Les facteurs déclenchants : les entérobactéries.

Les entérites bactériennes d'origine colibacillaire sont dues à des variétés particulières de colibacilles *Escherichia coli* identifiables grâce à leur sérotype 34).

Celui-ci se caractérise par une lettre et un numéro. Le plus connu reste le colibacille O_{103} (115).

Il n'est pas évident de savoir quel est le rôle pathogène spécifique des *E. coli* (94), puisqu'elles n'entraînent pas à elles seules de troubles diarrhéiques. Le sérotype est propre à l'espèce, il ne peut donc être transmis par une espèce différente (volailles, porcs, bovins…) (34).

Alors que la reproduction expérimentale de la diarrhée chez le lapereau avec certaines coccidies est possible chez 100% des animaux (27, 28, 29) jusqu'à il y a une vingtaine d'années, ce n'était pas systématiquement le cas avec d'autres agents pathogènes, notamment avec les *E. coli*. En revanche, une forte élévation du nombre des *E. coli* est constatée dans l'intestin des lapins atteints de diarrhée (10^2 à 10^8 colibacilles/gramme de contenu caecal) (33). Cette augmentation de la flore colibacillaire est étroitement corrélée à l'augmentation du pH caecal (pH normal : 5,8 à 6) (12, 37, 38).

De nombreux auteurs ayant infecté des lapins avec des *E. coli* appartenant à des sérogroupes déterminés ne réussissaient pas à induire d'entérites reproductibles (30, 31, 32). Pour sensibiliser les animaux et obtenir une diarrhée, plusieurs auteurs ont eu recours à différents artifices : injection de prednisolone (31), alcalinisation du milieu intestinal, associée le plus souvent à l'administration *per os* d'un nombre considérable d'*E. coli* (10^{11}-10^{12}) (33, 34) ou à l'inoculation de coccidies (35, 36).

La contamination se fait à partir d'animaux porteurs qui excrètent le germe dans l'environnement, polluent le matériel et contaminent congénères et descendants (34).

Le germe est localisé dans le tube digestif ou les voies génitales. L'excrétion est parfois massive et des colibacilles sont retrouvés sur toutes les surfaces (sols, grillages, nids, eau) (34).

Les sérotypes principaux sont (en France) par ordre de fréquence O_{103}, O_2, O_{85} puis de façon plus discrète O_{15}, O_{128}, O_{132} (34).

e. Les souches pathogènes d' E.coli.

En 1977, CANTEY et BLAKE (43) reproduisent une diarrhée en inoculant seulement 150 *E.coli* d'une souche appelée RDEC-1. Cette souche appartenant au sérogroupe O_{15}, ne produit pas d'entérorotoxine LT ou ST et elle n'est pas invasive. En revanche, elle est capable de coloniser l'iléon, le caecum et le côlon en adhérant aux cellules épithéliales et en provoquant un effacement des microvillosités (44, 45), d'où le terme d'AEEC (Attaching Effacing E.coli) qui leur est parfois donné (46).

Cette souche RDEC-1 s'apparente tout à fait aux *E. coli* entéropathogènes (EPEC) (souches non invasives, n'élaborant pas de toxine ST ou LT) isolées chez l'homme (47, 48) ou chez d'autres espèces animales (46, 49). Depuis, d'autres auteurs ont confirmé l'existence de souches hautement pathogènes chez le lapin. PEETERS *et coll.* (50), cherchant à évaluer la fréquence des principaux agents infectieux, montrent que 72% des lapereaux malades analysés à partir de 21 élevages en Belgique sont porteurs d'une flore colibacillaire élevée et que pour 55% d'entre eux, il s'agit d'*E. coli* adhérant à la muqueuse intestinale.

Les lésions sont retrouvées chez des lapins de tous âges mais sont beaucoup plus fréquentes chez des lapins juste sevrés (29-49 jours).

Expérimentalement PEETERS *et coll.* (51, 52) reproduisent les symptômes et les lésions de colibacillose avec des souches EPEC également de sérogroupe O_{15}. VARGA et PESTI (53) induisent une diarrhée chez des lapereaux après sevrage, avec des souches d'*E. coli* non invasives et non sécrétrices d'entérotoxines, appartenant à différents sérotypes (O_{132}:H2, O_{128}:H2, O_{103}:H9).

En France, c'est le sérogroupe O_{103} qui prédomine dans les épidémies de diarrhée post sevrage, quand des *E. coli* sont incriminées (41, 54). Là aussi, le caractère très pathogène de certaines souches d'*E .coli* O_{103} (celles appartenant au biotype rhamnose négatif) a été démontré (55, 42, 56, 57, 58). Ces souches, non invasives, non productrices d'entérotoxines adhèrent aux entérocytes. Elles s'apparenteraient donc aussi aux EPEC (59, 60).

Avant le sevrage, ce sont surtout les lapereaux âgés de 3 à 12 jours qui sont affectés. Tous les animaux d'une même portée peuvent mourir en 20-48 heures. Chez ces lapereaux au nid, c'est un

autre sérogroupe, O_{109} possédant les caractéristiques des EPEC, qui intervient préférentiellement (62, 61).

L'inoculation des souches saprophytes, même à dose élevée, n'entraîne ni signe clinique, ni lésion. Par contre, avec certaines souches O_{15} et O_{103}, l'inoculation de lapins sevrés provoque une diarrhée pouvant être sévère. Celle-ci apparaît entre le 4ème et le 10ème jour qui suit l'infection. La mortalité varie de 5 à 6% (63) à pratiquement 100% avec certains sérotypes notamment O_{103}:K:H2 (60, 64).

Les lésions sont celle d'une congestion de la partie terminale du grêle, du caecum et du côlon. Le contenu du caecum est très liquide, parfois hémorragique (42, 56). Pour les sérotypes des lapereaux sous la mère, tout l'intestin grêle et le gros intestin sont touchés (65, 62, 61).

L'examen microscopique révèle un nombre considérable de bactéries attachées à la muqueuse Les microvillosités sont détruites et les entérocytes finissent par dégénérer (44, 51, 52). Contrairement aux *E. coli* entérohémorragiques pour lesquelles, ce type d'altération est dû à une toxine de type Shigella-like (66), pour le moment aucune des toxines connues n'a été mise en évidence dans le cas des souches isolées du lapin, comme le confirment les travaux récents de LEROY *et coll.* (67).

f. Le diagnostic.

Il doit se faire à partir d'un ensemble de données (34).

(1) Epidémiologie

Cette affection touche les lapereaux avant le sevrage, à l'âge de 3 à 12 jours, ainsi que les animaux qui viennent juste d'être sevrés (âgés de 29 à 49 jours) (82).

Divers signes orientent le clinicien dans son diagnostic :

- une dégradation progressive de la situation malgré la médicalisation de l'animal. Parallèlement, un épisode aigu peut survenir brutalement.
- une extériorisation de la maladie sur les trois niveaux d'animaux. Le colibacille pathogène diffuse abondamment (34). Il est rare qu'il ne frappe qu'une seule catégorie d'animaux comme :
  - les mères,
  - les lapereaux au nid,
  - les lapins à l'engraissement.

(2) Symptomatologie.

(a) Symptomatologie générale.

La maladie se caractérise par un aspect épidémiologique caractéristique (34):
- mortalité des reproductrices (parfois des mâles) avec diarrhées,
- mortalité des lapereaux au nid avec diarrhée,
- mortalité de lapins à l'engraissement à tous les âges avec diarrhées.

La colibacillose se traduit par une diarrhée sévère survenant 4 à 10 jours après l'infection et dans certains cas, par des phases de diarrhée mucoïde et de constipation (121).

Le taux de mortalité est variable et oscille entre 5% et 100% (100% avec le sérotype O_{103}, prédominant en France dans les diarrhées survenant après sevrage) (94, 121).

(b) Symptomatologie par catégorie.

◦ Reproductrices : diarrhée brutale souvent autour des mises bas. Les mâles sont plus rarement touchés (34).

◦ Lapereaux au nid : très souvent les diarrhées surviennent dans les nids dans les 10 premiers jours après la mise bas en raison de l'excrétion par la mère du colibacille pathogène. Les lapereaux sont souillés, se refroidissent et meurent rapidement (34).

◦ Les lapins à l'engraissement : mortalité à tout âge avec évolution par cage et diffusion progressive de cage en cage (34).

(3) Lésions

Elles sont peu caractéristiques et ne permettent pas de distinguer l'entérite sans colibacille pathogène de celle avec colibacille pathogène (34).

Une **congestion de la portion terminale de l'intestin grêle, du caecum et du côlon**, un **contenu caecal très liquide et parfois hémorragique**, des reins friables, un foie décoloré, la présence de bactéries fixées à la muqueuse et des **micro-villosités dégénérées** caractérisent les cadavres de lapins atteints de colibacillose (121, 122).

(4) Bactériologie

L'ensemencement à partir de muqueuse d'intestin et de caecum d'animaux malades vivants permet d'isoler le colibacille. Le sérotypage se fait ensuite par un test d'agglutination sur une lame à partir des anticorps purifiés correspondants aux antigènes recherchés (34).

(5) Histologie

Elle permet la confirmation du diagnostic bactériologique. Le colibacille pathogène nécrose la muqueuse, s'y fixe et abrase les villosités (34).

L'examen d'une coupe microscopique colorée permet d'identifier la lésion et le colibacille attaché à la paroi. Pour cet examen, il est important de fournir des animaux vivants malades (34).

Le **test Rhamnose** est un test de virulence. Les colibacilles les plus pathogènes ne dégradent pas le Rhamnose et sont dits *Rhamnose négatif* (34).

g. Le traitement antibiotique.

Ce traitement doit être relativement bien conduit en raison de la grande fréquence de cette maladie en cuniculture française, avec un fort risque de diffusion de l'infection au sein de l'élevage, voire d'un élevage à l'autre, avec des cas pouvant se révéler gravissime lors d'atteintes aiguës . C'est la raison pour laquelle deux règles s'imposent en particulier :

- ***frapper juste :*** c'est-à-dire avec une molécule efficace (souvent en injection) et assurant des résultats sur la mortalité des reproducteurs.
  La *colistine*, la *gentamicine* et l'*enrofloxacine* restent les molécules les plus employées (34).
- ***frapper fort :*** respecter les posologies et obtenir une durée de traitement longue.
  Il faut éviter les guérisons provisoires et les rechutes par un traitement insuffisant ou mal « piloté » (34).

Pour les cas aigus, on travaille en injection *parentérale* (sous-cutanée) associée à un traitement *buvable*.

Pour les cas subaigus, il est préférable d'avoir recours à *l'aliment médicamenteux* associé ou non à des injections *parentérales* (sous-cutanées) (34).

Les traitements à l'aide d'antibiotiques semblent très aléatoires, notamment vis-à-vis des souches très pathogènes. Une réduction de 50% de la mortalité a été constatée avec la colistine (68) ou

la fluméquine (69). De même, l'acide acétique ou une alimentation riche en fibres n'améliore pas sensiblement la maladie.

h. La prohylaxie.

(1) Le dépistage des animaux porteurs.

Le dépistage des animaux porteurs est essentiel, notamment les reproducteurs présentant des entérites dans leur nid, ou les reproducteurs ayant une mauvaise viabilité au nid associée à l'apparition de signes digestifs (34).

(2) La préparation des reproducteurs.

La préparation rigoureuse des futurs reproducteurs et quelques règles simples à suivre sont à faire (34):

- les choisir issus de portées à très bonne viabilité,
- les élever en cage individuelle dès 11 semaines pour les protéger de leurs congénères,
- raisonner l'entrée en production en régulant les portées des jeunes femelles.

(3) L'équilibre du cheptel.

Il faut éviter les forts taux de renouvellement qui rajeunissent trop le cheptel et le fragilisent.

Il faut également interdire tout brassage de femelles entre maternité et engraissement. L'engraissement reste le lieu le plus contaminé de l'élevage (34).

(4) La prophylaxie médicale.

Des cures médicamenteuses régulières (tous les deux mois) limitent l'excrétion du germe et régulent la pression microbienne de l'outil.

De la même manière, l'automne reste une saison qui relance les accidents digestifs (écarts de température et forte humidité). Cette période doit être anticipée (animaux fatigués par l'été, reprise de consommation). Il faut intervenir dès les premiers signes de dérèglement (34).

(5) La prophylaxie vaccinale.

Des essais de vaccination dans l'eau de boisson avaient déjà eu lieu dans le passé. Aujourd'hui, les travaux des chercheurs ont avancé. On ne peut cependant pas encore disposer d'un vaccin fiable et efficace mais des pistes existent.

Ainsi, certains auteurs ont obtenus des résultats encourageants lors d'essai de vaccination, soit avec la souche RDEC-1 (70), soit avec une souche d'*E.coli O103* (71). Cependant, MILON et CAMGUILHEM (64) (travaux du laboratoire INRA/ENVT de microbiologie moléculaire) ont montré que si la vaccination induisait bien une immunité locale (IgA) transférable, via la lactation aux lapereaux sous la mère jusqu'au sevrage, elle ne permet pas de protéger les animaux quand ceux-ci sont inoculés ensuite par une souche d'E.coli O103 après le sevrage.

Ces mêmes auteurs ont montré l'intérêt de la vaccination par voie orale avec un vaccin vivant inactivé mais aussi la nécessité d'effectuer au minimum un rappel (72). Des travaux plus récents de cette équipe ont démontré l'efficacité d'une souche non pathogène de sérogroupe O_{128} mais possédant l'adhésine des *E.coli* O_{103} pathogènes (73) ou bien de mutants d'effets cytopathiques ou d'adhésion (74).

D'autres travaux concernent un vaccin contre le *E.coli* O_{15} en Belgique (34).

La mutagenèse de deux systèmes génétiques impliqués dans la pathogénicité du colibacille O_{103} (opéron codant pour l'adhésine AF/R2 et le système impliqué dans un effet cytopathique : ECP) a permis d'obtenir une souche de colibacille supposée non pathogène (34).

L'inoculation expérimentale des deux souches de bactéries ainsi obtenues à des lapereaux sevrés a montré que le mutant n'exprimant plus AF/R2 présente un pouvoir pathogène résiduel. En revanche, le mutant n'exprimant plus l'ECP est dénué de toute pathogénicité et se pose en candidat à la vaccination (34).

Les *colibacilloses* restent un problème complexe et leur approche se heurte à plusieurs difficultés :

- ***Difficulté de diagnostic :*** il est toujours difficile d'apprécier la part de l'activité du colibacille dans les troubles digestifs observés. Le clinicien doit vérifier la cohérence entre l'épidémiologie (visite d'élevage, historique de l'accident), la bactériologie (avec sérotypage) et la lésion (histologie) (34).
- ***Difficulté de traitement :*** le colibacille diffuse beaucoup dans l'environnement, il est assez contaminant. Les protocoles peuvent s'avérer lourds et longs. Il faut éviter de mettre en place des protocoles incohérents ou mal suivis (34).
- ***Difficulté de communication avec les propriétaires :*** le dialogue et l'information sont nécessaires. Ne pas promettre des miracles lors d'un traitement, être patient et perspicace, tous les acteurs (éleveur, vétérinaire, technicien) doivent s'impliquer dans le suivi (34).

Il faut faire un bon bilan, bien préparer son action et ne pas rater sa cible dès la première intervention (34).

3. *LA SALMONELLOSE.*

Depuis quelques années, le pourcentage d'isolement de salmonelles est en augmentation. De quelques rares cas par an en 1993, on est passé à plusieurs dizaines de cas en 1995. Ce chiffre semble stabilisé en 2001. La salmonellose est donc une maladie préoccupante.

Le lapin n'est pas reconnu comme une espèce très exposée mais, à la faveur de certaines circonstances (pollution, présence simultanée d'espèces à risques), la maladie peut s'installer avec gravité et de façon durable dans les ateliers cunicoles (34).

a. *L'agent pathogène.*

La maladie est due à une bactérie Gram négatif, les salmonelles. Elle peut se développer dans toutes les espèces, y compris l'homme.

Il existe de nombreuses variétés de salmonelles ou sérotypes. Parmi les centaines de sérotypes au sein de l'espèce *Salmonella enterica*, sont reconnus comme pathogènes *Salmonella* Typhimurium (la plus fréquente) et *Salmonella* Enteritidis.

Sur le terrain, il est possible de rencontrer les deux sérotypes et dans les deux cas, la maladie est grave (34).

b. *Epidémiologie.*

Le fait que les salmonelles peuvent infecter l'homme n'est pas à négliger en cuniculture en raison des manipulations répétées des femelles. Le risque est double :

- *contamination du manipulateur* avec risque de maladie ou de portage, y compris sur les membres de la famille (les enfants sont sensibles),
- *diffusion de la salmonelle d'un animal à l'autre,* le transport étant assuré par les mains.

La contamination est assurée par des animaux porteurs qui excrètent le germe. Les salmonelles diffusent facilement dans l'environnement. On en retrouve sur des poussières, des poils, des boîtes à nids, des murs, de l'eau.

Les salmonelles contaminent ensuite les animaux sains. Le manque d'hygiène, l'absence de vide sanitaire, les transferts d'animaux sont des facteurs de risque (34).

c. Les symptômes.

- Syndrome fébrile avec fièvre (12, 140).
- Abattement (12, 140).
- Anorexie (12, 140).
- **Diarrhée nécrotique ou hémorragique inconstante** (12, 140).
- Quelques **avortements en fin de gestation** doivent faire penser à une éventuelle salmonellose. Ils peuvent atteindre 5 à 10% de la bande proche de la mise bas (34).
- Les **mortalités de femelles en fin de gestation ou à la mise bas avec diarrhée inexpliquée** et parfois péritonite sont également des signes de suspicion (34).
- Les **mortalités brutales (20 à 30%) au nid** survenant en fin de première semaine avec **diarrhée** sont à surveiller (34).
- Les mortalités sont modérées en engraissement (34).

d. Les lésions.

À l'autopsie, on note particulièrement :

- une *splénomégalie* (hypertrophies de la rate, y compris sur les lapereaux au nid),
- les *nécroses hépatiques ponctiformes* (34),
- les *nécroses de l'appendice du caecum* (34).
- les *lésions d'entérite ulcéreuse et nécrotique* (12, 140).

D'autres lésions sont moins évocatrices mais peuvent être retrouvées (34). Il s'agit de :

- métrite,
- péricardite,
- entérite.

e. Le diagnostic.

La simultanéité des avortements, de mortalité de femelles par diarrhée, la mortalité au nid doivent faire penser à la salmonellose.

À l'*autopsie*, il faut rechercher les *ponts nécrotiques* (foie et appendice) et la *réaction de la rate* (noire et hypertrophiée).

La *bactériologie* à partir des organes génitaux sur des lapines ayant avorté, ou sur la bile, permet l'isolement de la salmonelle qui sera alors typée. Les sérotypes *typhimurium* et *enteritidis* sont les plus dangereux.

Les techniques sont identiques pour toutes les espèces (34).

f. La prévention : hygiène et protection sanitaire.

Contrairement aux habitudes trop fréquentes, face à ce nouveau danger, la protection sanitaire doit être renforcée (34).

- Protection sanitaire :

  - éviter la proximité d'espèces à risques : canards, dindes, bovins,
  - éloigner chats et chiens,

- pédiluve, blouse, pédisacs pour les visiteurs.

- Hygiène :

  - désinfection régulière des locaux, des cages et des tuyauteries,
  - vaccination du cheptel reproducteur avec un autovaccin efficace.

L'hygiène doit être **stricte**. Il est donc impératif de veiller au dépoussiérage et à la désinfection, systématiquement et quotidiennement. Les essais de vaccination sont encourageants. Ils ont montré, sur les cas étudiés, qu'ils permettent de limiter l'excrétion et préviennent les rechutes.

Le fonctionnement économique de l'élevage est ainsi assuré (34).

g. Le traitement.

Le protocole devra être préparé et suivi avec sérieux car la situation est difficile et grave. Suivant la virulence de la souche, le traitement peut s'avérer rapidement efficace ou insuffisant.

Dans tous les cas, il est actuellement conseiller l'utilisation de l'*enrofloxacine* à **forte dose** et sur **une durée exceptionnellement longue**.

Avant toute chose, il convient bien sûr de vérifier la sensibilité de la souche à la molécule. Le traitement doit être conduit sur la base de **20 mg/kg de poids vif**. Il sera poursuivi pendant une semaine complète et un rappel sera envisagé quinze jours plus tard (34).

Simultanément, un suivi bactériologique sera entrepris sur l'environnement. Les désinfections seront multipliées et les contrôles (chiffonnettes) seront fréquents entre deux traitements (34).

h. Importance des salmonelloses chez l'homme.

Ce sont des zoonoses (maladies transmissibles à l'homme et à l'animal) majeures en raison de leur fréquence.

Les salmonelloses humaines d'origine animale se présentent sous deux formes :

- Toxi Infection Alimentaire Collective (TIAC),
- Infection salmonellique.

Les sources de contamination sont nombreuses (animaux infectés ou porteurs sains, leurs sécrétions et excrétions, les matières fécales, les fœtus et leur enveloppe après avortement).

Lorsqu'un aliment est contaminé par une salmonelle, des toxines sont libérées. Il est dès lors compréhensible que quelques salmonelles ingérées passeront inaperçues. C'est la quantité de germes qui déclenche une toxi-infection.

