

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 134

**TRAITEMENT DES PARASITOSEES EXTERNES CHEZ LE
LAPIN DE COMPAGNIE : SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 16 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

COQUARD Marion

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 134

**TRAITEMENT DES PARASITOSES EXTERNES CHEZ LE
LAPIN DE COMPAGNIE : SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 16 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

COQUARD Marion

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (14-09-2022)

| | | | |
|----|---------------------|---------------|-----------------------------------|
| Pr | ABITBOL | Marie | Professeur |
| Dr | ALVES-DE-OLIVEIRA | Laurent | Maître de conférences |
| Pr | ARCANGIOLI | Marie-Anne | Professeur |
| Dr | AYRAL | Florence | Maître de conférences |
| Dr | BECKER | Claire | Maître de conférences |
| Dr | BELLUCO | Sara | Maître de conférences |
| Dr | BENAMOU-SMITH | Agnès | Maître de conférences |
| Pr | BENOIT | Etienne | Professeur |
| Pr | BERNY | Philippe | Professeur |
| Pr | BONNET-GARIN | Jeanne-Marie | Professeur |
| Dr | BOURGOIN | Gilles | Maître de conférences |
| Dr | BRUTO | Maxime | Maître de conférences |
| Dr | BRUYERE | Pierre | Maître de conférences |
| Pr | BUFF | Samuel | Professeur |
| Pr | BURONFOSSE | Thierry | Professeur |
| Dr | CACHON | Thibaut | Maître de conférences |
| Pr | CADORÉ | Jean-Luc | Professeur |
| Pr | CALLAIT-CARDINAL | Marie-Pierre | Professeur |
| Pr | CHABANNE | Luc | Professeur |
| Pr | CHALVET-MONFRAY | Karine | Professeur |
| Dr | CHAMEL | Gabriel | Maître de conférences |
| Dr | CHETOT | Thomas | Maître de conférences |
| Dr | DE BOYER DES ROCHES | Alice | Maître de conférences |
| Pr | DELIGNETTE-MULLER | Marie-Laure | Professeur |
| Pr | DJELOUADJI | Zorée | Professeur |
| Dr | ESCRIOU | Catherine | Maître de conférences |
| Dr | FRIKHA | Mohamed-Ridha | Maître de conférences |
| Dr | GALIA | Wessam | Maître de conférences |
| Pr | GILOT-FROMONT | Emmanuelle | Professeur |
| Dr | GONTHIER | Alain | Maître de conférences |
| Dr | GREZEL | Delphine | Maître de conférences |
| Dr | HUGONNARD | Marine | Maître de conférences |
| Dr | JOSSON-SCHRAMME | Anne | Chargé d'enseignement contractuel |
| Pr | JUNOT | Stéphane | Professeur |
| Pr | KODJO | Angeli | Professeur |
| Dr | KRAFFT | Emilie | Maître de conférences |
| Dr | LAABERKI | Maria-Halima | Maître de conférences |
| Dr | LAMBERT | Véronique | Maître de conférences |
| Pr | LE GRAND | Dominique | Professeur |
| Pr | LEBLOND | Agnès | Professeur |
| Dr | LEDOUX | Dorothée | Maître de conférences |
| Dr | LEFEBVRE | Sébastien | Maître de conférences |
| Dr | LEFRANC-POHL | Anne-Cécile | Maître de conférences |
| Dr | LEGROS | Vincent | Maître de conférences |
| Pr | LEPAGE | Olivier | Professeur |
| Pr | LOUZIER | Vanessa | Professeur |
| Dr | LURIER | Thibaut | Maître de conférences |
| Dr | MAGNIN | Mathieu | Maître de conférences |
| Pr | MARCHAL | Thierry | Professeur |
| Dr | MOSCA | Marion | Maître de conférences |
| Pr | MOUNIER | Luc | Professeur |
| Dr | PEROZ | Carole | Maître de conférences |
| Pr | PIN | Didier | Professeur |
| Pr | PONCE | Frédérique | Professeur |
| Pr | PORTIER | Karine | Professeur |
| Dr | POUZOT-NEVORET | Céline | Maître de conférences |
| Pr | PROUILLAC | Caroline | Professeur |
| Pr | REMY | Denise | Professeur |
| Dr | RENE MARTELLET | Magalie | Maître de conférences |
| Pr | ROGER | Thierry | Professeur |
| Dr | SAWAYA | Serge | Maître de conférences |
| Pr | SCHRAMME | Michael | Professeur |
| Pr | SERGESET | Delphine | Professeur |
| Dr | TORTEREAU | Antonin | Maître de conférences |
| Dr | VICTONI | Tatiana | Maître de conférences |
| Pr | VIGUIER | Eric | Professeur |
| Dr | VIRIEUX-WATRELOT | Dorothée | Chargé d'enseignement contractuel |
| Pr | ZENNER | Lionel | Professeur |

Remerciements

À Madame le Professeur Christine VINCIGUERRA,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse,
Hommages respectueux.

À Madame le Docteur Magalie RENE MARTELLET,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté d'encadrer cette thèse,

Pour vos encouragements et votre aide bienveillante au cours de la réalisation de ce travail,

Pour la confiance que vous m'avez accordée,

Sincères remerciements.

À Madame le Professeur Caroline PROUILLAC,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,

Pour m'avoir guidée dans le choix de ce sujet,

Sincères remerciements.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Table des figures | 11 |
| Table des tableaux | 13 |
| Liste des abréviations | 15 |
| Introduction | 17 |
| I. Indications de l'utilisation des antiparasitaires externes chez le lapin de compagnie | 19 |
| A- Principales entomoses..... | 19 |
| 1) Les pulicoses..... | 19 |
| 2) Les myiases..... | 21 |
| 3) Autres insectes parasites du lapin | 21 |
| B- Principales acarioses | 22 |
| 1) La gale psoroptique | 22 |
| 2) La cheyletiellose | 23 |
| 3) Les tiques..... | 24 |
| 4) Acarioses peu fréquentes | 25 |
| II. Présentation des antiparasitaires externes actuellement disponibles sur le marché vétérinaire pour le traitement des animaux de compagnie | 29 |
| A- Néonicotinoïdes | 29 |
| 1) Propriétés pharmacologiques..... | 29 |
| 2) Toxicité..... | 30 |
| 3) Spécialités existantes et usage | 32 |
| B- Isoxazolines | 33 |
| 1) Propriétés pharmacologiques..... | 34 |
| 2) Toxicité..... | 35 |
| 3) Spécialités existantes et usage | 36 |
| C- Lactones macrocycliques..... | 37 |
| 1) Propriétés pharmacologiques..... | 38 |
| 2) Toxicité..... | 39 |
| 3) Spécialités existantes et usage | 41 |
| D- Spinosad..... | 43 |
| 1) Propriétés pharmacologiques..... | 43 |
| 2) Toxicité..... | 44 |
| 3) Spécialités existantes et usage | 45 |
| E- Pyréthrinoïdes..... | 46 |
| 1) Propriétés pharmacologiques..... | 46 |
| 2) Toxicité..... | 47 |
| 3) Spécialités existantes et usage | 49 |
| F- Indoxacarbe | 50 |
| 1) Propriétés pharmacologiques..... | 51 |
| 2) Toxicité..... | 51 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 3) | Spécialités existantes et usage | 53 |
| G- | Amitraze | 53 |
| 1) | Propriétés pharmacologiques..... | 53 |
| 2) | Toxicité..... | 54 |
| 3) | Spécialités existantes et usage | 55 |
| H- | Autres insecticides adulticides disponibles sur le marché vétérinaire..... | 56 |
| 1) | Phénylpyrazolés..... | 56 |
| 2) | Inhibiteurs des cholinestérases | 57 |
| I- | Les régulateurs de croissance (IGR) | 58 |
| 1) | Propriétés pharmacologiques..... | 59 |
| 2) | Toxicité..... | 60 |
| 3) | Spécialités existantes et usage | 61 |
| III. Efficacité et innocuité des antiparasitaires externes chez le lapin : synthèse bibliographique..... | | 63 |
| A- | Particularités anatomo-physiologiques et comportementales du lapin influençant l'efficacité et l'innocuité des antiparasitaires | 63 |
| 1) | Particularités susceptibles d'amplifier le risque d'effets indésirables..... | 63 |
| 2) | Particularités susceptibles de modifier la cinétique..... | 64 |
| B- | Les phénylpyrazolés, molécules à proscrire chez le lapin..... | 65 |
| C- | Utilisation des inhibiteurs des cholinestérases chez le lapin | 66 |
| 1) | Étude de la cinétique..... | 66 |
| 2) | Efficacité thérapeutique | 67 |
| 3) | Toxicité..... | 68 |
| D- | Utilisation de l'amitraze chez le lapin | 74 |
| 1) | Efficacité acaricide | 74 |
| 2) | Toxicité..... | 74 |
| E- | Utilisation des lactones macrocycliques chez le lapin | 76 |
| 1) | Études pharmacocinétiques de différentes formulations..... | 76 |
| 2) | Efficacité : des études nombreuses aux résultats variables | 79 |
| 3) | Toxicité..... | 86 |
| F- | Utilisation des pyréthrinoïdes chez le lapin | 88 |
| 1) | Études pharmacocinétique | 88 |
| 2) | Efficacité par voie cutanée | 89 |
| 3) | Toxicité..... | 90 |
| G- | Utilisation du spinosad chez le lapin | 97 |
| 1) | Efficacité contre les tiques..... | 97 |
| 2) | Toxicité par voie orale | 97 |
| H- | Utilisation des néonicotinoïdes chez le lapin | 99 |
| 1) | Efficacité en spot-on..... | 99 |
| 2) | Toxicité..... | 99 |
| I- | Utilisation de l'indoxacarbe chez le lapin | 101 |
| J- | Utilisation des isoxazolines chez le lapin..... | 102 |

| | |
|--|------------|
| 1) Efficacité acaricide | 102 |
| 2) Toxicité..... | 103 |
| K- Utilisation des IGR chez le lapin | 103 |
| 1) Efficacité par voie cutanée | 103 |
| 2) Toxicité..... | 104 |
| L- Associations de molécules antiparasitaires externes..... | 106 |
| IV. Recommandations pour le traitement des parasitoses externes du lapin..... | 109 |
| A- Pratiques courantes pour le traitement et la prévention des parasitoses externes chez le lapin de compagnie..... | 109 |
| B- Analyse critique des résultats de la revue bibliographique et perspectives d'utilisation chez le lapin | 110 |
| 1) Précautions d'interprétation..... | 110 |
| 2) Molécules d'intérêt chez le lapin..... | 111 |
| 3) Recommandations pour le traitement des parasitoses dues aux arthropodes chez le lapin..... | 113 |
| Conclusion..... | 121 |
| Bibliographie..... | 121 |

Table des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Puce <i>Spilopsyllus cuniculi</i> adulte (source : Veterinary parasitology. 4th edition) .. | 19 |
| Figure 2 : Puce <i>Ctenocephalides felis</i> adulte (source : service de Dermatologie de VetAgro Sup) | 19 |
| Figure 3 : Cycle biologique de la puce <i>Ctenocephalides felis</i> (source : COQUARD Marion) | 20 |
| Figure 4 : Acarien <i>Psoroptes cuniculi</i> adulte (source : laboratoire de Parasitologie de VetAgro Sup) | 22 |
| Figure 5 : Lésions de gale psoroptique chez un lapin (source : Small animal dermatology (Third edition))..... | 22 |
| Figure 6 : Cycle biologique de l'acarien <i>Psoroptes cuniculi</i> (source : COQUARD Marion) .. | 23 |
| Figure 7 : Acarien <i>Cheyletiella parasitivorax</i> adulte (source : service de Dermatologie de VetAgro Sup) | 24 |
| Figure 8 : Tique adulte du genre <i>Ixodes</i> (source : laboratoire de Parasitologie de VetAgro Sup) | 25 |
| Figure 9 : Acarien <i>Sarcoptes scabiei</i> adulte (source : laboratoire de Parasitologie de VetAgro Sup) | 25 |
| Figure 10 : Acarien <i>Leporacarus gibbus</i> adulte (source : service de Dermatologie de VetAgro Sup) | 27 |
| Figure 11 : Acarien <i>Trombicula autumnalis</i> adulte (source : laboratoire de Parasitologie de VetAgro Sup) | 27 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Spécialités vétérinaires contenant des néonicotinoïdes chez les animaux de compagnie | 33 |
| Tableau 2 : Spécialités vétérinaires contenant des isoxazolines chez les animaux de compagnie | 37 |
| Tableau 3 : Spécialités vétérinaires contenant des lactones macrocycliques chez les animaux de compagnie..... | 42 |
| Tableau 4 : Spécialités vétérinaires contenant du spinosad chez les animaux de compagnie.. | 46 |
| Tableau 5 : Spécialités vétérinaires à longue action contenant des pyréthrinoïdes chez les animaux de compagnie..... | 50 |
| Tableau 6 : Spécialités vétérinaires contenant de l'indoxacarbe chez les animaux de compagnie | 53 |
| Tableau 7 : Spécialités vétérinaires contenant de l'amitraze chez les animaux de compagnie | 55 |
| Tableau 8 : Spécialités vétérinaires contenant des IGR chez les animaux de compagnie | 62 |

Liste des abréviations

ACh = acétylcholine

APE = antiparasitaire externe

API = antiparasitaire interne

AUC (area under the curve) = aire sous la courbe de concentration systémique d'une molécule en fonction du temps

C_{max} = concentration maximale dans le sang

CN = chien

C_p = comprimé

CT = chat

DL₅₀ = dose létale médiane, causant la mort de 50% d'une population donnée

DL₉₅ = dose causant la mort de 95% d'une population donnée

GABA = acide γ -aminobutyrique

IGR (insect growth regulator) = régulateur de croissance des insectes

IM = intramusculaire

IV = intraveineuse

Min. = minimum

MRT (mean residence time) = temps moyen de résidence

NOEL (no observed effect level) = dose sans effet observable

PO = *per os* (par voie orale)

RCP = résumé des caractéristiques du produit

SC = sous-cutanée

SNC = système nerveux central

T_{1/2} = demi-vie d'élimination

T_{max} = temps d'atteinte de C_{max}

Var. = variété

Introduction

Le lapin (*Oryctolagus cuniculus*) est de plus en plus présent dans les foyers en tant qu'animal de compagnie. Les parasitoses cutanées sont des affections fréquentes chez cette espèce. Elles peuvent dans certains cas être zoonotiques. Or, il existe encore **trop peu de spécialités antiparasitaires externes (APE) avec Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) vétérinaire** dans cette espèce, ce qui contraint souvent à leur administrer des médicaments pour chiens et chats selon le principe de la cascade. Une seule spécialité antiparasitaire externe possède à ce jour une AMM vétérinaire contre les puces chez le lapin : on en vient donc à utiliser d'autres produits, d'autres conditionnements, mais sans indications sur leur utilisation. Ces APE sont pourtant susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques ou toxiques différentes de celles connues chez les carnivores domestiques.

L'objectif de ce travail est de réaliser une synthèse des connaissances sur **l'efficacité et l'innocuité des APE actuellement disponibles sur le marché vétérinaire** afin de justifier de la pertinence de leur utilisation dans différentes situations cliniques chez le **lapin de compagnie**. Il s'agit donc d'étudier leurs spécificités relatives aux caractéristiques du lapin (pharmacocinétique et toxicité) et de ses arthropodes parasites les plus fréquents en France (efficacité thérapeutique), dans le but de proposer des indications pour le traitement des ectoparasitoses dans cette espèce.

En première partie sont introduits les **principaux arthropodes parasites** du lapin de compagnie, afin de définir les cibles des APE et les enjeux du traitement. Les parasitoses dues aux insectes puis aux acariens sont évoquées, en s'attardant sur les plus importantes et sur les parasites évoqués en troisième partie.

La seconde partie décrit **chaque famille d'antiparasitaire externe** utilisé contre les arthropodes des animaux de compagnie, mentionnant les propriétés pharmacologiques utiles à la compréhension de leur activité, les risques de toxicité et d'effets indésirables et les formulations existantes chez les espèces cibles, qui sont des carnivores domestiques le plus souvent.

La troisième partie s'intéresse plus particulièrement à **l'efficacité et l'innocuité spécifiques aux lapins** de ces molécules en réalisant une synthèse des articles scientifiques actuellement disponibles.

Cette compilation conduit, en quatrième partie, à relever les molécules d'intérêt chez le lapin et à proposer, contre les principaux arthropodes parasites du lapin, des **indications de traitement** présentant une efficacité thérapeutique et une innocuité aussi élevées que possible.

I. Indications de l'utilisation des antiparasitaires externes chez le lapin de compagnie

Les conditions de vie dont bénéficient actuellement les lapins de compagnie tendent à diminuer l'incidence des affections parasitaires dues aux arthropodes. Qu'ils vivent en intérieur ou en extérieur, l'hygiène et la santé de ces animaux sont de mieux en mieux prises en compte. Certaines dermatoses parasitaires restent cependant des enjeux sanitaires pour leur contagiosité ou le risque zoonotique qu'elles représentent.

Afin d'adapter la gestion du risque parasitaire (traitement préventif en cas d'exposition aux parasites, curatif en cas d'infestation), il est essentiel de bien connaître les agents responsables de dermatoses parasitaires. Ainsi, on peut non seulement soigner ou prévenir la dermatose, mais aussi limiter la transmission humaine ou encore la transmission de maladies vectorielles par ces arthropodes, comme la myxomatose et la maladie hémorragique.

A- Principales entomoses

1) Les pulicoses (1-3)

Les puces infestant les lapins appartiennent à deux genres :

- *Spilopsyllus cuniculi* (figure 1) infeste les **lapins sauvages ou qui vivent en extérieur**. Elle se fixe sur le bord du pavillon auriculaire et reste immobile.

- Les puces des carnivores domestiques, du genre *Ctenocephalides* (avec une prépondérance de *C. felis* (figure 2)) sont peu spécifiques et sont retrouvées généralement en cas de vie en extérieur ou de fréquentation d'un autre animal infesté ou de son environnement immédiat.



Figure 1 : Puce *Spilopsyllus cuniculi* adulte (source : *Veterinary parasitology*. 4th edition)



Figure 2 : Puce *Ctenocephalides felis* adulte (source : service de Dermatologie de VetAgro Sup)

Le **principal enjeu** des traitements insecticides chez le lapin de compagnie est la prévention et l'élimination des puces *Ctenocephalides*.

Les adultes sont hématophages et se nourrissent préférentiellement sur **la nuque et la base des oreilles** du lapin. Ils provoquent une **dermatose prurigineuse** avec excoriations et dépilations secondaires. En cas de forte infestation, ils peuvent être source d'anémie. **L'observation** de puces ou de crottes de puces sur l'animal ou par brossage permet un diagnostic facile, mais leur absence n'exclut pas une infestation car les adultes ne vivent pas en permanence sur l'hôte.

Le cycle de la puce (figure 3) dure **trois à quatre semaines** en conditions idéales (présence d'un hôte, température et humidité suffisante pour le développement des stades immatures) mais peut **s'allonger** dans le cas contraire. En particulier, les pupes sont capables de résister longtemps dans l'environnement lorsque les conditions sont défavorables. Les difficultés du traitement tiennent à la nécessité de tuer toutes les puces, **y compris la génération suivante** (œufs, larves, pupes) non présente sur les animaux, résistante à la plupart des adulticides, dispersée dans l'environnement et survivant plusieurs mois en l'absence d'hôte. Ainsi, il peut être nécessaire d'ajouter au traitement insecticide de tous les animaux un traitement de l'habitat.

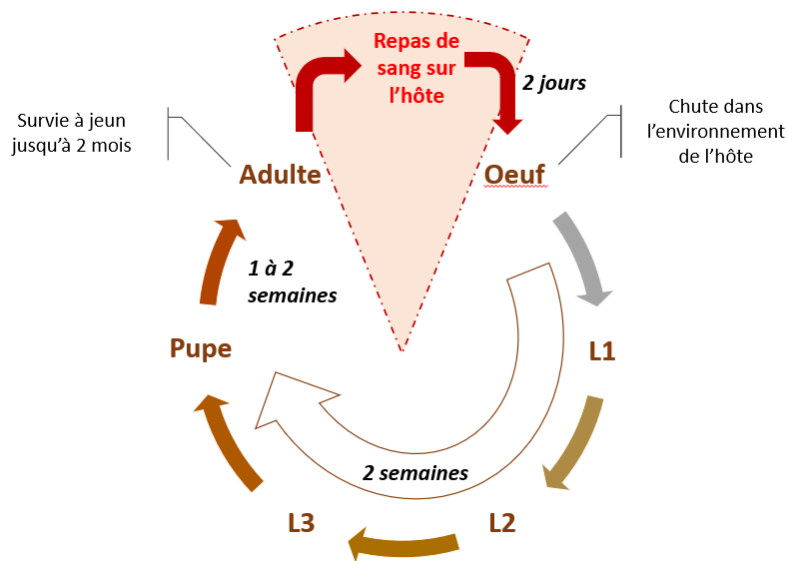


Figure 3 : Cycle biologique de la puce *Ctenocephalides felis* (source : COQUARD Marion)

Le lapin, à l'instar des carnivores domestiques, est donc susceptible d'entretenir une population de puces et son environnement peut devenir une source d'infestation pour l'homme et les autres mammifères.

2) Les myiases (1–4)

En période estivale, certaines espèces de mouches (en particulier *Lucilia sericata*) sont susceptibles de pondre dans les **plaies** ou dans un **pelage souillé** (urine, fèces). Les œufs éclosent en 12h ; dès trois jours, la larve L1 mue en **larve L2 puis L3** qui se nourrissent de la peau fragilisée puis du tissu sous-cutané pendant plusieurs jours, avant de tomber au sol pour devenir des pupes. La myiase correspond au développement dans les tissus des larves de mouches (asticots).

Une myiase est source de douleur et d'abattement pour le lapin avec parfois un état de choc et doit être prise en charge **rapidement** afin d'éviter les complications : extension des plaies, surinfection, choc toxique (pour un individu affaibli et fortement infesté) pouvant évoluer vers la mort.

Elle est facile à diagnostiquer par **observation** des larves, mais n'est parfois pas remarquée car localisée sous un épais pelage ou dans une région peu visible. Le traitement inclut le nettoyage, la désinfection et le retrait des larves, une antibiothérapie et un insecticide, en plus du traitement symptomatique.