Pourtant, quelques salmonelles peuvent être ingérées et se multiplier chez l'homme créant alors une véritable infection. La virulence (capacité à se multiplier) est donc également importante et dépend de la souche considérée.

Dans les toxi-infections, l'incubation de la maladie est donc courte (12-24h). Une gastro-entérite (coliques, diarrhée, vomissements) s'établit, un état fébrile est noté, l'évolution est brève.

En revanche, les véritables infections (avec multiplication) sont plus longues à s'établir (4 à 15 jours). Les symptômes sont assez voisins mais le pronostic est plus sérieux. L'évolution se fait sur 1 à 3 semaines. Les jeunes enfants et les vieillards sont des populations dites « à risque ». Les TIAC s'observent le plus souvent dans les collectivités (34).

Les ***salmonelloses*** sont des maladies difficiles à éradiquer. Elles sont encore rares chez le lapin mais nécessitent une forte mobilisation et une vigilance particulière.

Il faut à tout prix éviter les mélanges d'espèces sur un même site de production et améliorer la protection sanitaire des élevages cunicoles. 20% des cas de salmonelloses se terminent par un vide sanitaire.

4. *LES ENTÉRITES COLIBACILLAIRES DE SEVRAGE.*

Les entérites colibacillaires de sevrage correspondent à des désordres digestifs dus à la multiplication anarchique de colibacilles ordinaires survenant dans les 20 jours après le sevrage (34).

a. Fréquence de la maladie.

Ce syndrome est fréquent et se remarque dans tous les élevages. Les conséquences sont très variables : morbidité et mortalité.

La crise d'adaptation existe toujours. L'influence sur la santé du lapereau dépend de sa qualité, de son régime alimentaire ou de ses qualités d'adaptation. Il est possible d'estimer une courbe normale de mortalité sur la base de 0,5% en première semaine, 1% en deuxième semaine, 1% en troisième semaine (34).

Dans un élevage instable, la mortalité peut atteindre de 5% dans la semaine à 1% par jour.

En dehors de la période de sevrage, c'est en période de transition alimentaire que le syndrome évolue (ex : passage à l'aliment dit blanc) (34).

b. Epidémiologie.

Le caecum d'un lapin sain est caractérisé par des constantes biochimiques et microbiennes tels que (34):

~ *constante biochimique :* caractérisée par le pH qui est voisin de 6. Tout dérèglement conduira à une élévation du pH,

~ *l'équilibre des Acides Gras Volatils* issus des fermentations qui régule le bon fonctionnement du caecum,

~ *constantes microbiennes :* la population du caecum est composée de peu de colibacilles et de clostridium. Grâce aux AGV et au pH, leurs multiplications respectives sont impossibles.

En période délicate, le lapin ne pourra maintenir l'équilibre de son caecum. Très vite l'adaptation, le stress, le régime conduiront à une rupture des équilibres nécessaires avec (34):

- une ***élévation du pH***,
- un ***déséquilibre des AGV***,
- une ***multiplication des colibacilles***.

Il s'ensuit une diarrhée secondaire au mauvais fonctionnement du caecum. Les colibacilles se multiplient alors pour atteindre 100 millions au gramme de contenu caecal (au lieu de 10 000). Cette diarrhée et cette entérite colibacillaire d'adaptation ne doivent pas être confondues avec les colibacilloses qui sont dues à des sérotypes pathogènes identifiables par *examen bactériologique* (34).

c. Symptomatologie et lésions.

En période à risques (sevrage, changement de régime), apparition d'une diarrhée très liquide, l'animal reste prostré, perd du poids, se déshydrate (34).

L'animal pourra guérir mais gardera des séquelles (croissance réduite). La mortalité est très variable.

À l'*autopsie*, le contenu caecal est liquide, et l'estomac est presque vide en aliments mais gorgé de beaucoup de liquide brunâtre et malodorant.

d. Diagnostic.

Celui-ci s'appuie sur plusieurs points (34):

1) la période ou l'âge des animaux : par définition, l'entérite d'adaptation frappe à des périodes précises. Le clinicien devra examiner la période et la durée des troubles, d'où l'intérêt de fiches d'enregistrement quotidien.
2) l'absence de tout germe pathogène ou isolement d'un colibacille de sérotype négatif.
3) l'antibiogramme comprenant de nombreuses sensibilités.

e. Traitement.

Il faut opter pour une antibiothérapie, bien tolérée par le lapin et apte à contrôler la population colibacillaire comme la *néomycine*, la *néomycine* associée à la *tétracycline*, la *gentamicine*, ou l'*apramycine* (34).

Il est possible d'y adjoindre des régulateurs digestifs, des réhydratants ou des acidiants afin de réguler le fonctionnement du caecum, d'apporter une flore régulatrice nouvelle (34).

Les erreurs à absolument éviter sont :

- surmédicaliser au risque de perturber la flore digestive,
- donner un régime alimentaire perturbateur : richesse en protéines, en amidon, et un manque de cellulose.

Il ne faut pas hésiter à travailler la qualité du lapereau en maternité et s'attarder sur la recherche des causes de mauvaise qualité des lapins. Les erreurs doivent être corrigées avant d'envisager un traitement efficace. Dans ces conditions, le traitement réduira la mortalité de 50% environ dans les trois jours. Si tel n'est pas le cas, il faut approfondir l'enquête épidémiologique afin de corriger les erreurs accumulées (34).

f. Prophylaxie.

Les efforts doivent porter sur plusieurs postes (34) dans le but :

1) de produire un lapereau de qualité (aspect économique), en poids et en homogénéité. Il faut examiner la maternité pour vérifier ce point : la qualité des lapines, l'alimentation, l'âge des reproductrices…

2) de produire un lapereau sain (aspect sanitaire),

3) d'améliorer les conditions de vie des animaux : par une hygiène des cages (désinfection), une hygiène de l'eau (potabilité), une ventilation correcte mais réduite (pour éviter les écarts brutaux de température), et un régime alimentaire adapté.

Il est important pour les cuniculteurs de répondre à certaines questions pour prévenir ce type de maladie. Ainsi, il faut savoir reconnaître les raisons qui font qu'un lapereau s'adapte mal à l'engraissement (34).

Cela est peut être du à une mauvaise qualité zootechnique :

- les *jeunes lapines* produisent des lapereaux plus sensibles et plus légers,
- les *vieilles lapines* souffrent de désordres métaboliques graves (néphrites, calcifications vasculaires, foies dégénérés) et produisent des lapereaux présentant une faible résistance naturelle,
- les *lapines surmenées*, ayant de fortes prolificités, produisent des lapereaux de qualités variables.

Pour remédier à ce problème, il faut veiller à offrir un niveau alimentaire adapté à la productivité des reproductrices, assurer une politique de réforme active et intelligente en choisissant

bien les animaux à risques, et proposer un programme diététique pour soutenir l'état des animaux (34).

Le lapereau sevré peut être de mauvaise qualité sanitaire.

Il faut bien connaître le microbisme de l'élevage grâce à des enquêtes ciblées et prévenir la détérioration globale par une prophylaxie choisie. La **présence de colibacille pathogène ou de staphylocoque, de salmonelle ou de pasteurelle doit être connue et surveiller** (34).

5. *LA YERSINIOSE (PSEUDOTUBERCULOSE).*

La yersiniose ou pseudotuberculose est très rare chez le lapin d'élevage. En revanche, cette maladie affecte souvent les oiseaux et les rongeurs. De ce fait, s'il peut y avoir contact, le lapin peut être affecté.

Cette affection se retrouve essentiellement sur les lapins fermiers élevés en clapiers et parfois sur les lapins de compagnie élevés au contact d'oiseaux malades. Le lièvre est très sensible à la yersiniose. C'est chez cette espèce une maladie très fréquente.

C'est une **zoonose** d'où l'importance des mesures sanitaires pour prévenir cette maladie. Elle affecte principalement les jeunes garçons (entre 7 à 13 ans). Elle mime alors une « crise d'appendicite » dans sa forme dite « localisée » la plus fréquente. Ces symptômes sont parfois suivis d'un érythème noueux. Mais chez l'homme, comme chez les animaux, il est également possible d'avoir des formes généralisées septicémiques graves ou des formes très localisées (pulmonaires, oculaires) (34).

a. *L'agent pathogène.*

Cette maladie est due à une bactérie, *Yersinia pseudotuberculosis* (ou bacille de Malassez et Vignal) qui a été découvert en 1883 chez un cobaye inoculé à partir d'un nodule cutané d'un enfant mort de méningite tuberculeuse (34). Ce bacille est présent chez l'homme ou l'animal, infectés ou porteurs sains. Les rongeurs et les oiseaux représentent le réservoir principal.

Cette bactérie peut cependant se retrouver dans le sol, l'eau et tout support souillé par des déjections d'animaux contaminés. Elle peut persister dans un sol infecté pendant plus d'une année. Entre 4 et 10°C, elle peut même s'y multiplier. Le sol est apparemment une source majeure de contamination. Il est donc tout particulièrement important de faire attention à l'enfouissement des fumiers dans les jardins. La décomposition des cadavres sur ou dans les tas de fumiers est dans ce cas à bannir. La bactérie regagne en effet le sol de cette manière (34).

C'est un petit bacille Gram négatif de 0,8 X 2μm, non capsulé aéro-anaérobie facultatif et pléiomorphe (coccobacille, formes bacillaires isolées ou en courtes chaînettes). Il est mobile en culture à moins de 30°C mais immobile au-delà de 37°C (34).

Il pousse en 24 à 48 heures à 37°C sur des milieux usuels enrichis ou non (gélose nutritive, extrait de viande, gélose sérum, gélose au sang, eau peptonée, bouillon ordinaire) (34).

b. *La transmission de la maladie.*

La yersiniose est fréquente chez de nombreuses espèces aviaires mais elle existe également sur les lapins et rongeurs. Les propriétaires de lapins pouvant posséder des oiseaux, des hamsters, des souris, des cobayes ou encore des rats dans la maison, voire des poules dans le jardin pour leur consommation personnelle, il est nécessaire de leur inculquer quelques notions d'hygiène de base.

Une cause classique de transmission des *Yersinia* dans la basse-cour est la distribution aux poules des graines non consommées par les oiseaux de cage. Une enquête rapide et quelques conseils sont donc utiles. Une attention toute particulière devra être portée à la transmission par les sols et végétaux infectés (34).

La contamination est presque toujours digestive (voie orale). Elle peut également se réaliser par contact direct, mais elle se fait essentiellement par ingestion d'eau ou d'aliments souillés par les fèces (12) et l'incubation, silencieuse, dure en moyenne huit à quinze jours (11).

La bactérie gagne alors le système lymphatique (nœuds lymphatiques) et des nodules se créent sur différents organes. Lorsque le stade ganglionnaire est dépassé (sujets affaiblis), le foie est envahi et devient le point de départ d'une septicémie (34).

La cuisson détruit en général cette bactérie et autorise alors la consommation de la viande sans risque majeur. Il est cependant conseillé de ne pas consommer cette viande si le foyer de contamination est connu (34).

Enfin, il est essentiel de se rappeler que les porteurs sains sont nombreux, d'où un risque de contagion pour l'homme, chez lequel l'infection peut se traduire par une adénite mésentérique qui ressemble à une appendicite aiguë ou subaiguë. Un dépistage par palpation des nœuds lymphatiques des lapins au sevrage est par conséquent recommandé (82).

c. Les symptômes et lésions.

(1) Symptomatologie de la yersiniose.

Dans *la forme septicémique*, le lapin meurt rapidement sans exprimer réellement de symptôme pathognomonique. Les uniques signes décelables de celle-ci sont de la fièvre et de la dyspnée. Brutale, la mort survient alors chez des animaux en état d'embonpoint correct (11, 12).

Dans *la forme non septicémique (chronique)*, la plus **fréquente**, le lapin infecté paraît fatigué, amaigri, épuisé. Il ne mange plus. A la palpation, les nœuds lymphatiques sont hypertrophiés. La diarrhée semble quasi-constante, quelquefois entrecoupée d'épisodes de constipation (11, 12). La mortalité ne touche pas tous les animaux et l'autopsie est assez révélatrice (34).

(2) Aspects lésionnels de la yersiniose.

Les lésions intéressent essentiellement les organes abdominaux, notamment avec une hypertrophie des nœuds lymphatiques (notamment mésentériques), des reins et de la rate 2 à 3 fois son volume normal.

Les reins, la rate, le foie, l'intestin, le caecum mais aussi les amygdales, les poumons, l'utérus, le vagin et le cœur sont le siège de petites formations nodulaires blanc jaunâtre, de type caséo-nécrotique, appelées **pseudotubercules** et ressemblant à des abcès miliaires (11, 12, 121). Ces nodules peuvent faire penser à ceux rencontrer lors de tuberculose (d'où le nom de pseudortuberculose) (34).

d. Le diagnostic.

L'hypertrophie des nœuds lymphatiques, l'examen bactériologique des fèces et la sérologie (agglutination et hémagglutination) permettent un diagnostic ***ante mortem*** (12).

Le diagnostic ***post-mortem*** se fait par observation des lésions caséo-nécrotiques, proches de celles de la tuberculose, et par la bactériologie (12).

Seul un *examen bactériologique* des organes atteints (rein, rate, foie, intestin, moelle osseuse) reste l'unique moyen de faire le diagnostic avec certitude (34).

Le *diagnostic différentiel* devra se faire avec les éventuels cancers et la tuberculose. Un calques d'organes puis une coloration adaptée (coloration des bacilles acido-alcoolo résistants) doublé d'une histologie permet d'écarter ces deux hypothèses, d'autant plus que la culture bactérienne est positive pour *Yersinia*.

e. Le traitement.

Le traitement en lui-même consiste en l'administration d'enrofloxacine distribué à la dose de 15 mg/kg PV/j per os durant 8 jours.

Le traitement est arrêté 10 jours et renouvelé 8 jours. L'antibiogramme peut révéler l'efficacité d'une autre molécule (34).

f. La prévention.

Avant tout traitement, il est conseillé à l'éleveur d'éliminer les animaux malades qui ne peuvent plus s'abreuver.

Il est indiqué de désinfecter les clapiers et le sol (chaux vive). Les murs sont désinfectés après lavage. L'eau de lavage est désinfectée avant élimination. Tous les accessoires en bois ou paille sont brûlés. Ceux qui le supportent sont trempés durant 1 heure dans une solution aqueuse de désinfectant bactéricide du commerce (34).

Un désinfectant de l'eau de boisson à base de chlore est adjoint à l'eau d'abreuvement. Un programme de dératisation est à préconiser.

Les éventuels autres élevages sont inspectés. Des mesures prophylactiques sont prises (34).

6. LA MALADIE DE TYZZER.

En 1917, TYZZER décrit pour la première fois, chez la souris, une épizootie caractérisée par une mortalité élevée, une diarrhée sévère et hémorragique et des foyers de nécroses multiples au niveau du foie et de l'intestin, en particulier de l'iléon et du caecum (13). Un germe, exclusivement intracytoplasmique retrouvé dans les cellules hépatiques ou intestinales à la périphérie des foyers de nécrose est suspecté être l'agent causal par TYZZER qui lui donne le nom de *Bacillus piliformis* (13). En 1993, DUNCAN *et coll*. (123), grâce à l'utilisation d'une technique de génétique moléculaire replacent ce germe parmi le genre *Clostridium* et le rebaptisent *Cl. piliforme*.

Cette maladie frappe de nombreuses espèces de mammifères et plus particulièrement les rongeurs (124, 125). Mais les difficultés rencontrées lors de l'établissement du diagnostic sous-estiment vraisemblablement l'incidence de cette maladie (13).

a. L'agent pathogène : Clostridium piliforme.

Il s'agit d'une bactérie mobile Gram négatif, décelable à l'hématoxyline-éosine et visualisée par le Giemsa (126). Ce sont cependant, pour les coupes histologiques, l'Acide Périodique Schiff (PSA) et l'imprégnation argentique (technique de Warthin Starry ou Levatidi) qui permettent le mieux de mettre en évidence les germes dans le cytoplasme des cellules infectées (13).

La morphologie de *Cl. piliforme* est caractérisée par son pléomorphisme (127, 128). Il existe une forme filamenteuse typique qui correspond à la forme de multiplication de cette bactérie et des batonnets épais et courts moins nombreux que la forme filamenteuse. Des corps à inclusions peuvent être rencontrés dans les courts batonnets et seraient considérés selon les auteurs comme des spores ou bien provenant d'une division endogène (129).

b. L'épidémiologie.

Il s'agit d'un aspect encore mal connu de la maladie de TYZZER. Tous les auteurs reconnaissent cependant que la voie orale est la modalité d'infection naturelle la plus probable. Compte tenu de la fragilité de la forme végétative, les spores joueraient un rôle non négligeable (13).

Bien qu'à l'heure actuelle, il soit très difficile de se prononcer sur le rôle primaire ou seulement favorisant de *Cl. piriforme*, certains facteurs peuvent jouer aussi un rôle dans l'apparition de la maladie, lui conférant un caractère épizootique. Parmi ces facteurs, l'alimentation (135), le transport,

le surpeuplement, la température ambiante peuvent être cités (124, 128) et d'une manière générale tous les stress susceptibles d'amoindrir la résistance des animaux.

Il a été démontré en effet que des animaux immunitairement déprimés, soit par utilisation de corticoïdes, soit par irradiation, sont particulièrement sensibles à l'infection provoquée par *Cl. piriforme*.

Enfin l'intervention d'autres agents infectieux dans le développement de la maladie de TYZZER ne doit pas être écartée. Cela semble le cas avec les spirochètes chez le cobaye (136, 137), avec des virus chez le chat (138), avec des coccidies chez le chien et le lapin (126,) ou avec *Escherichia coli* chez le lapin (131).

c. ***Les symptômes et lésions.***

D'une manière générale, les symptômes et les lésions sont identiques, quelle que soit l'espèce animale considérée (124). Chez le lapin, la forme aiguë peut être différenciée de la forme chronique (130).

(1) Les symptômes.

(a) Les formes aiguës.

Les *cas aigus* apparaissent chez des lapins âgés de 3 à 10 semaines et sont caractérisés par une diarrhée aqueuse, le plus souvent hémorragique, et une apathie. L'anorexie et un amaigrissement précèdent une mortalité qui touche 50 à 80% des animaux. La mort survient 12 à 48 heures après le début de la diarrhée (13).

(b) La forme chronique.

La *forme chronique* est également caractérisée par une diarrhée aqueuse. La mortalité, qui intervient principalement sur des animaux âgés de 6 à 8 semaines et parfois chez des adultes, est moins brutale et dépasse rarement 5% de l'effectif. Par contre des retards de croissance important sont signalés (13).

(2) Les lésions.

(a) Les lésions macroscopiques intestinales.

Les lésions macroscopiques intestinales sont celles d'une entérite hémorragique nécrosante affectant surtout la partie postérieure de l'intestin (iléon, caecum, côlon). Chez la plupart des espèces, une distension des zones atteintes est observable, avec un amincissement de la paroi intestinale ainsi qu'une congestion vasculaire, un œdème sous muqueux et séreux et une nécrose de la muqueuse avec atrophie des villosités intestinales.

Chez le lapin les auteurs décrivent généralement une sévère inflammation de l'iléon et du gros intestin dont le contenu est hémorragique. Le caecum est le plus affecté : il est le siège d'un œdème très prononcé au niveau de la séreuse et de la sous-muqueuse. Très congestif, le caecum présente des pétéchies et des suffusions hémorragiques pouvant le rendre de couleur rouge vif (131, 132).

(b) Les lésions hépatiques.

Les lésions hépatiques sont les plus typiques de la maladie de TYZZER. Elles sont matérialisées par des foyers de nécrose miliaires multiples, punctiformes et blanchâtres ou jaunâtres (133, 134). Ces foyers dont le diamètre varie de 0,5 à 2,5 mm peuvent être plus ou moins confluents selon l'intensité de la maladie. Signalons que les germes peuvent diffuser et entraîner une atteinte d'autres organes, en

particulier le cœur. Chez le lapin, les lésions apparaissent comme de minces bandes blanches ou grises sillonnant le cœur (134).

(c) Histologie.

Au plan histologique, chez toutes les espèces sensibles à la maladie de TYZZER, la lamina propria, principalement au niveau du caecum et du côlon, présente une infiltration importante par les polynucléaires neutrophiles et par les cellules mononucléées : lymphocytes et macrophages. Les lésions microscopiques du foie consistent en des nécroses de coagulation localisées ou massives, en une invasion par des cellules polynucléées et des macrophages et ne une prolifération des cellules de Kupffer et des fibroblastes à la périphérie des zones nécrosées (13).

Les zones en voie de dégénérescence contiennent des éosinophiles et des débris cellulaires. Des colorations adaptées révèlent la présence de *Cl. piliforme* dans les cellules vivantes situées à l'intérieur ou en bordure des zones de nécrose (13).

d. Le diagnostic.

Le diagnostic est très difficile à poser et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, chez le lapin, contrairement à la souris, le foie n'est pas l'organe préférentiellement atteint. Les lésions, notamment macroscopiques sont pratiquement absentes lors de maladie aiguë alors qu'elles sont plus fréquemment dans les cas chroniques (134).