3) Autres insectes parasites du lapin

Les lapins sont également victimes des **piqûres de diptères** : moustiques, mouches... Les piqûres par ces insectes peuvent représenter une gêne ou un risque de transmission vectorielle. (1)

Le **pou** *Haemodipsus ventricosus* infeste plus souvent le lapin d'élevage que le lapin de compagnie mais peut être occasionnellement observé chez ce dernier en cas de mauvaises conditions hygiéniques. C'est un pou du sous-ordre des Anoploures, hématoophage. Une phtiriose s'exprime par du **prurit modéré à intense** en régions latérales et dorsales, responsable de dépilation et de lésions cutanées secondaires. L'état général peut être affecté chez les individus jeunes ou immunodéprimés (apathie, amaigrissement, anémie). Le diagnostic repose sur l'observation de poux ou lentes dans le pelage.

Les poux sont très spécifiques de leur hôte. Il n'y a donc pas de risque de transmission à l'homme. (1,3,4)

B- Principales acarioses

1) La gale psoroptique (1-6)

Fréquente chez le lapin, l'otacariose à *Psoroptes cuniculi* (figure 4) est une gale superficielle, se développant sur les pavillons auriculaires et dans les conduits auditifs externes. C'est un parasite très contagieux, transmis par contact direct et par l'environnement. Il vit en surface et se nourrit des débris cutanés. Les antigènes contenus dans sa salive et ses fèces sont à l'origine d'une inflammation cutanée marquée.



Figure 4 : Acarien *Psoroptes cuniculi* adulte (source : laboratoire de Parasitologie de VetAgro Sup)

Elle se traduit par une **otite** érythémato-squameuse (figure 5), qui produit un cérumen abondant formant des **lésions croûteuses** jaune-verdâtre à l'aspect feuilleté pathognomonique, associée à un **prurit auriculaire intense**. Elle peut être bilatérale et s'étendre à l'encolure et aux pattes. Les **complications** sont fréquentes : surinfection bactérienne, perforation du tympan engendrant une otite moyenne avec syndrome vestibulaire périphérique, méningite (plus rarement).



Figure 5 : Lésions de gale psoroptique chez un lapin (source : *Small animal dermatology (Third edition)*)

Le diagnostic de certitude repose sur l'observation de l'acarien par examen microscopique du **cérumen** et, éventuellement, d'un raclage cutané superficiel.

Le traitement passe par l'administration d'un acaricide à l'individu malade et ses congénères et doit couvrir **au moins la durée du cycle** (figure 6) afin d'éviter une rechute par la progéniture des adultes tués. Il est déconseillé d'effectuer des soins auriculaires en raison de la douleur locale.

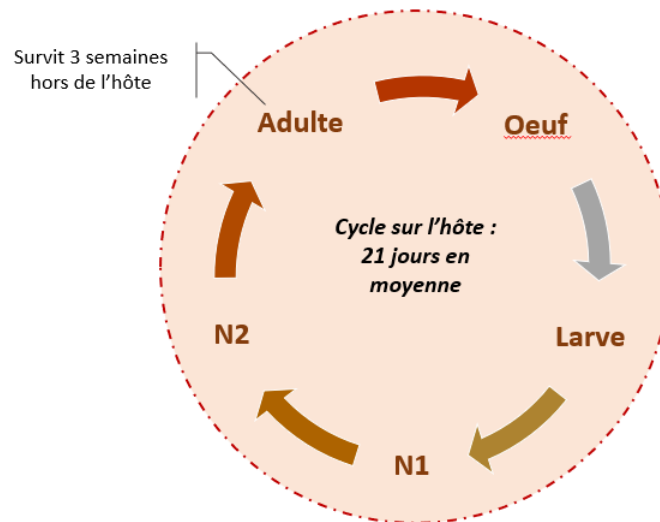


Figure 6 : Cycle biologique de l'acarien *Psoroptes cuniculi* (source : COQUARD Marion)

Cette gale n'est pas zoonotique.

2) La cheyletiellose (1,2,4,5)

Il s'agit d'une **pseudo-gale** provoquée par *Cheyletiella parasitivorax* (figure 7), acarien dont le **portage asymptomatique** est fréquent chez le lapin. Les cheyletielles sont localisées le plus souvent en région dorso-lombaire, à la surface de la couche cornée où elles se nourrissent de kératine, débris cutanés et autres parasites. Elles peuvent se transmettre à l'homme qui développe alors un prurigo galeux avec une interruption du cycle : ces acariens, très spécifiques ne peuvent pas se reproduire chez une autre espèce que leur hôte.



Figure 7 : Acarien *Cheyletiella parasitivorax* adulte (source : service de Dermatologie de VetAgro Sup)

Le lapin se contamine par contact direct avec un individu infesté. Les symptômes se déclenchent chez des individus jeunes ou affaiblis : lésions **squameuses**, dépilées et érythémateuses associées à un prurit d'intensité variable, sans atteinte de l'état général.

Le diagnostic s'appuie sur l'**observation** des acariens sur le lapin (on peut voir le mouvement des squames déplacées par le parasite) et par observation à la loupe ou au microscope après un brossage, un raclage cutané ou un scotch-test.

Le cycle se déroule sur l'hôte en **deux semaines minimum**, mais les nymphes peuvent survivre jusqu'à un mois et les femelles pendant dix jours dans l'environnement. Le traitement acaricide d'un animal symptomatique et de ses congénères doit donc être associé à celui de **l'environnement** ou bien se poursuivre suffisamment **longtemps** pour éliminer tous les acariens.

3) Les tiques (1,3,4)

Ces parasites hématophages ont besoin, pour achever leur cycle, de repas sanguins et de conditions modérément chaudes et humides. Ils sont répartis dans toute la France et sont capables de résister jusqu'à plusieurs années dans un milieu défavorable.

Le lapin y est exposé surtout en cas de contact avec **l'extérieur**. Les larves, nymphes et adultes (figure 8) **hématophages** se fixent à leur hôte et se nourrissent plusieurs jours avant de se détacher. Leur présence est généralement bénigne mais il arrive que la lésion s'infecte (en particulier si le rostre reste fixé après arrachage de la tique) ou qu'une infestation massive conduise à une anémie.



Figure 8 : Tique adulte du genre *Ixodes* (source : laboratoire de Parasitologie de VetAgro Sup)

En extérieur, le lapin doit donc être surveillé et les tiques retirées au crochet. L'infestation peut être traitée par un produit acaricide.

4) Acarioses peu fréquentes

Gales profondes (1,5)

Elles sont **rare**s chez le lapin et se transmettent facilement par contact direct ou par l'intermédiaire d'un objet contaminé. En France, elle est due à *Sarcoptes scabiei* var. *cuniculi* (variété *cuniculi*) (figure 9). À l'étranger, on peut trouver également *Notoedres cati*. Ce sont des maladies zoonotiques, à l'origine d'un prurigo galeux chez l'homme mais sans reproduction possible des acariens.



Figure 9 : Acarien *Sarcoptes scabiei* adulte (source : laboratoire de Parasitologie de VetAgro Sup)

Les sarcoptes adultes sont localisés principalement dans l'épiderme où ils creusent des **tunnels**, à l'origine de **lésions sévères**. Elles sont caractéristiques et associées à un **prurit intense** : dépilées et érythémateuses, puis croûteuses et squameuses et parfois suppurées. Une hyperkératose peut se développer. Elles affectent d'abord la **tête** (museau, lèvres, bords des pavillons auriculaires) puis s'étendent au corps (en particulier les espaces interdigités et la région péri-génitale). Des complications peuvent survenir : atteinte de l'état général, surinfections bactériennes pouvant être fatales.

Le diagnostic se fait par raclage cutané et observation microscopique, mais la sensibilité de cet examen est médiocre : **un résultat négatif n'exclut pas la gale**. Le traitement acaricide doit concerner l'animal et ses congénères et couvrir au moins les trois semaines d'un cycle.

Démodicie (1,5)

Demodex cuniculi est un parasite **commensal** qui, exceptionnellement (individu jeune ou malade), peut provoquer des **dépilations** localisées et squameuses au niveau de la tête et du tronc. Il n'y a généralement pas de prurit lorsqu'il est le seul agent pathogène présent. En cas d'immunodépression, une démodicie **généralisée** peut se déclencher avec des lésions croûteuses, surinfectées, évoluant vers une atteinte marquée de l'état général.

Il est mis en évidence par raclage cutané. Les résultats doivent cependant être interprétés avec prudence : le portage asymptomatique étant fréquent, la présence de *Demodex cuniculi* n'en fait pas forcément la cause d'une dermatose.

Une démodicie localisée ne nécessite pas obligatoirement de traitement. En revanche, la forme généralisée doit être traitée et la cause sous-jacente, identifiée. La prise en charge est **difficile** (peu d'APE sont efficaces pour soigner une démodicie) et **longue** (le traitement se prolonge d'au moins un mois après obtention d'un raclage négatif), le risque de rechute est élevé.

Pseudo-gale à Leporacarus gibbus (3-5)

Cet acarien pilicole (anciennement *Listrophorus gibbus*) (figure 10) est très répandu et **asymptomatique** chez le lapin mais peut exceptionnellement être pathogène en cas d'immunodépression ou d'infestation massive. Il est alors à l'origine d'une **pseudo-gale** érythémateuse, squameuse et séborrhéique sur la ligne du dos, associée à un prurit faible et une dépilation.

Le diagnostic se fait par observation après scotch-test ou brossage ; le traitement acaricide de l'animal suffit à traiter l'infestation.



Figure 10 : Acarien *Leporacarus gibbus* adulte (source : service de Dermatologie de VetAgro Sup)

Aoûtats (Trombicula autumnalis) (3,4)

Les aoûtats (figure 11) sont des acariens de l'environnement dont seules les **larves** sont parasites. Elles sont peu spécifiques et donc susceptibles d'infester les animaux et l'homme exposés à un environnement propice à leur développement. Occasionnellement observés chez les lapins en contact avec le **milieu extérieur** (milieu de vie, sorties, ramassage de végétaux en extérieur), ils provoquent un **prurit marqué**.

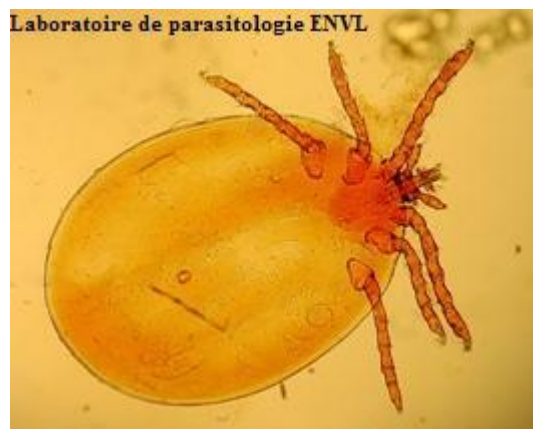


Figure 11 : Acarien *Trombicula autumnalis* adulte (source : laboratoire de Parasitologie de VetAgro Sup)

II. Présentation des antiparasitaires externes actuellement disponibles sur le marché vétérinaire pour le traitement des animaux de compagnie

La plupart des spécialités sont développées en médecine vétérinaire pour une utilisation chez les carnivores domestiques et les animaux de rente ; parmi elles, certaines sont réputées particulièrement toxiques pour le lapin. Les caractéristiques des molécules autorisées sont rappelées pour chaque famille d'APE, afin d'alimenter la réflexion sur leur utilisation chez le lapin.

A- Néonicotinoïdes (7–15)

C'est une famille d'**insecticides neurotoxiques** dérivés des nicotinoïdes. Ils sont utilisés depuis les années 1990 comme pesticides agricoles, remplaçant massivement les insecticides usuels grâce à leur très faible toxicité sur les mammifères. Néanmoins, en raison de leur impact néfaste sur les populations d'insectes pollinisateurs, leur usage est progressivement restreint en France jusqu'à être interdit en agriculture en 2018.

On dénombre trois principes actifs en médecine vétérinaire :

- **Imidaclopride**, premier néonicotinoïde découvert (1984), utilisé en médecine vétérinaire depuis 1996. Il est le seul APE doté d'une AMM pour lapin (depuis 2011).
- **Nitenpyram**, découvert en 1989.
- **Dinotéfurane** : apparu en 1998, c'est un des APE les plus récents en médecine vétérinaire (AMM en 2014).

1) Propriétés pharmacologiques

Pharmacocinétique

Par voie cutanée, la résorption systémique est extrêmement réduite. Ils diffusent en revanche à la **surface de l'épiderme** au sein de la couche lipidique et s'accumulent dans les follicules pileux, avec un **relargage progressif** par le sébum. Ils restent actifs sur la peau de l'animal pendant un mois chez les carnivores, mais **une semaine seulement chez le lapin**.

Par voie orale, la résorption gastro-intestinale est **excellente et rapide** (une heure), accélérée par la prise alimentaire, avec une biodisponibilité avoisinant les 100 %.

La distribution aux tissus est rapide et large mais **sans passage de la barrière hémato-méningée ni stockage tissulaire** du fait de la faible lipophilie.

Le principe actif est métabolisé par le foie puis **éliminé rapidement** (90 % en 24 heures, et en totalité en 48 heures), principalement dans l'urine. Le dinotéfurane est également excrété dans le lait.

Une administration orale aboutit donc à une présence dans le sang rapide, importante mais brève, d'un **intérêt curatif** davantage que préventif.

Pharmacodynamie

Les néonicotinoïdes pénètrent dans l'insecte soit par **contact direct** à la surface de la cuticule, soit par **ingestion de sang**.

Ils agissent par liaison irréversible **aux récepteurs nicotiques à l'acétylcholine** (ACh) des neurones post-synaptiques, prépondérants dans le système nerveux central (SNC) des insectes, et bloquent la transmission du potentiel d'action. Ils provoquent une paralysie spastique puis la **mort** dès l'absorption d'une très faible dose.

Ils présentent une affinité particulière pour un sous-type de récepteurs très présents chez les insectes mais beaucoup moins chez les acariens, peu sensibles à cette famille.

Il s'agit d'**insecticides adulticides** et **larvicides** : après application cutanée, ils sont actifs sur les larves de puces dans l'environnement direct de l'animal par la chute des squames imprégnées du principe actif. Leur action est particulièrement **rapide** : arrêt des piqûres en quelques minutes et mort des puces en 30 minutes à une heure d'exposition.

Interactions médicamenteuse

Ils agissent en synergie avec la **perméthrine**.

2) Toxicité

Très spécifiques des insectes, les néonicotinoïdes sont **peu toxiques** pour les mammifères grâce à :

- la très faible affinité des récepteurs à l'ACh des mammifères ;
- la barrière-hémato-méningée protégeant leur SNC (absente chez les insectes).

La toxicité par voie **cutanée** est **extrêmement réduite** en raison de la faible résorption percutanée de ces molécules. Une administration **orale** présente **davantage de risques** (résorption digestive rapide et complète), en particulier pour l'imidaclopride.

Contre-indications

Imidaclopride et dinotéfurane, usage cutané :

- déconseillé chez le **jeune** (lapereau de moins de dix semaines, chiot de moins de sept semaines, chaton ou furet de moins de neuf semaines) ;
- ne pas administrer aux lapins destinés à la **consommation**.

Nitenpyram, administration *per os* (PO) :

- déconseillé chez le **jeune** (chiot et chaton de moins de quatre semaines).

L'innocuité de l'imidaclopride et du nitenpyram a été démontrée en période de gestation et lactation, mais pas celle du dinotéfurane. Les trois molécules sont considérées comme non mutagènes, non cancérigènes, non reprotoxiques et non tératogènes.

Effets secondaires

Ils peuvent être dus à un **mauvais usage** lors du traitement de nos animaux de compagnie (surdosage, non-respect de la voie d'administration, léchage...). Les symptômes sont généralement d'apparition **rapide et brève** (résolution spontanée dans les 24 heures), dominés par des **signes neurologiques de type nicotinique** :

- signes neurologiques (très rares) : ataxie, tremblements, abattement, convulsions, agitation, salivation excessive ;
- réactions cutanées (très rare, par voie cutanée) : dépilation, érythème, prurit ;
- signes gastro-intestinaux (très rares, lors d'administration orale) tels que diarrhée, nausées, vomissements chez les carnivores domestiques, anorexie.

En cas de surdosage, les signes cliniques précédents sont observés avec une intensité **dose-dépendante**, associé parfois à une hypothermie et une dépression respiratoire et pouvant aller jusqu'au coma et à la mort en quelques heures.

Lors d'une ingestion massive, un traitement de support et symptomatique immédiat est nécessaire le temps que l'organisme élimine le toxique (en quelques heures).

Impact environnemental

Les néonicotinoïdes ont une grande photostabilité, allié à une forte **écotoxicité** pour les organismes aquatiques (éviter le contact avec l'eau dans les deux jours suivant l'application), les oiseaux et les insectes non ciblés (dont les pollinisateurs).

Aucun mécanisme de résistance n'est rapporté chez les puces mais une mutation a été identifiée chez d'autres insectes sur le gène codant pour les récepteurs nicotiques à l'ACh.

3) Spécialités existantes et usage

L'imidaclopride et le dinotéfurane sont principalement retrouvés dans des formes galéniques à usage cutané (collier, spot-on). Les excipients utilisés en solution (alcool benzylique souvent) assurent la bonne solubilisation du principe actif et améliorent la diffusion à la surface de l'épiderme et la pénétration de la chitine de l'insecte.

Indications :

- prévention et traitement des infestation de puces chez les carnivores domestiques ;
- **traitement des infestations de puces chez le lapin ; prévention de toute nouvelle infestation pendant une semaine ;**
- traitement des infestations de **poux broyeur**s chez le chien.

Hors AMM, on rapporte un intérêt dans le traitement des myiases.

Ils **limitant le risque de transmission vectorielle**, puisque l'insecte est rapidement paralysé sans avoir nécessairement piqué l'animal.

On trouve plusieurs spécialités sur le marché vétérinaire, contenant des néonicotinoïdes seuls ou dans diverses association (voir tableau I).

Tableau I : Spécialités vétérinaires contenant des néonicotinoïdes chez les animaux de compagnie
(source : COQUARD Marion)

| | Voie cutanée | | Voie orale (cp) | |
|--------------------------------------|---|--|--------------------------|-------------|
| | Indications | Spécialités | Indications | Spécialités |
| Imidaclopride | CN, CT, furets, lapin : 10 mg/kg (spot-on) | Advantage® (CT et lapin) | | |
| | | +perméthrine : Advantix®, Permetrix Biocanina® (CN) | | |
| | +moxidectine : Advocate® (CN, CT, furets) | | | |
| CN, CT (collier, durée de 8 mois) | + fluméthrine : Seresto® | | | |
| Nitempyram | | | CN, CT : min. 1 mg/kg | Capstar® |
| Dinotéfurane | CT : 42,3 - 705 mg/kg (spot-on) | +pyriproxifène : Vectra felis® | | |
| | Une fois par mois | | | |
| | CN : min. 6,4 mg/kg (spot-on) | +pyriproxifène +perméthrine : Vectra® 3D | | |

CN = chien ; CT = Chat ; min. = minimum ; cp = comprimé

La voie **cutanée** est préférable au vu de la présence courte des néonicotinoïdes dans le sang qui ne garantit qu'une brève action curative et n'atteint pas les larves. **La posologie est à adapter** pour le lapin car la rémanence est différente : une semaine chez le lapin contre trois à quatre semaines chez le chat. Une application plus fréquente (hebdomadaire) est donc recommandée au besoin.

B- Isoxazolines (7,8,10,14–17)

Découvertes en 2010, les isoxazolines sont la famille d'APE la plus **récente**. Leur action neurotoxique rapide et persistante sur les insectes aussi bien que les acariens en fait des ectocides de choix. Efficaces et peu toxiques, elles sont actuellement considérées comme une excellente alternative aux antiparasitaires dont la toxicité ou le développement de résistances pose questions.

Les cinq molécules actuellement autorisées sur le marché vétérinaire sont **l'afoxolaner** (première introduite en médecine vétérinaire : 2013 en Europe), le **fluralaner**, le **sarolaner**, le **lotilaner**, **l'ésafoxolaner** et le **tigolaner** (la plus récente : AMM en novembre 2021).

1) Propriétés pharmacologiques

Pharmacocinétique

Par voie cutanée, les isoxazolines ont une longue résorption systémique (quelques jours à plusieurs semaines) et la demi-vie d'élimination est deux à six semaines chez les chiens et chats, particulièrement longue pour le sarolaner.

Par voie orale, la résorption est **bonne et rapide** (excepté le fluralaner), améliorée par la prise de nourriture pour le fluralaner et le lotilaner uniquement. Le pic plasmatique est atteint en quelques heures et la demi-vie d'élimination est de dix jours à quatre semaines (maximale pour le lotilaner) chez les chiens et chats.

Le volume de distribution est important (plus modéré pour le sarolaner et maximal pour le lotilaner) avec un **stockage tissulaire** favorisé par la lipophilie (graisse, foie, reins, muscles, tissus cutanés, poils), une **forte liaison aux protéines plasmatiques** (près de 100 %) et une redistribution progressive permettant un **effet retard** (en particulier pour le fluralaner).

Il existe un métabolisme hépatique faible : environ 10 % de la quantité administrée est transformée. L'élimination est principalement biliaire avec un faible cycle entéro-hépatique.

On note des **variations** de cinétique assez importante entre ces molécules. De plus, on constate des différences **interspécifiques** (et interindividuelles) entre les carnivores domestiques (l'absorption et l'élimination, notamment, sont plus rapide chez le chat que le chien).

Pharmacodynamie

Les arthropodes parasites s'exposent au principe actif par **ingestion de sang**, quelle que soit la voie d'administration.

Les isoxazolines ciblent les canaux chlorure activés par le GABA (acide γ -aminobutyrique), omniprésents dans le **SNC** et également présent dans les **jonctions neuromusculaires des invertébrés**, et, dans une moindre mesure, les canaux chlorure glutamate-dépendant.

Ce sont des **antagonistes non compétitifs des récepteurs au GABA et au glutamate**. Elles se lient aux canaux chlorure pré- et post-synaptiques, ce qui empêche le passage des ions chlorure et interrompt le message nerveux.

Elles ont un **effet létal sur les insectes et acariens adultes**, assez **rapide** pour empêcher la ponte d'œufs viables donc la contamination de l'environnement. Les puces meurent dans les 12 heures (jusqu'à 24 heures pour le lotilaner par voie orale) et les tiques en 12 à 48 heures.