Par ailleurs, les lésions intestinales macroscopiques sont typiques mais non pathognomoniques.

Enfin, aucun milieu bactérien artificiel n'a permis à ce jour de cultiver *Cl. piliforme*. L'isolement et la multiplication de cette bactérie est cependant possible sur œuf embryonné ou par passage sur souris (124, 128). En fait le diagnostic de la maladie de TYZZER ne peut être posé avec certitude qu'après observation histologique et l'identification du germe responsable (13).

e. Le traitement.

De nombreux essais concernant l'efficacité des antibiotiques vis-à-vis de *Cl. piriforme* ont été réalisés.

Sur le terrain, les meilleurs résultats sont obtenus avec l'*oxytétracycline* et la *tétracycline* (132, 133, 134). Cependant la rapidité d'évolution de la maladie, la localisation intracellulaire de *Cl. piriforme* et la formation de spores par cet organisme peut rendre l'antibiothérapie totalement illusoire (13).

f. La prévention.

En raison des difficultés à traiter cette maladie, toutes les méthodes de prévention et en premier lieu les mesures d'hygiène seront primordiales notamment la désinfection des locaux et du matériel d'élevage.

Dans certaines études portées sur l'activité de certains désinfectants sur les spores qui sont un des éléments importants dans la contamination et la contagion a noté une efficacité totale de l'hypochlorite de sodium à 0,3% après 5 minutes de contact (139).

Il est difficile de conclure de façon claire sur la pathogénicité de *Cl. piliforme*. Cependant, des sévères modifications de la flore intestinale favorisées par les perturbations d'un certain nombre de facteurs internes à l'animal (mécanisme de l'immunité) ou les perturbations des conditions d'environnement, sont des évènements importants dans la genèse de la maladie de TYZZER (13).

7. *L'ENTÉROCOLITE ÉPIZOOTIQUE DU LAPIN (E.E.L.) OU ENTÉROPATHIE MUCOÏDE.*

Cette maladie est traitée dans le cadre des infections digestives car bien que d'étiologies certaines inconnues, le seul et unique traitement envisageable lors de la manifestation de ce type d'affection dans un élevage cunicole est le recours à l'**antibiothérapie**, s'accompagnant donc de tous les risques propres à l'usage irraisonné d'antibiotiques chez cette espèce (diarrhée iatrogène, mortalité).

a. *Importance da la maladie en élevage cunicole.*

En France, depuis 1996, l'Entérocolite Epizootique du Lapin sévit dans un contexte de production intensive. Les pertes de production en rapport avec cette maladie se chiffrent autour de 25 à 30% de l'élevage. Toutes les souches de lapins sont touchées.

L'antibiothérapie permet de diminuer l'incidence de l'EEL. Cependant, jusqu'à aujourd'hui, aucun agent précis capable de reproduire l'affection n'a été isolé et identifié. D'autre part, la maladie s'exprime à des niveaux de mortalité variables selon les élevages et les bandes. L'agent étiologique (à supposer qu'il n'y en ait qu'un) ne suffirait peut-être pas à lui seul à provoquer la maladie.

En outre, des facteurs liés à l'environnement immédiat des lots et à la gestion plus générale de l'élevage pourraient contribuer à l'expression de la maladie dans les élevages. L'idée s'est donc peu à peu imposée que l'EEL constitue une maladie à déterminisme multifactoriel, liée aux conditions d'élevages et pouvant faire l'objet d'une enquête écopathologique, de nombreuses études ayant été réalisées à ce sujet (34).

Depuis 1999, le taux de mortalité permet de distinguer deux types d'élevages : des élevages touchés d'une manière aiguë avec une mortalité cumulée en engraissement supérieure à 25–30% (ce qui correspond à une mortalité journalière de 0,5 à 2%), et des élevages pour lesquels la mortalité est contrôlée par des traitements antibiotiques et où la mortalité est moins préoccupante (34).

De nombreuses similitudes existent entre l'EEL et l'entéropathie mucoïde qui correspond à une perturbation du transit caecal avec deux réactions secondaires : une production massive de mucus translucide par le colon, et un blocage partiel du caecum avec un contenu irrégulier, une partie granuleuse et une partie liquéfiée.

Ainsi, on retrouve dans ces deux maladies quelques symptômes et lésions communs (diarrhée, anorexie, météorisation, mortalité importante, présence de mucus dans le colon, contenu caecal modifié, hyperplasie des cellules à mucus). Seules des données épidémiologiques distinguent ces maladies. Ainsi, l'EEL évolue sous forme d'épizootie et l'entéropathie mucoïde apparaît de manière sporadique (34).

b. *Etiologies de la maladie.*

Plusieurs pistes ont été envisagées. Chacune d'entre elle mérite réflexion. L'EEL semblant une maladie plurifactorielle, on se limitera à rappeler dans ce chapitre les différents facteurs qui ont été mis en avant pour expliquer l'origine de l'EEL.

L'hypothèse de l'**étiologie alimentaire** fut évoquée dès le début de l'épizootie. En effet, la maladie semble se propager en suivant les circuits de distribution de l'aliment puisque l'apparition de la maladie dans certains élevages est concomitante à une livraison. Cependant, dans un même département, certains fabricants étaient touchés par l'épidémie alors que d'autres, dans le même temps, ne l'étaient pas.

En outre, la maladie peut être reproduite sur des animaux sains en leur distribuant un aliment repris dans les mangeoires d'élevages atteints. Le rôle de la nourriture semble indéniable. Cependant, elle pourrait intervenir comme vecteur ou simplement par sa nature même (34).

La composition des aliments incriminés en 1997 semble peu différente de celles d'aliments n'ayant pas entraînés de problèmes particuliers. Ainsi, les taux en matières azotées totales, minéraux, fibres totales, ligno-cellulose, hémi-cellulose, cellulose et lignine ne semblent pas jouer de rôles dans l'apparition de l'entérocolite.

Selon LEBAS (164), l'aliment n'intervient donc pas par sa composition mais plutôt comme vecteur de l'agent de l'Entérocolite Epizootique du Lapin. Ceci est confirmé par les différents essais de reproduction de la maladie à partir d'aliments repris dans les mangeoires d'élevages atteints. Ce type de reproduction de la maladie semble toutefois présenter des résultats non-constants (34).

Des travaux sur la recherche du rôle que pourraient jouer certains **insecticides rémanents** dans le déclenchement de l'entérocolite ont été menés. Les investigateurs ont conclu que les molécules testées (imidaclopride, fipronil) n'ont aucun effet sur la mortalité ou la croissance pour les doses employées. La recherche de résidus s'est avérée négative. Bien que ces études de toxicité ne soient pas complètes, la piste de l'étiologie toxique a été abandonnée pour privilégier une hypothèse **infectieuse** (34).

Plusieurs organismes ont cherché des agents viraux. Des travaux sur l'intervention de bactériophages dans le syndrome d'entérocolite se sont révélés décevants : la maladie n'a pas pu être reproduite sur des lapins sains, inoculés avec des contenus digestifs contenant de grandes quantités de bactériophages (34).

Dès les premières recherches sur l'étiologie de l'EEL, l'intervention d'une bactérie n'a pas pu être révélée comme cause de l'entérocolite. Toutefois, les bactéries, si elles ne sont pas directement concernées en tant qu'agent primaire de la maladie, sont repérées comme des agents de surinfection. La fragilité conjoncturelle des cheptels site aux épisodes d'entérocolite a sans doute permis à un microbisme latent et omniprésent de mieux s'exprimer dans les élevages ce qui contribue à compliquer le tableau clinique et les traitements. L'exemple typique est celui du développement de maladies opportunistes comme la klebsiellose (34).

De même que pour les bactéries, les coccidies sont des parasites aggravant le tableau clinique de l'EEL. Sur le terrain, dans environ 30% des élevages, les lapins excrètent des coccidies dans les fèces de manière plus appréciable qu'avant le début de l'épidémie. Cette excrétion importante est cependant secondaire à l'EEL puisqu'un traitement à la sufadiméthoxine ne permet pas de réduire les pertes (34).

Suite à des examens histologiques en microscopie optique et électronique, il a été évoqué la possibilité d'une dysautonomie dans le syndrome entérocolite. Des lésions des cellules nerveuses sont retrouvées au niveau des ganglions nerveux coeliaques et mésentériques (inférieurs et supérieurs). Ces ganglions appartiennent au système nerveux autonome. Ces mêmes lésions sont décrites sur des lapins atteints de parésie caecale : obstruction du caecum, dilatation de la vessie, bouchons de mucus dans le colon, pneumonie, mortalité élevée. Ces lésions sont à l'origine d'une perturbation de l'activité motrice de l'intestin. De ce fait, les contenus intestinal et caecal voient leurs paramètres physico-chimiques changer et la flore caecale croît de façon anarchique. Les agents pathogènes (clostridies, colibacilles, toxines, parasites) favorisent alors la mortalité sur les lapins atteints (34).

Des chercheurs ont réussi à reproduire le syndrome entéropathie mucoïde sur des lapins SPF grâce à une technique de ligature du caecum. Suite à ces travaux, les mêmes auteurs ont étudié l'activité sécrétrice de portions d'intestins mises en contact avec le contenu caecal de lapins ligaturés. Ils ont ainsi montré que le caecum contient une substance macromoléculaire activant la production de mucus par le colon. Cette sécrétion mucoïde exagérée est possible grâce à l'hyperplasie des cellules à mucus qu'entraîne cette substance contenue dans le caecum. Ainsi, la présence de bouchons de mucus dans le colon sur des animaux atteints d'EEL pourrait être due à la présence d'une substance présente dans le caecum favorisant la sécrétion de mucus (34).

c. ***Symptomatologie et lésions.***

(1) Les symptômes.

Chez les lapins à l'engraissement, de multiples signes cliniques sont évocateurs de la maladie (34):

- arrêt de la consommation d'aliments,
- sous-consommation d'eau,
- ballonnement,
- constipation,
- signes de douleur (coliques, prostration, lapins mordant la cage),
- mydriase bilatérale,
- bradycardie
- déficit proprioceptif,
- sécheresse des muqueuses dans quelques cas.

Les symptômes décrits s'accompagnent d'une chute de la croissance en relation avec l'anorexie précédant l'épisode clinique (34).

Dans certains cas, une sous-consommation d'aliment de 2 à 3 jours précède l'apparition d'une diarrhée liquide et peu abondante. La présence de mucus est également présente dans 10% des cas autopsiés (34).

D'autre part, un ballonnement abdominal et une forte mortalité des lapereaux à l'engraissement sont observables, cette affection touchant aussi les animaux non sevrés et le cheptel reproducteur.

Ce tableau clinique n'est pas sans rappelé une autre maladie déjà existante : l'**entéropathie mucoïde**, à savoir une diarrhée muqueuse, accompagnée de prostration, d'anorexie, d'une distension abdominale, de douleurs, de déshydratation et d'hypothermie.

Comme lors d'entéropathie mucoïde, des modifications des paramètres biochimiques sont à noter avec des transaminases qui augmentent de façon significative dans le sang. Chez certains animaux, des taux d'urée peuvent atteindre des valeurs supérieures à 3g/litre pour des valeurs normales comprises entre 0,17 à 0,23 g/litre (34).

La courbe de la mortalité hebdomadaire présente un pic autour des 2ème et 3ème semaines d'engraissement. Ainsi, suivant l'aspect de cette courbe, 3 degrés de gravité de l'entérocolite ont été décrit.

Dans les 3 cas, un pic de mortalité est visible mais son amplitude est variable (5, 7 ou 10% de mortalité par semaine). Après la 3ème semaine post-sevrage, le taux de mortalité revient à une valeur normale (moins de 1% par semaine) dans les cas les moins graves, alors qu'il reste à des valeurs importantes dans les cas les plus graves (supérieur à 4% par semaine). La situation intermédiaire correspond à un second pic la dernière semaine d'engraissement (34).

(2) Le tableau lésionnel.

Les lésions concernent essentiellement l'appareil digestif, notamment (34):

▪ ***l'estomac***, dilaté avec un contenu très liquide. Cette lésion est rencontrée de manière constante.

▪ ***l'intestin grêle***, le contenu étant le plus souvent liquide mais la présence de gaz est aussi notée et explique l'aspect fortement dilaté de certaines portions de l'intestin.

▪ ***le caecum***, dont le contenu est constamment anormal mais très variable : il peut être liquide, sec ou hétérogène avec une partie liquide en partie proximale et une autre partie dilatée par la présence de gaz.

▪ ***le colon***, présentant également toujours un aspect anormal : il peut alors être vide, rempli d'un contenu liquide ou fortement dilaté par la présence de mucus.

L'une des caractéristiques du syndrome entérocolite est **l'absence de lésions inflammatoires sur les parois digestives, et sur les autres organes en l'absence de surinfection**. Ainsi, le choix de l'appellation d' « entérocolite » qui signifie une inflammation de l'intestin et du colon est donc fort mal choisi (34).

L'*analyse histologique* du tube digestif confirme l'absence de lésions inflammatoires. Mais des lésions peuvent être retrouvées sur la muqueuse de l'intestin grêle : des signes d'atrophie des villosités sont notés de manière constante. L'hyperplasie importante des cellules à mucus semble être un signe plus fréquent et pourrait expliquer la présence de mucus en quantité importante dans le colon (34).

Des lésions de dégénérescence du système nerveux autonome du tube digestif sont décrites : appauvrissement en corps de Nissl, cytoplasme hyperacidophile et noyau pyctonique.

d. Modalités de transmission de la maladie.

Lors de nombreux essais de reproduction de la maladie, les différentes matières virulentes ont été testées. Ainsi, l'aliment repris dans des mangeoires d'élevages atteints permet de reproduire la maladie tout comme des broyats de caecum, de poumons, d'intestin grêle et de colon provenant d'animaux morts d'EEL. Un essai de reproduction montre que les globules blancs de lapins atteints ne sont pas source de virulence. La congélation ne permet pas de supprimer le pouvoir infectieux des matières virulentes d'origine digestive (34).

Les chercheurs réussissent à provoquer la maladie de manière plus significative sur des lapins traités avec des **corticoïdes** (*dexaméthasone*) : l'immunodépression ainsi créée permet d'augmenter la mortalité par EEL. La réelle transmission de la maladie n'est pas encore totalement élucidée (34).

e. Diagnostic.

En l'absence d'étiologie connue, le diagnostic de l'EEL reste principalement visuel et se fonde sur des signes extérieurs comme le ballonnement et sur les lésions nécropsiques liées à une forte mortalité.

Il est regrettable de noter l'absence d'attitudes actives comme la pratique de l'autopsie oubliée par un éleveur sur deux. Quitte à médicaliser, il faut simultanément apprendre à vérifier et choisir son traitement.

Le diagnostic se fonde trop sur les clichés et les habitudes (**ballonnement**). Le ballonnement et l'anus souillé ne sont pas des critères suffisants pour bien gérer une poussée d'entérocolite épizootique. L'***autopsie*** est un acte **obligatoire** lors de suspicion d'EEL dans l'élevage (34).

Malgré son nom, l'Entérocolite Epizootique du Lapin ne provoque pas d'inflammation au niveau de l'intestin en l'absence de surinfections. Ainsi, les maladies digestives du Lapin entraînant une inflammation (*colibacillose*, *entérites à Clostridium*, *coccidioses*,…) seront facilement distinguées de l'EEL 34).

f. Méthodes thérapeutique et préventive.

(1) Le traitement de l'EEL : l'antibiothérapie.

Bien que d'étiologie inconnue, l'antibiothérapie constitue le seul remède à cette atteinte digestive.

La *bacitracine* est le médicament le plus utilisé dans le cadre de cette maladie. Cette molécule, outre son aspect économique intéressant, appartient à la famille des polypeptides et ne traverse donc

pas la barrière intestinale. Ainsi, aucun résidu n'est retrouvé dans la viande de lapin aux doses de 50, 100 et 200 ppm dans l'aliment avec des délais de retrait de 0, 5 et 10 jours (34).

La *bacitracine* disposait d'une A.T.U. (Autorisation Temporaire d'Utilisation) jusqu'en 2002 chez le lapin, cette A.T.U. imposant un délai de retrait de sept jours pour la *bacitracine*, tout traitement devant donc être arrêté au moins sept jours avant l'abattage (34). Mais pour des raisons de sécurité, aucune L.M.R. (Limite Maximale de Résidus) n'ayant pu être fixé pour cette molécule, l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a décidé de limiter son usage. Ainsi, il n'est désormais possible d'employer cette molécule que dans deux cas de figure chez le lapin (304, 305):

- par voie *orale*, depuis son inscription en annexe I du règlement LMR 2377/90 établi par l'Afssaps ;

- par une A.T.U. délivrée aux vétérinaires qui en feront la demande pour une utilisation dans les élevages pour lesquels ils assurent personnellement le suivi sous réserve du respect strict des conditions suivantes:
  1) confirmation du diagnostic d'EEL par autopsie,
  2) démonstration de l'efficacité insuffisante de la tiamuline sur la base des 2 critères suivants :
     - mortalité au sein de la bande considérée supérieure ou égale à 6%

     et

     - augmentation du taux de mortalité de 2% au moins par rapport à la dernière bande sous bacitracine.

Ces nouvelles mesures, transitoires, permettront de mieux faire face à la situation sanitaire en apportant de meilleures garanties pour la protection du consommateur.

Elles doivent permettre en outre aux opérateurs de mettre en œuvre les adaptations nécessaires, notamment zootechniques afin de maîtriser à terme cette pathologie multifactorielle et donc de progresser significativement en matière de démédicalisation de l'élevage cunicole (304).

La *tiamuline* et la *spiramycine* sont également employées dans la prévention et le traitement de l'EEL. En effet, certains produits à base de *tiamuline* (TIAMUTINE® Prémélange Tiamuline 6,5) possèdent une A.M.M. Lapin pour lutter contre l'EEL.

En curatif, il est aussi possible d'avoir recours à l'*apramycine* qui est reconnue comme une molécule antibiotique efficace dans le traitement de l'EEL, lorsque la maladie est déjà installée, notamment lorsque des colibacilles y sont associés.

Mais le traitement de choix dans les cas d'épisodes aigus reste la *tiamuline* selon les résultats obtenus en élevage (34).

Ces antibiotiques, qui permettent de réduire les effets de l'entérocolite, agissent principalement en réduisant les infections secondaires comme les clostridioses et les colibacilloses.

Trop souvent certains échecs sont dus non pas à la molécule antibiotique employée, mais à une utilisation inappropriée de celle-ci dans la pratique. En effet, tout traitement doit être précédé d'un diagnostic simple par autopsie pour vérifier les lésions. Ainsi, de nombreux désagréments liés à un mauvais usage des antibiotiques pourraient se manifester, comme le développement d'une éventuelle antibiorésistance de la part de certains agents pathogènes (bien que l'étiologie infectieuse n'ait pas été démontrée) ou l'apparition de troubles digestifs de nature iatrogène.

(2) La prévention de l'EEL dans les élevages.

L'étiologie de l'EEL n'étant pas encore connue, il n'existe pas de traitement spécifique. Cependant, certaines mesures prophylactiques permettent de limiter les conséquences de la maladie, les règles d'hygiène et les mesures alimentaires rentrant dans ce cadre.

Il existe des solutions buvables (AEN®) préconisées contre l'apparation de l'entérocolite chez le lapin mais dont les effets n'ont pas vraiment été démontré.

De plus, des présentations vétérinaires ne possédant pas une A.M.M. Lapins (TYLAN® 20 Prémix, SANTAMIX® Tylo 20, CONCENTRAT® VO 07), seraient également utiles dans la prévention de cette maladie.

Devant la contagiosité de la maladie, l'importance des règles d'hygiène a beaucoup été rappelée. Le nettoyage, la désinfection, le respect des normes d'élevage sont primordiaux.

L'humidité dans les salles d'engraissement, notamment lors du sevrage, les écarts de température, la saleté sont des facteurs démontrés comme nettement favorisant aujourd'hui (34).

C'est à ce niveau que se trouve l'intérêt des cages dites « auto-sevrantes » gérées en « tout vide tout plein ». Ainsi, deux salles identiques, équipées de ce type de cages, reçoivent à tour de rôle les lapines et, au moment du sevrage, ce sont les mères qui sont déplacées dans l'autre salle. Ainsi, après la vente du lot d'engraissement, la salle est entièrement vide et peut donc être complètement nettoyée et désinfectée avant d'être séchée et chauffée. L'élevage en bande dite unique est également un facteur favorable à la non installation de l'EEL (34).

L'aliment étant un vecteur passif de la maladie, la distribution d'un aliment repris dans les mangeoires d'une bande à l'autre est déconseillée (34).

Enfin, on a pu montrer qu'une maternité stable et saine (microbisme restreint ou bien maîtrisé, mortalité des femelles faible) et la production de lapereaux homogènes au sevrage permettent de sevrer des animaux plus résistants (34).