Elles possèdent une **longue rémanence**, persistant dans le sang à une concentration thérapeutique pendant **plus de quatre semaines** chez les chiens et chats, et **trois mois pour le fluralaner et le tigolaner**.

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction n'est connue.

Le fort taux de liaison protéique laisse soupçonner des interactions avec d'autres principes actifs se liant aux protéines, mais cela n'a jamais été objectivé.

2) Toxicité

La toxicité est **faible** grâce à une forte spécificité pour les invertébrés :

- protection des récepteurs GABA des mammifères par la barrière hémato-méningée ;
- site de fixation au récepteurs GABA absent chez les mammifères ;
- absence des canaux chlorure glutamate-dépendant chez les mammifères.

Contre-indications

- animal présentant des **troubles neurologiques**.

L'innocuité n'a pas été démontrée chez le **jeune** (chiot de moins de huit semaines, chaton de moins de 11 semaines) ni le chien de moins de 1,3 kg (2 kg pour le fluralaner) ou le chat de moins de 1,2 kg.

En cas de gestation ou lactation, le fluralaner peut être utilisé chez la chienne et l'ésafoxolaner chez la chatte (non démontré pour les autres isoxazolines).

Selon les RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit), chez le lapin, l'afoxolaner, le fluralaner et l'ésafoxolaner ne montrent aucune reprotoxicité ; l'afoxolaner et le sarolaner ne causent pas de tératogénicité.

Effets secondaires

Ils sont rares (plus fréquents par voie orale que cutanée), généralement **transitoires** et à **résolution spontanée**, dominés par des **symptômes digestifs** et une **léthargie** :

- signes digestifs (rares) : vomissements, diarrhée, nausée, ptyalisme, anorexie ;
- léthargie (rares) ;
- signes neurologiques (très rares) : ataxie, tremblements musculaires, convulsions ;
- en spot-on (peu fréquent) : réaction cutanée transitoire au site d'application (érythème, prurit, alopecie).

Un surdosage jusqu'à cinq fois la dose pendant plusieurs mois (à huit semaines d'intervalle pour le fluralaner, quatre semaines pour les autres molécules) est toléré chez le chiot et le chaton, avec de rares effets secondaires observés.

En cas d'intoxication, il faut éliminer tout le produit non absorbé (selon le mode d'administration) et ajouter un traitement de soutien et symptomatique.

Impact environnemental

Peu de données sont disponibles, les isoxazolines n'étant utilisées ni en agriculture, ni en médecine humaine. Ces molécules sont très persistantes dans le sol et probablement très toxiques pour tout arthropode.

Le site de fixation sur les récepteurs GABA n'étant pas le même que celui des autres APE de même action, le développement d'une résistance croisée est peu probable.

3) Spécialités existantes et usage

Indications :

- **puces** des carnivores domestiques ;
- **tiques** des carnivores domestiques ;
- **démodécie** chez le chien ;
- **gale** sarcoptique (chien), notoédrique (chat), gale d'oreilles ;
- poux rouges des volailles ;
- **poux broyeurs**.

De nombreuses spécialités vétérinaires ont été développées au cours des dernières années (voir tableau II).

Tableau II : Spécialités vétérinaires contenant des isoxazolines chez les animaux de compagnie
(source : COQUARD Marion)

| | Voie cutanée (spot-on) | | Voie orale (comprimés) | |
|---------------------|---|---|--|---|
| | Indications | Spécialités | Indications | Spécialités |
| <i>Afoxolaner</i> | | | CN : min. 2,5 mg/kg Une fois par mois | Nexgard® +milbémycine oxime : Nexgard Spectra® |
| <i>Fluralaner</i> | CN : min. 25 mg/kg CT : min. 40 mg/kg Tous les 3 mois | Bravecto® +moxidectine : Bravecto Plus® (CT) | | |
| <i>Sarolaner</i> | CT | +sélamectine : Stronghold Plus® | CN : min. 2-4 mg/kg Une fois par mois | Simparica® +moxidectine +API : Simparica Trio® |
| <i>Lotilaner</i> | | | CN : 20-43 mg/kg CT : 6-24 mg/kg Une fois par mois | Credelio® +milbémycine oxime : Credelio Plus® (CN) |
| <i>Ésafoxolaner</i> | CT : min. 1,5 mg/kg Une fois par mois | +éprinomectine + API : Nexgard Combo® | | |
| <i>Tigolaner</i> | CT : min. 14,4 mg/kg Tous les 3 mois | + API Felpreva® | | |

API = antiparasitaire interne

C- Lactones macrocycliques (7–9,12,14–16,18)

Il s'agit de macrolides synthétisées par des bactéries du genre *Streptomyces*. Utilisée depuis les années 1980 (d'abord chez les animaux de rente), cette famille a pris beaucoup d'importance grâce à des propriétés endectocides alliant **efficacité et rémanence** pour une **toxicité bien plus faible** que les molécules utilisées auparavant.

En médecine vétérinaire, on utilise des mélanges de molécules issues de deux groupes :

- **Ivermectine**, la **sélamectine**, la **doramectine** et l'**éprinomectine** sont composées d'avermectines ;
- la **moxidectine** et la **milbémycine oxime** sont composées de milbémycines.

1) Propriétés pharmacologiques

Pharmacocinétique

Chez les carnivores domestiques, l'absorption est bonne (biodisponibilité de 60 à 90 %), lente (les avermectines sont les plus rapides) : quelques heures par voie orale, améliorée par l'ingestion de matières grasses ; un à deux jours par voie sous-cutanée ; quelques jours par voie percutanée.

Elles sont largement distribuées dans l'organisme et traversent la **barrière hémato-méningée**, d'où elles sont rejetées par une glycoprotéine-P. Leur liaison aux protéines plasmatiques et leur stockage dans les tissus adipeux (elles sont très lipophiles, en particulier les milbémycines) et le foie permettant un **effet retard intéressant**. La concentration maximale dans la peau est atteinte au cours des huit premiers jours.

Une **longue persistance** est permise par un métabolisme hépatique faible et une élimination lente, majoritairement par voie biliaire, avec un cycle entéro-hépatique. Elles sont également excrétées dans les urines et le lait (sauf l'éprinomectine). La demi-vie varie de quelques jours à quelques semaines, plus courte pour les avermectines que les milbémycines, plus longue par voie cutanée que pour les autres voies.

La cinétique dépend beaucoup de la molécule, la formulation (voie d'administration, excipients), l'espèce (le chat absorbe et élimine plus rapidement que le chien, avec une meilleure biodisponibilité) ou encore l'état corporel.

Pharmacodynamie

Les lactones macrocycliques sont des agonistes des canaux chlorure glutamate-dépendant et GABA-dépendant des cellules nerveuses et musculaires. Leur fixation provoque une hyperpolarisation conduisant à la **paralysie puis la mort du parasite**.

Le mécanisme est lent (délai d'action de plusieurs heures) et irréversible.

Ces APE présentent une bonne **rémanence** avec une concentration thérapeutique maintenue pendant au moins quatre semaines chez les carnivores domestiques (l'ivermectine est la moins rémanente, les milbémycines persistent plus longtemps que les avermectines).

Ce sont des endectocides aux propriétés **insecticides** et **acaricides**, avec une activité **adulticide**, **larvicide** et **empêchant la ponte et la mue** qui peut permettre d'interrompre le cycle biologique du parasite.

Interactions médicamenteuses

- Autres agonistes des récepteurs GABA (benzodiazépines, barbituriques) : effets augmentés lorsque les deux principes actifs sont administrés ensemble.

- Inhibiteurs de la glycoprotéine-P (spinosad, ciclosporine, méthadone, inhibiteurs des pompes à protons...) : ils empêchent l'expulsion des lactones macrocycliques du SNC et augmentent leur toxicité neurologique.

2) Toxicité

Ces molécules présentent un **index thérapeutique élevé** car leurs cibles sont peu disponibles chez les mammifères :

- les canaux chlorures glutamate-dépendant n'existent pas chez les vertébrés ;
- leurs canaux chlorure **GABA-dépendant** sont responsables de la toxicité et sont surtout présents dans le SNC, qui est protégé par une glycoprotéine-P.

Contre-indications

- **jeune** de moins de deux semaines ;
- association avec des **inhibiteurs de la glycoprotéine-P** ;
- certaines races canines dont le gène MDR1 (codant pour la glycoprotéine-P régulatrice du passage vers le SNC) est susceptible d'être muté ;
- chiens porteurs de microfilaires circulantes.

Aux doses thérapeutiques, les lactones macrocycliques ne présentent pas de danger concernant la reproduction, la gestation ou le développement embryonnaire.

Effets secondaires

Ils sont dominés par des symptômes **neurotoxiques**, d'incidence très rare, apparaissant quelques heures après administration et pouvant persister plusieurs jours ou semaines selon la dose. Les principaux symptômes observés sont :

- tremblements, convulsions ;
- dépression du SNC, léthargie, ataxie ;
- mydriase, cécité transitoire ;
- ptyalisme (fréquent lors de surdosage), vomissements, diarrhée ;
- lors d'application cutanée : réaction cutanée transitoire (prurit, érythème, dépilation).

Ils peuvent être suivis par une paralysie, le coma et le décès de l'animal.

On les rencontre lorsque les molécules passent dans le **SNC**. Chez, le lapin, il s'agira donc préférentiellement de contextes de concentration plasmatique très élevée (fort surdosage, animal très maigre) ou d'association médicamenteuse néfaste.

La toxicité dépend du produit. L'application **topique** est mieux tolérée que les autres voies. Les **milbémycines** sont les moins toxiques car se concentrent moins dans le LCR (elles sont utilisables avec précautions chez les animaux à risque).

Les symptômes peuvent disparaître spontanément, mais il est recommandé de limiter l'absorption lors d'une prise en charge précoce et mettre en place un traitement des symptômes et de support. Le flumazénil (inhibiteur compétitif des récepteurs GABA) permet une amélioration transitoire des symptômes.

Impact environnemental

L'utilisation massive des lactones macrocycliques a induit l'apparition de **résistances** problématiques. Elles concernent surtout les parasites internes mais des cas de résistances sont rapportés chez les arthropodes. Leur usage doit rester prudent et il est bon de leur préférer les APE récents tout aussi efficaces et sans résistances rapportées.

Des résistances croisées existent avec les phénylpyrazolés, ciblant le même site des canaux chlorure GABA-dépendant.

Étant sécrétées sous forme active majoritairement, ces molécules à spectre endectocide large sont responsables d'une **écotoxicité** importante. La faune coprophage est particulièrement exposée et les organismes aquatiques y sont très sensibles.

3) Spécialités existantes et usage

Indications (concernant les parasitoses externes) :

- **puces** des carnivores domestiques ;
- **gale** sarcoptique (chiens, bovins, ovins, porcins), notoédrique (chats), psoroptique (bovins, ovins), gale d'oreille à *Otodectes cynotis* (chiens et chats) ;
- autres acariens : **démodécie**, *Pneumonyssoides caninum* ;
- **poux piqueurs** ;
- **poux broyeur** (par administration cutanée) ;
- **myiases**.

Efficacité moindre sur :

- la gale chorioptique (bovins) : contrôle de l'infestation ;
- les poux broyeurs : contrôle de l'infestation ;
- les tiques : action lente avec effet sublétal inhibiteur de la reproduction et du repas ;
- mouches (*Haematobia irritans* chez les bovins).

Elles sont également actives contre les parasites internes.

Les avermectines ne sont autorisées que par **voie cutanée** pour les petits mammifères domestiques, contre les ectoparasites (voir tableau III) et, dans une moindre mesure, contre les endoparasites.

Les milbémycines sont principalement indiquées dans le traitement des endoparasites, contre lesquels elles sont plus efficaces que les avermectines. Elles sont aussi actives contre les ectoparasites, bien que les RCP n'en fassent souvent pas mention.

Tableau III : Spécialités vétérinaires contenant des lactones macrocycliques chez les animaux de compagnie (source : COQUARD Marion)

| | Voie cutanée | | Voie orale (cp) | | Voie sous-cutanée (SC) | |
|------------------|--|--|-----------------|---|------------------------|-------------------------|
| | Indications | Spécialités | Indications | Spécialités | Indications | Spécialités |
| Ivermectine | CT (gel auriculaire) | Otimectin Vet® | | | | |
| Sélamectine | CN et CT : min. 6 mg/kg (spot-on) Une fois par mois | Evicto® Stronghold® (CT) + sarolaner : Stronghold Plus® (CT) | | | | |
| Éprinomectine | CT : min. 500 µg/kg (spot-on) Une fois par mois | +fipronil +méthoprène : Broadline® +ésafloxolaner : Nexgard Combo® | | | | |
| Moxidectine | CN, CT, furet (spot-on) | +imidaclopride : Advocate® +fluralaner : Bravecto Plus® (CT) | | | CN | Afilaria®, Guardian® |
| Mibémécine oxime | | | CN, CT | Interceptor® (CN) +API : Milbactor®, Milbemax®, Milbetel®, Milprazikan®, Milpro® +lotilaner : Credelio Plus® (CN) | | |

Des formulations variées d'ivermectine, doramectine, éprinomectine et moxidectine existent à destination des chevaux, porcs et ruminants, trop concentrées pour être utilisées sans risques chez les lapins mais dont certaines sont retrouvées dans des études expérimentales.

La diversité des formulations de ces molécules dotées d'un effet **endectocide puissant et rémanent** en fait des produits de choix dans la prévention et le traitement des parasitoses. Il convient cependant de les utiliser de façon raisonnée en tant qu'APE, en particulier les milbémycines, afin de limiter le développement de résistances par les parasites internes.

D- Spinosad (7,8,10,14–16,19)

Le spinosad est un mélange composé principalement de spinosynes A et D, des macrolides naturellement sécrétées par la bactérie *Saccharopolyspora spinosa*. Utilisé initialement comme produit phytosanitaire dès 1997, il est autorisé en médecine vétérinaire depuis 2007 (chiens puis chats).

1) Propriétés pharmacologiques

Il s'agit d'un **insecticide-acaricide neurotoxique**, liposoluble et basique, présentant une pharmacocinétique **différente d'une espèce à l'autre**.

Pharmacocinétique

Per os, la résorption est améliorée par une prise pendant le **repas**. Rapide chez le chien (pic plasmatique en deux à quatre heures), elle est incomplète avec une biodisponibilité de 70 % ; le chat, en revanche, montre une résorption plus lente (pic en quatre à 12 heures) mais une biodisponibilité de 100 %.

Il est métabolisé puis éliminé par voie biliaire principalement mais également par l'urine et le lait, avec une **demi-vie de quelques jours** (plus longue pour le chat que le chien).

Le spinosad est capable de **traverser la barrière placentaire**.

Pharmacodynamie

Il pénètre dans l'insecte aussi bien par **contact direct** que par **ingestion**.

Il agit par deux mécanismes différents :

- liaison aux récepteurs nicotiniques à l'ACh des neurones post-synaptiques. Le blocage de l'influx nerveux entraîne **la paralysie et la mort rapide** de l'arthropode ;

- blocage des canaux chlorure GABA-dépendant.

Le spinosad a un effet **léthal** sur les insectes **dès 30 minutes** après exposition. Il induit une réduction de la ponte et l'élimination complète a lieu dans les quatre heures chez le chien et 24 heures chez le chat.

Son action contre les acariens est peu documentée, en l'absence d'AMM.

Il persiste à des concentrations thérapeutiques pendant **trois à quatre semaines**.

Interactions médicamenteuses

Le spinosad inhibe la glycoprotéine-P et impacte la cinétique de ses substrats : lactones macrocycliques, digoxine, doxorubicine... En particulier, ces molécules sont moins efficacement expulsées du SNC, ce qui accroît leur éventuelle **neurotoxicité**.

2) Toxicité

Le spinosad est **assez bien toléré**, ayant plus d'affinité pour les récepteurs des invertébrés que des vertébrés.

Contre-indications

- **jeune** de moins de 14 semaines ;
- association avec des **substrats de la glycoprotéine-P** : leur neurotoxicité augmente ;
- animal **épileptique**.

Il convient d'être prudent avec de **petits animaux** pour lesquels aucun conditionnement n'est adapté (chiens de moins de 1,3 kg, chats de moins de 1,2 kg).

L'innocuité n'a pas été établie en cas de gestation ou lactation chez la chienne et la chatte. Chez le lapin et le rat en laboratoire, aucun effet tératogène, fœtotoxique, maternotoxique ou reprotoxique n'a été objectivé.

Effets secondaires

Le spinosad a un bon index thérapeutique mais des effets indésirables sont susceptibles d'apparaître, dominés par des symptômes digestifs :

- fréquents : **vomissements** dans les heures suivant l'administration et jusqu'à 48 heures. La probabilité diminue en cas de prise au cours du repas. Cet effet disparaît après trois mois lors d'un traitement répété mensuellement.
- peu fréquents : léthargie, anorexie, diarrhée, ptyalisme ;

- rares : troubles neurologiques (tremblements musculaires, ataxie, convulsions) ;
- très rares : troubles de la vision, cécité.

Lors de surdosage (2,5 fois la dose recommandée chez le chien ou 1,6 fois la dose chez le chat), des vomissements surviennent dans la majorité des cas. Chez le chat, on note de la diarrhée, un abattement, une baisse de la prise alimentaire, un essoufflement, une hépatomégalie.

En cas d'intoxication, on peut mettre en place un traitement symptomatique et de soutien.

Impact environnemental

L'écotoxicité est **faible**, avec une persistance de une à deux semaines dans l'environnement.

Le spinosad est modérément toxique pour les organismes aquatiques et toxique pour les insectes pollinisateurs mais les résidus dans l'environnement sont suffisamment restreints pour représenter un faible risque (peu de contact direct).

Une résistance croisée avec d'autres APE ayant les mêmes types de mécanismes est peu probable car il cible des sous-unités différentes des récepteurs nicotiniques et GABA.

3) Spécialités existantes et usage

Indications : **puces** des chiens et chats.

Hors AMM, il montre également une action sur les **larves de tiques, acariens, moustiques, poux**.

Le spinosad dispose d'une seule AMM chez les animaux de compagnie (voir tableau IV). L'administration se fait pendant le repas. En cas de réapparition des puces au cours de la dernière semaine, l'administration suivante peut être avancée de trois jours chez le chien uniquement.

Tableau IV : Spécialités vétérinaires contenant du spinosad chez les animaux de compagnie (source : COQUARD Marion)

| | | Voie orale (cp) | |
|----------|---|-----------------|------------|
| | | Indications | Spécialité |
| Spinosad | CN : 45 à 70 mg/kg CT : 50 à 75 mg/kg Une fois par mois | | Comfortis™ |

E- Pyréthriinoïdes (7–10,12,14–16)

Ce sont des molécules synthétisées à partir des années 1950, dérivées de la pyréthrine (insecticide naturel issu de certains chrysanthèmes) mais moins photosensibles.

Ces antiparasitaires à usage cutané sont caractérisés par une libération prolongée et une bonne innocuité, à usage médical et phytosanitaire. Trois molécules sont principalement utilisées chez les animaux de compagnie : **perméthrine**, **fluméthrine** et **deltaméthrine**, ces deux dernières étant issues des dernières générations, plus stables. La bioalléthrine et la tétraméthrine (première génération) ont un usage plus restreint et sans indications préventives.

1) Propriétés pharmacologiques

Pharmacocinétique

Par voie cutanée, ils sont **très peu résorbés** (moins de 2 %) par les animaux à sang chaud et diffusent rapidement à la **surface de l'épiderme** grâce à leur forte lipophilie. Un métabolisme intradermique des molécules limite la résorption percutanée. Ils restent actifs pendant **quatre semaines**, et des traces peuvent encore être retrouvées jusqu'à deux mois.

En cas d'ingestion ou inhalation (souvent accidentelle), ils sont rapidement transformés en métabolites inactifs dans le foie (sauf la fluméthrine) et éliminés dans les urines ou les fèces selon la molécule. En 12 à 24 heures, **presque toute la dose initiale a disparu** de l'organisme.

Pharmacodynamie

Les pyréthrinoïdes pénètrent par **ingestion** ou par **contact direct** du parasite. Ils sont **adulticides** pour les **acariens** et les **insectes**, avec quelques spécificités : la deltaméthrine et la fluméthrine sont plutôt acaricides tandis que le spectre d'action de la perméthrine couvre autant les acariens que les insectes.

Ils agissent sur **plusieurs cibles** : les canaux sodiques surtout, mais aussi les canaux chlorure et calcium voltage-dépendant, les canaux chlorure GABA-dépendant, les ATPase mitochondriales, les récepteurs nicotiniques... Leur liaison retarde la repolarisation, de façon plus prolongée (donc plus puissante) pour les pyréthrinoïdes plus récents.

L'effet est très **rapide** :

- Une première phase de **stupeur** intervient chez l'insecte avant même qu'il n'ait piqué (**effet knock-down**), par action précoce sur le SNC. Étant donné la dégradation rapide du principe actif par son métabolisme, il peut s'en remettre et fuir, c'est pourquoi on le combine parfois au **butoxyde de pipéronyle**, inhibiteur des enzymes concernées.

- Une phase d'hyperexcitation et convulsions aboutissant à la **mort**, par action sur les nerfs périphériques. Les puces sont tuées dans les 24 heures, les tiques dans les 48 heures.

Leur volatilité permet également une action **répulsive contre les insectes volants**.

Interactions médicamenteuses

- Potentialisation par le **butoxyde de pipéronyle**, qui inhibe les enzymes responsables de son oxydation chez les arthropodes.

- Un effet synergique est rapporté avec les **néonicotinoïdes**, permettant un délai d'action plus bref et une activité plus puissante.

- Potentialisation par les **inhibiteurs des phosphodiésterases** (organophosphorés, carbamates) avec une toxicité augmentée.

- **Phénothiazines** (acépromazine...) : l'administration concomitante favorise le risque de crises d'épilepsie en abaissant le seuil de sensibilité.

2) Toxicité

Le risque de toxicité des pyréthrinoïdes est faible grâce à :

- leur très faible résorption systémique par voie cutanée et leur élimination rapide en cas de passage dans le sang ;

- leur affinité 100 à 1 000 fois supérieure pour les canaux sodium des arthropodes que pour ceux des mammifères.