L'**entérocolite épizootique** est une maladie digestive fortement redoutée dans les élevages mais mal appréhendée par les cuniculteurs. Toutes les études démontrent que la qualité de la maternité joue un rôle fondamental alors que les traitements se concentrent sur les animaux à l'engraissement. Plusieurs mesures sont à envisager pour limiter l'apparition de cette maladie comme bien alimenter les mères, bien gérer le début de la production (les premières mises bas), savoir travailler au nid pour réduire la mortalité à moins de 10% et connaître et surveiller le microbisme des mères.

Reste ensuite l'engraissement où l'éleveur doit surtout bien veiller à respecter la physiologie du lapereau, autopsier les morts avant de décider de traiter, éliminer les trainards rapidement car ils représentent des sous-populations à risques.

Globalement, l'hygiène par des mesures complémentaires et simultanées permet de prévenir de manière efficace l'apparition de l'EEL dans un élevage.

Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années sur la connaissance des infections et de leur agent pathogène touchant le tractus gastro-intestinal du Lapin. Il reste cependant encore beaucoup de choses à entreprendre dans les années à venir comme la maîtrise d'une prophylaxie vaccinale efficace.

Des efforts notables doivent être fait aussi en matière de diagnostic et d'épidémiologie, et cela sans oublier les règles d'hygiène qui demeurent primordiales en cuniculture. Tout ceci devrait concourir à minimiser l'usage des médicaments (antibiotiques, anticoccidiens…), qui reste un souci important pour le consommateur, et également à développer des moyens de lutte appropriés et efficaces contre les différents agents pathogènes intestinaux.

Les affections bactériennes du pelage et de la peau sont aussi des sujets d'études en pleine expansion. Ainsi, avec l'exigence des éleveurs et l'augmentation croissante d'une clientèle détenant des lapins de compagnie, le clinicien est appelé à diagnostiquer et à traiter, d'une manière spécifique, les innombrables affections de la peau et des phanères.

C. LES DERMATOSES D'ORIGINE BACTÉRIENNE.

La dermatologie tient une place de plus en plus importante en médecine vétérinaire. Cette discipline connaît depuis quelques années un certain essor, autant d'un point de vue étiologique et pathogénique, que dans les domaines diagnostiques et thérapeutiques chez de nombreuses espèces animales, notamment chez les lagomorphes.

Chez le Lapin, il existe de nombreuses bactéries qui, avec une fréquence et un pouvoir pathogène variables, peuvent engendrer des lésions cutanées primaires ou secondaires. Dans ce dernier cas où elles risquent de masquer des maladies plus générales et parfois graves, la thérapeutique doit être en conséquence et tenir compte de l'affection sous-jacente (141).

Par ailleurs, l'examen dermatologique spécial est capital : il permet de déterminer si les lésions sont primaires ou secondaires, leur distribution (généralisées, localisées…), leur arrangement, leur configuration (maculaires, linéaires…), leur profondeur, leur consistance, leur qualité (sèches, humides, purulentes,…) et leur couleur (rouge, jaune,…).

Cet examen est grandement facilité par l'utilisation d'une loupe et d'une bonne source lumineuse (141).

▪ LES ATTEINTES CUTANÉES PRIMAIRES.

1. LA STAPHYLOCOCCIE.

Il s'agit d'une maladie très souvent rencontrée chez le lapin domestique (141). C'est une **zoonose**, l'infection étant d'ailleurs primitivement humaine. Elle est surtout décrite chez le lapin et se traduit par des lésions suppurées de divers organes ou des septicémies (12, 13).

Cette maladie pose actuellement un problème majeur en cuniculture avec des souches bactériennes de staphylocoques de plus en plus résistantes à l'antibiothérapie (34).

a. Les espèces affectées.

L'infection par *Staphylococcus aureus* est primitivement une maladie humaine, mais elle est fréquente dans de nombreuses espèces de mammifères, en particulier les bovins, le chien, le chat, et les animaux de laboratoire (13, 4, 5). Le portage nasal asymptomatique est fréquent chez le cobaye et les primates, plus rare chez le lapin et le chien, exceptionnel chez les rongeurs.

Cette bactérie est le staphylocoque le plus fréquemment isolé chez le lapin.

b. Etiologie.

(1) L'agent pathogène.

Staphylococcus aureus est une bactérie Gram positif, aérobie, non sporulée, facile à cultiver à 37°C sur milieux ordinaires. Les bactéries sont groupées en amas caractéristiques, en « grappes de raisin ». Elle peut être cultivée sur milieu hypersalé (chlorure de sodium à 5%). Elle produit une catalase, et fermente de nombreux glucides, en particulier le glucose et le mannitol, en aérobiose et en anaérobiose (13).

Elle a été isolée chez l'homme et la plupart des animaux domestiques ou sauvages. Les souches pathogènes produisent des *enzymes* qui expliquent tout ou une partie de leur pouvoir pathogène : coagulase, fibrinolysine, lipases, phosphatases, hyaluronidase, désoxyribonucléase, hémolysine, avec une hémolysine alpha, qui hémolyse les globules rouges de lapin (souches humaines) ou bêta, qui hémolyse les globules rouges de mouton (souches animales).

Elles peuvent également produire des *leucocidines*, des *exfoliatines* (provoquant des lésions cutanées bulleuses par décollement intra-épidermique) (5).

Enfin, certaines souches produisent des **entérotoxines**, exotoxines protéiques thermostables responsables de troubles digestifs, notamment impliquées dans les intoxications alimentaires chez l'homme (13).

Selon leurs propriétés biochimiques, les différentes souches de *Staphylococcus aureus* peuvent être classés en biotypes, de pouvoir pathogène variable. Il existe quatre biotypes : A, B, C, D (13). Chez le lapin, en France, ce sont les types C (10) et A (13) qui prédominent, le type A étant aussi le type humain : **ces observations confortent donc l'hypothèse d'une transmission de l'homme à l'animal ou de l'animal à l'homme**.

Enfin, il est nécessaire de mentionner la facilité avec laquelle les souches deviennent **résistantes aux antibiotiques**, ce qui complique souvent le traitement. De nombreuses souches produisent une **pénicillinase** qui ouvre le cycle *β*-lactame et inactive les *pénicillines* (13).

Cependant, il faut noter que d'autres staphylocoques peuvent être responsable de la maladie tels que *Staphylococcus pyogenes* ou *Staphylococcus albus* (76).

(2) Les modes de contamination.

Deux facteurs sont importants pour la transmission et la pérennisation de l'infection (5): d'une part **l'existence de porteurs humains**, car un bon nombre d'individus hébergent des staphylocoques (signalons en particulier le portage sur la peau des mains, qui rend évidemment la transmission très facile), d'autre part, cette bactérie est **très résistante à la dessiccation et aux désinfectants** (13).

Le germe est hébergé chez des porteurs sains au niveau de la peau ou des muqueuses, ou par des animaux malades présentant des lésions (réservoirs primaires) comme une inflammation des follicules pileux (folliculite), des érosions cutanées (maux de pattes), de petits abcès ou de plaies cutanées (34). Le germe peut diffuser par contact direct entre l'animal et l'homme, ou d'un animal à l'autre (13).

Très souvent les ***jeunes sujets*** sont **contaminés au nid par leur mère** (13). En effet, les animaux au nid sont très sensibles : si la mère est porteuse de staphylocoques, le risque est grand pour le jeune lapereau âgé de 0 à 15 jours (34). L'infection s'exprimera alors plus ou moins tôt selon les conditions d'environnement. Une fois contaminé, le jeune animal sevré extériorise peu la maladie.

On remarque souvent que les ***mères reproductrices*** sont apparemment saines, mais le **stress** et la **fatigue** dus à la gestation et à la mise bas favorisent l'apparition de la maladie lors des deux premières gestations. Le démarrage en production est une période favorable au développement des staphylococcies (34).

Par la suite, les sujets porteurs de lésions ouvertes contaminent largement leur entourage.

La transmission peut aussi être **indirecte**, par l'intermédiaire de la nourriture, de l'eau, des cages, des matières fécales, de la litière, des mains des manipulateurs, des aiguilles des seringues, ou **aérienne** par aérosol. Enfin, l'invasion peut se produire à travers la peau lésée ou l'ombilic (13, 34).

Certains animaux extériorisent des lésions en phase d'état : abcès, mammites, métrites, surinfection de coryza. Avant d'être éliminés, ces reproducteurs transmettent par contact le staphylocoque à leurs congénères ou à leurs descendants (34).

Les blessures, en particulier au cours des batailles qui occasionnent des griffures ou des morsure, les lésions des pattes consécutives à une friction sur un sol rugueux ou sur un grillage, la macération sur une litière humide ou souillée par de la diarrhée, les lésions parasitaires et les piqûres d'insectes permettent la pénétration de la bactérie présente sur la peau et le développement de la maladie (13).

(3) La réceptivité.

A inoculum équivalent, de nombreux **facteurs prédisposants** jouent un rôle majeur dans l'étiologie de la staphylococcie et peuvent influencer la sensibilité des animaux à l'infection (13, 82).

Ainsi, parmi les facteurs favorisants ***intrinsèques***, on peut citer :

- *le sexe :* pour des raisons différentes, reproducteurs mâle et femelle sont prédisposés. Le mâle est souvent lourd, donc sensible aux lésions des pattes. La femelle est rendue vulnérable après la mise bas par la fragilité de la mamelle, qui est congestionnée et soumise à des agressions diverses : succion violente, poils arrachés, litière traumatisante (13, 121).

- *l'âge :* le lapereau nouveau-né est très fragile. Si la mère est porteuse de staphylocoques, il se contamine avec une grande facilité, exprimant une forme clinique ou devenant lui-même un dangereux porteur. A l'inverse, les sujets âgés sont souvent atteints de lésions suppurées chroniques, plus ou moins ouvertes, qui contaminent l'environnement (13).

En ce qui concerne les causes favorisantes ***extrinsèques***, il y a :

- *l'alimentation :* les carences alimentaires de tous ordres prédisposent aux maladies infectieuses en général et à la staphylococcie en particulier. En effet, on a vu l'importance de l'intégrité cutanée. Or la peau est très sensible aux carences en **vitamines** (*A*, *B2*, *B6, PP*, *acide panthoténique*, *biotine*) et **oligo-éléments** (*cuivre* et *zinc*), ainsi qu'au déficit en **protéines** qui réduit par ailleurs la résistance aux infections, et en **minéraux** (*phosphore* en particulier). L'abreuvement intervient également, soit du fait d'un apport insuffisant, ce qui fragilise l'organisme, soit parce qu'elle n'est pas potable, soit parce qu'elle est gaspillée et humidifie le sol, ce qui occasionne une macération de la peau (13, 122).

- *les facteurs de stress :* le lapin est très sensible aux agressions en tous genres : changements de température, bruit, manipulations, qui peuvent faciliter l'expression clinique d'une maladie asymptomatique (13, 117).

- *l'environnement :* de mauvaises conditions d'élevage (mauvaise hygiène de la cage, problèmes d'aération et de renouvellement de l'air…), peuvent favoriser l'apparition de la maladie (macération sur une litière humide, piqûres d'insectes…) (13, 121).

c. Etude anatomo-clinique.

(1) Les symptômes.

Le pouvoir pathogène de *S. aureus* s'exprime différemment selon l'âge et l'état de résistance de l'animal (141).

Ainsi chez les *lapereaux*, une forme septico-pyohémique est observable, souvent mortelle, mais aussi une atteinte cutanée qui se traduit par une peau irritée et criblée de petits abcès, d'une taille allant jusqu'à la grosseur d'un poids et répandus sur tout le corps : dos, parois abdominales, cuisses, pattes (11).

Chez l'*adulte*, l'affection est cutanée et chronique. Les nodules sont moins nombreux mais beaucoup plus volumineux. Ils se localisent le plus souvent aux joues et aux mamelles. Ils sont fermes, fluctuants et peu sensibles à la palpation. Le léchage et le léger prurit, présent surtout en début d'évolution (146) peuvent être à l'origine d'une alopécie et d'une dermatite. L'incision de la coque épaisse laisse sourdre un pus consistant, de couleur blanc-crémeux (147).

Mais *S. aureus* est aussi fréquemment à l'origine d'une **pododermatite ulcérative** ou **« maux de pattes »,** cependant cette dermatose sera traitée un peu plus loin dans l'exposé (141).

De manière générale, souvent asymptomatique, la staphylococcie est l'une des causes majeures de dermatite et de mammite (13, 82). Il est possible de faire la distinction entre différents types d'évolution :

❶ ***La forme suraiguë.***

Relativement rare, elle se produit lors d'infection massive, ou bien sur des sujets déficients soumis à un stress sévère.

L'animal meurt brusquement d'une *septicémie*, d'une *toxémie* ou d'une *pneumonie*, avec une hyperthermie marquée, anorexie et abattement.

Elle est fréquente chez le lapereau nouveau-né, lorsque la mère est atteinte de *mammite* ou de *métrite* (118, 119).

❷ ***La forme aiguë.***

Elle se manifeste par de la fièvre, avec dépression, anorexie, et évolue rapidement vers la mort.

Les symptômes de cette forme aiguë diffèrent selon l'age des lapins (13) :

- *chez les jeunes sujets*, on observe une *dermatite exsudative* (119), un œdème des pattes avec des *abcès interdigités*, et parfois une *conjonctivite purulente* (complications d'abcès siégeant au niveau de la tête) (11, 13, 118),
- *chez les sujets plus âgés*, on trouve plutôt des *grosseurs sous-cutanées* et du jetage nasal (13),
- *chez les lapines*, on remarque une *tuméfaction mammaire et/ou une métrite*. Les lésions cutanées sont souvent prurigineuses et provoquent des automutilations. Elles peuvent se dessécher, desquamer et guérir spontanément (13).

Les mammites de la lapine sont fréquentes : elles se manifestent par un œdème douloureux accompagné d'anorexie et d'agalaxie. L'évolution est souvent mortelle.

Dans toutes les espèces, les dermatopathies se manifestent par des lésions de gravité variable, allant de l'alopécie à l'ulcération extensive en passant par la congestion (13).

Dans ces formes septicémiques, les lésions non spécifiques de congestion et d'hémorragie sont retrouvées; si l'animal survit, des abcès dans de nombreux organes internes (poumon) ainsi que des ostéites ou des ostéomyélites (des maxillaires inférieurs et supérieurs ou de la cavité orbitaire) peuvent apparaître (11, 12, 13, 82).

❸ ***La forme chronique.***

C'est de loin **la plus fréquente** (4, 5).

Elle peut se manifester par une suppuration visible sur l'animal, mais le plus souvent, la seule manifestation observable est une *dégradation de l'état général*, avec amaigrissement, poil piqué, tristesse, perte d'appétit. La rhinite chronique est également possible, et se traduit par l'émission d'un *jetage nasal purulent* (13).

Quelquefois cependant, la suppuration apparaît nettement, sous forme d'abcès siégeant dans le tissu cutané, le conjonctif sous-cutané ou la mamelle. Les abcès chroniques des pattes postérieures sont très fréquents (12, 121).

Dans ces formes chroniques, les inflammations suppuratives peuvent engendrer des *gingivites*, des *pneumonies* ou des *cystites*. Des abcès localisés au niveau d'organes ou de tissus très divers sont également trouvés, tels que les bulles tympaniques, les glandes préputiales, le cerveau, le cœur, l'appareil uro-génital, les ganglions lymphatiques, la rate ou les tissus osseux, musculaire et sous-cutané (12, 13). Le pus apparaît de couleur jaune-orangé, parfois pâteux et jaunâtre (11).

Dans les élevages touchés par la staphylococcie, sont essentiellement visibles des signes caractéristiques d'infection (34):

- une *mauvaise tenue des jeunes femelles qui fondent prématurément* au cours des trois premières mises bas,
- un *taux de fonte anormalement élevé* pouvant atteindre 20 à 30%,
- une *mortalité au nid anormale* : les femelles nourrissent mal les lapereaux et les petits meurent en trop grande quantité,
- une *fréquence élevée de maux de pattes*,
- une *fréquence élevée des mammites et des abcès sous-cutanés*.

Les animaux meurent peu de cette affection mais les réformes sont importantes d'où des pertes économiques évidentes pour les élevages cunicoles touchés (34).

(2) Les lésions.

Dans les ***formes aiguës*** et ***suraiguës***, le cadavre est congestionné, parsemé d'hémorragies, mais aucune lésions particulières ne sont visibles, hormis les lésions cutanées et mammaires, et parfois, une pneumonies aiguë (13).

Dans les ***formes chroniques***, les lésions sont très diversement localisées notamment avec l'apparaition de *gingivites*, de *pneumonies*, de *cystites*, ainsi que des *abcès sur tous les tissus et organes* : bulle tympanique, glandes préputiales, cerveau, cœur, appareil uro-génital, ganglions lymphatiques, rate, conjonctif sous-cutané, tissu musculaire, tissu osseux. Les abcès et les lésions suppurées de rhinite et de pneumonies ressemblent beaucoup à ce qu'on peut voir dans la pasteurellose.

Des *lésions histologiques* varient avec l'hôte, la localisation et la durée de l'évolution, mais on retrouve toujours à des degrés divers une infiltration cellulaire diffuse plus ou moins suppurée, avec abcès, nécrose, et formation de granulomes. Il est parfois possible d'observer sur des calques de tissu ou sur les coupes histologiques les amas bactériens en grappes de raisin caractéristiques des staphylocoques (13).

Des mortalités brutales par septicémie sont possibles (34).

d. Diagnostic.

~ Le *diagnostic clinique et nécropsique* n'est pas très facile, sauf en cas d'épidermite exsudative.

~ Le *diagnostic différentiel* est difficile à établir avec des affections telles que la *salmonellose*, la *pseudomonose*, la *streptococcie* ou la *pasteurellose*, qui présentent des lésions tout à fait analogues (13).

Mais c'est essentiellement avec la *nécrobacillose* que la distinction est la plus difficile.

Il est parfois possible d'observer sur des calques de tissu ou des coupes histologiques, les amas bactériens en grappe de raisin, caractéristiques des staphylocoques (13).

Il est donc **nécessaire de recourir au laboratoire** pour isoler la bactérie, l'identifier et obtenir un antibiogramme (13). En effet, l'identification de *S. aureus* permet de confirmer l'étiologie de la maladie, et de mieux cibler les mesures de lutte (141).

L'analyse de la gestion technico-économique de l'élevage doit tout de même éveiller l'attention du cuniculteur sur un foyer de staphylococcie : **fort renouvellement des animaux**, **mortalité élevée au nid**, **grande fréquence de mammites, métrite, maux de pattes, lésions suppuratives**, amaigrissement … (34).

L'examen bactériologique des sujets suspects confirmera la présence du staphylocoque dans l'élevage. Il est important de choisir l'échantillon destiné au laboratoire, les prélèvements de choix étant ceux réalisés sur des lésions de mammites (34).

Pour un grand nombre d'élevages cunicoles, la recherche du staphylocoque s'avère négative. Ainsi, il faut donc en conclure que l'isolement du staphylocoque n'a rien de banal et que celui-ci doit inciter à une prophylaxie ciblée (34).

e. Traitement.

Le traitement des infections du lapin par *Staphylococcus aureus* doit être associé à une hygiène et une technique d'élevage irréprochables (34). Ce traitement doit commencer par le nettoyage des lésions, et, chaque fois que c'est possible, par leur drainage et leur excision.

◦ Le traitement des formes abcédatives repose sur l'association d'une action chirurgicale locale, avec incision, détersion, nettoyage et drainage, et d'une action médicale par l'utilisation d'antibactériens (*oxytétracycline*) (141).

◦ Les formes eczémateuses ou ulcératives peuvent être traitées par des soins locaux (nettoyage, récurage, application de pommade, pansement) et par des soins généraux (141).

◦ Il faut faire cesser la cause d'irritation lorsqu'elle est évidente : amélioration du sol et de l'environnement, séparation des malades pour éviter les batailles.

Il est nécessaire de couper les griffes et de supprimer le prurit, à l'aide d'une crème anesthésique par exemple, pour éviter l'automutilation (13).

◦ L'antibiothérapie locale et parentérale est indispensable en complément des soins locaux.

Les antibiotiques utilisés doivent être adaptés et dont l'activité est vérifiée à la fois au laboratoire (*antibiogramme*) et sur le terrain (*retour d'efficacité*) (34). Ceux-ci doivent être administrés sur des périodes suffisamment longues (pas moins de 15 jours). Dans les formes aiguës, la décision thérapeutique doit être prise rapidement (13).

Le choix de l'anti-infectieux se fera donc si possible en fonction des **résultats de l'antibiogramme** et de **la tolérance de l'animal aux diverses préparations** (13).

◦ Les lapins ont l'habitude de se lécher consciencieusement. Il faudra donc essayer de leur adapter une **collerette** pour les empêcher d'atteindre les antibiotiques appliqués localement, condition nécessaire à l'activité du traitement et à la **prévention des désordres digestifs qui pourraient résulter de leur consommation** (13)**.**

◦ Les sujets lourds entretenus sur grillage ou sur un sol abrasif sont les plus touchés, le staphylocoque pénétrant à la faveur d'une blessure cutanée.

Les malades doivent être maintenus en permanence sur un sol confortable, sec et fréquemment nettoyé. Dès l'apparition des lésions, il faut les nettoyer après avoir coupé les poils, et appliquer un traitement local antiseptique ou antibiotique (13).

Malheureusement, le traitement des staphylococcies restent aléatoires, car le portage latent et l'ubiquité sont les principales caractéristiques de *S. aureus*, même si celles-ci sont parfois controversées (147, 148). En élevage, il convient d'éliminer tous les animaux gravement atteints.

f. *Prévention.*

Trois règles sont impératives :

- **surveillance et dépistage :** la surveillance de la gestion technico-économique, l'examen clinique de l'élevage, les investigations bactériologiques sont des mesures nécessaires dans la cuniculture moderne vis-à-vis de ce germe (34),

- **hygiène et élimination :** l'hygiène générale, l'hygiène des interventions, notamment des injections sont des mesures indispensables. Etre vigilant avec les administrations systématiques d'hormones qui créent un risque réel de transmission vu les méthodes employées (aiguilles non désinfectées, réutilisation de matériel jetable, matériel mal désinfecté…).
  L'hygiène du nid par des traitements adaptés de la litière (poudre à nids convenable) est une aide intéressante. Certaines poudres à nid entraînent quelquefois des effets indésirables (mottage, obstruction des narines, odeurs).
  La réforme des animaux à lésions ou des animaux présentant des résultats zootechniques suspects (forte mortalité au nid) doit être systématique (34),

- **prophylaxie médicale :** grâce à l'utilisation dans les programmes préventifs de molécules actives contre le staphylocoque (*spiramycine*, *tiamuline*, *érythromycine*).
  Ces traitements peuvent être périodiques par administration orale ou par injection parentérale.

Il est donc important de retenir que les **mesures sanitaires sont les plus efficaces :** entretien des animaux sur un sol confortable, en évitant les aspérités et les sols traumatisants, choix de sujets issus d'un élevage parfaitement indemne. La salubrité de la nourriture et de l'eau doit rigoureusement être surveillée.

Il est possible de vacciner efficacement à l'aide de vaccins préparés avec des ribosomes (120). Un autovaccin peut être préparé lorsqu'une souche de staphylocoque est isolée dans un effectif où la maladie n'a pas encore pris d'extension, ou bien lorsque des sujets infectés ont précédemment occupé les locaux.

Dans tous les cas, deux injections devront être pratiquées à trois semaines d'intervalle, et l'immunité sera entretenue par des rappels pratiqués tous les 6 mois (13).

Enfin, toutes les mesures doivent être renforcées dans les conduites dites « en bandes ». Plus les bandes sont espacées et importantes, plus la prophylaxie et le choix des animaux en production sont importants. Ainsi en conduite en bande unique avec saillie tous les 42 jours, l'élimination pour raison sanitaire et zootechnique devient primordiale : seuls les animaux offrant toutes les garanties sont maintenues en production. Ces garanties sont obtenues par l'examen de l'animal et de ses performances (34).

2. *LA NÉCROBACILLOSE.*

La nécrobacillose ou maladie de SCHMÖRL est une maladie infectieuse, caractérisée par des *abcédations*, des *ulcérations* et de la *nécrose cutanée*, spécialement sur la face, la tête, le cou et les pattes (149).

a. *L'agent pathogène.*

Elle est due à l'action pathogène d'une bactérie à Gram négatif, non sporulée et commensale du tube digestif, *Fusobacterium necrophorum*, encore appelé bacille de SCHMÖRL (12, 141).

Cette bactérie peut également être isolée parmi d'autres germes lors de dermatite suintante chez les rongeurs (107).

L'inoculation du germe se fait à la faveur de griffures, de morsures ou de traumatismes divers, souillés ensuite par des fèces contaminées (12).

Le pouvoir pathogène du bacille commence dès le franchissement des barrières épidermiques ou épithéliales suite à un traumatisme (141). Les dommages cutanés s'observent initialement sur les lèvres et autour de la bouche (à cause de la caecotrophie) ou sur les pattes (mauvaises conditions d'hygiène) (147).

b. ***Symptomatologie et aspects lésionnels.***

La maladie débute après une quinzaine de jours d'incubation, par une abcédation, une ulcération et une nécrose cutanée, spécialement au niveau de la face, de la tête, du cou et des pattes. En effet la face, et en particulier les lèvres ainsi que la surface plantaire des pattes, constituent des régions de prédilection (82).

Le tableau clinique se caractérise par une tuméfaction du nez et le plus souvent de la lèvre inférieure qui devient très sensible au toucher et prend une coloration violacée (141). Très rapidement, cette infiltration phlegmoneuse envahit toute la bouche et le cou ainsi que la région thoracique (141).

L'état général de l'animal en apparaît affecté : le lapin est en outre anorexique, abattu, et présente un pelage terne. S'il ne meurt pas dans les 6 à 7 jours, une ulcération profonde et une nécrose des régions atteintes se développent.

Souvent des lésions identiques se développent parallèlement sur les surfaces plantaires des membres où la peau est en contact direct avec le sol.
Une odeur putride caractéristique est par ailleurs perceptible (141).

De nombreuses complications peuvent survenir lors d'une évolution chronique, comme des abcès sous-cutanés, intramusculaires, hépatiques, spléniques, ou encore pulmonaires, contenant un pus caséeux (141), et ainsi aggraver le tableau clinique.

c. ***Le diagnostic.***

Un *diagnostic différentiel* est nécessaire avec la *myxomatose* (conjonctivite purulente, catarrhe nasal, importants oedèmes des oreilles, de la tête et des organes génitaux) et la *rhinite pasteurellique* (prurit nasal, jetage séreux puis muco-purulent, éternuements…) (141).

Cependant, l'isolement en culture du bacille de SCHMÖRL est rendu délicat par la présence d'autres germes qui lui sont presque toujours associés (11).

d. ***Le pronostic.***

Le pronostic de la maladie de SCHMÖRL reste réservé, même si le traitement général (*tétracycline*) et local (débridement, pansement…) peut apporter une amélioration (147, 150). Ce pronostic est aggravé par la possibilité de contamination humaine.

Il est important de noter que parmi tous les « maux de pattes », la nécrose constitue l'affection la plus redoutable, puisqu'elle peut provoquer une **gangrène nécrosante** qui peut envahir tout le corps (121), mais elle est relativement rare (77).

e. ***La prophylaxie.***

Devant les échecs de la prophylaxie médicale (151), seules les mesures sanitaires quotidiennes et régulières permettent d'éviter l'apparition de la nécrobacillose du lapin.

▪ LES ATTEINTES CUTANÉES SECONDAIRES.

Diverses autres bactéries peuvent provoquer par leur tropisme secondaire, des lésions cutanées.

1. LA PSEUDOMONOSE.

a. L'agent pathogène.

Pseudomonas aeruginosa ou « bacille pyocyanique », germe *Gram négatif* mobile et très polymorphe (11, 112, 308, 309), saprophyte vivant dans l'eau, le fumier, le tube digestif et sur la peau de nombreux animaux, est responsable chez le lapin de *pneumonies*, de *diarrhées* et occasionnellement *d'affections cutanées* (152, 308, 309).

La pseudomonose est une infection rare mais relativement importante d'un point de vue sanitaire car commune à l'homme et l'animal (pas une zoonose), chez qui elle peut provoquer des gastro-entérites infantiles (11).

b. Tableau clinique.

Plusieurs formes de pseudomonose sont observables chez cette espèce.

La forme cutanée se traduit par un ensemble de processus inflammatoires localisés dans les régions de la peau humide, et par des abcès sous-cutanés ou des dermatites au niveau du museau, du cou, des flancs et des hanches (153).

La peau présente un érythème, de l'œdème, des hémorragies, des ulcérations et parfois une alopécie.

Le poil est humide et prend souvent une coloration bleu-grisâtre bien visible chez les lapins à robe blanche (147).

À propos des lésions, un liquide séro-sanguinolent entoure les organes très congestionnés contenus dans les cavités thoraciques et abdominales, et des suffusions sanguines très nombreuses sont observables sur le tissu conjonctif sous-cutané en région thoracique. Les zones cutanées atteintes apparaissent rouges (11).

En dehors de la forme cutanée, qui reste la plus courante, il existe également une forme septicémique, foudroyante et rapidement mortelle (11), ainsi que diverses autres localisations conduisant à des signes de *pneumonies*, de *diarrhée*, ou même de *paralysie du pharynx* (11, 12).

c. Diagnostic.

La présence d'abcès sous-cutanés dans la région du cou, des hanches ou sur le museau, avec une peau épaissie, érythémateuse, voire ulcérée, doit orienter le diagnostic vers une pseudomonose.

Cependant, dans ce cas de figure, seule l'analyse bactériologique constitue réellement une indication formelle sur la nature de la maladie.

En effet, d'autres dermatoses peuvent présenter le même type de signes cutanés (staphylococcie, dermatose à *Proteus vulgaris*, actinobacillose…).

La présence de nombreux signes associés pourra tout de même aider le vétérinaire dans l'établissement de son diagnostic comme la présence de signes gastro-intestinaux ou encore des symptômes de pneumonies.

Mais seule l'identification de l'agent pathogène en cause apporte une certitude qu'en au diagnostic.

d. Traitement.

Le traitement à base d'antibiotiques ou de sulfamides est souvent inefficace lorsque l'infection est généralisée. La tonte et l'application d'eau oxygénée et les onguents à base de *gentamicine*, appliqués deux fois par jour, peuvent donner de bons résultats si l'infection est localisée (147).

e. Prophylaxie.

La prévention repose sur des mesures simples visant à éviter toutes causes d'humidification du poil ou de la peau (conditions d'hygiène, abreuvement, malocclusion…) (141).

2. *LA FORME CUTANÉE DE LA PASTEURELLOSE.*

a. L'agent pathogène.

Pasteurella multocida est responsable de divers symptômes chez le lapin : rhinite, pneumonie, conjonctivite, orchite, septicémie et abcès sous-cutanés (146).

Ces derniers font suite à une forme septicémique ou à une contamination locale par voie transcutanée.

b. Symptômes et lésions.

Les pasteurelles sont fréquemment retrouvées au niveau des lésions de l'appareil génital, des mamelles, de la peau, des poumons, des organes sensoriels et de l'appareil digestif. Elles sont alors à l'origine d'affections subaiguës ou chroniques de type suppuré ou abcédatif, dans lesquelles l'état général de l'animal reste bon dans la majorité des cas (12, 112, 156).

(1) Evolution rapide.

Lors d'une évolution rapide de l'infection pasteurellique, d'importantes modifications de l'état général sont notées et après quelques jours, un ou plusieurs abcès se forment dans la région du cou, du flancs, des cuisses ou de la région rétro-sternale (11).

La peau est violacée et se nécrose rapidement laissant sourdre parfois un pus blanchâtre, épais et crémeux (141).

(2) Evolution lente.

Lors d'une évolution lente, il apparaît un abcès froid, adhérent progressivement à la peau qui finit par se nécroser. Le même type de pus est renfermé dans une coque fibreuse épaisse (154).

Dans certains cas, une atteinte de l'oreille moyenne peut entraîner un symptôme de torticolis qu'il faudra différencier d'une gale auriculaire psoroptique ou d'une protozoose à *Encephalitozoon cuniculi*.

c. Diagnostic.

Sur le plan dermatologique, il est parfois difficile de distinguer les abcès pasteurelliques des abcès staphylococciques. Le recours au laboratoire est alors indispensable (141).

d. Traitement.

Le drainage et le nettoyage des abcès, associés à un traitement anti-infectieux (*oxytétracycline*) sont les moyens de lutte d'une affection qui existe souvent à l'état latent (141).

3. *LA FORME CUTANÉE DE LA SPIROCHÉTOSE OU « SYPHILIS » DU LAPIN.*

a. *L'agent infectieux.*

L'agent responsable de la syphilis du lapin, *Treponema cuniculi*, provoque une maladie vénérienne et secondairement une infection cutanée localisée à l'aine, aux régions périnéale et périanale, au menton, aux lèvres, aux narines, aux paupières, aux oreilles et à la face (11, 147).

b. *Les symptômes et lésions.*

Au début, les lésions du tégument se présentent sous forme de nodules rouges et oedémateux. Ensuite, l'exsudat se dessèche et forme une croûte recouvrant des ulcères parfois hémorragiques (147). Ces lésions sont en générale très douloureuse.

Quand la maladie prend une allure chronique, les lésions sont desséchées, écailleuses et légèrement surélevées.

Après plusieurs semaines, les lésions peuvent disparaître et ne laisser, sur un lapin devenu cliniquement normal, que quelques écailles sur les zones antérieurement lésées.

c. *Le diagnostic.*

Celui-ci n'est pas facile car le tableau clinique est en général peu évocateur.

La présence de lésions oedémateuses et ulcéreuses de la peau peuvent orienter le diagnostic.

La spirochétose, qui est aussi une affection génitale du lapin, peut être suspectée lors de tout refus d'accouplement, surtout si le mâle présente des lésions inflammatoires du pénis (34).

Le *diagnostic différentiel* doit se faire avec des affections présentant également des signes d'ulcérations cutanées (myxomatose avec sa forme « boutons rouges », ou encore des gales localisées) (34).

Il est aussi possible d'avoir recours à des *analyses histologiques* des lésions ulcératives, cette technique permettant de poser le diagnostic avec certitude (34).

Enfin, il est possible de visualiser les tréponèmes prélever dans les exsudats des lésions ulcéreuses grâce à un microscope à contraste de phase (34).

d. *Le traitement.*

Pour certains auteurs américains, cette spirochétose du lapin peut être traitée par 3 injections en sous-cutanée de *procaïne G - benzathine de pénicilline* (40 000 UI/kg) à 7 jours d'intervalles (155), *T. cuniculi* étant sensible à la *pénicilline*.

Les lésions disparaissent environ 2 semaines après le début du traitement.

e. *La prévention.*

Les lapins malades ou porteurs de tréponèmes constituent les sources de contamination. Il est donc fortement recommandé de laisser les nouveaux arrivés dans l'élevage sous quarantaine, en surveillant méticuleusement l'apparition de toutes lésions ulcéreuses de la peau ou du pénis.

L'apparition de ces signes doit imposer une désinfection des locaux et un traitement des animaux concernés (34).

4. *LES AFFECTIONS CUTANÉES À STREPTOCOQUES.*

Le germe en cause, un streptocoque pyogène appelé *Streptococcus cuniculi* est à l'origine d'une septicémie chez les lapereaux (11). Ce germe provoque également une septicémie chez le lapin adulte.

L'*autopsie* révèle des exsudations séro-hémorragiques à l'entrée de la poitrine, sur les épaules, dans la gouttière jugulaire et sur les grandes séreuses (11).

Ce streptocoque peut aussi être à l'origine d'oedèmes sous-cutanés en région dorsale ou cervicale, de rhinite et d'ophtalmie purulente (11).

5. *LES ABCÈS SOUS-CUTANÉS.*

Proteus vulgaris est un agent infectieux capable de provoquer une encéphalite ou une encéphalomyélite et /ou des processus suppuratifs au niveau de la peau (141).

Ces derniers se traduisent par de nombreux abcès de la grosseur d'un grain de blé qui criblent la peau du dos et de l'abdomen.

Bien souvent, ces abcès s'ouvrent spontanément et ne laisse que des petites excoriations dermiques sur lesquelles les poils s'agglutinent (11).

Parfois, les abcès ont un diamètre supérieur et occupent une position sous-cutanée difficilement différenciable des autres étiologies.

Le traitement de cette affection consiste en une administration locale et générale d'antibiotiques (141).

6. LES AFFECTIONS PLURIFACTORIELLES.

a. La pododermatite du lapin ou « maux de pattes ».

Cette maladie est très fréquente dans les ateliers cunicoles et elle doit faire l'objet d'une surveillance permanente. C'est souvent le stade de gravité des maux de pattes qui est un indicateur de la bonne tenue du cheptel (34).

L'appui constant sur le grillage conduit à une inflammation de la peau avec une hyperkératose. À la faveur de circonstances particulières (notamment l'ambiance humide et l'état de fatigue), diverses évolutions sont envisageables (34):

1) la peau se fissure et présente des microplaies,
2) des plaies croûteuses peuvent apparaître par la suite,
3) une inflammation chronique conduit à l'escarre.

(1) Les agents étiologiques.

L'apparition de ces « maux de pattes » est souvent liée aux mauvaises conditions d'hygiène, à des litières humides, des surfaces de la cage trop rugueuses ou abrasives, une surpopulation, une mauvaise coupe d'ongles modifiant les aplombs, à de l'obésité ou à des prédispositions génétiques (raréfactions de poils au niveau des pattes) (141, 147, 246)

◦ Le premier critère favorable à l'établissement de mal de patte est l'*appui répété sur le grillage lié à toute forme d'immobilité*. Une cage trop petite entretient cet appui et favorise l'inflammation permanente qui conduit à l'hyperkératose (formation de cal) de la peau (34).

◦ En production, les femelles se fatiguent et cicatrisent mal. La *faible densité de poils* sous les pattes (les lapins Rex sont très sensibles car peu pourvus en pillosité) et l'*humidité des plages dépilées* favorisent l'apparition de plaies qui cicatrisent mal. Les jeunes femelles sont plus sensibles (34).

◦ Les *carences minérales* et la présence de ***staphylocoques*** gênent la cicatrisation et favorisent l'existence de plaies permanentes. Celles-ci sont douloureuses et modifient le comportement de la femelle (115).

◦ Le ***staphylocoque***, s'il est présent et pathogène, peut infecter les plaies et contribuer à entretenir l'inflammation. Ainsi les élevages à staphylocoques sont souvent confrontés à des maux de pattes nombreux et plus graves (34).

En effet, *S. aureus* est fréquemment à l'origine d'une *pododermatite ulcérative* ou *« maux de pattes »*. Ces lésions siègent au niveau des faces plantaires des métatarses, métacarpes et des phalanges. Elles sont le plus souvent recouvertes d'un matériel purulent, desséché, prenant l'aspect d'une épaisse croûte adhérente de couleur noirâtre. Ces lésions sont tellement douloureuses que l'animal refuse de se déplacer (141).

Cependant, bien qu'étant le germe le plus fréquemment responsable dans cette maladie, d'autres bactéries peuvent être impliquée, comme :

(2) Les symptômes et lésions.

Les individus présentant cette affection sont algiques et présentent une douleur à la palpation. Les piétinements, la fonte musculaire des cuisses et du bassin traduisent la souffrance de l'animal atteint.

La lapine atteinte d'escarres plantaires, souffre et afin de lutter contre cette souffrance, adopte un comportement particulier. En effet, elle piétine en permanence et s'installe dans les boîtes à nid pour soulager la douleur (souvent, elle s'allonge et laisse seulement l'arrière train dans la boîte, les pattes étant tournées vers le haut). Elle supprime ainsi l'appui qui lui est douloureux. Les comportements alimentaires et maternels se retrouve modifiés. La femelle sous-consomme ce qui se répercute sur la qualité et la santé des lapereaux.

Dans les cas graves (stade 2 ou 3), la réforme est alors économiquement justifiée. Les femelles très atteintes sont des non-valeurs zootechniques (34).

La réceptivité est amoindrie et les avortements plus fréquents (34).

Selon BOUCHER et NOUAILLE, les ***lésions*** sont classées selon trois niveaux de gravité (que l'on classe en trois degrés) (34):

◦ **Degré 1 :** dépilations, inflammation de la peau et hyperkératose qui témoignent d'une réaction inflammatoire subaiguë de la peau ; aucune zone saigneuse.

◦ **Degré 2 :** fissuration de la partie enflammée, apparition de petites plaies saigneuses ou croûteuses ; douleur.

◦ **Degré 3 :** mauvaise cicatrisation, malgré la production d'un tissu neuf, escarre douloureux et incurable avec un appui permanent sur le grillage. Cicatrisation extrêmement difficile.

Pour DRESCHER, l'expression ***clinique*** de la maladie s'exprime en six stades (tableau 80).

Tableau 80 : Classification des « maux de pattes » du lapin selon DRESCHER (cité par BOUCHER et NOUAILLE)
(34)

Stade	Observations macroscopiques : CLINIQUE	Observations microscopiques : HISTOLOGIE
1	Pododermatite hyperémique aiguë : peau rouge, chute de poils.	Parakératose, hyperplasie épidermique, compression des follicules pileux dans le derme
2	Pododermatite fibreuse chronique Formation d'une callosité	Idem **stade 1**
3	Pododermatite hyperkératosique croûteuse : peau dénudée, épaisse dure, croûteuse	Masses contenant des détritus de cellules, épithélium éclaté, membranes basales lésées, derme spongieux, cellules inflammatoires
4	Pododermatite hyperkératosique et exsudative : peu fendillée, liquide clair apparaît	Masses contenant des détritus de cellules, épithélium éclaté, membranes basales lésées, derme spongieux, cellules inflammatoires
5	Pododermatite hyperkératosique et hémorragique : le liquide devient sanguinolent	Sang, couche épithéliale très spongieuse, foyers nécrotiques dans le derme, résidus de cellules de granulocytes.
6	Pododermatite hyperkératosique et ulcéreuse : la callosité est caséeuse et molle	Restes de derme avec masses de détritus de collagène

(3) Le diagnostic.

Le diagnostic clinique semble très aisé par examen des coussins plantaires lors des manipulations (34), bien qu'une distinction avec la *nécrobacillose* soit justifiable (141).