Contre-indications

- animal **jeune** (chiot de moins de sept semaines) ou de moins de 1,5kg : innocuité non prouvée) ;

- chat, ou animal en **contact rapproché avec un chat** : absence de glucuroconjugaison dans cette espèce, empêchant la détoxification en cas d'absorption systémique. Ils peuvent s'intoxiquer auprès d'un animal récemment traité (contact et léchage) ;

- hypersensibilité aux pyréthrinoïdes ;

- animal malade ou présentant des lésions cutanées : usage déconseillé.

Effets secondaires

Souvent provoqués par une **ingestion accidentelle** (léchage par exemple) ou un **mésusage** (surdosage, application sur un chat), ils peuvent apparaître dans les minutes ou heures suivantes et se résolvent en 24 à 72 heures :

- troubles **neurologiques** : ataxie, hyperexcitation, paresthésie, agressivité, tremblements, convulsions... Les symptômes sont très variés puisque les pyréthrinoïdes agissent sur de nombreux types de récepteurs.

- hypersalivation, vomissements, diarrhée ;

- hyper- ou hypothermie ;

- léthargie, faiblesse ;

- dyspnée, toux ;

- réaction cutanée au site d'application : dépilation, érythème, prurit.

Des réactions d'hypersensibilité graves peuvent se produire avec des tremblements, convulsions, pouvant aboutir à la mort par détresse respiratoire.

En cas d'intoxication, la prise en charge consiste prioritairement en l'élimination de la part non absorbée du produit, puis en un traitement symptomatique et de support. On peut utiliser les benzodiazépines, le propofol ou les barbituriques en cas de convulsions et l'atropine en cas de troubles digestifs.

Les effets indésirables sont rares dans le respect des AMM. Selon les RCP, un surdosage de cinq fois la posologie indiquée n'a pas de conséquences néfastes chez un chien ou chiot sain.

Impact environnemental

Les pyréthriinoïdes sont rapidement dégradés par la lumière et l'oxydation mais les vertébrés poïkilothermes y sont extrêmement sensibles (**poissons et crustacés** notamment). On interdit donc les baignades en eaux naturelles dans les deux jours après un traitement ou si l'animal porte un collier antiparasitaire.

Quelques résistances sont rapportées, impliquant une mutation de la cible ou une accélération de leur dégradation.

3) Spécialités existantes et usage

Indications :

- effet létal (adulticide) contre les **puces, tiques, acariens** (gales et pseudo-gales), **poux, myiases** ;
- effet répulsif contre les **mouches, moustiques, phlébotomes** ;

Toutes les formes galéniques sont à **usage cutané**, tirant profit de la très faible absorption et la bonne diffusion épidermique.

Les formulations à action longue (spot-on ou spray mensuel, collier, voir tableau V) sont des APE de choix grâce à leur action rapide (effet knock-down) et prolongée. Ils réduisent le risque de **transmission vectorielle** grâce à une action répulsive (contre les insectes volants) et anti-gorgement. Des associations diversifiées permettent d'optimiser l'efficacité selon l'usage voulu.

Tableau V : Spécialités vétérinaires à longue action contenant des pyréthriinoïdes chez les animaux de compagnie (source : COQUARD Marion)

| | Voie cutanée | |
|---------------|--|---|
| | Indications | Spécialités |
| Perméthrine | CN : min. 50 mg/kg (jusqu'à 150 mg/kg) ou 1 200 mg/m ² Une fois par mois (3-4 semaines contre les puces, 4-5 semaines contre les tiques) | Dog-Net® (spot-on ou spray) +imidaclopride : Advantix®, Permetrix Biocanina® (spot-on) +dinotéfurane +pyriproxifène : Vectra 3D® (spot-on) +indoxacarbe : Activyl Tick Plus® (spot-on) +fipronil : Effitix®, Frontline® Tri-act, Perfikan®, Synergix® (spot-on) |
| Fluméthrine | CN, CT, pendant 7-8 mois (collier) | +imidaclopride : Seresto® |
| Deltaméthrine | CN (collier) | Scalibor® (6 mois, jusqu'à 12 mois contre les phlébotomes), Deltatic® (5 à 6 mois) |

D'autres formes galéniques permettent un **traitement curatif** des ectoparasites sans rémanence, notamment pour les pyréthriinoïdes des premières générations rapidement dégradés : shampoings, aérosols, poudre. Une poudre de tétraméthrine, en particulier, a une AMM pour chiens, chats, rongeurs et oiseaux, extrapolable au lapin). La perméthrine existe également sous forme de pommade auriculaire pour chiens et chats, associée à un antibiotique, un antifongique et un glucocorticoïde (Oridermyl®).

Des solutions cutanées pour animaux de rente (cyperméthrine, fluméthrine, deltaméthrine), trop concentrées pour un usage chez nos petits animaux, existent également et sont expérimentées sur des lapins en laboratoire.

F- Indoxacarbe (8,10,14,20)

Découvert dans les années 1990, l'indoxacarbe est une oxadiazine utilisée dans le domaine phytosanitaire et, depuis peu, en médecine vétérinaire (AMM en 2011 en France).

1) Propriétés pharmacologiques

Pharmacocinétique

Par voie cutanée, l'indoxacarbe **diffuse bien à la surface de l'épiderme** et est faiblement résorbé. Il est détectable dans la peau et les poils **jusqu'à quatre semaines** après application chez les chiens et chats.

Par voie orale, l'absorption est presque complète.

Sa dégradation dans le foie produit surtout des métabolites sans propriété insecticide, qui seront éliminés par voie biliaire majoritairement.

Pharmacodynamie

L'indoxacarbe pénètre dans l'insecte par **ingestion** surtout et, dans une moindre mesure, en traversant la cuticule.

Il s'agit d'une **prodrogue**, activée par les enzymes des insectes. Le métabolite ainsi produit est un antagoniste des canaux sodiques voltage-dépendant du SNC, provoquant l'arrêt de l'alimentation de l'insecte **dans les quatre heures**, puis de la ponte, et enfin la paralysie et la **mort dans les 48 heures**.

C'est un **insecticide adulticide, larvicide et ovide**. Il affecte également les larves de puces dans l'environnement immédiat de l'animal.

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction n'est connue.

2) Toxicité

L'indoxacarbe est **très bien toléré** par les mammifères grâce à :

- une résorption transcutanée partielle seulement ;
- son statut de précurseur sans propriété insecticide et la négligeable activation métabolique par les mammifères ;

- une sensibilité supérieure du métabolite actif pour les canaux sodiques des insectes par rapport aux mammifères.

Contre-indications

L'innocuité n'est pas prouvée :

- chez le chat ou chien jeune (moins de huit semaines) ou de petit gabarit (chien de moins de 1,2 kg, chat de moins de 0,6 kg) ;
- en cas de gestation, lactation ou animaux destinés à la reproduction.

Étant une molécule **récente et peu utilisée** en médecine vétérinaire, il faut rester prudent et surveiller la survenue d'effets indésirables.

Effets secondaires

- hypersalivation transitoire en cas de léchage du site d'application ;
- réaction cutanée au site d'application : prurit, érythème, dépilation ;
- vomissements, anorexie ;
- léthargie.

L'AMM mentionne une absence d'effets secondaires chez le chien en cas de surdosage de cinq fois la dose recommandée toutes les deux ou quatre semaines.

Impact environnemental

Il peut être toxique pour les organismes aquatiques.

Le mécanisme est différent des autres molécules agissant sur les mêmes canaux, permettant d'éviter l'apparition de résistances croisées.

3) Spécialités existantes et usage

Indication : traitement et prévention des infestations par les **puces** chez les chiens et chats.

Il existe deux spécialités vétérinaires pour carnivores domestiques (voir tableau VI).

Tableau VI : Spécialités vétérinaires contenant de l'indoxacarbe chez les animaux de compagnie
(source : COQUARD Marion)

| | Voie cutanée (spot-on) | |
|----------|------------------------|--|
| | Indications | Spécialité |
| Spinosad | CN, CT : 15 mg/kg | Activyl® |
| | Une fois par mois | +perméthrine : Activyl Tick Plus® (CN) |

G- Amitraze (7-9,12,14,15,21)

L'amitraze est un acaricide de la famille des formamidines, utilisé depuis les années 1990 comme produit phytosanitaire, jusqu'en 2004 où il est interdit en France à cause d'intoxications humaines. Il est encore utilisé en médecine vétérinaire, bien que la plupart des AMM aient été retirées (dont une chez le lapin).

1) Propriétés pharmacologiques

Pharmacocinétique

Il présente une bonne résorption orale. Par voie cutanée, elle est plus faible et plus lente.

Les produits de son métabolisme par le foie sont des composés pouvant être **toxiques**. L'élimination est principalement urinaire. Des résidus d'amitraze et ses métabolites persistent dans le sang pendant plusieurs jours.

Pharmacodynamie

L'amitraze inhibe la monoamine oxydase qui métabolise certains neurotransmetteurs, en particulier l'octopamine (proche de la noradrénaline) chez les arthropodes. Il perturbe

l'influx nerveux au niveau des synapses octopaminergiques, à l'origine de convulsions, paralysie et **mort**.

C'est un **adulticide** actif contre les **acariens** surtout, mais également les **insectes**.

Interactions médicamenteuses

- Action thérapeutique diminuée par le **butoxyde de pipéronyle** ;
- Il est déconseillé d'associer l'amitrazé à un autre **$\alpha 2$ -agoniste** (action sur les mêmes cibles) ou un autre **APE**.

2) Toxicité

Contre-indications

- espèces particulièrement sensibles : **chats**, **chevaux**, certaines races de chiens (Chihuahua, Loulou de Poméranie) ;
- animal jeune (moins de trois mois) ou âgé ;
- gestation, lactation ;
- faiblesse, maladie ;
- animal **diabétique** (inhibition de la sécrétion d'insuline et augmentation de celle du glucagon). Tout individu diabétique ne doit pas toucher un animal traité à l'amitrazé dans les huit dernières heures.

Effets secondaires

Ils sont souvent causés par une ingestion (accidentelle ou par léchage), un surdosage ou une administration à un animal sensible. Ils apparaissent en 30 minutes à deux heures et se résolvent dans les sept à dix jours. Ils sont majoritairement causés par la stimulation des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques. On peut observer :

- sédation et léthargie, hypothermie, polyurie ;
- hyperglycémie, hypoinsulinémie ;
- troubles digestifs : ptyalisme, anorexie, vomissements, diarrhée ;
- troubles cardio-vasculaires et respiratoires : bradycardie, arythmies cardiaques, hypotension, bradypnée ;

- troubles neurologiques : dépression du SNC, ataxie, tremblements ;
- réaction cutanée (prurit, érythème), irritation des muqueuses.

Une intoxication grave peut mener à un coma, voire à la **mort** par arrêt respiratoire.

Une exposition chronique peut engendrer des lésions hépatique et altérer les fonctions reproductrice, développementale et endocrine.

La prise en charge d'une intoxication doit être **précoce** : limitation de l'absorption traitement symptomatique et de support. On peut également, si les symptômes sont importants, administrer de l'**atipamézole**, qui permet une réversion complète grâce à son action antagoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques.

Impact environnemental

L'amitraze est toxique pour les **poissons**.

Des résistances sont décrites chez les acariens (du genre *Varroa* en particulier).

3) Spécialités existantes et usage

Indication : traitement de la **démodicéie**.

Il est également actif hors-AMM contre les autres agents de gales, les tiques et les poux, ainsi que la varroase de l'abeille.

On ne trouve actuellement plus qu'une spécialité vétérinaire pour animaux de compagnie (voir tableau VII).

Tableau VII : Spécialités vétérinaires contenant de l'amitraze chez les animaux de compagnie (source : COQUARD Marion)

| | <i>Voie cutanée</i> | |
|-----------------|------------------------------|-------------------|
| | <i>Indications</i> | <i>Spécialité</i> |
| <i>Amitraze</i> | <i>CN (solution cutanée)</i> | <i>Ectodex®</i> |

Il existait auparavant des colliers, désormais interdits. Au vu de l'importance des effets secondaires et des intoxications humaines advenues, l'usage de l'amitraze a été fortement limité et est **déconseillé chez les animaux de compagnie**, excepté en cas de **démodécie** généralisée réfractaire à d'autres traitement.

H- Autres insecticides adulticides disponibles sur le marché vétérinaire

1) Phénylpyrazolés (7–10,12,14,15)

Cette famille comporte le **fipronil** et le **pyriprole**, adoptés en médecine vétérinaire dans les années 1990 pour une **utilisation chez les chiens et chats** (APE le plus commercialisé en France).

Les phénylpyrazolés sont formulés pour un usage cutané, voie caractérisée par une **très faible résorption** et une bonne diffusion à la surface de l'épiderme. Le stockage et relargage progressif de la molécule permet une protection de trois semaines à trois mois selon le parasite et l'espèce animale.

Ce sont des inhibiteurs compétitifs des canaux chlorure GABA-dépendant et glutamate-dépendant du SNC, conduisant à la **mort** dans les 24 heures pour les puces et dans les 48 heures pour les tiques.

Leur excellente marge thérapeutique est assurée par leur faible affinité pour les canaux GABA-dépendants des mammifères, qui disposent de plus de la protection de la barrière hémato-méningée et ne possèdent pas de canaux glutamate-dépendants.

Ils sont **adulticides** contre les **acariens** et **insectes** et pénètrent par ingestion ou contact direct du parasite. Ils sont indiqués contre les puces, poux et tiques mais sont également actifs contre les agents de gales et pseudo-gales.

Il existe de nombreuses formulations cutanées de fipronil, seul ou associé à d'autres molécules, ainsi qu'un spot-on à base de pyriprole. Cette diversité, ajoutée aux propriétés des phénylpyrazolés, en fait des produits de choix contre les ectoparasites chez la plupart des espèces domestiques.

2) Inhibiteurs des cholinestéras (7,8,10,12,15,16,22)

Il s'agit des **organophosphorés** et des **carbamates**, molécules antiparasitaires parmi les plus **anciennes** (dès le milieu du XX^{ème} siècle). Leur usage était très répandu dans divers domaines jusqu'à l'apparition de molécules plus inoffensives.

Propriétés pharmacologiques

Ces molécules, utilisées par voie **cutanée**, diffusent largement à la surface de l'épiderme (avec un stockage par les glandes sébacées et la graisse) et sont partiellement résorbées.

Elles sont très bien absorbées par ingestion ou inhalation. La distribution systémique est large et homogène, plus importante vers les tissus très vascularisés et riches en lipides (dont le SNC). Elles sont rapidement dégradées par le foie, produisant des métabolites soit activés, soit détoxifiés ; puis éliminées (90 % de la quantité absorbée disparaît en 48 heures) par voie urinaire ou biliaire selon la molécule.

Elles affectent les **insectes** et **acariens** avec un effet **adulticide** et **larvicide**. L'arthropode s'y expose par contact, ingestion ou inhalation.

Le principe actif agit par inhibition de l'acétylcholinestérase, provoquant une hyperstimulation des récepteurs synaptiques à l'ACh par défaut de dégradation de leur ligand, puis la mort du parasite. L'inhibition par des organophosphorés est irréversible tandis qu'elle est lentement réversible pour les carbamates.

Toxicité

Elle est limitée par l'affinité plus faible de ces molécules pour les estérases des mammifères, ce qui n'empêche pas l'apparition d'effets indésirables non négligeables et le **risque d'intoxication grave**.

Les inhibiteurs des cholinestérases sont contre-indiqués chez :

- les jeunes ;
- les individus présentant des lésions cutanées ;
- les individus malades ou affaiblis.

Ils ne doivent pas être administrés simultanément à d'autres molécules accroissant leur toxicité : cholinomimétiques, phénothiazines (qui retardent leur dégradation), aminoglycosides.

Les effets indésirables sont essentiellement des signes **neurologiques** :

- **muscariniques** (phase la plus précoce) : ptyalisme, vomissements, diarrhée, dyspnée, bradycardie, hypotension, myosis, larmoiement, pollakiurie ;

- **nicotiniques** : trémulations musculaires et contractions, parésie, paralysie, convulsions ;

- **centraux** : hyperactivité puis dépression du SNC, ataxie ;

- effets neurovégétatifs opposés par décharges de catécholamines : mydriase, tachycardie, hypertension.

Les intoxications aiguës par ces molécules sont des accidents fréquents et graves qui peuvent conduire au coma et à la **mort** par arrêt cardiaque ou respiratoire. Les symptômes disparaissent dans les six heures pour les carbamates et dans les 24 heures pour les organophosphorés, mais une polyneuropathie peut survenir après un **délai** allant jusqu'à trois semaines.

L'atropine ou le glycopyrrolate permettent de lutter contre les symptômes muscariniques. Des anticonvulsivants peuvent être administrés au besoin.

Les inhibiteurs des cholinestérases sont également responsables d'embryotoxicité, neurodégénérescence, immunotoxicité, stress oxydant et beaucoup d'autres effets touchant l'organisme entier.

Spécialités existantes

Leur spectre d'action est **très large** : puces, tiques, poux, mouches et larves, gales (dans une moindre mesure).

À ce jour, **la plupart des AMM vétérinaires ont été retirées**. Celles qui restent concernent des colliers à base de **dimpylate** (organophosphoré) ou **propoxur** (carbamate), pour une libération prolongée du produit et une protection de plusieurs mois contre les puces et les tiques. Ces deux molécules sont parmi les moins toxiques de leurs familles.

I- Les régulateurs de croissance (IGR) (7–10,14–16,23)

Commercialisés depuis les années 1980, leur action est complémentaire des adulticides par altération du développement des **œufs et stades immatures** et à leur excellente **innocuité**. Les molécules utilisées en médecine des animaux de compagnie font partie de deux classes :

- les **benzoylurées**, inhibant la synthèse de chitine (lufenuron)

- les **analogues des hormones juvéniles** ((S)-méthoprène, pyriproxyfène)

1) Propriétés pharmacologiques

Les régulateurs de croissance n'ont pas d'effet létal sur les adultes exposés mais affectent les processus de **régulation du développement** de leur progéniture et des stades immatures. Leur efficacité n'est donc visible qu'après un **décal** correspondant au cycle du parasite.

Ils sont actifs contre les **insectes** mais aussi les **acariens** et présentent une excellente **rémanence**.

Analogues des hormones juvéniles

Utilisés par voie cutanée en médecine vétérinaire, ils diffusent en moins de 24 heures à la **surface de la peau**, où ils persistent deux à trois mois, voire davantage.

Une faible fraction est résorbée, rapidement métabolisée et excrétée.

Ils pénètrent dans l'arthropode par contact ou ingestion. Leur cible est une hormone de régulation de la croissance : sa stimulation **inhibe l'évolution vers le stade supérieur**.

Lorsqu'ils affectent un stade immature, ils empêchent la mue et donc le développement d'un adulte viable. Lorsqu'ils atteignent un œuf, soit après ingestion par la femelle, soit par contact direct, ils inhibent l'éclosion.

Benzoylurées

La résorption est rapide après administration sous-cutanée ou orale, mais incomplète et favorisée par le repas dans ce dernier cas. Ces molécules sont **stockées** dans les tissus graisseux ou fixées aux protéines plasmatiques puis **libérées progressivement**.

Elles ne sont pas métabolisées. L'élimination se fait **lentement** par voie biliaire (demi-vie de 15 à 20 jours pour le lufénuron), avec existence d'un cycle entéro-hépatique.

Par voie sous-cutanée, la concentration sanguine efficace en lufénuron est atteinte dès trois semaines après administration sous-cutanée (SC) et est maintenue pendant six mois.

Sur l'hôte, le parasite femelle ingère le principe actif lors du repas de sang. Il y a ensuite transmission transovarienne vers les œufs, dont le développement sera empêché. Les immatures, eux, s'y exposent lors de leur repas.

Les benzoylurées agissent par **inhibition de la chitine synthétase**. La chitine étant le constituant principal de la coquille de l'œuf et de l'exosquelette, le développement de l'œuf et la croissance des larves sont inhibés.

Interactions médicamenteuses

- Synergie avec les **insecticides adulticides**.

2) Toxicité

La spécificité de ces molécules pour les arthropodes tient à l'absence des cibles chez les mammifères, permettant une **excellente innocuité**.

Contre-indications

Pyriproxyfène : chat de moins de sept semaines ou 0,6 kg, chien de moins de sept semaines ou 1,5 kg.

Méthoprène : chien ou chat de moins de huit semaines, furet de moins de six mois.

Effets secondaires

Ils sont **rares**.

Pour les analogues des hormones juvéniles, c'est l'adulticide associé dans le produit qui présente le plus de risques. Certains effets indésirables sont néanmoins associés à ces IGR :

- réaction cutanée transitoire au site d'application du produit ;
- prurit et dépilation généralisée ;
- symptômes neurologiques : tremblements musculaires, dépression ;
- vomissements, diarrhée.

Concernant le lufénuron, on observe très rarement une léthargie transitoire quelques heures après injection. Le surdosage est bien toléré.

Impact environnemental

Les IGR évitent l'émergence de résistances aux adulticides associés en provoquant la mort de la génération suivante.

Ils présentent cependant une **écotoxicité**, en particulier pour les organismes aquatiques.

3) Spécialités existantes et usage

Indications :

- **puces** des carnivores domestiques (lufenuron, pyriproxifène, (S)-méthoprène) ;
- **tiques** des bovins (fluazuron).

Ils sont également actifs hors-AMM contre d'autres **insectes et acariens**.

Outre leur présence dans certains APE des carnivores (voir tableau VIII), on trouve les IGR dans des produits pour le **traitement de l'environnement** comme les aérosols et diffuseurs.

Pour une efficacité et une rapidité d'action optimales, ils gagnent à être **associés à un adulticide**. Les produits antiparasitaires contenant des IGR sont particulièrement intéressants pour limiter la multiplication des **puces**, avec une stérilisation des femelles et une action sur l'environnement immédiat du chien. L'ajout d'un traitement de l'habitat peut toutefois être nécessaire.