Les femelles sont repérées lors de chaque manipulation (notamment lors des palpations).
L'amaigrissement des petits au nid, les portées hétérogènes, le piétinement, l'amaigrissement du bassin doivent éveiller les soupçons (34).

L'isolement et l'identification de *S. aureus* permettent de confirmer l'étiologie de la maladie, et mieux cibler les mesures de luttes (141).

(4) Le traitement.

Il doit être **précoce** sinon il s'avère inutile. Il faut tout d'abord changer l'animal de cage et le maintenir sur un milieu plus propre non humide et non vulnérant (246).
Les bons éleveurs sont de gros utilisateurs de *spray aluminium*. L'examen des pattes lors de la manipulation des animaux (par les éleveurs, les vétérinaires, les animaliers de laboratoire, les propriétaires de lapin de compagnie…) doit être systématisé. Les administrations de spray doivent être répétées sur les lapines atteintes (tous les deux jours).

Le traitement des *formes abcédatives* repose sur l'association d'une action chirurgicale locale, avec incision, détersion (avec de la polyvidone iodée ou de la chlorhexidine), nettoyage et drainage, et d'une action médicale par l'utilisation d'antibactériens (*oxytétracycline*) (141, 147).
Les *formes eczémateuses ou ulcératives* peuvent être traitées par des soins locaux (nettoyage, récurage, application de pommade, pansement) et par des soins généraux (141, 147).

En derniers recours, l'utilisation de *spiramycine* en cure prolongée dans l'aliment limite les incidences des maux de pattes lorsqu'ils se surinfectent facilement (attention toutefois aux résistances des germes incriminés) (34).

Il est enfin possible d'avoir recours à l'application locale de pommades contenant (286):

- de l'oxyde de zinc (GERCUR®)
- de l'acide malique, de l'acide salicylique, de l'acide benzoïque et du propylène glycol (DERMAFLON®). L'application de cette pommade peut être renouvelée 2 à 3 fois par jour.

Malheureusement, le traitement des staphylococcies restent aléatoires, car le portage latent et l'ubiquité sont les principales caractéristiques de *S. aureus*, même si celles-ci sont parfois controversées (147, 148).

En élevage, il convient alors d'éliminer tous les animaux gravement atteints (141).

(5) La prophylaxie.

Une bonne prévention de la maladie commence par une bonne préparation des jeunes reproducteurs par :

1) le respect de la surface par cage,
2) le rationnement avant la mise bas,
3) la limitation de la taille de la portée à la première mise bas,
4) les cures périodiques d'un complexe comprenant du zinc pour favoriser la qualité de la peau,
5) l'examen systématique des pattes aux palpations avec utilisation précoce d'un spray à base d'aluminium (exclure les sprays desséchants qui fissurent la peau),
6) des caillebotis plastiques au fond de la cage plastique sur les animaux à protéger les Grands Parentaux (GP) et les mâles. Le fond doit sécher facilement et ne pas accumuler de l'urine ni des déjections,
7) en évitant toute humidité, notamment le lavage des cages lorsqu'il est réalisé sans chauffage.

Pour résumer, pour prévenir et traiter les « maux de pattes » chez le lapin, il faut :
- Axer ses efforts sur une intervention précoce au stade 1 ou 2 (34).
- Bien situer l'évolution de la maladie grâce à la surveillance systématique lors de manipulations (34).
- Savoir que cette affection est douloureuse et à ce titre dégrade les performances des reproductrices (34).
- Une hygiène quotidienne de la cage (changement de litière, bonnes conditions d'abreuvement pour limiter l'humidité) (77, 141).
- Le fond des cages approprié (grillage non traumatisant, veiller à la taille des mailles) (77).
- L'application sous les pattes ou le dépôt sur le sol de la cage, d'un peu d'huile de foie de poisson et de poudre de tan, afin de renforcer le tégument (77).

b. La dermatite suintante.

(1) Les diverses étiologies de la maladie.

Ces dermatites, localisées le plus souvent à la face et à la région ventrale, n'ont pas nécessairement une origine infectieuse. En effet, parmi les divers facteurs étiologiques autres que bactérienne, les coupures, les brûlures, les escarres, ainsi que tous les facteurs d'humidification permanente du poil (mal-occlusion dentaire, litière humide, etc…) sont reconnus pour leurs rôles dans l'apparition de la maladie.

Résultant fréquemment d'une infection cutanée (affection primaire ou secondaire), de nombreux agents infectieux ont pu être identifiés dont :

- *Staphylococcus* spp. (le plus largement isolé),

- *Streptococcus* spp.,
- *Fusobacterium necrophorum*,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Corynebacterium*.

(2) Les divers moyens thérapeutiques.

Les soins à prodiguer à l'animal sont essentiellement hygiéniques. En effet, il faut couper les poils de la région lésée, la laver soigneusement et la désinfecter.

Par ailleurs l'application de pommade à l'oxyde de zinc et à l'huile de foie de morue, riche en vitamine A, donne en général de bons résultats.

En outre, une antibiothérapie locale et/ou générale est conseillée.

7. L'ACTINOBACILLOSE.

Cette affection est très rarement diagnostiquée. L'agent responsable de l'actinobacillose du lapin, *Actinobacillus lignieresi*, provoque des lésions chroniques de suppurations granuleuses dans le tissu conjonctif sous-cutané (148).

8. L'ACTINOMYCOSE.

L'actinomycose, qui est une maladie rarement observée, se traduit le plus souvent par des ostéites et des lésions inflammatoires des tissus mous, entraînant ainsi des furoncles et des fistules (149).

9. *AUTRES DERMATOSES SECONDAIRES.*

D'autres affections cutanées dues à *Hemophilus* et à *Brucella*, se manifestant sous forme d'abcès, peuvent être parfois observées secondairement aux troubles généraux qu'occasionnent ces germes (149).

Bien que les dermatoses ne représentent pas une dominante pathologique chez le lapin, elles traduisent néanmoins les mauvaises conditions d'élevage et d'hygiène avec souvent la présence d'un agent infectieux, dont l'action primitive peut être beaucoup plus grave. À ce titre, ces affections cutanées doivent être abordées, comme pour la pathologie digestive ou respiratoire, avec beaucoup d'attention afin qu'un diagnostic puissent être posé et un traitement instauré rapidement.

Les affections nerveuses sont peu fréquentes chez le lapin, notamment la cause infectieuse. En effet, les troubles nerveux observés chez cette espèce ont pour la plupart du temps une origine parasitaire, ou font suite à des anomalies congénitales du développement ou à des troubles vasculaires et à des lésions traumatiques.

Cependant, il demeure important de savoir reconnaître et traiter des infections nerveuses du lapin car certaines de ces maladies représentent un danger pour l'homme, de part leur caractère zoonotique.

D. LES MALADIES BACTÉRIENNES À DOMINANTE NERVEUSE.

Lorsque des signes nerveux sont observés chez des lapins, il s'agit bien souvent de manifestations occasionnelles de maladies infectieuses chroniques, telles que l'otite (pasteurellose, bordetellose), un torticolis (listériose, staphylococcie), ou encore d'affections d'origine parasitaire comme la toxoplasmose, l'encéphalitozoonose ou encore des parasitoses intestinales (157).

Mais les conséquences de ces infections bactériennes restent tout de même limitées s'il s'agit de sujets isolés atteints présentant une forme clinique, tandis que le dommage peut être remarquable si les lapins sont atteints par des formes latentes, inapparentes. En effet, dans ces derniers exemples, les animaux atteints ne présentent pas de symptômes apparents formes subcliniques des maladies), mais leur productivité diminue en raison du rendement inférieur à l'abattage, de la fécondité réduite des lapines qui en résulte, ou encore des malformations fœtales qui peuvent atteindre toute la portée (157).

Et au-delà de ces conséquences sur l'élevage et les pertes économiques qui en découlent, il faut également prendre en compte le danger et les risques encourus d'un point de vue sanitaire, car certaines de ces maladies infectieuses nerveuses sont reconnues comme des **zoonoses**, d'où un risque indéniable pour les cuniculteurs, les propriétaires de lapins domestiques, les chercheurs et animaliers de laboratoire, voire les consommateurs.

1. *LA LISTÉRIOSE.*

a. *L'agent infectieux.*

La listériose est une zoonose due à *Listeria monocytogenes*, un petit bacille mobile Gram positif, non sporulé, possédant un tropisme nerveux et génital, et capable de se développer à 4°C dans le sol, ce qui explique son expansion (11, 12, 140).

b. *Les modalités de contamination.*

La contamination des animaux se fait par l'ingestion d'eau ou d'aliments, notamment des fourrages et des ensilages souillés par ce germe pseudotellurique (140), et par ingestion ou inhalation de poussières (11, 12).

Cette affection reste rare chez le lapin et se rencontre dans cette espèce chez des animaux qui ont été au contact de bovins infectés (140).

c. *Les symptômes et les lésions.*

La listériose, caractérisée par une hyperleucocytose de mononucléaires ou une méningo-encéphalite (11), peut évoluer selon plusieurs formes.

(1) La forme nerveuse.

Elle correspond à une méningo-encéphalite purulente (157), et se caractérise par des troubles de l'équilibre (11), notamment avec des chutes en tonneau, un opisthotonos, un torticolis, des convulsions et des difficultés de préhension des aliments (140).

Dans certaines occasions, des phénomènes de paralysie sont identifiables (157).

(2) La forme oedémateuse et nécrotique.

Cette forme affecte les jeunes lapins âgés de moins de trois mois et se manifeste par un amaigrissement rapide et des convulsions, la mort survenant en quelques jours, précédée d'un état comateux (11, 12).

(3) Des lésions oedémateuse et nécrotiques.

À l'autopsie, la peau et la paroi abdominale apparaissent verdâtres, et cela en relation étroite avec une infiltration importante par des cellules mononucléaires.

On peut aussi observer l'existence d'oedèmes sous-cutanés, péricardiques, péritonéaux et pulmonaires, ainsi que la présence de foyers de nécrose multiples, au niveau du foie, du myocarde et de la rate (11, 12).

d. Le diagnostic.

Le ***diagnostic différentiel ante mortem*** est délicat à poser, notamment avec d'autres syndromes vestibulaires, causés par une otacariose par exemple (11).

Le ***diagnostic post mortem*** se fonde sur l'observation des lésions. Cependant seule l'étude bactériologique des cultures de cerveau, de moelle osseuse, de foie ou d'exsudat séreux permet de confirmer la suspicion.

On peut aussi inoculer la culture à des souris par voie intra-nasale, ce qui provoquerait alors une méningite mortelle, ou par voie sous-cutanée, avec des lésions nécrotiques du foie (11).

2. *LA TULARÉMIE.*

Cette maladie touche essentiellement les lagomorphes (lapins et lièvres) ainsi que les rongeurs.

La tularémie est cependant rarissime chez le Lapin Européen (*Oryctolagus cuniculus*), sujet de cette thèse, mais peut se retrouver de manière plus fréquente chez le Lièvre (*Lepus europeaus* ou *timidus*) (34, 310).

Cette maladie doit être connue des vétérinaires car elle représente un danger indéniable pour l'homme qui y est très sensible (34). En effet, cette affection est aussi connue comme une **zoonose**, prenant une forme aiguë chez l'homme et existant sous quatre formes différentes (ulcéro-ganglionnaire, oculo-ganglionnaire, ganglionnaire pure et typhoïde). Cette maladie se caractérise par l'apparition d'une papule de grande taille au niveau du « chancre d'inoculation » (sauf dans la forme typhoïde) qui s'ulcère (ulcérations cutanées) et s'accompagne d'une adénopathie inflammatoire satellite, évoluant chroniquement sur un mode suppuratif (181). On note également d'autres signes cliniques chez l'homme, dont une hyperthermie rapide avec frissons, sueurs, nausées, vomissements, céphalée, myalgies et arthralgies.

Il est important pour toutes personnes travaillant au contact de lapins de bien connaître cette maladie et ses signes, surtout pour le vétérinaire qui tient une place capitale dans l'information et le diagnostic de zoonoses, telle que la tularémie, aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

D'autre part, c'est une zoonose **réputée légalement contagieuse** et fréquente chez le lièvre (avec un *taux de mortalité de 100%*) (310).

a. L'agent pathogène.

L'agent infectieux de la tularémie est *Francisella tularensis*, petite bactérie aérobie immobile, Gram négatif, non sporulé, qui se développe à 37°C (34, 121).

Cette bactérie a pour la première fois été isolé en 1911 à partir de cadavres d'écureils dans le comté de Tulare (Californie) d'où son nom. Celle-ci est extrêmement rare chez le lapin. Elle a cependant été signalée chez cette espèce en Tunisie (11), et peut affecter le hamster en cas de contamination accidentelle (82).

b. Les modes de contamination.

La source des contaminations est constituée par des animaux malades ou des animaux peu sensibles à la maladie mais qui peuvent éliminer la bactérie dans leurs excréments après avoir mangé un animal malade (12).

D'autre part, certaines tiques peuvent aussi être un vecteur de la maladie (12).

L'eau, les boues et les carcasses putréfiées peuvent aussi conserver la bactérie, jusqu'à quatre mois (12). Néanmoins, celle-ci n'est pas très résistante dans le milieu extérieur (34).

La tularémie est une infection nerveuse **très contagieuse** (121).

La bactérie entre directement et facilement dans l'organisme en passant au travers de la peau saine ou de microtraumatisme invisibles à l'œil nu (34).
Cette bactérie peut aussi pénétrer dans l'organisme par inhalation (34).

Après pénétration, les bactéries sont phagocytées par les macrophages (globules blancs) et deviennent alors des parasites intracellulaires. Puis elles gagnent les nœuds lymphatiques (ganglions) puis les différents organes (foie, rate, poumon notamment) créant alors la maladie proprement dite (34).

c. Le tableau clinique et lésionnel.

La tularémie chez le lapin évolue de manière rapide, en quelques heures à quelques jours, sous la forme d'une septicémie avec une atteinte du système réticulo-endothélial (12)

L'animal atteint se couche en boule, reste blotti, et devient par la suite apathique. Il peut présenter des troubles nerveux, comme des grincements de dents, une excitation, des mouvements incoordonnés. Qu'en au lièvre, celui-ci perd toute méfiance vis-à-vis de l'homme.
La mort de l'animal survient en moins d'une semaine (34).

Chez l'homme, l'incubation dure de 1 à 14 jours. Des céphalées, une forte fièvre, des frissons, de l'asthénie, des sueurs nocturnes représentent les principaux traits caractérisant la maladie (34).

Chez le lièvre, une hypertrophie des ganglions (gorgés en sérosités) est palpable. D'autre part, une splénomégalie est aussi présente, avec une rate qui présente de petits foyers nécrotiques blanc-gris (34).
Au microscope, de nombreux points de nécrose sont identifiables sur la rate, mais aussi sur le foie ou encore les nœuds lymphatiques (34).

d. Le diagnostic.

(1) Diagnostic ante mortem : analyses de laboratoire.

Les symptômes sont peu évocateurs de la maladie.

Le diagnostic peut être *bactériologique*, cette bactérie devant être cultivée au laboratoire dans des milieux spéciaux. Mais les résultats des cultures étant le plus souvent inconstants, il est préférable d'avoir recours à une technique d'inoculation à la souris (34).
Dans ce dernier cas de figure, le technicien badigeonnera le dos de la souris de laboratoire, la bactérie passant d'elle-même au travers de la peau de l'animal, ce qui crée un filtre naturel. Puis la bactérie sera retrouvée, localisée dans la rate (34).

Le diagnostic peut aussi être *sérologique* (12).

(2) Diagnostic post mortem.

Avant d'entamer toute autopsie de l'animal (lièvre ou lapin) suspectés d'être atteints de tularémie, il est fortement conseillé d'enfiler deux paires de gants protecteurs pour le manipulateur, et

cela en raison de la forte sensibilité de l'homme au germe responsable de la maladie, *Francisella tularensis* (34).

Lorsqu'il y a une très forte suspicion, le manipulateur peut également porter en plus des gants, des lunettes et un masque. Il lissera le pelage avec de l'eau de Javel afin d'éviter la dissémination par les poils.

L'*autopsie* révèle des lésions de splénomégalie intense, accompagnée de très petits foyers nécrotiques sur la rate, mais également d'une hépatomégalie, d'une nécrose miliaire du foie (121), ainsi que d'une hypertrophie des nœuds lymphatiques (12).

Cette maladie est très grave car elle est **mortelle à 100% chez le lièvre** (34).

e. Le traitement.

Une antibiothérapie à base de *streptomycine* à **40 mg/kg PV** pendant **10 jours**, peut être mis en place. Mais aussi de l'*érythromycine* et de la *gentamicine*, par voie injectable, en *intramusculaire* (34, 310).

f. La prévention.

(1) La prophylaxie sanitaire défensive.

- Action sur le réservoir animal : contrôle des densités de petits mammifères, lutte contre les arthropodes piqueurs, limitation des importations de lièvre d'Europe Centrale.
- Protection des élevages : quarantaine de déparasitage des nouveaux animaux, antibioprévention (*streptomycine*, tétracyclines), lors d'infection déclarée dans un élevage.
- Protection des locaux contre les rongeurs sauvages et séparation géographique, réelle des espèces (pour éviter une contamination par des puces par exemple) (310).

(2) La prophylaxie sanitaire offensive.

La tularémie est une maladie légalement réputée contagieuse chez toutes les rongeurs et de lagomorphes domestiques et sauvages. Les importations de ces animaux morts ou vivants, ou de leur peau, est soumise à une autorisation des Direction des Services Vétérinaires (310).

(3) Mesure de police sanitaire.

- Obligation de déclarer tout rongeur ou lagomorphe vivant ou mort suspect de tularémie ainsi que toute mortalité élevée de lièvres et de lapins de garenne.
- Si un cas est diagnostiqué, il y a immédiatement mise en interdit, visite sanitaire, recensement et abattage des animaux. Les cadavres sont incinérés après autopsie.
- En ce qui concerne les rongeurs et les lagomorphes sauvages, le périmètre est déclaré infecté avec de pose de pancartes et organisation de battues. La mesure est levée 6 mois après le derniers cas recensé (310).

La prévention est très importante pour prévenir l'apparition de cette maladie chez l'homme, qui représente également une source de contamination reconnue pour l'animal. Ainsi, il peut se faire vacciner avec des vaccins atténués du biovar paleartica, fabriqués aux Etats-Unis et permettant d'obtenir une immunité de 5 à 9 ans (34, 310).

Cela est fortement conseillé chez les hommes qui travaillent au contact de lagomorphes (cuniculteurs, vétérinaires, laborentins, employés d'animaleries, chasseurs…).

Les affections nerveuses d'origine infectieuse sont rares chez le lapin domestique et d'élevage. Cependant, il est intéressant de connaître ce type de maladie, aussi bien d'un point de vue étiologique que diagnostique, et de maîtriser leur traitement et leur prévention, celles-ci représentant pour la plupart un risque sanitaire considérable (tularémie) de part leur caractère zoonotique.

Les maladies touchant le tractus urinaire constituent des affections relativement graves chez le lapin avec des lésions dégénératives ou inflammatoires graves. D'autre part, les infections génitales représentent également un intérêt considérable chez cette espèce, notamment pour la cuniculture, où les pertes économiques et sanitaires engendrées par une diminution de la reproduction au sein de l'élevage peuvent être catastrophiques pour la survie de ce dernier. Savoir diagnostiquer, traiter et prévenir ce type d'affection est donc de plus en plus essentiel pour le vétérinaire praticien.

E. LES MALADIES BACTÉRIENNES DU TRACTUS URO-GENITAL.

Chez le lapin, tout se passe comme s'il n'existait pas de troubles mineurs d'affection rénale, mais seulement des symptômes graves telles que l'incontinence et l'hématurie (158).

La néphropathologie spontanée du lapin comprend de rares affections congénitales, de très rares tumeurs, alors que les lésions de type dégénératif (néphrose) et/ou inflammatoire (néphrite) y sont prépondérantes (158).

▪ *LES ATTEINTES INFECTIEUSES URINAIRES.*

1. *LES NÉPHRITES INFECTIEUSES.*

Chez le lapin, des glomérulonéphrites interstitielles existent (formes non purulentes), des pyélonéphrites associées à des à des calculs du bassinet, des néphrites emboliques métastatiques (formes purulentes) et des néphrites granulomateuses (158).

Ces dernières, à part les formes rénales, maintenant rarement observées, de la **tuberculose** et de la **pseudotuberculose** (yersiniose), sont limitées à l'encéphalitozoonose (158).

a. Les glomérulonéphrites.

Les glomérulonéphrite sont peu fréquentes : 1,1 à 4,9% par rapport à l'ensemble des lésions organiques rencontrées à l'examen post-mortem (159) ; 1,8% par rapport à l'ensemble des différentes néphropathies selon d'autres statistiques (160).

Elles peuvent se présenter sous une forme localisée ou diffuse, aiguë ou subaiguë. Elles ont également été observées chez des femelles adultes présentant des entérites ou des mammites (160) et chez des lapins infectés par *Escherichia coli* (161).

Hormis les cas spontanés peu fréquents, il faut se souvenir que les modèles expérimentaux les plus importants de glomérulonéphrites ont été développés chez le lapin.

Par exemple, la glomérulonéphrite expérimentale à immun-complexes (glomérulonéphrite membrano-proliférative), obtenue avec l'inoculation de streptocoques α-hémolytiques chez le lapin pré-immunisé, représente le modèle animal de la *glomérulonéphrite associée à une endocardite subaiguë streptococcique chez l'homme* (162).

b. Les néphrites interstitielles.

Cela correspond aux inflammations rénales les plus fréquentes : 7,9% à l'abattage des lapins en élevage industriel (163).

Il faut distinguer les néphrites interstitielles *primaires* (surtout observées dans l'encéphalitozoonose, plus rarement lors de leptospirose) et les néphrites interstitielles *secondaires*,

rencontrées lors d'affections variées, qu'elles soient d'origine rénale (comme la glomérulonéphrite, la microlithiase ou la présence de calculs dans le bassinet) ou extrarénale (comme les entérites, les bronchopneumonies, les mammites ou les métrites) (158).

Les **néphrites purulentes** sont, d'un point de vue pathogénique, d'origine *hématogène* (descendantes) ou d'origine *urinaire* (ascendantes) selon la façon dont l'infection pyogène s'établit.

Chez le lapin, les formes ascendantes (*urinaires*) sont rares.

Les lésions *hématogènes* débutent dans le cortex, surtout dans les glomérules avec des micro-abcès disséminés. Ceux-ci s'étendent et deviennent confluents. L'exsudat purulent atteint les tubules puis la médullaire (158).

Les néphrites purulentes hématogènes peuvent être secondaires à des mammites ou à des métrites septiques, à des dermatites ulcéreuses (maux de patte, lésion de la face) ou à des formes chroniques de pasteurellose (158).

Selon certains auteurs (160), la néphrite purulente avec des métastases emboliques (***hématogène***) se rencontre plus fréquemment sous forme de petits abcès disséminés dans le cortex (forme aiguë) que sous forme phlegmoneuse avec diffusion intratubulaire médullaire de l'exsudat purulent (avec « *stries d'élimination* ») (158).

On note aussi l'existence des néphrites purulentes dans lesquelles de petits foyers se développent le long des stries d'élimination (164). Dans d'autres cas, des phénomènes congestifs et/ou hémorragiques péri-focaux et des lésions nécrotiques étendues en forme d'éventail sont très évidents (infarctus septiques). Plus rarement, des formes purulentes avec des abcès localisés au niveau du cortex sont observables (**abcès rénal**) (158).

Dans le cas de la **pseudotuberculose**, de multiples nodules granulomateux en relief se forment, contenant des substances nécrotiques caséeuses et molles. La pseudotuberculose est due à la bactérie *Yersinia pseudotuberculosis* et se manifeste d'abord par des lésions intestinales. Celles-ci peuvent s'étendre à d'autres organes par la voie hémolymphatique (158).

Du point de vue *histologique*, le granulome présente de façon caractéristique une zone centrale de nécrose caryorrhexique avec, à la périphérie, une agglomération de macrophages épithélioïdes et une zone externe d'infiltration lymphocytaire interstitielle (158).

2. *LES CYSTITES.*

La cystite correspond à une inflammation de la vessie et qui a généralement pour origine une infection ascendante.

Elle est favorisée par une stase de l'urine. La muqueuse de la vessie paraît oedémateuse et congestionnée (hyperhémie). Dans les formes chroniques, elle sera épaissie irrégulièrement (158).

▪ *LES ATTEINTES INFECTIEUSES GÉNITALES.*

1. *LA SPIROCHÉTOSE VÉNÉRIENNE OU « SYPHILIS DU LAPIN ».*

La syphilis représentait 5% des lots de lapins autopsiés avant la seconde guerre mondiale. Aujourd'hui, sans doute en raison d'une meilleure hygiène et de l'utilisation plus fréquente d'antibiotiques, cette maladie est devenue très rare. Celle-ci ne se retrouve plus dans les élevages industriels. Seuls quelques élevages de lapins dits « fermiers » présentent encore cette affection (34).

Cette maladie ne se développe pas uniquement dans des élevages mal tenus, mais peut apparaître à la faveur de l'introduction d'un nouvel animal. Dans ces cas là, un suivi rigoureux des accouplements permet une éradication de l'infection (34).

a. L'étiologie de la maladie.

La syphilis du lapin est due à un tréponème très mobile, spiralé, *Treponema cuniculi*. Celui-ci se déplace par ondulation.

Ce germe est très proche de celui de la syphilis humaine mais la contamination de l'homme à l'animal reste impossible (34).

b. Les modes de contamination.

La contamination se fait au moment de l'accouplement à partir de sérosités, de croûtes ou de poils contaminés. L'irritation des organes génitaux lors du coït favorise la contamination d'un sujet sain (34).

De plus, cette maladie se développe sur des sujets qui n'avaient pas eu de contact avec des sujets contaminés depuis plusieurs semaines.

En fait, les replis périgénitaux peuvent héberger le tréponème plusieurs semaines sans qu'il ne se multiplie. Par ailleurs, des cages souillées par des croûtes ou des sérosités peuvent autoriser la contamination d'un lapin sain (34)

c. Les symptômes et les lésions.

Chez le *mâle*, on assiste à un changement de la libido. En effet, il semble « hésiter » à saillir.

L'observation des organes génitaux montre, au début, une inflammation du prépuce et du fourreau. Puis il se développe des petits nodules sur le scrotum (les bourses), la peau et parfois le gland, qui s'ulcèrent peu à peu en libérant un liquide séreux. Les ulcérations peuvent alors devenir confluentes.

Le pénis est souvent fortement irrité. Cette dernière caractéristique est souvent le seul signe reconnaissable de la maladie. Les testicules sont exceptionnellement enflammés (34).

Chez la *femelle*, les lésions sont tout à fait comparables à celles observées chez le mâle mais touchent essentiellement les lèvres de la vulve. Une inflammation peut aussi être observée (34).

d. Le diagnostic.

La clinique est peu évocatrice. Les lésions sont en revanche assez faciles à reconnaître si on a la chance de pouvoir observer les différents stades de l'évolution des ulcères, mais cela n'est pas toujours le cas (34).

Une forte inflammation du pénis doit être un des signes à rechercher. Le refus d'accouplement doit aussi orienter la recherche. L'observation des mâles et des femelles présentant des lésions semblables est une aide appréciable au diagnostic (34).

Il faut essayer de faire la différence entre la myxomatose et la syphilis. Lorsqu'il est possible de recueillir l'exsudat des lésions, *l'observation sur microscope à contraste de phase* permet de visualiser les tréponèmes (34).

Une *histologie* sur les lésions ulcéreuses est aussi réalisable et recommander. Cette technique permet de préciser le diagnostic et de faire le diagnostic différentiel (34).

e. Les méthodes thérapeutiques.

Les β – lactamines sont très efficaces sur les tréponèmes. Cependant, le lapin supportant généralement mal les pénicillines (surtout du groupe A), ces dernières sont donc peu employées chez

cet animal. De ce fait, ces bactéries ont développé très peu de résistances vis-à-vis de ce groupe d'antibiotique.

Il est alors préférable dans ce cas de figure d'avoir recours à des injections de céphalosporines, notamment de *ceftiofur* (34).

Parallèlement, une désinfection poussée sera envisagée (34).

Il faut éliminer les animaux malades de la reproduction et en aucun cas saillir une femelle saine par un mâle malade, et inversement (34).

Le suivi des animaux après traitement doit être méticuleux pour éviter les récidives (34).

Il est également conseillé, lorsque cela est possible, d'appliquer une pommade antiseptique ou un désinfectant utilisable pour les lavages utérins de bovins avant et après l'accouplement (34).

f. La prévention de la maladie.

La source des contaminations est constituée par des lapins malades ou simplement « porteurs » de tréponèmes (34).

À ce titre, notamment pour les éleveurs qui achètent des mâles dans des élevages mal suivis ou dans les expositions, il est fortement recommandé de faire observer une quarantaine aux nouveaux entrants. Durant cette phase, le lapin sera surveillé et examiné, en particulier au niveau de ses parties génitales.

Toute lésion suspecte doit permettre de déclencher un traitement et une désinfection avant la mise en service du reproducteur (34).

À titre préventif, il est toujours recommandé de désinfecter une cage avant de mettre dedans un nouvel animal, qu'il provienne de l'élevage ou non (34).

2. LA CHLAMYDOPHILOSE.

Cette maladie est très rare sur le lapin en France. Il semblerait toutefois que l'Italie ait connu une période de développement de cette affection dans les années 90, où elle était définie au cours de cette période par la dénomination de **chlamydiose** (34).

a. L'agent étiologique.

L'agent infectieux en cause est une bactérie intracellulaire : *Chlamydophila psittaci*, ainsi classée après avoir eu de nombreuses appellations.

C'est avant tout une **zoonose** (maladie transmissible à l'homme et à l'animal) et qui a été retrouvée sur 139 espèces d'oiseaux et de nombreux mammifères.

Cette bactérie résiste bien au froid mais peu à la chaleur : celle-ci est tuée dès 60°C.

Les tests dont les laboratoires disposaient jusqu'à présent pour l'identifier étaient assez difficiles à mettre en place. De ce fait, le diagnostic n'était pas toujours fait « en routine ». De nombreux cas sont alors passés inaperçus.

Il faut encore aujourd'hui préciser à votre laboratoire si vous désirez ou non la recherche de cette affection. La technique s'est toutefois à l'heure actuelle beaucoup améliorée (34).

b. La source de contamination.

Elle se réalise principalement par voie aérienne et sexuelle.

La proximité de volailles (notamment des canards ou des pigeons) peut être une source de contamination pour le lapin (34).

c. Le tableau clinique.

- Les phases de la gestation où la lapine est la plus sensible semblent être la *première* et la *dernière semaine*.
- Cette maladie touche aussi particulièrement les lapereaux au nid durant leur *première semaine*.
- Les mâles expriment quant à eux peu de symptômes.

Les principaux signes permettant de suspecter la chlamydophilose sont (34):

- une difficulté ou un refus d'accouplement,
- un taux de palpations négatives important,
- un avortement précoce avec résorption fœtale,
- une diminution de la fertilité et de la fécondité,
- des mises bas avant et surtout après terme,
- de nombreuses hémorragies avant et après la mise bas,
- des portées petites et des naissances de lapereaux à « grosse tête » (hydrocéphalie),
- une faiblesse des lapereaux,
- une conjonctivite et une pneumonie sur les lapereaux nouveau-nés.

Chez l'homme, la maladie prend plusieurs formes. Il peut s'agir d'une simple forme pseudo-grippale, avec une impression d'avoir pris un peu froid, d'avoir de la fièvre et une sensation de fatigue. Ces symptômes régressent très rapidement et nous inquiètent malheureusement peu.

Deux formes beaucoup plus graves existent également et nécessitent dans ces cas là de faire appel à un médecin de toute urgence : la *forme typhoïde* (avec des pics de fièvre élevés) et la *forme pulmonaire* (pneumonie). Dans tous les cas, il faudra penser à prévenir son médecin (34).

d. Les méthodes diagnostiques et les lésions.

Poser un diagnostic est difficile dans le cadre de cette affection, du fait de l'absence de lésions et de symptômes très spécifiques. Le vétérinaire, en présence de signes évocateurs, fera procéder à une analyse, seule capable d'apporter une réponse fiable (34).

Parmi les lésions rencontrées, il est possible de citer : *l'inflammation du système reproducteur*, *l'hypertrophie de la rate* et parfois du *foie*, ainsi qu'*une métrite* (34).

La culture traditionnelle sur des boîtes de Pétri remplies d'un milieu gélosé approprié (comme pour les autres bactéries) est impossible du fait du développement intracellulaire des chlamydies. La culture est néanmoins possible sur des cellules, des œufs embryonnés ou des animaux de laboratoire (souris, cobaye). Toutefois, ces techniques ne sont pas faciles à mettre en place et restent réservées aux recherches (34).

Il est possible depuis quelques années d'utiliser un test rapide au laboratoire. Après avoir récolté, par écouvillonnage, quelques cellules infectées, elles sont préparées puis testées. En moins d'une heure, l'éleveur peut avoir un résultat fiable à 100% (34).

e. Les solutions thérapeutiques.

Les *Chlamydophila* sont sensibles (34):

- aux tétracyclines,

- à l'*érythromycine*,
- à l'*enrofloxacine*,
- à la *spiramycine*,
- aux sulfamides notamment.

Un suivi très régulier doit être effectué après guérison (34).

Suite à l'apparition d'une chlamydophilose dans un élevage, en raison d'une transmission possible à l'homme, il est **recommandé à l'éleveur de consulter son médecin traitant** en lui exposant le problème (34).

f. La prévention.

~ *Seule la désinfection est à conseiller.* Il faut employer des produits bactéricides utilisables en présence d'animaux que l'on diffusera avec un nébuliseur ou un atomiseur.

~ Il serait souhaitable de *sacrifier les lapins les plus atteints* qu'il est impossible de soigner (l'expression de la maladie dépendant de la bactériémie) afin de limiter le risque engendré pour l'homme.

~ Des *cures d'aliments supplémentés en flavophospholipol (FLAVOMYCINE® 40)* sont envisageables et souhaitables, d'autant plus que cet antibiotique présente l'intérêt de ne pas disposer de temps d'attente (34).

3. LA FORME GÉNITALE DE LA SALMONELLOSE.

À l'origine de cette forme génitale de la salmonellose, divers agents pathogènes de la famille des salmonelles sont incriminés dont *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis* et très accessoirement, à *Salmonella pullorum* (12).

Les aliments ou l'eau, souillés par les fèces et l'urine des rongeurs atteints de la maladie (rats) sont responsables de la contamination du lapin (12, 140).

En dehors de ses manifestations digestives, la salmonellose représente également une cause majeure d'**avortement** chez le lapin (122). Comme pour la forme digestive, les premiers symptômes chez le lapin correspondent à une atteinte du système réticulo-endothélial avec des signes de fièvre, d'abattement et d'anorexie (12, 140).

Par la suite, des *avortements* sont constatés, accompagnés de *pertes muco-purulentes* ou bien des *accouchements prématurés* et une *mortinatalité élevée* (12). Les cornes utérines sont dilatées et présentent de petits abcès (140).

4. L'AFFECTION GÉNITALE STREPTOCOCCIQUE.

Chez le lapin, les *streptocoques* peuvent en particulier être à l'origine d'une mortalité embryonnaire ou fœtale (140).

À l'*autopsie*, lors d'un examen nécropsique, des lésions purulentes ou nécrosantes peu spécifiques des trompes de l'utérus sont identifiables, et la présence de foetus momifiés ou nécrosés. Ces lésions sont très proches des lésions dues à des pasteurelles ou à d'autres agents pyogènes tels que *Staphylococcus aureus* ou *Corynebacterium pyogenes* (140).

Les *streptocoques* sont également incriminés lors de mammites chez la lapine, mais là encore, leur rôle reste peu connu.

5. *LA FORME GÉNITALE DE LA LISTÉRIOSE.*

Elle se traduit par des **avortements**, une **mortinatalité élevée** et également des **métrites** (140).

L'*autopsie* dévoile une hypertrophie de l'utérus, ainsi qu'un placenta et un endomètre d'aspect purulent. La présence de fœtus décomposés est aussi à noter (12).

F. LES TROUBLES DE LA REPRODUCTION D'ORIGINE INFECTIEUSE CHEZ LE LAPIN. (11, 79, 82, 121, 140, 165)

Compte tenu de la conjoncture économique actuelle de la production cunicole, les élevages ne peuvent maintenir une rentabilité correcte que par la maîtrise d'une productivité élevée. Celle-ci ne peut être obtenue que par une très bonne maîtrise permanente de la reproduction.

Le développement récent important de l'insémination artificielle dans la production cunicole s'est accompagné de nombreuses recherches qui permettent de mieux connaître les différents facteurs qui peuvent influencer largement les résultats obtenus, notamment les causes infectieuses.

On se propose ainsi de les évoquer en fonction des différents stades physiologiques de la reproduction.

1. *LA STÉRILITÉ.*

a. La stérilité du mâle.

Le pourcentage de saillies fécondantes, directement lié à la qualité du sperme, peut varier de 0 à 90%. Ces résultats peuvent aussi varier dans le temps pour un même mâle tandis que certains reproducteurs présentent en permanence des performances soit très médiocres, soit excellentes.

Parmi les facteurs infectieux pouvant influencer ces performances, il existe des affections spécifiques ou non spécifiques.

◦ *Les affections non spécifiques :*

La stérilité du mâle peut résulter d'affections non spécifiques de l'appareil reproducteur comme :

- balanites à *Staphylococcus* et à *Pasteurella*,
- orchites à *Yersinia*,
- maux de pattes dus à *Staphylococcus*,
- entérites (colibacillose),
- affections à *Pseudomonas aeruginosa*,
- troubles respiratoires (coryza et pneumonie).

◦ *Les affections spécifiques :*

- *syphilis (tréponémose)* : n'est actuellement plus rencontrée en élevage rationnel.
- *listériose* : très rare actuellement.

- *salmonellose* : récemment en nette recrudescence.

b. La stérilité de la femelle.

Dans les cas où la stérilité de la lapine est de nature infectieuse, les troubles de reproduction se traduisent par un refus de saillie ou par une absence de gestation (palpation négative).

Les infections génitales correspondent le plus souvent à une localisation d'une affection microbienne atteignant simultanément plusieurs organes.

◦ *Les affections non spécifiques :*

- à *Pasteurella multocida*,
- à *Staphylococcus aureus*,
- *chlamydophilose* (notamment en Italie).

◦ *Les affections spécifiques :*

- *listériose*,
- *salmonellose* : cette infection étant actuellement en développement, elle est essentiellement à *Salmonella typhimurium* et *Salmonella enteritidis*. Elle se traduit à la fois par des entérites mortelles sur les reproducteurs et les lapereaux et par des troubles de la reproduction, avec :
  - une stérilité passagère ou définitive,
  - des avortements ,
  - des mises bas prématurées,
  - des naissances à terme de lapereaux non viables.

  Les cornes utérines sont dilatées, épaissies et présentent des petits abcès en saillie.

2. LA MORTALITÉ FŒTALE TARDIVE.

Elle correspond aux avortements survenant *après 21 jours* de gestation (la durée normale de celle-ci étant de 30 jours).

Diverses étiologies peuvent être à l'origine d'un avortement chez la lapine comme (209):

- les conditions d'environnements (stress..),
- les médicaments, les réactions vaccinales, une alimentation inadaptée (carence vitaminique ou protéique, intoxication), manipulations brutales,
- mauvais état général ou perturbations métaboliques,
- infections diverses, spcécifiques ou non spécifiques (tableau 81).

Tableau 81 : Infections responsables d'avortements chez la lapine.
(34, 165, 197, 209, 227)

Infections spécifiques	Infections non spécifiques
▪ ***Toxoplasmose*** (tropisme génital et nerveux) ▪ ***Listériose*** (tropisme nerveux et génital) : stérilité, avortement	▪ ***Pasteurellose*** (forme génitale avec

▪ ***Salmonellose*** (tropisme digestif et génital) : - état de choc, - diarrhée hémorragique, - avortement, - mort par déshydratation ▪ ***Corynébactériose*** : - 1 à 2 semaines post-saillie, - abattement, - anorexie, - difficulté de locomotion, - vulve congestionnée, - sécrétions muco-purulentes et hémorragiques, - avortement, - mort de la lapine ou stérilité définitive.	mammite, métrite) ▪ ***Staphylococcie*** (surtout métrites chroniques) ▪ ***Colibacillose*** (avortement ou mortinatalité) ▪ ***Chlamydophilose*** ▪ ***Streptococcie*** : - endométrite purulente, - saignements, - macérations des fœtus et mort par septicémie de la lapine.

a. Les affections non spécifiques.

~ ***Pasteurellose*** :

Responsable de formes respiratoires cutanées et génitales (métrite, mammite).

Les reproducteurs atteints de formes génitales sont en même temps atteints de formes respiratoires.

À l'*autopsie*, les femelles mortes présentent des lésions non spécifiques purulentes ou nécrosantes des trompes et de l'utérus avec la présence de fœtus momifiés ou nécrosés.

Seul le *laboratoire* permet d'identifier cette maladie qu'il est possible de rencontrer avec *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp., *Corynebacterium pyogenes* ou plus rarement *Escherichia coli*.

~ ***Staphylococcie*** :

Elle provoque surtout des métrites chroniques.

Il est important de noter que cette infection génitale peut être à un moment donné la seule traduction clinique de la staphylococcie, avec absence de signes cutanés ou respiratoires sur les lapereaux au nid et de mammite ou de maux de pattes sur les reproducteurs.

b. Les affections spécifiques.

~ ***Listériose*** :

Très rare en France actuellement chez le lapin, elle est provoquée par un petit bacille Gram positif, *Listeria monocytogenes*, à tropisme nerveux et génital.

Chez les jeunes, elle se traduit par une septicémie et par une forme nerveuse et génitale chez les reproducteurs.

Dans la *forme méningo-encéphalitique*, la présence de signes nerveux de torticolis et d'opistothonos est constaté, ainsi que des chutes en tonneau, des convulsions et des difficultés de préhension de l'aliment.