Tableau VIII : Spécialités vétérinaires contenant des IGR chez les animaux de compagnie (source : COQUARD Marion)

| | Voie cutanée (spot-on) | | Voie orale (cp) | | Voie SC | |
|---------------|---|--|--|-----------------------|--|------------------------|
| | Indications | Spécialités | Indications | Spécialités | Indications | Spécialités |
| Lufenuron | | | CN : min. 10 mg/kg Durée : 6 mois | Program TM | CT : min. 10 mg/kg Durée : 6 mois | Program ^{®80} |
| Pyriproxifène | CT : min. 0,6 mg/kg Durée : 3 mois | +dinotéfurane : Vectra felis [®] | | | | |
| | CN : min. 4,23 mg/kg Durée : 3 mois | +dinotéfurane +perméthrine : Vectra [®] 3D | | | | |
| | | +fipronil : Effipro Duo [®] , Fiprokil Duo [®] | | | | |
| Méthoprène | CN, CT : min. 6 mg/kg Furet : min. 60 mg par furet | + fipronil : Broadline [®] (CT), Frontline [®] Combo, Strectis [®] (CT) | | | | |

III. Efficacité et innocuité des antiparasitaires externes chez le lapin : synthèse bibliographique

Cette synthèse s'appuie sur de nombreux articles scientifiques ayant évalué l'efficacité et l'innocuité de différentes molécules antiparasitaires externes chez des lapins de compagnie ou de laboratoire. L'identification d'éléments spécifiques devrait permettre une utilisation raisonnée et argumentée de ces molécules chez cette espèce.

A- Particularités anatomo-physiologiques et comportementales du lapin influençant l'efficacité et l'innocuité des antiparasitaires

Le lapin est un animal vif et peureux, ce qui peut **compliquer l'administration** d'un médicament par le propriétaire et affecter ainsi son efficacité (administration partielle, mésusage) et l'observance du traitement.

Outre ces caractéristiques dépendant d'un facteur humain, cet animal présente des spécificités intrinsèques impactant les effets d'un traitement antiparasitaire.

1) Particularités susceptibles d'amplifier le risque d'effets indésirables

Il existe une **grande diversité de poids** entre les races de lapins, allant du nain, très populaire (de 0,8 à 2 kg), au géant (jusqu'à 7 kg, parfois davantage). Lors de l'administration d'APE, on a souvent recours à une formulation pour chat ou petit chien de poids équivalent, par manque de produits autorisés chez le lapin. Or, si la comparaison se fait facilement pour un lapin de race moyenne à géante, les petits gabarits n'ont pas toujours d'équivalent (5).

Ainsi, les **petits lapins** (en particulier les lapins nains et les jeunes) reçoivent fréquemment une **dose plus importante** de médicament que les carnivores domestiques. Cette dose peut être justifiée par la pharmacocinétique (métabolisme plus rapide) et l'efficacité du produit chez cette espèce si l'innocuité a bien été évaluée. Un surdosage sans justification et sans évaluation de l'innocuité expose l'animal à un risque accru d'effets indésirables. Ces surdosages surviennent avec des spécialités particulièrement concentrées pour lesquelles il est difficile d'adapter la prise pour un petit animal.

Autre facteur susceptible d'amplifier la gravité d'une intoxication, le lapin **n'a pas la possibilité de vomir**, contrairement aux carnivores domestiques. Il sera donc impossible d'éliminer un produit ingéré par l'administration d'émétiques.

L'absorption orale **par léchage** non souhaitée d'un APE est un risque également pour les spécialités appliquées par voie cutanée. En effet, seuls le cou et la tête ne sont pas atteignables à cause d'articulations cervicales très mobiles chez cette espèce (24). Ainsi un spot-on (dépôt du produit sur une étroite surface de peau) appliqué à un endroit trop accessible ou un spray peuvent facilement être ingérés.

En cas de surdosage ou de signes d'intoxication, l'absorption du toxique pourra être limitée en **lavant** le lapin avec un détergent doux (savon, shampoing) en cas d'application cutanée ou en administrant un **adsorbant oral** (comme le charbon activé) en cas d'ingestion ou de léchage. On peut éventuellement ajouter des émulsions lipidiques si le principe actif est très lipophile (lactones macrocycliques, pyréthriinoïdes...).

Le traitement symptomatique et le soutien des grandes fonctions de l'organisme seront adaptés aux symptômes présentés par le lapin et à la quantité de produit absorbée, comme pour les carnivores, en attendant son élimination de l'organisme.

2) Particularités susceptibles de modifier la cinétique

La structure de la peau du lapin est assez similaire à celle des chiens et chats mais **plus fine** et une **absorption plus rapide des produits cutanés** est suspectée. Selon la molécule, on pourrait observer par cette voie une efficacité plus précoce, une persistance sanguine ou cutanée diminuée ou encore une toxicité supérieure (25).

Le **métabolisme des xénobiotiques** est également particulièrement **rapide** chez les petits mammifères : tout APE atteignant la circulation sanguine et subissant une transformation est rapidement métabolisé et (généralement) rendu inactif. Cela induit une **plus faible rémanence systémique** nécessitant d'adapter la posologie des produits absorbés et métabolisés (par exemple, renouveler plus fréquemment un traitement) (3).

Enfin, le comportement de **léchage** du lapin nuit à la rémanence des APE cutanés. La majorité des principes actifs ayant une résorption plus lente par voie cutanée comparée à la voie orale, leur absorption digestive peut conduire à une action **plus brève et moins efficace**, voire à une **toxicité augmentée** (3).

Pour contourner ce problème, il est préférable de ne pas utiliser de spray (imprégnation de l'ensemble du pelage) chez le lapin et de préférer l'utilisation de spécialités à usage local externe (spot-on) appliquées à la **base des oreilles**, ce qui limite le risque de léchage du produit concentré.

Le port de la collerette est possible mais peu recommandé en raison de la caecotrophie chez le lapin.

Illustrant ces spécificités, des différences pharmacocinétiques significatives avec d'autres espèces de mammifères sont effectivement rapportées dans certains articles et détaillées ci-dessous.

B- Les phénylpyrazolés, molécules à proscrire chez le lapin

Un rapport de l'ANSES, publié en 2020, fait le bilan des déclarations spontanées de pharmacovigilance concernant le lapin de compagnie (transmises majoritairement par les vétérinaires) entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2018 (26).

Au cours de ces six années, le fipronil concerne **93,1 % des déclarations d'effets indésirables corrélés à l'exposition à des APE**, soit 108 déclarations représentant entre 108 et 115 lapins (nombre non précisé). Parmi les cas déclarés :

- 91,7 % des lapins ont présenté des troubles **systémiques** (anorexie, léthargie, prostration, mort) ;
- 55,6 % ont présenté des troubles **neurologiques** ;
- 18,5 % ont présenté des troubles digestifs ;
- 10,2 % ont présenté des troubles comportementaux ;
- 27 sont **morts** , soit près d'un quart d'entre eux.

Certaines informations manquent pour interpréter au mieux ces déclarations. D'une part, on ne sait pas combien de lapins sont exposés à cet APE. D'autre part, la déclaration de pharmacovigilance étant spontanée, tous les cas ne sont pas rapportés (les cas graves sont plus souvent déclarés que les bénins). Enfin, on ne peut pas être certains de l'implication du fipronil uniquement dans tous les cas, puisque des symptômes peuvent être liés à un autre facteur (maladie sous-jacente non explorée au jour de la déclaration par exemple).

Toxicité du fipronil :

Cet APE, le plus utilisé chez les animaux de compagnie, est de très loin le plus représenté parmi les déclarations d'effets secondaires relatives aux APE chez le lapin et son usage peut s'avérer mortel.

Étant donnés les nombreux cas d'intoxication, le fipronil est à **proscrire** chez le lapin. On se tournera vers les autres molécules aux propriétés antiparasitaires tout aussi intéressantes et bien tolérées.

C- Utilisation des inhibiteurs des cholinestérases chez le lapin

Cette classe d'APE a peu d'intérêt chez les animaux de compagnie aujourd'hui mais il existe encore des spécialités vétérinaires avec AMM utilisant notamment le dimpylate (ou diazinon) et le propoxur. Les articles rapportant leur utilisation chez le lapin sont nombreux et principalement orientés vers l'évaluation de leur toxicité.

1) Étude de la cinétique

Dans une étude chez le lapin, le fenthion (20mg/kg) **n'a pas présenté de différence significative** de cinétique entre les trois voies expérimentées : PO, SC, intramusculaire (IM). Le temps de demi-vie était légèrement supérieur à 11 heures (27).

Le parathion a été évalué sur six heures dans deux formulations différentes (28) :

- Par voie intraveineuse (IV) (1,5 mg/kg) en solution aqueuse, la concentration sanguine a atteint immédiatement un pic de 2,224 µg/mL et a chuté rapidement.

- Par voie orale (3 mg/kg) dans de l'huile de maïs, les valeurs obtenues étaient très variables (d'où de fortes incertitudes) et sans corrélation avec les symptômes. **L'absorption** s'est faite en six à 12 minutes et a abouti à un pic deux fois plus faible que précédemment.

Dans les deux cas, la concentration a baissé fortement dans un premier temps, s'est stabilisée ensuite puis a décliné plus doucement : selon les auteurs, la première chute traduisait une **distribution** rapide et large tandis que la baisse lente après l'équilibre indiquait **l'élimination** du parathion.

Les cinétiques du trichlorfon (556 mg/kg), du monocrotophos (11,12 mg/kg) et du méthyl parathion (37,05 mg/kg) ont été comparées sur 96 heures. Les trois molécules sont très présentes dans la **bile**, avec une décroissance de concentration significative dès une heure après traitement pour le trichlorfon et le monocrotophos. Une baisse de concentration plasmatique a également été observée (29).

La distribution du carbaryl administré PO a été observée par scintigraphie toutes les deux heures. Pendant les huit heures d'observation, il était présent dans le sérum, le foie, les reins, les intestins, l'urine et les fèces avec une élimination majoritairement urinaire mais était absent de la rate, le cœur, les muscles et les poumons. Il ne semble donc pas être stocké dans l'organisme, n'étant pas retrouvé dans ces organes très vascularisés (30).

Une étude *in vitro* s'est intéressée à la résorption et au métabolisme du propoxur par voie cutanée après application sur de la peau de lapin. Après traversée du tissu cutané, du propoxur et quelques métabolites sont recueillis. En 26 heures, 30 à 35 % de la dose initiale (qui était de 25 à 250 µg/cm²) a été absorbée et 3 à 5 % de cette quantité absorbée a été

métabolisée. Ces deux pourcentages ne varient pas selon la dose initiale, indiquant une absence de saturation de ces mécanismes.

Il existe donc une **résorption cutanée partielle** du propoxur ainsi qu'un **faible métabolisme dermique** (insuffisant à détoxifier la quantité absorbée). Il s'agit toutefois d'une étude *in vitro*, dont les résultats peuvent différer de la réalité en termes d'absorption cutanée et d'activité enzymatique (31).

Cinétique des inhibiteurs des cholinestérases :

Ces différentes molécules appartenant à la même classe montrent des caractéristiques communes : une **absorption très rapide** quelle que soit la voie d'administration (quelques minutes au maximum) puis une **distribution et une élimination rapides** également (quelques heures), par voie tantôt biliaire, tantôt urinaire, **sans persistance** dans les tissus.

La quantité de molécule atteignant la circulation systémique disparaît donc rapidement après avoir atteint diverses régions de l'organisme.

Par **voie cutanée**, une grande partie n'est pas résorbée : c'est donc cette voie qui permet la meilleure persistance de l'activité antiparasitaire et une **action préventive**. Elle n'empêche pourtant pas le passage systémique des molécules et donc l'apparition d'effets indésirables, malgré le faible métabolisme cutané de certaines molécules.

Néanmoins, ces études, peu nombreuses, explorent les caractéristiques de seulement quelques molécules de cette classe très vaste d'antiparasitaires : il est donc impossible d'extrapoler à la famille entière.

De plus, certains résultats mériteraient d'être confirmés du fait des faibles effectifs utilisés dans les études.

2) Efficacité thérapeutique

L'effet acaricide des inhibiteurs des cholinestérases a été comparé à d'autres APE plus récents.

Contre *Psoroptes cuniculi*, le carbaryl est expérimenté en laboratoire par voie cutanée (saupoudré sur les lésions **quotidiennement pendant 21 jours**), avec ajout de paraffine (pour son rôle de solvant) : **la guérison clinique et l'élimination des acariens** sont obtenues en trois semaines. L'effectif (quatre lapins) est toutefois insuffisant et la durée de l'étude (un mois) empêche l'observation d'éventuelles rechutes.

Contre des agents de gale (*P. cuniculi* surtout, *Sarcoptes scabiei*), l'efficacité du carbaryl, saupoudré sur les lésions puis humidifié **tous les trois jours pendant 21 jours**, a été évaluée chez des lapins de ferme. Il a permis l'élimination des sarcoptes en deux semaines sans rechute et de la quasi-totalité de *P. cuniculi* en deux mois (un des 35 lapins est resté infesté).

Les deux études ont comparé l'efficacité du carbaryl à un traitement utilisant l'ivermectine en deux injections SC. Dans les deux cas, le traitement semble aussi efficace, permettant une élimination presque complète des acariens, mais la guérison était plus rapide avec le carbaryl. Ce dernier est cependant plus difficile à utiliser que l'ivermectine puisqu'il faut ajouter un solvant pour appliquer la poudre et renouveler le traitement plus fréquemment (32).

Contre la tique sud-africaine *Amblyomma hebraeum*, le chlorfenvinphos en solution cutanée (concentré à 0,03 %, soit 1,5 mg/kg) a montré une **activité acaricide lente, non répulsive**. Après 24 heures de fixation sur leur hôte, 3,3 % des tiques sont mortes. Les autres ont été retirées et 76,5 % d'entre elles sont mortes au cours des deux semaines suivantes. Cet organophosphoré se montre plus efficace qu'une solution d'amitrazé mais son action est nettement moins rapide que la fluméthrine et sans effet répulsif (33).

Efficacité des inhibiteurs des cholinestérases :

Les deux produits testés (carbaryl et chlorfenvinphos) sont désormais bannis de la médecine vétérinaire mais montrent une **assez bonne efficacité contre les acariens**. Ils permettent un bon contrôle des agents de gale (sans garantir l'élimination de l'infestation) et tue la majorité des tiques mais sans empêcher la transmission vectorielle de parasites.

3) Toxicité

Dimpylate et propoxur, encore utilisés en médecine vétérinaire

Lors d'exposition à l'une de ces deux molécules, on constate chez le lapin de **nombreux effets délétères d'origines variées**, par voie orale comme cutanée, corrélés à la quantité reçue.

Par voie cutanée (immersion dans un litre d'eau contenant à 0,6 ou 3 mg, deux fois à dix jours d'intervalle), le dimpylate a provoqué une **perte de poids** et des lésions des **reins**, de **l'encéphale** et du **foie**, plus marquées à forte dose. Le **métabolisme** lipidique et le stockage du glycogène étaient modifiés, **l'hémoglobinémie** et **l'hématocrite** étaient diminués. À 3 mg de dimpylate, les **acétylcholinestérases** des tissus cérébraux étaient inhibées et leur fonctionnement altéré dans le foie et les reins (34).

Une augmentation du **stress oxydant** a également été mise en évidence chez le lapin après l'administration orale de 25 ou 125 mg/kg/j pendant dix jours (35).

Le propoxur et le dimpylate, comparés dans deux autres études, ont montré des effets toxiques similaires, avec une cardiotoxicité plus marquée pour le dimpylate, en cas d'exposition chronique :

- Ils ont induit des lésions histopathologiques d'inflammation focale et de fibrose du **foie** et des **reins**, ainsi qu'une **inflammation systémique** (36).

- Des indicateurs de **génétoxicité** et de **stress oxydant** ont été relevés (36,37).

- Le **cœur** présentait des altérations morphologiques et fonctionnelles après administration orale de propoxur (8,8 ou 18 mg/kg/j) ou de dimpylate (2,6 ou 5,2 mg/kg/j) pendant trois mois, suivi de huit mois d'interruption puis un mois de reprise. L'examen échographique a révélé des anomalies telles que l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la masse cardiaque ainsi que des modifications des fonctions systolique et diastolique. Des résidus ont été retrouvés dans les tissus cardiaques : 0,1 à 1 % de la dose quotidienne pour le dimpylate avec des lésions de fibrose et une infiltration hémorragique, et 30 fois moins pour le propoxur (sans lésions associées) (37).

Autres inhibiteurs des cholinestérases

- Toxicité aiguë

Au cours d'une étude évaluant la cinétique du parathion, des symptômes d'intoxication ont été relevés : signe **muscariniques** apparaissant dès **10 à 20 min par voie IV** (concernant cinq lapins sur dix à 1,5 mg/kg) et **30 à 90 minutes PO** (à 3 mg/kg, seuls deux des sept lapins sont restés asymptomatiques et trois sont morts). Ils étaient **plus variables par voie orale** que IV. Leur moment d'apparition semblait correspondre à la phase de **distribution** dans les deux cas (28).

La DL₅₀ (dose létale médiane) orale du fenthion en solvant lipidique a été évaluée chez plusieurs espèces, révélant pour chacune des résultats différents. Chez le lapin, elle a été estimée entre **150 et 175 mg/kg**. Les lapins ne développaient de **signes cliniques** qu'à l'approche de cette quantité : on observait alors les symptômes caractéristiques de l'intoxication aux organophosphorés (signes muscariniques, agitation, faiblesse, fasciculations musculaires) et certains individus décédaient en 24 à 48h (38).

Par voie cutanée (1,5 à 5 mg/kg, sans léchage possible), le même article rapportait une diminution de l'activité des **cholinestérases** des hématies et du plasma.

Une administration oculaire de 12 mg/kg de dichlorvos a montré une perturbation du **métabolisme lipidique** à travers les paramètres biochimiques relevés sur 72 heures (39). Cet organophosphoré était également à l'origine de modifications **hémorhéologiques** (hématocrite, fluidité membranaire diminuée) et d'un **stress oxydant** (40).

La **cardiotoxicité** du carbaryl (500 à 1250 mg/kg par voie intragastrique) a été mise en évidence par des anomalies de l'électrocardiogramme. La plus haute dose utilisée a provoqué la mort de deux lapins sur 24 (41).

- Tératogénicité : une question très débattue chez les mammifères

Concernant le lapin, trois études n'ont montré **aucune anomalie fœtale à dose non maternotoxique** en cas d'exposition chronique de lapines gestantes à des organophosphorés. Les molécules testées étaient le dichlorvos par inhalation (4 µg/L sept heures par jour, ou 1,25 µg/L toute la journée) ou par voie orale (5 mg/kg/j) (42,43) et le malathion (100 mg/kg, sans indication de la voie utilisée) (44). En augmentant la dose de dichlorvos inhalé à 6,25 µg/kg/L, une **forte toxicité maternelle** était constatée. Sur 20 lapins, 16 sont morts, avec des symptômes apparaissant dès le sixième jour (anorexie, léthargie, trémulations musculaires, jetage, diarrhée) (42).

Un dernier article concernant le carbaryl s'est appuyé sur de précédentes études montrant d'une part une **absence de toxicité pour la mère ou le fœtus** jusqu'à 200 mg/kg/j PO du cinquième au 15^{ème} jour de gestation, d'autre part des signes d'intoxication bénins pour 350 mg/kg/j PO pendant dix jours hors-gestation et de la mortalité dès 450 mg/kg/j. L'étude en question a choisi des posologies de 150 et 200 mg/kg/j du sixième au 18^{ème} jour de gestation afin d'éviter tout biais causé par une toxicité maternelle : des **anomalies morphologiques corrélées à la dose** sont alors observées sur les fœtus. Cependant, on constate également une **maternotoxicité modérée**, pouvant être la cause de ces altérations du développement (45).

- Effets sur le développement cérébral du jeune

En cas d'exposition de lapines gestantes au dichlorvos (6 mg/kg/j PO) pendant les dix jours avant la mise-bas, une modification des activités enzymatiques a été notée chez le nouveau-né pendant les 16 premiers jours de vie. D'une part, l'activité des **cholinestérases** était diminuée dans l'encéphale et augmentée dans le plasma (46) ; d'autre part, la cytochrome oxydase et la succinate déshydrogénase, enzymes de la **chaîne respiratoire** mitochondriale, voyaient leur activité diminuée dans les tissus cérébraux (47).

L'ingestion de dichlorvos par des lapereaux de six à 15 jours d'âge conduisait également à plusieurs altérations :

- À 16 jours, un **défaut de synthèse protéique** et un déséquilibre de la composition des **membranes phospholipidiques** dans l'encéphale étaient mis en évidence, mécanismes potentiellement responsables des altérations multifocales rapportés par d'autres essais (48).

- Dans la continuité de cette étude, **l'ensemble des tissus neuroectodermiques** était affecté par une dose de 4 à 8 mg/kg. Selon les auteurs, l'inhibition des cholinestérases engendrait des **lésions membranaires délétères pour les cellules en différenciation ou en maturation** (49).

- Neurotoxicité chez l'adulte

À faible dose par inhalation de dichlorvos (jusqu'à 0,3 µg/L pendant huit semaines), aucune modification de l'électroencéphalogramme ni de l'activité cholinestérasique n'a été constatée, pas plus que de symptômes d'intoxication (50).

Le fénitrothion (10 mg/kg pendant huit semaines ou 25 mg/kg pendant quatre semaines, voie d'administration non précisée) a affecté la **conductivité des fibres nerveuses** avec une diminution de la vitesse de conduction du nerf sciatique associée à des lésions histologiques (notamment des altérations sévères des gaines de myéline). Des signes cliniques marqués ont été rapportés à 25 mg/kg (51).

Un article suggère une **adaptation de l'organisme** à l'exposition au chlorfenvinphos. Deux injections intrapéritonéales à trois mois d'intervalle ont conduit à des modifications de l'électroencéphalogramme et de la température. Ces effets étaient atténués lors de la seconde administration, tandis que l'inhibition des acétylcholinestérasés est restée de même intensité après les deux injections (52).

- Immunité

Une **immunotoxicité dépendante de la dose et de la durée d'exposition** a été mise en évidence après l'absorption orale d'organophosphorés (méthyl parathion de 0,036 à 1,479 mg/kg/j, malathion, dichlorvos) et carbamates (carbaryl de 0,023 à 8,38 mg/kg/j, carbofuran de 0,03 à 1,05 mg/kg/j) :

- organes lymphoïdes : lésions histopathologiques de la rate et du thymus, diminution de la quantité de lymphocytes B dans la rate et les nœuds lymphatiques (53,54) ;

- réponses cellulaire et humorale atténuées, diminution de la diapédèse et de la production de γ -globulines (53–55).

- Autres manifestations de toxicité chronique et subchronique

Le trichlorfon (100 mg/kg/j intragastrique pendant cinq jours) a été à l'origine d'une **anémie macrocytaire normochrome** et d'une **leucocytose neutrophilique avec lymphopénie** (56). Cette étude a révélé une différence d'intensité **raciale** chez le lapin, ces paramètres étant modifiés de façon plus marquée chez les Feu noir que chez les Lièvres belges.

Divers paramètres ont été contrôlés au cours de 28 jours d'ingestion d'une faible dose de méthyl parathion (1,73 mg/kg/j), mettant en évidence une **discrète toxicité** (baisse de poids, changements hématologiques minimes, augmentation des PAL sanguines) pouvant être expliqués, d'une part, par la **baisse de consommation alimentaire** constatée et, d'autre part, par les **altérations membranaires** déjà évoquées. Aucuns résidus n'étaient détectés dans les tissus. Une discrète baisse de l'activité des **acétylcholinestérasés** a été objectivée dès trois

semaines, résolue une semaine après l'arrêt du traitement chez certains individus, sans troubles neurologiques. Les auteurs rapportent que les symptômes n'apparaissent **qu'après inhibition de 25 % des acétylcholinestérases**, seuil non atteint ici (57).

La **cardiotoxicité**, controversée chez les mammifères, a été étudiée pour le **chlorpyrifos** (9,37 à 28,12 mg/kg/j PO pendant 90 jours), révélant des altérations morphologiques et fonctionnelles doses-dépendantes avec effets chronotrope et inotrope négatifs (58).

Toxicité des inhibiteurs des cholinestérases :

De nombreuses manifestations de toxicité ont été mises en évidence après une exposition aiguë à chronique :

- **Prise alimentaire** diminuée, associée à une perte de poids.
- **Symptômes neurologiques** : de type muscariniques, neuromusculaires ou centraux, ils surviennent rapidement et sont parfois **létaux**.
- **Activité des cholinestérases** généralement diminuée lorsqu'elle est mesurée, sans qu'il y ait forcément de symptômes associés : un seuil de 25 % d'inhibition devrait être atteint pour observer une répercussion clinique de l'intoxication.
- Altération de la composition des **membranes cellulaires**, cause possible de certains effets rapportés ci-dessous (modifications hématologiques, lésions organiques...).
- **Stress oxydant**, affectant également les membranes cellulaires.
- **Génotoxicité**.
- Aucune anomalie développementale du fœtus n'est observée lors de l'exposition de lapines gestantes à des doses non maternotoxiques. Cependant, les données recueillies ne permettent ni de certifier ni d'infirmer l'absence de tératogénicité.
- Jeunes lapereaux : **altérations cérébrales au cours des premières semaines de vie** après l'exposition de leur mère ou d'eux-mêmes au dichlorvos, affectant l'activité des cholinestérases, le métabolisme respiratoire et la composition des membranes cellulaires.
- **Neurotoxicité** : modifications possibles de l'activité cérébrale (non détectées à faible dose) et baisse de conductivité nerveuse. Il semblerait qu'une **adaptation** se fasse, permettant une altération moindre de l'activité cérébrale en cas de répétition du traitement malgré un même taux d'inhibition des cholinestérases.
- **Immunodépression** corrélée à la dose et au temps d'exposition au toxique, concernant l'immunité innée et acquise (lésions des organes lymphoïdes et diminution de la réponse immunitaire).
- Paramètres **hématologiques** : anémie normocytaire normochrome, modification de la fluidité membranaire des érythrocytes.
- **Cardiotoxicité** : altérations morpho-fonctionnelles, effets chronotrope et inotrope négatifs.
- **Foie et reins** : altérations morphologiques et histopathologiques.

- **Métabolismes** lipidique et glucidique perturbés.

La toxicité des inhibiteurs des cholinestérases est conséquente au vu des résultats mais elle **varie** selon différents paramètres :

- la **molécule** utilisée : certaines sont délétères même à faible dose, tandis que d'autres sont tolérées jusqu'à de plus fortes doses. Le dimpylate et le propoxur, bien qu'ils n'aient pas montré d'impacts aussi néfastes que d'autres molécules, sont également source de toxicité ;

- la **dose** : les effets indésirables y sont corrélés et peuvent conduire à la mort pour les plus importantes ;

- la **durée** de traitement : de nombreux effets indésirables sont observés dès la première administration mais certains apparaissent ou s'intensifient en cas d'exposition chronique.

Des différences **interspécifiques** mais aussi **interraciales** chez le lapin sont relevées.

Des biais doivent être pris en compte dans certaines études : effectifs trop faibles, protocoles peu détaillés ou utilisation de jeunes de quelques mois en croissance, au métabolisme différent de celui d'un lapin plus âgé. Certaines études se contredisent partiellement ou ne mettent pas en évidence de différences significatives entre les groupes testés. De plus, la diversité des molécules et des formulations utilisées multiplie encore les variables de comparaison entre les protocoles.

Cependant, malgré ces incertitudes, l'abondance de résultats en faveur d'une toxicité qui peut être grave permet d'alerter le prescripteur sur les dangers de l'utilisation de ces molécules chez le lapin.

Les inhibiteurs des phosphodiesterases : Synthèse

Les organophosphorés et carbamates semblent **efficaces** contre les principales acarioses du lapin.

Toutefois, ils ont une **toxicité assez importante dès lors qu'une résorption systémique existe**. Toute voie impliquant un passage vers la circulation sanguine (orale, injectable, cutanée dans une moindre mesure) peut être source d'une intoxication affectant de nombreuses fonctions de l'organisme, en particulier le système nerveux. De plus, leur faible persistance ne permet qu'un traitement ponctuel, sans rémanence.

Paraissant moins efficaces que d'autres molécules plus récentes et réputées moins nocives pour les mammifères, leur utilisation n'est actuellement **pas recommandée chez le lapin** comme chez les carnivores domestiques.

D- Utilisation de l'amitraze chez le lapin

1) Efficacité acaricide

Un article rapporte le traitement d'un lapin nain après détection de *Demodex cuniculi* dans l'élevage dont il provient. Un **traitement hebdomadaire de six semaines** d'amitraze (solution aqueuse à 0,05 % appliquée sur le corps entier, de façon à bien imprégner le pelage) a permis **l'élimination** des acariens, avec des raclages cutanés négatifs dès trois semaines. Cependant, les signes cliniques ne disparaissant pas, il est supposé que ces symptômes n'étaient pas causés par les *Demodex* présents (59).

Contre la tique sud-africaine *Amblyomma hebraeum*, l'amitraze en solution cutanée (solution d'éther à 0,025 % d'amitraze soit 1,25 mg/kg au total) a montré un effet répulsif : après 24 heures d'exposition, huit fois moins de tiques étaient fixées sur les lapins par rapport aux témoins. L'effet létal était faible avec 2,7 % de tiques mortes en 24 heures puis, après retrait, 19,5 % en deux semaines. Comparé au chlorfenvinphos et à la fluméthrine, il montre une bonne activité **répulsive** mais l'activité acaricide semble moins bonne (33).

Efficacité de l'amitraze :

En solution aqueuse à usage cutané, cette molécule semble **efficace contre *Demodex cuniculi***, concordant avec l'utilisation qui en est faite actuellement chez d'autres espèces. Contre la **tique** *Amblyomma hebraeum*, elle présente un faible effet létal à la concentration testée mais une **activité répulsive** intéressante, permettant de limiter la transmission vectorielle.

Des biais existent sur ces deux études. Premièrement, les faibles effectifs nuisent à l'interprétation. Ensuite, le risque de faux négatifs par raclage cutané est élevé pour la détection de *Demodex cuniculi*. Enfin, les conditions de vie du lapin nain sont peu contrôlées et très différentes de celles des lapins de laboratoire, mais plus représentative de la réalité. Ces deux seuls articles ne suffisent pas à attester de l'efficacité de l'amitraze.

2) Toxicité

La **DL₅₀** de l'amitraze a été évaluée chez le lapin (12):

- par voie orale : elle est **supérieure à 100mg/kg** ;

- par voie cutanée : elle est **supérieure à 200 mg/kg** (avec absence d'irritation cutanée), à 1 000 mg/kg (avec **irritation cutanée** modérée) ou à 2000 mg/kg (avec irritation discrète) : cela dépend des **excipients** utilisés, dont certains possèdent également des propriétés néfastes qui impactent la toxicité du produit. Peut-être ont-ils aussi une influence sur l'absorption de l'amitraze, modifiant l'intensité de l'intoxication.

Une **irritation oculaire** absente à sévère est rapportée en cas de contact avec l'œil, concordant avec l'irritation cutanée observée pour chaque formulation.

Toxicité de l'amitraze :

La spécialité avec AMM encore disponible en médecine canine propose une solution concentrée à 0,5 mg/mL. La DL₅₀ est donc atteinte par voie cutanée dès 100 mL/kg et par voie orale dès 50 mL/kg, ce qui laisse une **marge thérapeutique assez faible** pour une solution à pulvériser, dont on doit imprégner tout le pelage et qui est susceptible d'être léchée par le lapin. Étudier différentes posologies serait nécessaire pour évaluer au mieux les risques.

L'amitraze : Synthèse

Trop peu d'études se sont intéressées à l'efficacité de cette molécule pour pouvoir juger de son intérêt chez le lapin. En l'absence d'autre molécule aussi efficace, son utilisation pourrait être discutée pour le traitement de la démodécie généralisée.

La toxicité pose toutefois question, sans qu'aucune étude expérimentale n'ait pu clairement la démontrer.

Connaissant les risques liés à l'utilisation de cette molécule chez les autres animaux de compagnie, **il semble préférable d'avoir recours en 1^{ère} intention à des molécules pour lesquelles plus de données ont été rassemblées.**

E- Utilisation des lactones macrocycliques chez le lapin

1) Études pharmacocinétiques de différentes formulations

- Ivermectine par voie SC

Pour une injection de 400 µg/kg chez le lapin, un pic plasmatique était obtenu avec une concentration maximale (C_{max}) de 30 à 50 ng/mL correspondant à un temps (T_{max}) de **2,5 jours** en moyenne. La biodisponibilité était bonne avec une AUC (« area under the curve ») entre 120 et 170 ng.j/mL. La concentration restait élevée pendant **13 jours** au moins, avec une clairance similaire à d'autres espèces (60).

Une étude s'est intéressée à sa pharmacocinétique en fonction de l'excipient en comparant l'administration d'une préparation magistrale en solution **aqueuse** et d'une solution **organique** (Ivomec[®] : solution de glycérol formol et propylène glycol) (61) :

- L'ivermectine en solution aqueuse à 2 mg/L diffusait rapidement, avec un pic de concentration **rapide, bref et très élevé** (C_{max} = 255 ng/mL, T_{max} = 2 heures) puis un déclin exponentiel.

- L'Ivomec[®] à 800 µg/mL était absorbé plus **lentement** et **persistait** plus longtemps avec une concentration systémique moindre mais efficace (C_{max} = 70ng/mL, T_{max} = 2 jours, protection jusqu'à six jours contre les tiques).

Un **solvant organique** semble donc permettre une pharmacocinétique plus favorable au maintien d'une concentration thérapeutique dans le sang par rapport à un solvant aqueux.

- Doramectine par voie SC (62)

À une dose de 400 µg/kg, on a obtenu un pic plasmatique en **1,4 jour** (C_{max} = 20-40 ng/mL). La demi-vie d'élimination était d'un à deux jours.

- Éprinomectine (1 mg/kg) en spot-on avec ou sans léchage (63) :

Le port ou non d'une collerette par le lapin après administration a permis de s'intéresser à l'influence du léchage du produit sur la pharmacocinétique.

- Avec collerette (absorption percutanée uniquement), le pic plasmatique apparaissait entre 24 et 38 heures (C_{max} = 6 - 8 ng/mL), avec une demi-vie d'absorption de 1 à 1,5 jours et une élimination lente (demi-vie d'élimination (T_{1/2}) de 2,5 à 6 jours, temps moyen de résidence (MRT) allant de 4 à 5 jours).

- Sans collerette, les statistiques présentaient une plus grande variabilité (probablement liée aux différences individuelles de léchage du produit) : le pic plasmatique était un peu plus précoce et deux à trois fois plus élevé (T_{max} = 10 - 30 heures ; C_{max} = 15 - 25 ng/mL), avec

une demi-vie d'absorption de 12 à 18 heures et une élimination plus rapide ($T_{1/2} = 2$ jours en moyenne, MRT = 2 jours).

La biodisponibilité était similaire dans les deux cas (AUC comprise entre 700 et 800 ng.j/mL). Cependant, l'absorption était significativement plus **rapide** lorsque le lapin avait la **possibilité de se lécher** tandis que sa persistance dans le sang était **diminuée**, reflétant les différences connues chez d'autres espèces entre une administration d'ivermectines orale ou cutanée.

- Moxidectine

Sa pharmacocinétique chez le lapin en pour-on (produit versé sur la peau le long de la ligne dorso-lombaire) a été comparée à celle chez les bovins, en administrant aux lapins une dose deux fois plus élevée (1 mg/kg) que celle indiquée et préalablement étudiée chez les ruminants (24) :

- On a obtenu une biodisponibilité (AUC = 11 - 15 ng.j/mL) et une Cmax (1,5 - 1,7 ng/mL) deux à trois fois plus basses chez le lapin. L'absorption systémique semble donc bien moindre chez le lapin que chez les ruminants en pour-on malgré la dose plus élevée.

- La vitesse d'absorption ne montrait pas de différence nette avec les ruminants. La demi-vie d'absorption était d'environ 0,5 à 1,5 jours avec Tmax = 2,5 - 3 jours.

- L'élimination était bien plus rapide ($T_{1/2} = 4 - 6$ jours) et le temps de résidence était divisé par deux (huit jours).

On a donc chez le lapin une **absorption plus faible et une élimination plus rapide**, ce qui pourrait nuire à son efficacité thérapeutique. Les auteurs émettent l'hypothèse d'une plus forte rétention dans la peau empêchant une absorption complète. Ils suspectent également un moindre stockage dans le tissu adipeux après passage dans la circulation systémique, aboutissant à une élimination rapide dans cette espèce. Une **posologie plus élevée** que pour les ruminants devrait donc être recommandée, ainsi qu'une administration plus fréquente.

La moxidectine étant très lipophile, une variabilité individuelle de la pharmacocinétique existe selon **l'état corporel de l'animal, l'ingestion de lipides et la mobilisation des graisses (jeûne, maladie)**. Un essai a été effectué sur des lapins supplémentés ou non en lipides, avec injection de moxidectine (300 µg/kg SC) trois semaines après le début de la supplémentation (64).

- Groupe témoin : 92,8 % de la moxidectine était liée aux lipoprotéines. L'absorption était très rapide (demi-vie de 13 heures), le pic plasmatique apparaissait en quelques heures (Cmax = 5 - 9 ng/mL). L'élimination était rapide également ($T_{1/2} = 3 - 5$ jours, MRT = 1,5 jours). La biodisponibilité était faible (AUC = 7 - 11 ng.j/mL).

- Groupe supplémenté : 99,1 % de la moxidectine était liée aux lipoprotéines. La biodisponibilité était doublée, les demi-vie d'absorption et d'élimination étaient également augmentées. Chez ces animaux, on observait une hausse des taux plasmatiques de cholestérol, triglycérides et lipoprotéines.

La présence de lipides dans le sang engendre des différences de distribution et de cinétique, favorables à une **persistance de la concentration thérapeutique** dans la circulation

systémique. On peut également supposer que le développement des tissus adipeux favorise le stockage et l'effet retard.

- Comparaison entre l'ivermectine, la doramectine et la moxidectine (300µg/kg SC) chez le lapin (65) :

- Concernant la rémanence, celle de l'ivermectine était la plus faible ($T_{1/2} = 2,5 - 3$ jours ; MRT = 4 - 5 jours), la doramectine était intermédiaire ($T_{1/2} = 3 - 4$ jours ; MRT = 6 - 10 jours) et la **moxidectine** était la molécule qui persistait le plus longtemps dans le sang ($T_{1/2} = 8 - 8,5$ jours ; MRT = 7 - 11 jours).

- L'AUC était inférieure pour la moxidectine (60 - 80 ng.j/mL) par rapport à la **doramectine** (200 - 320 ng.j/mL) et l'ivermectine (140 - 240ng.j/mL). Pour calculer leurs biodisponibilités respectives, il serait nécessaire d'évaluer les AUC après injection IV ; il semble toutefois qu'une moindre proportion de moxidectine atteigne le sang.

- Les pics de concentration plasmatique atteignaient des valeurs voisines (entre 20 et 40 ng/mL) en 0,17 jours pour la moxidectine, moins de 2 jours pour l'ivermectine et 2 à 4 jours pour la doramectine.

Bien que la plupart des résultats obtenus ne soient pas significativement différents, ils évoquent une plus longue persistance de la moxidectine, mais une biodisponibilité moindre (malgré une absorption rapide d'une petite quantité). Inversement, l'ivermectine montre une moindre rémanence mais présente une meilleure biodisponibilité (donc une bonne absorption) que la moxidectine. La **doramectine** présente un bon compromis en paraissant partager les qualités de rémanence de la moxidectine et de biodisponibilité de l'ivermectine.

Cinétique des lactones macrocycliques :

Les résultats sont difficiles à comparer étant donné les variations de protocole (posologie, effectif, durée ou autres paramètres). Il en ressort toutefois certains éléments pour le traitement du lapin :

- Par voie SC :

L'ivermectine présente une absorption rapide et excellente mais une faible rémanence.

La doramectine, comparée à l'ivermectine, montre une absorption plus rapide et tout aussi complète (AUC et Cmax équivalentes), associée à une meilleure rémanence. Elle semble être un meilleur choix.

La moxidectine présente une résorption systémique nettement plus faible que les deux précédentes mais une meilleure rémanence (variable cependant entre les deux études concernées). Il serait intéressant de savoir si la quantité absorbée suffit à atteindre et maintenir une concentration thérapeutique. Avec une posologie adaptée, elle pourrait présenter un intérêt supérieur à la doramectine.

Dans les trois cas, une **répétition du traitement** paraît cependant nécessaire contre les parasites communs du lapin afin d'éviter une rechute liée à la génération parasitaire suivante, les molécules n'étant pas ovicides. Pour cette même raison, ces produits semblent peu utiles en prophylaxie par voie SC.

- La cinétique après administration cutanée de l'éprinomectine et de la moxidectine est caractérisée par une **persistance** plus longue dans le sang, intéressante pour un maintien de la concentration thérapeutique. La voie cutanée semble avantageuse par rapport à la voie orale (d'où l'intérêt **d'empêcher le lapin de lécher le produit** après application), à des doses plus élevées.

- **Le taux de graisse de l'animal** est à prendre en compte pour ajuster la posologie, étant donné l'influence de la lipémie et du stockage adipeux des lactones macrocycliques, en particulier pour les milbémycines, plus lipophiles, qui verront leur rémanence augmenter.

De même, un **solvant organique** permet un effet retard plus intéressant qu'un solvant aqueux.

- Selon les comparaisons rapportées dans les études, on observe chez le lapin des profils pharmacocinétiques similaires aux autres mammifères mais avec une résorption systémique plus rapide et moins complète pour la moxidectine, et surtout une rémanence nettement plus courte pour l'ensemble de ces molécules. Ces molécules devraient donc, chez le lapin, être **administrées plus souvent** que chez les autres espèces pour permettre une bonne couverture antiparasitaire.

2) Efficacité : des études nombreuses aux résultats variables

Activité acaricide

- Ivermectine

Bien que l'ivermectine n'ait pas en France de spécialité adaptée aux petits mammifères (excepté par voie auriculaire), de nombreuses études se sont intéressées à son usage chez le lapin.

Contre *Psoroptes cuniculi*, les conclusions sont contradictoires :

- **Deux injections SC à la dose de 100 µg/kg à 14 jours d'intervalle** ont permis d'éliminer plus de 99 % des acariens en 28 jours, avec une bonne amélioration clinique. Un dosage inférieur était insuffisant (66).

- Une injection unique de **200 µg/kg SC** a éliminé complètement une infestation en six jours et abouti à une guérison clinique dès 27 jours (et en 20 jours pour une dose de 400 µg/kg).

Un dosage inférieur était insuffisant (67). Une autre étude rapporte toutefois que 4 injections de 200 µg/kg à une semaine d'intervalle ont permis une amélioration clinique rapide, mais des signes clinique modérés sont réapparus au bout de 40 jours. Par ailleurs dans cette même étude, deux lapins sur 28, parmi les plus sévèrement infestés, présentaient encore des parasites à 40 jours (68).

- À la dose de **400 µg/kg**, les résultats varient selon les études. Une injection **SC ou IM** a éliminé complètement *P. cuniculi* (un dosage inférieur était insuffisant). La même expérience, effectuée contre *P. ovis*, n'a permis qu'une réduction de 50 % des acariens. (69). D'autres études étaient moins optimistes. Deux doses de 400 µg/kg SC à 18 jours d'intervalle n'ont permis qu'une réduction de l'infestation mais pas de guérison (70). Selon Prosl et Kanout (71), une unique dose de 400 µg/kg **SC** permettait une amélioration clinique et une réduction de l'infestation en une prise. Il serait cependant nécessaire de **répéter le traitement à quatre jours d'intervalle** pour éliminer complètement les acariens dès 11 jours. Un dosage inférieur était insuffisant. Dans une autre étude (32), la même quantité **répétée à 14 jours d'intervalle** a abouti à une guérison presque complète au bout de deux mois, avec d'une part leur élimination chez quatre lapins suivant ce protocole en laboratoire, et la persistance de l'infestation chez un lapin sur 29 en élevage. Ce protocole s'est montré un peu plus lent d'action que l'application de carbaryl sur les lésions mais tout aussi efficace et plus pratique.

- Une étude sur cinq mois a échoué à guérir la totalité des lapins à une posologie de deux fois 240 µg/L dans l'eau de boisson pendant 24 heures à 14 jours d'intervalle, avec des rechutes dès quatre semaines (72).

- Une administration en spot-on (dose inconnue) a également été efficace pour une élimination et guérison en une ou deux applications (un mois d'intervalle entre chacune) (73).

Autres acariens :

- Une dose de **400 µg/kg SC** a éliminé *Notoedres cati* dès neuf jours. La guérison clinique était complète au 25^e jour (74).