À la *forme génitale* correspondent de la stérilité, des avortements et de la mortalité de reproducteurs. Les lésions génitales ne sont pas caractéristiques.

Les listérias, germes pseudotelluriques, sont présentes dans de nombreux éléments de l'environnement (eau, poussière, aliments, fourrage et ensilages contaminés). Il faut noter que les rongeurs sauvages constituent le principal réservoir de la maladie.

3. LES TROUBLES DE LA MISE BAS DE NATURE INFECTIEUSE.

Ils peuvent soit concerner les reproductrices et se traduire par une importante mortalité dans les jours qui précèdent ou qui suivent la mise bas, soit correspondre à des abandons de portée avec une mortinatalité et une mortalité des lapereaux nouveau-nés.

a. Mortalité subite des mères.

Les affections génitales chroniques évoluent souvent vers une forme septicémique dans les tous derniers jours précédents ou au moment de la mise bas.

Les germes responsables identifiés sont alors le plus souvent *Pasteurella multocida* et *Staphylococcus aureus*.

b. Abandon des portées.

Celui-ci peut correspondre à :

- une congestion mammaire d'origine infectieuse,
- un arrêt d'allaitement par une rhinite séreuse des lapereaux nouveau-nés dont l'olfaction est modifiée et ne leur permet plus de trouver les tétines maternelles.

4. LA MORTINATALITÉ INFECTIEUSE.

Le pourcentage moyen habituel de mort-nés observé est de l'ordre de 7%. Son augmentation peut avoir des causes infectieuses :

- pasteurelloses,
- staphylococcie,
- colibacillose,
- listériose,
- salmonellose.

5. LES MAMMITES.

Les mammites représentent environ 25% des motifs de renouvellement des femelles. Elles existent sous les formes subaiguë, aiguë, septicémique et chronique.

a. Les différentes formes de mammites.

Dans *la forme subaiguë* (souvent à *staphylocoques*), qui passe souvent inaperçue, la glande mammaire présente à la palpation des zones en tout début d'induration. Celles-ci ne sont douloureuses qu'au pincement et ne présentent aucun aspect congestif.

Cette forme évolue le plus souvent vers la forme aiguë en 24 à 48 heures, s'accompagnant dès le début d'une altération de la lactation constatée au niveau des lapereaux (165, 209).

Dans *la forme aiguë* (à *pasteurelles*), les mamelles sont enflées, dures, rouges, chaudes et se révèlent très douloureuses à la palpation. Les tétines sont tuméfiées, violacées et sécrètent un liquide muco-purulent et sanguinolent. Elles peuvent s'abcéder, ou s'ulcérer et sécréter un pus épais. Les

femelles sont prostrées, en hyperthermie, et arrêtent leur consommation d'aliment et d'allaitement de la portée (165, 209).

Dans *la forme septicémique (suraiguë)*, lors d'infection le plus souvent à *Pasteurella multocida* (+++) ou à *Staphylococcus aureus*, la femelle est le plus souvent retrouvée **morte**. Toute la glande mammaire est alors congestionnée (165, 209).

Dans *la forme chronique* (à *staphylocoques*), plusieurs abcès sont disséminés dans le parenchyme mammaire. Ces abcès peuvent s'ouvrir vers l'extérieur en libérant le pus ou évoluer vers la sclérose. L'état général des femelles n'est pas atteint et est compatible physiologiquement avec une poursuite de la carrière de la lapine. L'élimination de ces reproducteurs s'impose cependant compte tenu du portage très dangereux par ces porteuses chroniques (165, 209).

Les mammites seront la résultante des conditions d'utilisation, d'entretien et d'infection.

b. Les conditions d'utilisation et d'entretien des lapins.

Parmi les facteurs favorisants l'apparition d'une mammite chez la lapine, il y a :

- un nervosisme dans l'élevage prédisposant aux plaies de contact avec le grillage des cages,
- les courants d'air sur les cages au début de la lactation,
- les morsures et griffures des lapereaux en cas de lactation insuffisante.

Il s'ensuit des microplaies qui s'infectent et permettent la pénétration de germes dans la mamelle.

c. Les conditions d'infection.

Les principaux germes en cause sont *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus aureus* et, plus rarement, *Streptococcus sp*.

(1) Les mammites à *Pasteurella multocida*.

Elles correspondent le plus souvent à une forme aiguë ou à la forme septicémique.

(2) Les mammites à *Staphylococcus aureus*.

Elles correspondent le plus souvent à la forme chronique avec abcès localisés et parfois à une forme septicémique foudroyante. Il faut préciser qu'il a été démontré que le biotype correspondant à la fois aux lésions de mammites, de troubles génitaux des femelles, associés à la staphylococcie cutanée des lapereaux est différent du biotype responsable des abcès plantaires et du coryza des reproducteurs.

Cette brève étude montre bien que les causes infectieuses sont souvent impliquées dans les troubles de la reproduction chez le lapin. Ce type d'affection génitale correspond le plus souvent à l'expression d'une maladie générale de l'élevage qui ne s'exprime que dans des conditions générales d'environnement défectueuses.

Seule une excellente connaissance très précise des problèmes en cause en élevage peut permettre la mise en place de solutions cohérentes et précises permettant de les résoudre.

On va enfin, pour finir notre exposé sur les diverses atteintes bactériennes du lapin, s'intéresser aux infections dentaires, ce type d'infection se manifestant essentiellement chez ces animaux sous forme d'abcès alveolo-dentaires.

G. LES ABCÈS BUCCAUX ET ALVÉOLO-DENTAIRES. (188, 189, 196, 200, 207, 208, 209)

1. *ÉTIOLOGIES.*

- Les abcès **buccaux** sont souvent secondaires à une malocclusion des molaires.

- Les abcès **alvéolo-dentaires** sont fréquents chez le lapin et sont toujours associés à des infections des racines dentaires, les germes les plus souvent incriminés étant essentiellement des germes *anaérobies* comme *Fusobacterium necrophorum*. Des infections à *Staphylococcus aureus*, *Pasteurella multocida* ou *Actinomyces* sont également possibles.

L'origine de ces abcès alvéolo-dentaires est encore incertaine mais des *facteurs génétiques* interviendraient : le raccourcissement facial des variétés naines (notamment le lapin bélier) avec une mauvaise implantation dentaire serait un facteur favorisant.

Des *blessures intrabuccales* provoquées par des végétaux ligneux peuvent être à l'origine d'une infection bactérienne qui évolue en abcès bucco-pharyngé.

La mise à nu de la pulpe dentaire à la suite d'une *fracture* ou d'une *section à pince coupante* favorise l'entrée des germes et le développement d'un abcès.

Les **prémolaires** et les **molaires** sont les dents les plus fréquemment touchées.

2. *ASPECTS LÉSIONNELS.*

L'abcès est constitué d'une coque le plus souvent très dure et épaisse qui prend naissance au niveau du tissu osseux. Son épaisseur peut atteindre plusieurs millimètres. Cette coque contient un pus homogène et épais, généralement de couleur crème ou jaune. La forme et la taille de l'abcès peuvent être variables.

Un premier abcès naît souvent de la structure osseuse et entoure les tissus de soutien de la dent. Sa croissance est limitée, puis un second abcès se développe à partir du premier et se place en position sous-cutanée. La croissance de ce deuxième abcès est rapide et c'est souvent lui qui motive la consultation.

Les abcès sont donc en général au moins *bicavitaires*, voire pour certains multicavitaires.

3. SYMPTOMATOLOGIE.

L'animal est généralement présenté en consultation pour un **manque d'appétit** et une **déformation** plus ou moins importante de la face. La palpation révèle la présence d'une masse dure, adhérente, indolore et de taille variable dans la région de la sphère dentaire.

Si l'abcès est percé, il donne un pus crémeux très épais, blanc jaunâtre et malodorant.

La difficulté va être de déterminer quelle dent est réellement concernée par l'infection. En effet, la localisation de ces abcès dépend de la racine dentaire infectée. Il est possible d'observer des abcès *mandibulaires* et des abcès *maxillaires* :

- une infection des **incisives inférieures** provoque la formation d'abcès *mandibulaires*, le pus pouvant s'échapper au niveau de l'alvéole dentaire,

- une infection des **prémolaires** et des **molaires inférieures** est à l'origine de la formation d'abcès *mandibulaires*,

- l'infection des **incisives supérieures** doit être recherchée lorsque le lapin présente un épiphora, une conjonctivite, une rhinite purulente,

- lors d'une atteinte des **prémolaires** et **molaires supérieures**, une cellulite orbitaire est reconnaissable, un abcès rétrobulbaire, un abcès *maxillaire*. L'*exophtalmie* (qui résulte d'une pression de l'abcès sur le globe oculaire) est souvent le premier signe visible, avec la présence d'une kératite, une conjonctivite, une dacryocystite et d'ulcères cornéens.

4. *MÉTHODES DIAGNOSTIQUES.*

Le diagnostic sera tout d'abord basé sur le **tableau clinique**.

Mais il sera facilité par la réalisation de **clichés radiographiques de profil** : ils permettront de localiser l'infection radiculaire dentaire. Par ailleurs, la radiographie peut aider à porter un pronostic selon les complications observées.

5. *LES VALEURS PRONOSTIQUES.*

- Abcès **buccaux** : le pronostic est lié à celui des malocclusions molaires, donc principalement ***assez réservé***.

- Abcès **dento-alvéolaires** : le pronostic est plus ou moins ***bon*** lors d'un simple abcès dentaire sur la *mandibule*. Il devient ***réservé*** quand le *maxillaire* est atteint, et ***très sombre*** lors de complications d'*ostéomyélite* (avec une ostéolyse marquée) car il est probable que l'os mandibulaire se fracture au cours de l'intervention.

Le pronostic est aussi lié à la qualité des soins apportés par le propriétaire après la chirurgie : il est essentiel que celui-ci en soit conscient et soit très motivé.

6. *LES MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES.*

Le traitement passe par l'extraction de la ou des dent(s) à l'origine de la formation de l'abcès. S'il est décidé de conserver ces dents et de drainer l'abcès, le risque de récidive est important.

Il faut avant tout essayer de disséquer autour de l'abcès pour pouvoir enlever la coque sans la percer, et en règle générale on enlève par la suite la dent incriminée, limitant ainsi le risque de récidive. Du fait de la faible ouverture buccale, l'extraction d'une dent jugale peut être facilitée par l'incision assez large de la commissure buccale. Tout comme lors de l'extraction des incisives, il faut rompre le ligament périodontal à l'aide d'un fin élévateur ou d'une aiguille. À l'aide d'un davier, la dent est ébranlée puis retirée. La gencive n'est pas suturée. La fermeture du site opératoire se fait sur trois plans. La pose d'un drain sous la forme d'une mèche iodoformée est souhaitable. Ce drain sera retiré au bout d'une semaine.

Ce type d'intervention est délicat en raison du risque de fracturer l'os mandibulaire déjà fragilisé. Il est possible par ailleurs de faire une bactériologie suite à la réalisation d'un écouvillon.

Une antibiothérapie est mise en place pendant 10 à 15 de jours avec de la *spiramycine* de la *marbofloxacine*, ou de l'*enrofloxacine* avec la possibilité d'employer des billes de métacrylate imprégnées de l'antibiotique choisi. Il est conseillé de lui associer un antalgique comme de la *flunixine* ou du *carprofène*.

Certains auteurs (196, 206) rapportent que l'utilisation de l'*hydroxyde de calcium* augmente les chances de guérison : après avoir débridé l'abcès et extrait la dent infectée, la cavité de l'abcès est remplie avec la pâte d'hydroxyde de calcium. Celle-ci crée un milieu défavorable au développement des bactéries en raison de son pH très basique (pH = 12) mais n'a pas d'effet néfaste sur les tissus environnants. La pâte est enlevée au bout d'une semaine sous anesthésie générale. Le traitement est renouvelé s'il reste du pus. Après retrait de la pâte, un rinçage copieux est effectué avec une solution antiseptique.

Les maladies bactériennes du lapin sont diverses et multiples. Leur gravité et leur pronostic dépendent des organes touchés par l'infection. En effet, toutes atteintes du tube digestif entraînent souvent une issue fatale pour l'animal, alors que l'évolution de maladies d'autres appareils physiologiques peuvent s'orienter vers la chronicité comme cela peut s'observer lors de maladies bactériennes respiratoires (pasteurellose, la bordetellose). Cependant, quelque soit l'évolution de la maladie, celle-ci peut avoir de lourdes conséquences sur un élevage, avec des problèmes d'ordre sanitaire et des pertes économiques pouvant vite se montrer relativement importantes (perte de poids, baisse des performances reproductives…).

D'autre part, certaines maladies présentent un intérêt certain pour la santé publique en raison de leur aspect zoonotique (tuberculose, tularémie, mélioïdose…).

Enfin, leur traitement qui nécessite toujours l'usage d'antibiotiques relève pour la plupart des praticiens du « défi » en raison de la forte sensibilité de cette espèce pour cette classe de médicament, notamment à cause des effets digestifs iatrogènes (déséquilibre de la microflore intestinale) pouvant rapidement entraîner la mort de l'animal.

Ainsi toute personne qui aura à faire face à ces affections bactériennes devra à la fois bien connaître l'épidémiologie et les symptômes de celles-ci, et maîtriser l'emploi des antibactériens dans ces cas précis (tableau 82 et 83) afin d'éviter ou du moins limiter tout risque de complications, et l'apparition d'effets indésirables et néfastes, choses qui ne sont à pas facile notamment pour les N.A.C. (Nouveaux Animaux de Compagnie) car les lapins reste à l'heure actuelle des animaux plutôt mal connu par la plupart des vétérinaires non spécialisés.

Tableau 82 : Les principaux antibiotiques actifs sur les germes à Gram positif rencontrés chez le lapin

Tableau 83 : Les principaux antibiotiques actifs sur les germes à Gram négatif rencontrés chez le lapin

Antibiotiques / Germe	Bêta-lactamines	CMI (mcg /ml)	Aminosides	CMI (mcg /ml)	Macrolides	CMI (mcg /ml)	Tétra-cyclines	CMI (mcg /ml)	A. polypep-tidiques	CMI (mcg /ml)	Phénicolés	CMI (mcg /ml)	Autres anti-infectieux	CMI (mcg /ml)
Staphylococcus spp. (St. aureus)	Pénicilline G Céphalotine	0,03 0,31	Gentamicine Néomycine Framycétine Kanamycine	0,62 4	Spiramycine Érythromycine (14) Lincomycine	 0,5 0,25	Tétracycline Oxytétracycline	0,12	Bacitracine	>8	Chloramphénicol	8	Sulfadoxine + TMP (40) Furazolidone (40) Furaltadone (40) Fluméquine	
Streptococcus s.p.p. (St pneumoniae)			Streptomycine		Spiramycine								Sulfamides	
Cl. perfringens, Cl. difficile, Cl. spiro-formis			Gentamicine		Spiramycine		Tétracycline + Métronidazole		Bacitracine				Sulfaquinoxaline Vancomycine	
Bacillus piliformis	Pénicilline G						Tétracycline oxytétracyclicne							
Listeria monocytogènes	Pénicilline + streptomycine						Tétracycline						Sulfadiazine	
Corynebacterium spp.	Pénicilline G Oxacilline Cloxacilline Ampicilline		Gentamicine		Spiramycine érythromycine oléandomycine Tylosine		Tétracycline Oxytétracycline		Bacitracine		Chloramphénicol			

Antibiotiques / Germe	Bêta-lactamines	CMI (mc g/m l)	Aminosides	CMI (mc g/m l)	Macrolides	CMI (mc g/m l)	Tétra-cylines	CMI (mc g/m l)	A. polypep-tidiques	CMI (mc g/m l)	Phénicolés	CMI (mc g/m l)	Autres anti-in-fectieux	CMI (mc g/m l)
Pasteurella multocida	Pénicilline G Ampicilline		Strepto-mycine Dihydro-strepto-mycine Kanamycine Gentamicine Néomycine		Spiramycine		Spiramycine Oxytétra-cycline Doxycycline	1,2 . 10 5	Colistine		Chloram-phénicol	2,5. 10^5	Sulfaquino-xaline Sulfadi-midine Sulfado-xine + TMP Fluméquine Enroflo-xacine Furazoli-done	1,2 10^4
Bordetella bronchi-septica			Strepto-mycine				Tétracycline Doxycycline		Colistine		Chloram-phénicol		TMP+Sulfamide	
Pasteurella tularensis			Dihydro-strepto-mycine											
Klebsiella spp.							Oxytétra-cycline				Chloram-phénicol		Sulfadoxine TMP Fluméquine	
Pasteurella aeruginosa			Gentamicine						Colistine (63)					
Escherichia coli			Strepto-mycine Néomycine kanamycine		Erythro-mycine	>8	Tétracycline Oxytétra-cycline	2	Colistine Bacitracine	>8	Chloram-phénicol	4	Fluméquine Ac. oxolinique TMP+Sulfa-mide Métroni-dazole	2 8
Salmonella spp.			Strepto-mycine				Oxytétra-cycline		Colistine		Chloram-phénicol		TMP+ sulfadoxine Fluméquine	
Yersinia pseudotu-berculosis			Strepto-mycine											

CONCLUSION

Le traitement antibiotique d'un lapin n'est pas chose aisée en comparaison de celui d'autres espèces, nécessitant, outre une bonne connaissance des molécules et de leurs effets (utiles comme indésirables), une parfaite connaissance de la physiopathologie de l'animal à qui on souhaite l'administrer.

La réussite de l'antibiothérapie repose sur de bonnes mesures diagnostiques, notamment par l'isolement du(des) germe(s) concerné(s), de son(leur) identification et de la réalisation d'un antibiogramme, le choix d'un antibactérien se faisant principalement en fonction de la sensibilité de l'agent pathogène suspecté. D'autres facteurs, comme le site d'infection et la toxicité du médicament doivent influencer le choix du vétérinaire dans sa prescription.

De nombreux antibactériens sont formellement à proscrire chez le lapin, dont l'*ampicilline*, la *pénicilline procaïne*, l'*amoxicilline*, la *lincomycine*, la *clindamycine*, la *tylosine*, ou les tétracyclines par voie *orale*. De plus, certaines associations d'antibiotiques (*pénicilline* avec la *colistine*…) et médicamenteuses (antibiotiques avec les corticoïdes…) sont à éviter.

La durée du traitement influant aussi sur les effets toxiques de certains antibactériens, il est alors conseillé d'éviter de dépasser 7 jours d'antibiothérapie, ou bien d'entrecouper le traitement de cures de 3-4 jours lorsque que l'usage d'un antibactérien doit se faire de manière prolongé. Enfin, des traitements concommittants à l'antibiothérapie aident à la guérison du lapin, en soutenant certaines fonctions vitales (réhydratation, probiotiques…) et en limitant la potentialité toxique de certains anti-infectieux.

La notion d'animaux d'élevage et de compagnie est bien à prendre en considération dans cette espèce. En effet, alors que l'un des principaux problèmes auxquels doit faire face un vétérinaire dans le choix du traitement d'un lapin de compagnie est la valeur affective du propriétaire, tout traitement d'un grand effectif peut avoir de lourdes conséquences pour la santé économique de l'exploitation lors d'échecs thérapeutiques ou d'apparition d'effets indésirables. L'usage d'une antibiothérapie dans un élevage cunicole nécessite une certaine maîtrise que les acteurs de la cuniculture manient de plus en plus avec habileté. D'autre part, d'autres facteurs doivent être pris en compte lors du choix d'un traitement médicamenteux, selon que l'on soit face à un lapin d'élevage ou de compagnie (difficulté de manipulation des grands effectifs, inconnue sur les prises quotidiennes de nourriture ou d'eau de boisson, maladies récurrentes dans certains élevages…). Tous ces éléments devront être pris en compte par le prescripteur lors de la mise en place de toute médication dans cette espèce.

Après recensement de toutes les données bibliographiques, on s'aperçoit qu'on dispose d'un arsenal thérapeutique de moins en moins réduit, même si le vétérinaire est souvent contraint de prescrire « hors A.M.M. », notamment pour le lapin de compagnie, et dispose de présentations médicamenteuses difficilement adaptables à ces animaux. On ne peut qu'encourager les laboratoires pharmaceutiques à développer des produits spécifiques pour cette espèce, même si on comprend qu'il s'agisse d'un marché encore restreint.

Notre étude s'étant limitée à la thérapeutique antibactérienne, il serait intéressant d'élargir l'étude aux antiparasitaires, aux anesthésiques, aux anti-inflammatoires et antalgiques chez le lapin de compagnie et d'élevage, de manière à obtenir une vision d'ensemble de la thérapeutique chez cette espèce. En effet, le lapin qui est de plus en plus apprécié et répandu dans nos foyers, représente un intérêt considérable dans l'étude et la maîtrise des données pharmacologiques de nombreux médicaments, aussi bien dans d'autres espèces animales (notamment équine) que chez l'homme.

Il est possible de conclure qu'à l'avenir, en raison des progrès sans cesse croissants et prometteurs accomplis dans ce domaine, traiter les lapins relève d'un acte de plus en plus aisé et intéressant pour les vétérinaires.