- Contre la tique *Rhipicephalus appendiculatus*, deux formulations ont été testées par voie **SC** : l'Ivomec[®] (solution de propylène glycol et glycérol formol, 1 % d'ivermectine) et une solution aqueuse à 0,5 %. Dans les deux cas, les tiques (adultes et larves) étaient tuées lentement à **2 mg/kg** après fixation et ingestion de sang, n'empêchant pas la transmission vectorielle. L'Ivomec[®], plus efficace que la solution aqueuse, agissait dès **800 µg/kg**. Un dosage inférieur pouvait inhiber le repas et la reproduction mais était insuffisant à lutter contre les tiques. **L'effet acaricide chutait rapidement** dès une semaine post-traitement. Complétée par un essai pharmacocinétique, cette étude confirme l'intérêt d'un **solvant organique** comparé à un solvant aqueux pour le maintien d'une concentration thérapeutique dans le sang (61).

- Contre la gale sarcoptique, une injection de **700 µg/kg SC** a permis l'élimination des parasites dès 14 jours, sans rechute en six mois (75). Selon Sharaf *et al.* (76), une dose de 300 µg/kg SC s'est révélée insuffisante pour contrôler l'infestation, contrairement à la moxidectine. D'autre part, en répétant **trois fois une dose de 400 µg/kg SC à 80 heures d'intervalle**, Kaya *et al.* (77) ont abouti à l'élimination des acariens en quatre semaines, avec guérison complète. Pour les infestations les plus discrètes, ce résultat était atteint en une semaine. Selon Seddiek *et al.* (78), avec des injections de **200 µg/kg SC répété trois fois à une semaine d'intervalle**, il fallait six semaines pour atteindre la guérison avec élimination complète. Le même résultat était obtenu en traitant avec de l'extrait de feuilles de margousier.

- **Quatre injections de 400 µg/kg SC** ont permis, dès le premier raclage à 14 jours, d'éliminer chez deux lapins de compagnie une infestation combinée à *P. cuniculi*, *S. scabiei* var. *cuniculi* et *N. cati* (79).

- Dans une étude rétrospective chez des lapins de compagnie atteints de cheyletiellose, un traitement à différentes posologies d'ivermectine (200 à 476 µg/kg SC, répété deux ou trois fois avec un intervalle allant de 9 à 21 jours) a permis la guérison de dix lapins sur 11 (le dernier individu n'était pas en bonne santé et est décédé deux mois après la troisième injection). Un second protocole, s'adaptant à l'état du lapin, proposait une administration SC d'ivermectine (600 à 2200µg/kg) suivie de deux administration PO (600 à 2700µg/kg) à dix jours d'intervalle ; ce traitement était réitéré pour certains au bout de dix jours et n'est pas parvenu à guérir tous les lapins (80).

Efficacité de l'ivermectine :

Les résultats des études ayant évalué l'efficacité de l'ivermectine contre les acariens varient d'une étude à l'autre et rendent difficile l'identification d'une dose efficace contre ces acariens.

L'ivermectine est efficace contre les **gales** et il semble qu'une injection de 400µg/kg SC puisse constituer un traitement intéressant de l'otacariose à *Psoroptes cuniculi*. Pour éviter une rechute, une répétition du traitement est recommandée après quelques jours, la meilleure efficacité étant obtenue avec quatre jours d'intervalle entre les deux injections. Cette même dose paraît efficace contre *Notoedres cati* sans nécessiter de seconde injection. La gale sarcoptique semble pouvoir être éliminée en augmentant la posologie à 700µg/kg ou en répétant trois fois l'injection (dès 200 µg/kg) et il serait intéressant d'essayer des posologies plus faible.

Contre les **tiques**, l'ivermectine SC montre une efficacité modérée pendant quelques jours seulement.

Cependant, l'absence de conditionnement facile d'usage chez les petits mammifères limite les possibilités de traitement par l'ivermectine en pratique (risque de surdosage avec les spécialités injectables destinées au bétail).

Les protocoles expérimentés sont différents et difficilement comparables. Leurs résultats hétérogènes pourraient être expliqués leurs durées. En effet, si les études les plus courtes semblent montrer une bonne efficacité des traitements, la majorité de celles réalisées sur plus d'un mois révèlent des rechutes en quelques semaines. Une ou plusieurs **répétitions du traitement** participeraient à les éviter en maintenant une concentration thérapeutique dans le sang suffisamment longue pour interrompre le cycle de reproduction des acariens.

- Doramectine

Elle a également été étudiée pour son effet acaricide chez le lapin au moyen de formulations pour gros animaux ou de préparations magistrales. Les concentrations des spécialités rendent difficile leur utilisation chez les petits mammifères.

Contre *P.cuniculi* :

- À **100 µg/kg SC** (effectif de trois lapins), les acariens ont été éliminés en moins de trois semaines, avec une guérison clinique. Un dosage inférieur était insuffisant à contrôler l'infestation. Cette étude a expérimenté un protocole identique utilisant l'ivermectine et les résultats étaient assez similaires entre ces deux molécules chez le lapin, contrairement aux autres espèces étudiées pour lesquelles la doramectine se montrait plus efficace (81) :

- À **200 µg/kg**, par voie **IM**, on n'observait plus d'acariens dès le lendemain et la guérison était complète le septième jour (82). Une autre étude avec administration SC a conduit à une amélioration clinique et une réduction du nombre d'acariens à partir de deux semaines. Il a fallu attendre quatre semaines pour éliminer l'infestation (83).

- À 400 µg/kg SC, l'infestation était contrôlée (nombre d'acariens réduit de 97 % à la fin des quatre semaines de l'étude) sans éradication complète, et un dosage inférieur était insuffisant dans cette étude (73).

Contre *S.scabiei* :

- À 200 µg/kg SC, l'infestation était contrôlée mais non éliminée, avec une réduction de 80 % en quatre semaines et une amélioration clinique dès deux semaines (83).

- **Trois injections de 400 µg/kg SC à 80 heures d'intervalle** ont éliminé les acariens en quatre semaines, avec guérison complète. Pour les infestations les plus discrètes, ce résultat était atteint en une semaine. Dans les mêmes conditions, l'ivermectine s'est montrée un peu plus efficace (77).

Efficacité de la doramectine :

Là encore, la détermination d'une posologie efficace est difficile mais l'activité contre les **gales** semble bonne : 400 µg/kg paraît intéressant contre l'otacariose à *P. cuniculi*. Une posologie plus importante (400 µg/kg SC répétée trois fois à 80 heures d'intervalle) est efficace contre la gale sarcoptique.

- Sélamectine

Testée en application **cutanée** (spot-on), elle a fait preuve d'une excellente efficacité :

Contre les gales du lapin :

- Contre *P. cuniculi*, une étude sur 56 jours a montré une amélioration clinique et une élimination des acariens, que ce soit à **6 ou 18 mg/kg, en une ou deux applications (à 28 jours d'intervalle)** (84). Une seconde étude sur 42 jours a montré une guérison et une élimination aux mêmes doses, sans répétition du traitement (85).

- Contre *S. scabiei var. cuniculi*, **deux applications de 8 à 14 mg/kg à 30 jours d'intervalle** ont permis une élimination complète avec guérison clinique à partir de trente jours

(86). Entre **10 et 12 mg/kg**, la guérison était obtenue dès dix jours et l'élimination des acariens à 28 jours (85).

Contre les pseudo-gales :

- À **12 mg/kg**, les cheyletielles étaient complètement éliminées dès cinq semaines, avec une guérison clinique, sans rechute en 12 semaines chez des lapins de compagnie (87). Dans une étude rétrospective chez 15 lapins de compagnie, des doses de 6,2 à 20 mg/kg appliquées une à trois fois (de deux à quatre semaines d'intervalle) ont abouti à une guérison dans la plupart des cas, excepté pour un échec de traitement et deux récurrences après plusieurs mois (réinfestations probablement), concernant des individus ayant reçu deux applications à deux ou quatre semaines d'intervalle (80).

- Contre Leporacarus gibbus, une application de **11 à 16,6 mg/kg** a permis d'éliminer les parasites en trois jours. L'infestation était réduite de 80 % dès 24 heures ; il a fallu attendre sept jours pour ne plus observer d'œufs. La sélamectine s'est révélée plus rapide d'action que l'association d'imidaclopride et perméthrine (88).

Contre les tiques (*Ripicephalus sanguineus*) :

Une dose de **15 à 30 mg/kg** en pour-on a été efficace à 100 % en moins de deux jours (89).

Efficacité de la sélamectine :

Dès 6 mg/kg en spot-on, elle s'est révélée très efficace contre *P. cuniculi* dans la plupart des cas. De même, 10 mg/kg semblent suffire contre la gale sarcoptique, 12 mg/kg contre les pseudo-gales et 15 mg/kg contre les tiques. Les plus petites pipettes de sélamectine contenant 15 mg, **les formulations autorisées permettraient un traitement acaricide efficace** chez le lapin adulte.

- Éprinomectine

L'éprinomectine a été étudiée dans trois études contre *P. cuniculi* utilisant des formulations pour gros animaux :

- Par voie **SC**, une posologie de **200 µg/kg** a suffi à éliminer les acariens en une semaine, avec une guérison complète en deux semaines. Un dosage inférieur conduisait à de rapides rechutes (90).

- Par voie **cutanée**, deux fois 500 µg/kg à 14 jours d'intervalle n'a permis qu'une amélioration clinique (91). En augmentant la dose à **2 mg/kg** en une application, on parvenait à éliminer les acariens en deux semaines, avec une guérison complète en trois semaines (63).

On constate dans cette dernière étude que le port ou non de la collerette influence peu l'efficacité. La seule différence observée est une amélioration clinique plus rapide lors de la première semaine pour les individus ayant eu la possibilité de se lécher, liée à une résorption

orale plus rapide. À ce dosage, la faible rémanence induite par le léchage prévient les rechutes pendant les cinq semaines d'observation.

Efficacité de l'éprinomectine :

Une faible dose de **200 µg/kg SC** semble avoir une action rapide et efficace contre l'otacariose du lapin. Par application cutanée, il est nécessaire d'augmenter la posologie à **2 mg/kg** pour permettre la guérison.

Toutefois le nombre d'études reste trop limité pour permettre de déterminer de façon certaine une dose efficace, sachant la variabilité des résultats concernant les autres avermectines.

- Moxidectine

Elle montre une bonne activité acaricide :

- Contre *P. cuniculi*, **deux doses de 200 µg/kg à dix jours d'intervalle (SC ou PO)** ont éradiqué l'infestation en dix jours, sans aucune rechute en six mois chez des lapins de compagnie (92).

- Contre *S. scabiei*, une injection à **300 µg/kg SC** a permis une élimination des acariens en deux semaines accompagnée d'une amélioration clinique sur les trois semaines de l'étude, plus efficace que l'ivermectine dans les mêmes conditions. Seul un prurit persistait, attribué à une réaction d'hypersensibilité provoquée par la mort des acariens et la libération d'antigènes. L'objectif de cette étude était de montrer que l'effet retard dû à la lipophilie de la moxidectine suffisait à éliminer les sarcoptes ; néanmoins, la brièveté de l'étude ne permet pas d'objectiver l'absence de rechute (76).

Efficacité de la moxidectine :

Elle montre ici une **meilleure action acaricide à faible dose que les avermectines**. Deux administrations à 200 µg/kg SC ou PO à dix jours d'intervalle ou une seule administration à 300 µg/kg SC semblent permettre une guérison rapide du lapin atteint de gale psoroptique ou sarcoptique. Toutefois, de nouvelles études mériteraient d'être réalisées afin de confirmer ces observations.

Certains éléments des protocoles ayant expérimenté les avermectines induisent des biais conséquents, potentiellement à l'origine des contradictions observés :

- La plupart des études sont effectuées sur trois ou quatre semaines, ce qui nuit à l'observation d'éventuelles **rechutes** (constatée parfois lors d'études plus longues), les cycles de la plupart des ectoparasites du lapin se déroulant sur deux à quatre semaines.

- Les effectifs sont souvent faibles : dix à 30 individus pour la plupart, séparés en différents groupes, et parfois moins d'une dizaine.

- Le terme de « guérison » ne correspond pas toujours au même phénomène (résolution des symptômes ou élimination des parasites) et n'est parfois pas défini. De plus, concernant *Sarcoptes scabiei*, l'élimination des acariens est généralement estimée par des raclages cutanés dont on connaît le manque de sensibilité.

- La fréquence des contrôles (allant de quotidiens à bimensuels) et les conditions de leur réalisation (standardisés en laboratoire, effectués par le vétérinaire traitant ou rapportés par le propriétaire) permettent difficilement de comparer des délais d'action.

- Les **protocoles** d'étude sont variables. Dans certains cas, les lapins sont maintenus en laboratoire individuellement dans d'excellentes conditions sanitaires (par ailleurs peu représentatives de la réalité). Dans d'autres, les lapins sont des animaux de compagnie observés dans leur milieu de vie propre, selon un protocole peu standardisé mais plus représentatif de la réalité. De plus, d'autres médicaments (antibiotiques...), compléments (vitamines...) ou désinfectants sont parfois administrés en plus de l'antiparasitaire. Ces variations de protocoles peuvent être une cause des différences observées.

Activité insecticide :

Peu d'articles sont disponibles concernant l'efficacité insecticide des lactones macrocycliques contre les insectes :

- Contre *Culex pipiens*, l'ivermectine (voie d'administration non précisée) a causé une diminution de la survie des moustiques femelles en contact avec le lapin traité, de leur fertilité et de la survie des larves. Ces effets étaient proportionnels au dosage et à la précocité du nourrissage. Pour une dose de 100 µg/kg, le traitement était efficace (élimination des femelles, forte diminution de la fertilité et de la survie des larves) pendant au moins trois jours mais jugé insuffisant le dixième jour. Pour 400 µg/kg, il était efficace pendant au moins dix jours après l'administration au lapin (93).

- Contre les puces (*Ctenocephalides felis*), une dose de 10 mg/kg de sélamectine appliquée en spot-on chez le lapin a montré une bonne efficacité immédiate mais peu d'activité résiduelle, avec une réduction supérieure à 90 % de la population de puces à J1 après traitement mais qui chutait à 38 % après une seconde infestation à J7. À **20 mg/kg**, on constatait une quasi-élimination (97 %) à J1 et un contrôle de l'infestation pendant au moins une semaine (74 % de réduction), mais la protection était presque nulle dès deux semaines (94).

Efficacité insecticide des avermectines :

De même que contre les acariens, les avermectines semblent avoir une bonne activité insecticide mais une rémanence faible limitant leur intérêt pour une utilisation en prévention contre les insectes.

3) Toxicité

La plupart des études s'intéressant à l'efficacité ou la pharmacocinétique des lactones macrocycliques ne rapportent pas d'effets secondaires chez les lapins traités, même en cas de répétitions des traitements.

Le léchage, testé pour une formulation spot-on d'éprinomectine aux doses thérapeutiques (1 ou 2 mg/kg) ne montrait pas davantage d'effets secondaires (63).

Un cas d'ataxie est rapporté dans un contexte de cheyletiellose (chez un groupe de six lapins recevant 200 à 476 µg/kg d'ivermectine SC, trois fois de 9 à 21 jours d'intervalle). Résolue au cours du premier mois de traitement, l'animal est finalement décédé quelques mois plus tard, sans identification de la cause (80).

Une étude s'intéressant à la toxicité hématologique de l'ivermectine SC chez le lapin a montré une absence d'effets indésirables jusqu'à 1 mg/kg ; cependant, à 2,5 mg/kg, une baisse significative **de l'hématocrite, de l'hémoglobine, de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) et des leucocytes sanguins** a été constatée pendant le mois que durait l'étude (95).

Aucune reprotoxicité n'est apparue pendant deux mois après une injection SC d'ivermectine allant jusqu'à 1 mg/kg. Une discrète baisse de poids du **foie** a été observée à cette posologie, absente à la dose de 200 µg/kg (96).

La sélamectine en spot-on a causé une **altération dose-dépendante de l'épiderme**, allant d'une désorganisation cellulaire modérée (15 mg/kg) à un fort épaissement de l'épiderme avec une désorganisation cellulaire sévère et des signes de cytotoxicité (30 mg/kg) (89).

Un stress oxydant a été identifié dans un contexte d'otacariose à *P. cuniculi* traité par de la doramectine (200 µg/kg IM), sans qu'on n'ait identifié s'il provenait du parasite ou du traitement (82).

Lactones macrocycliques :

Aux doses testées (doses thérapeutiques ou surdosage modéré), on observe donc très peu d'effets secondaires, sans conséquences majeures sur l'organisme : les lactones macrocycliques montrent une **bonne innocuité** chez le lapin.

Étant donné la variabilité d'efficacité thérapeutique des doses intermédiaires, (300 à 400 µg/kg d'ivermectine ou doramectine, par exemple) et le peu d'effets indésirables rapportés, il serait donc possible d'utiliser les posologies, **plus élevées**, montrant le meilleur succès (répétitions des traitements trois ou quatre fois à quelques jours d'intervalle selon le temps de résidence, doses de 700 à 800 µg/kg d'ivermectine...). Afin de s'assurer de la marge thérapeutique et limiter les risques, il faudrait vérifier l'innocuité de plus fortes doses.

Les lactones macrocycliques : Synthèse

Les lactones macrocycliques ont fait preuve d'une bonne efficacité thérapeutique de courte durée contre les **gales, pseudo-gales et tiques**. Leur activité insecticide a fait l'objet d'un nombre d'études trop limitées pour conclure, elle semble également satisfaisante mais de courte durée. Ces molécules sont bien absorbées par les voies SC, IM, orale et cutanée et permettent une forte réduction de l'infestation en quelques jours à deux semaines dans la plupart des cas.

Elles sont toutefois plus vite éliminées chez le lapin que chez d'autres espèces et offrent donc une **faible rémanence**. Ce phénomène peut être lié au rapide métabolisme du lapin puisque les lactones macrocycliques sont faiblement métabolisées. L'utilisation en prévention est donc limitée. Lors d'un traitement curatif, la totalité ou la majorité des adultes sont éliminés, mais pas les œufs, augmentant le risque de rechute. Pour une activité thérapeutique ou préventive les traitements devront donc être **réitérés** pour permettre la guérison ou limiter les risques de réinfestations.

En cela, la moxidectine, dont l'efficacité paraît supérieure à celle des avermectines, a une plus longue durée d'action : elle est absorbée plus lentement et reste probablement stockée plus longtemps, étant plus lipophile. Elle est toutefois moins rémanente chez le lapin que pour les autres espèces.

La voie **cutanée** est la plus intéressante en utilisant une posologie augmentée par rapport aux autres voies. L'absorption plus lente augmente l'effet retard et pallie partiellement l'élimination trop rapide : en une seule administration, les formulations cutanées semblent suffire à traiter les acarioses et éviter les rechutes.

En comparaison, les voies injectables se montrent efficaces à court terme mais nécessitent souvent une ou plusieurs autres administrations à quelques jours d'intervalle. En outre, les seules formulations existantes sont très concentrées, à destination des gros animaux, et moins pratiques à doser pour un individu d'à peine quelques kilogrammes.

Par voie orale, des formulations existent avec des associations intéressantes. L'efficacité semble bonne mais la rémanence des lactones macrocycliques ingérées est moins longue que par voie cutanée.

L'innocuité de ces molécules semble satisfaisante. Pour atteindre des doses efficaces, il faudrait chez le lapin **augmenter la dose et la fréquence des traitements**. Un tel protocole ne peut être à ce jour recommandé sans investiguer davantage les conséquences d'un surdosage.

La diversité des formulations existantes permet d'envisager leur utilisation contre plusieurs parasitoses du lapin.

L'ivermectine existe en pommade auriculaire chez les carnivores domestiques. Par extrapolation, il est probable que ce produit puisse être utilisé en application locale contre l'otacariose du lapin. La taille du conduit auditif rend toutefois difficile la vérification de l'intégrité du tympan chez le lapin, indispensable pour une application locale de cette molécule.

Les **spot-on** de lactones macrocycliques développés pour une utilisation chez les chats ont démontré leur activité contre les principaux parasites externes du lapin. La sélamectine semble efficace à la dose de 6 mg/kg à 20 mg/kg (20 mg/kg pour lutter contre les puces). L'éprinomectine doit être administrée en plus grande quantité que celle indiquée par les RCP (2 mg/kg semble être suffisant). Pour ces deux molécules, les pipettes les moins dosées contiennent la quantité nécessaire aux petits lapins chaque mois (respectivement 15 mg et 1,2 mg). En cas d'infestation sévère, il peut être bénéfique d'augmenter la dose et la fréquence, connaissant les particularités de cette espèce. Toutefois, trois de ces spot-on sont associés à une isoxazoline dont il faudra dans ce cas s'assurer de l'innocuité.

La moxidectine, sous forme orale ou injectable, est utilisable chez le lapin et semble très intéressante d'un point de vue thérapeutique dans ce petit nombre d'études. Cependant, son activité antiparasitaire interne étant généralement privilégiée et étant une source importante de résistance (enjeu sanitaire chez les gros animaux), on préférera éviter son utilisation en tant qu'APE dans la mesure où d'autres molécules sont efficaces.

F- Utilisation des pyréthrinoïdes chez le lapin

1) Études pharmacocinétique

Une étude a comparé la toxicité d'une solution de fluméthrine administrée par voie IV et par voie orale à des lapins à la dose de 10mg/kg. Ce protocole permettait d'évaluer la toxicité de la fluméthrine en cas d'ingestion accidentelle.

- Par voie IV, l'élimination était rapide ($T_{1/2} = 30 - 38$ heures ; MRT = 2 jours)

- Par voie orale, l'élimination était discrètement retardée mais toujours rapide ($T_{1/2} = 44$ heures ; MRT = 2 - 3 jours). La biodisponibilité était de 61 %. Le pic de concentration était atteint en 5 à 6 heures.

Contrairement à une application cutanée, **les deux tiers du produit ont atteint la circulation systémique après absorption orale** (d'où une potentielle toxicité) mais **la persistance était faible** dans les deux cas (97).

Une étude *in vitro* s'est intéressée à l'absorption systémique d'une formulation cutanée de perméthrine. Des oreilles de lapins étaient perfusées dans un dispositif expérimental puis enduites de pommade contenant de la perméthrine. En sortie de perfusion, les concentrations en perméthrine et trois de ses métabolites étaient mesurées.

- La concentration de perméthrine était inférieure au seuil de détection dans le liquide recueilli. Elle n'est donc pas – ou très peu – absorbée par la peau.

- Des métabolites de la perméthrine ont été retrouvés en faible quantité. Il existe donc un métabolisme cutané n'atteignant pas la saturation enzymatique.

Comme chez le chien, **l'absorption cutanée semble négligeable** et une intoxication directe par voie cutanée n'est pas à craindre (l'ingestion par léchage reste toutefois possible). Une faible quantité de perméthrine est **dégradée dans le derme**, participant à la détoxification. Une étude *in-vivo* serait nécessaire pour confirmer ces résultats (98).

Cinétique des pyréthrinoïdes :

Leur faible persistance sanguine et leur résorption cutanée quasiment nulle justifient l'intérêt de la **voie cutanée** pour une bonne couverture antiparasitaire, la seule à permettre une durée d'action longue.

Inversement, leur toxicité peut être préoccupante lorsqu'une absorption systémique est possible. Ces produits ne sont pas indiqués pour de tels usages mais une ingestion accidentelle ou le léchage d'un produit cutané sont à surveiller, connaissant leur **bonne résorption digestive**.

2) Efficacité par voie cutanée

Deux articles évaluent l'intérêt de la perméthrine en spray.

Contre *Psoroptes ovis*, proche de la gale psoroptique du lapin, une application de **2mg** de perméthrine (spray concentré à 2 %) a montré une **excellente efficacité sur trois semaines** (estimée par l'absence d'acariens mobiles dans les croûtes auriculaires prélevées). On peut toutefois craindre des faux négatifs, fréquents avec cette méthode. De plus, le temps d'étude était trop court pour certifier l'absence de rechute. L'effectif était également réduit (5 lapins traités), il faudrait inclure davantage d'individus pour appuyer les résultats (99).

Contre le moustique *Anopheles stephensi*, l'action létale de la perméthrine, du DEET (répulsif contre les moustiques utilisé chez l'humain) et de l'extrait de margousier (propriétés insecticides) ont été comparées, administrés en spray à différentes doses avant la mise en contact contrôlée du lapin avec les moustiques. La DL₅₀ de la perméthrine sur les Anophèles a été estimée à 0,000 7 mg/cm² et la **DL₉₅** (dose létale pour 95 % de la population) à **1,116 mg/cm²**. Le DEET, sans grande différence, était un peu plus efficace, et l'extrait de margousier demandait des concentrations beaucoup plus élevées (100).

Comparée à l'amitraze et au chlorfenvinphos, la fluméthrine en solution cutanée (concentrée à 0,004 %, soit **0,2 mg/kg** au total) a montré une meilleure activité contre les tiques. En 24 heures, il y avait deux fois moins de tiques fixées que sur les lapins non traités, et 24 % d'entre elles sont mortes. Après leur retrait, la totalité des tiques mourrait en 24h (33).

Efficacité des pyréthrinoïdes :

La perméthrine a fait preuve d'une efficacité immédiate remarquable **contre les insectes** et la fluméthrine contre **les tiques**. Les doses utilisées étaient parfois inférieures à celles recommandées par les RCP canines et ont pourtant suffi pour un traitement immédiat. On constate toutefois, contre les puces, que l'activité de la perméthrine est incomplète dès deux semaines après traitement. En vue d'un traitement préventif, la durée d'action est à explorer dans des études prolongées.

3) Toxicité

Toxicité aiguë : détermination de la DL₅₀

Les DL₅₀ sont très variables parmi les mammifères, dépendant de la molécule, de l'isomère et du solvant. La voie d'absorption cutanée montre moins de toxicité que la voie orale. Chez le lapin, on trouve des valeurs très élevées.

Dans une étude impliquant 30 lapins, la DL₅₀ orale de la cyperméthrine a été estimée à **3 000 mg/kg** (101). Une autre rapporte une DL₅₀ de **2 400 mg/kg** (102).

Concernant la deltaméthrine, l'Institut National de Recherche et de Sécurité donne une DL₅₀ **supérieure à 2 000 mg/kg** chez le lapin par voie cutanée, avec un effet irritant cutané et oculaire léger à modéré (103). La toxicité dépend du solvant : par voie orale, la deltaméthrine est beaucoup mieux absorbée (et a donc une DL₅₀ inférieure) dans un solvant organique que dans un **solvant aqueux**.

Par voie cutanée, l'administration de pyréthrinoïdes des premières générations (pyréthrine, alléthrine, fénothrine, furaméthrine, perméthrine, tétraméthrine) montre peu de toxicité chez le lapin à forte dose (non précisée), avec uniquement une conjonctivite et un larmolement discret et transitoire (104).

Toxicité chronique en cas d'absorption systémique :

De nombreuses études se sont intéressées à la toxicité chronique (sur plusieurs semaines à plusieurs mois) des pyréthriinoïdes chez le lapin en laboratoire, mettant en jeu pour la plupart des molécules non utilisées chez les animaux de compagnie mais qui nous renseignent sur la toxicité de cette famille.

L'étude de la lambda-cyhalothrine, administrée tous les deux jours à la dose de 1, 4 ou 8 mg/kg par voie intrapéritonéale pendant 2 semaines a mis en évidence des altérations **dose-dépendantes** (105) :

- Anomalies de l'**hémogramme** : diminution de l'hémoglobininémie et du nombre d'érythrocytes mais augmentation du volume globulaire moyen ;
- Anomalies de la **formule leucocytaire** : diminution des leucocytes et lymphocytes, augmentation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ainsi que des monocytes ;
- Anomalies **hépatiques** : baisse de l'albuminémie, hausse des concentrations sanguines en ASAT et ALAT ; lésions histologiques et macroscopiques (inflammation de la séreuse, hyperplasie des canaux biliaires, lésions nécrotiques, hémorragiques, congestives) ;
- Lésions **pulmonaires** : épaissement des parois alvéolaires, collapsus alvéolaires, infiltrats inflammatoires, hémorragies, congestion, emphysème ;
- Lésion **rénales** congestives et hémorragiques ;
- Lésions **cardiaque** congestives et de dégénérescence musculaire, pycnose ;
- **Génotoxicité** dose-dépendante (présence de micronoyaux).

Chez le lapin, à des doses très faibles répétées sur une assez courte période, on constatait donc une toxicité dose-dépendante affectant plusieurs organes et fonctions, ainsi qu'une génotoxicité lors de l'administration de ce pyréthriinoïde (non autorisé en médecine vétérinaire).

La toxicité de la cyperméthrine (24 mg/kg PO tous les deux jours) a été évaluée par analyses sanguines et comparée à l'association avec des isoflavones, aux propriétés anti-oxydantes (106). On a constaté :

- une modification des paramètres hépatiques (augmentation des ASAT et ALAT sanguines, hyperbilirubinémie, diminution de l'albuminémie), indiquant des lésions et une insuffisance hépatique ;
- une azotémie et une augmentation de la glycémie, pouvant être expliquées par l'effet stimulant de la cyperméthrine sur le catabolisme ;
- une perturbation du métabolisme lipidique, supposée être en lien avec les dommages hépatiques ;
- une diminution de l'hématocrite et l'hémoglobininémie ainsi qu'une augmentation du taux de leucocytes ;

Le poids du corps diminuait, de même que celui du foie, des reins et de la rate.

Il y avait donc une **toxicité modérée affectant le foie, les reins, la rate** et, de manière plus générale, le **métabolisme et les cellules sanguines**. Les **isoflavones**, administrées simultanément à 2 mg/kg, compensaient cette toxicité et protégeaient l'organisme.

Deux études se sont intéressées à l'administration de doses hebdomadaires de cyperméthrine PO de 1/20^e de la DL₅₀ pendant trois semaines pour l'une (107) et 1/10^e de la DL₅₀ pendant une durée non précisée pour la seconde (108). Le manque de détails (et notamment la valeur retenue pour la DL₅₀) nuit à l'interprétation. Toutefois, des résultats significatifs sont apportés.

- Atteinte **hépatique** : accumulation lipidique, nécrose, fibrose périlobulaire, infiltrat inflammatoire, lésions et altérations cytologiques ; augmentation des ALAT, ASAT et PAL, baisse de l'albuminémie, de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

- Atteinte **rénale** (non observée dans la seconde étude) avec une nécrose tubulaire et une augmentation de la créatininémie.

- Atteinte **musculaire** révélée par l'augmentation des CPK sanguines (non rapportée dans la seconde étude).

- Atteinte des **cellules sanguines** : diminution de la concentration de leucocytes ; baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie laissant suspecter une hémolyse ou une altération de l'érythropoïèse.

- Toxicité **générale** : léthargie, baisse de la prise alimentaire, fèces molles.

Il existe donc une toxicité hépatique nette chez le lapin, ainsi qu'une atteinte des cellules sanguines qui serait à investiguer pour en connaître la teneur réelle. L'effet sur les reins et les cellules musculaires reste à confirmer.

À plus fortes doses de cyperméthrine (75 à 300 mg/kg PO, cinq fois par semaine, pendant six semaines), ses effets sur différentes fonctions ont été évalués, en particulier l'immunité (en administrant un vaccin en début de traitement et en réalisant une injection de tuberculine après trois semaines) (101) :

- Une **immunodépression précoce et dose-dépendante** affectait aussi bien le système du complément que l'immunité cellulaire et l'immunité humorale. Une lymphopénie était constatée, associée à une discrète leucopénie pour le groupe recevant 300 mg/kg. La rate et les nœuds lymphatiques présentaient des lésions histologiques avec destruction de cellules folliculaires.

- Étant donnée l'activité neurotoxique des pyréthriinoïdes, un électroencéphalogramme a été effectué à la fin des six semaines de traitement. Une discrète augmentation du niveau d'excitation cérébrale a été constatée sans lésion cérébrale, s'opposant à d'autres études menées chez les mammifères.

- Une toxicité générale semblait se manifester par une augmentation de la taille du **foie**, histologiquement moins bien structuré, des **reins** et des **poumons**, associés à une pneumonie, ainsi que par une discrète baisse **d'hématocrite et d'hémoglobininémie**. Ces effets, cependant, ont pu être causés ou exacerbés par le protocole expérimental

Une immunotoxicité a donc été mise en évidence, expliquant les baisses de leucocytes et lymphocytes observées précédemment. Inversement, l'augmentation de poids du foie, des reins et des poumons ne concorde pas avec les résultats précédents.

On n'a pas observé pas de signes significatifs de neurotoxicité avec ces fortes doses par voie orale, alors que des effets indésirables d'ordre neurologiques sont décrits couramment lors d'intoxication aux pyréthriinoïdes. Ces différences pourraient être dues à une moindre sensibilité du lapin, à une meilleure innocuité de la cyperméthrine ou simplement au hasard et au faible effectif de l'étude.

La reprotoxicité a été évaluée dans trois études comparant un pyréthriinoïde seul (cyperméthrine ou lambda-cyhalothrine PO) à l'association avec un anti-oxydant.

- Chez le mâle (106,109), le pyréthriinoïde seul (cyperméthrine 24 mg/kg ou lambda-cyhalothrine 20 mg/kg, tous les deux jours) altérait la quantité et la qualité du sperme et provoquait une diminution de la testostérone sanguine, de la libido et du poids des testicules et de l'épididyme.

L'administration simultanée d'anti-oxydant (vitamine E ou isoflavone à 2 mg/kg un jour sur deux) atténuait significativement ces effets.

- Chez la femelle gestante (110), la cyperméthrine a été administrée à 50 mg/kg quotidiennement, soit pendant les 60 jours précédant l'accouplement, soit pendant toute la gestation. On observait des altérations ovariennes à l'origine d'une baisse d'ovulation et de la production d'œstradiol, ainsi que des altérations de l'utérus et une diminution du nombre d'embryons. Chez les femelles traitées pendant leur gestation, on constatait une baisse de la concentration en progestérone, une augmentation des avortements et des malformations fœtales ainsi qu'une diminution du nombre de jeunes et de leur poids.

Selon les auteurs, la cyperméthrine nuit à l'ovulation mais pas à la fécondation en elle-même. Ses effets sur la gestation semblent se manifester surtout pendant la seconde moitié de la gestation. Les malformations seraient dues au potentiel génotoxique des radicaux libres générés par la cyperméthrine. Les pertes fœtales sont supposées être causées soit par l'action directe de la cyperméthrine traversant la barrière placentaire, soit par les lésions des cellules lutéales par les radicaux libres.

Le propolis, administré simultanément à la même posologie, favorisait l'activité anti-oxydante et modérait la reprotoxicité de la perméthrine.

- Dans ces trois cas, une baisse du poids du corps et de la prise alimentaire a été objectivée chez la mère, également délétère pour la reproduction et la gestation. Cette maternotoxicité a pu être la cause des anomalies du développement embryonnaire et fœtal, ce qui empêche d'affirmer le caractère fœtotoxique de ces pyréthriinoïdes.

Il existe donc une **reprotoxicité modérée associée à une baisse de l'activité hormonale sexuelle** lors d'administration orale chronique de pyréthriinoïdes chez le mâle comme la femelle, ainsi qu'une fœtotoxicité et une tératogénicité concomitantes à une maternotoxicité pendant la gestation. Un **stress oxydant** a été identifié par des mesures d'activité enzymatique et par la protection observée avec des anti-oxydants, mécanisme lui-même à l'origine d'altérations des fonctions génitales.

Une étude plus ancienne a exploré le caractère tératogène de différents pyréthriinoïdes. Ils ont été testés à des doses maximales non maternotoxiques PO (alléthrine de 35 à 215 mg/kg, fénéthrine de 10 à 1 000 mg/kg, tétraméthrine de 30 à 90 mg/kg), administrées quotidiennement entre le sixième et le 18^{ème} jour de gestation. **Aucun effet tératogène ni fœtotoxique** n'a été

observé. Il s'agissait toutefois de pyréthrinoïdes de première génération, réputés être les moins toxiques (104).

L'association avec le butoxyde de pipéronyle est décrite comme étant très efficace puisqu'il empêche leur oxydation par les enzymes des arthropodes. Mais s'il prolonge leur activité, il est également susceptible d'augmenter leur persistance chez les mammifères en agissant sur leurs propres enzymes en cas d'absorption systémique. Deux études similaires sur quatre mois se sont intéressées à la toxicité orale de la cyperméthrine (25 ou 50 mg/kg) et du butoxyde de pipéronyle (22,5 ou 45 mg/kg), seuls ou combinés, l'une se focalisant sur le stress oxydant (111) et la seconde sur la génotoxicité et l'histopathologie (112) :

- Dans toutes les situations (cyperméthrine / butoxyde de pipéronyle / les deux associés, à forte ou faible dose), aucune anomalie clinique n'a été relevée.

- Ces deux molécules provoquaient un stress oxydant. On pourrait s'attendre à une toxicité augmentée de la cyperméthrine par leur association. Pourtant, ils affectaient chacun différents mécanismes dont les effets s'additionnaient pour certains et se compensaient pour d'autres. La cyperméthrine et le butoxyde de pipéronyle génèrent donc un stress oxydant de nature différente mais qui ne serait globalement pas amplifié par leur combinaison.

- Une génotoxicité dose-dépendante (sans cytotoxicité observée) apparaissait dès deux mois pour chacun des deux, supérieure en cas d'association. À l'histologie, une congestion hépatique était notée pour les groupes traités avec les plus hautes doses. Tous les groupes traités présentaient des lésions inflammatoires hépatiques et rénales non significatives. Le poids du corps était diminué, de même que la taille des nœuds lymphatiques.

Chacun de ces deux principes actifs génère donc un **stress oxydant** mais leur association n'additionne pas tous leurs effets délétères. Ils présentent une **génotoxicité et une toxicité hépatique et générale dose-dépendantes**, amplifiées par leur synergie.

Il serait intéressant d'étudier davantage l'association afin de déterminer si leur utilisation pourrait être bénéfique (compromis entre efficacité et innocuité), comparée à la simple administration d'un pyréthrinoïde.

Toxicité des pyréthrinoïdes :

La toxicité aigüe des pyréthrinoïdes d'usage vétérinaire semble peu importante chez les animaux sans sensibilité particulière, surtout par voie cutanée qui est la seule voie utilisée. Le lapin semble encore moins sensible que d'autres mammifères comme la souris. La DL₅₀ (orale comme cutanée) des molécules étudiées n'est pas toujours atteinte malgré des doses dépassant 2 000 mg/kg.

Une intoxication chronique dose-dépendante, en revanche, affecte de nombreux éléments de l'organisme en cas de passage systémique, dès l'administration de faibles doses. On trouve des résultats opposés sur certains paramètres, traduisant peut-être les différences dues au protocole ou des altérations sans lien avec les pyréthrinoïdes. Certains effets ci-dessous restent donc à confirmer.

- État général : baisse de poids et de la **prise alimentaire** retrouvée dans la majorité des études, léthargie, fèces molles ;
- Lésions du **foie** et insuffisance fonctionnelle, à l'origine d'une hyperbilirubinémie et d'une hypoalbuminémie, affirmées par plusieurs études ;
- Lésions des **reins** et azotémie ;
- Lésions **pulmonaires** ;
- Lésions des **muscles** et du **myocarde** ;
- Système nerveux : discrète augmentation de l'**excitation cérébrale**, sans lésions associées ;
- Perturbation du **métabolisme** lipidique et stimulation du **catabolisme** ;
- Tendance à l'**anémie** dans plusieurs études, évoquant une hémolyse ou une atteinte de l'érythropoïèse ;
- **Immunodépression** affectant le complément, l'immunité humorale et l'immunité cellulaire, appuyée par l'apparition d'une leucopénie dans plusieurs études ;
- **Rate** et **nœuds lymphatiques** : diminution de taille, destruction de cellules folliculaire, concordant avec l'immunotoxicité ;
- **Génotoxicité** ;
- **Reprotoxicité** : altération des organes du tractus génital et de leur production (gamètes, hormones, sperme) chez le mâle et la femelle aboutissant à une diminution de la libido et du nombre d'embryons. Une fœtotoxicité et une tératogénicité sont suspectées en cas de traitement pendant la gestation, mais toujours associées à une maternotoxicité ;
- **Stress oxydant** : génération de radicaux libres. La majorité des effets secondaires observés peuvent être fortement atténués par l'administration simultanée d'anti-oxydants (isoflavones, vitamine E, propolis), ce qui laisse supposer que **l'activité pro-oxydante des pyréthriinoïdes serait un mécanisme majeur de leur toxicité**. L'administration d'anti-oxydants pourrait être envisagée dans le cas (relativement fréquent) d'une intoxication aiguë, s'ils s'avéraient suffisamment efficaces et rapides d'action.

Le **butoxyde de pipéronyle** a également une toxicité propre et son action inhibitrice de la dégradation des pyréthriinoïdes est susceptible d'augmenter leurs effets délétères. Leurs interactions nécessitent d'explorer leur utilisation en association.

En médecine vétérinaire, la voie cutanée, seule utilisée, semble peu préoccupante. En revanche, les résultats obtenus concernant les conséquences d'une absorption systémique attestent l'importance **d'empêcher le léchage du produit**.

Dans l'interprétation de ces articles, il convient de prendre en compte les effectifs souvent faibles. Certains effets, notamment ceux présentant des contradictions ou affirmés dans une seule étude, peuvent être dus au hasard, tandis que d'autres (altérations hépatiques, immunodépression, stress oxydant) sont plus solidement établis.

Les pyréthriinoïdes : Synthèse

Les pyréthriinoïdes paraissent très efficaces contre les **insectes et tiques** et la voie cutanée permet une cinétique idéale, sachant que l'arthropode l'absorbe après un simple contact. Ces molécules sont **très peu résorbées par la peau**, d'où une action prolongée et un impact négligeable sur l'hôte en cas de respect strict des RCP. Au contraire, toute absorption systémique (orale et injectable) conduit à une rapide élimination diminuant fortement la durée d'action et expose inutilement l'organisme à un composé neurotoxique.

Concordant avec ce constat, les pyréthriinoïdes ne sont disponibles que par **voie cutanée** ou pour un traitement de l'habitat. Utilisés directement sur l'animal, les sprays et spot-on de perméthrine sont recommandés à plus de 50 mg/kg mensuellement. Or les posologies expérimentées montrent une excellente activité acaricide et insecticide à partir de 0,2 mg/kg. Cependant, on ne sait pas combien de temps ils restent efficaces contre les différents parasites et il serait intéressant **d'étudier de façon prolongée (pendant plus d'un mois) leur activité à différentes doses** (en particulier les plus petites), afin de réduire l'exposition de l'individu sans diminuer l'efficacité de l'APE.

Les DL₅₀ très supérieures à la dose thérapeutique suggèrent une bonne marge de sécurité et une faible toxicité aiguë. Mais en cas d'absorption systémique lors d'une exposition subchronique à chronique, les pyréthriinoïdes peuvent être cause d'effets secondaires, voire d'intoxication. Ils affectent une grande partie de l'organisme (lésions organiques, perturbations de certaines fonctions) par divers mécanismes, notamment la génération de stress oxydant. De façon surprenante, on retrouve peu de neurotoxicité : la faible affinité pour les cibles chez les mammifères participe sans doute à les protéger.

Ces effets sont observés pour des doses parfois inférieures à celle recommandée chez le chien, administrées d'une fréquence quotidienne à hebdomadaire. Ils pourraient survenir **si un lapin se lèche après avoir reçu une grande quantité de produit**. Or, les plus petites pipettes contiennent environ 200 mg de perméthrine et peuvent mettre en danger les petits lapins.

Ainsi, les formulations cutanées pour chiens, très efficaces contre les arthropodes, pourraient être utilisables chez le lapin à condition **d'adapter la dose selon le poids** (chose difficile à faire sur de si petits volumes) et **d'empêcher le léchage**. Il serait bénéfique de développer des produits contenant une plus petite quantité, d'une part pour s'adapter aux lapins (en particulier les nains et les jeunes) et d'autre part parce qu'une dose inférieure aux 50 mg/kg recommandés chez le chien semble suffire (cette suspicion reste à explorer).

Certains produits combinent les pyréthriinoïdes à d'autres APE, permettant d'augmenter l'efficacité dans certaines situations, ou au butoxyde de pipéronyle (traitement de l'habitat uniquement), qui prolonge leur activité après absorption par l'arthropode. Ce synergiste, pouvant causer des effets indésirables chez le lapin, est aussi susceptible d'amplifier ceux des pyréthriinoïdes. Il pourrait être envisageable de les associer en spot-on à conditions d'étudier plus les conséquences de leur combinaison.

G- Utilisation du spinosad chez le lapin

1) Efficacité contre les tiques

Un seul article traite de l'efficacité du spinosad chez le lapin. Un traitement oral en solution aqueuse a été testé chez des individus infestés par des tiques ou larves de tiques (19).

- À une dose de **480 mg/kg** (soit six à dix fois la dose recommandée chez les carnivores domestiques), le spinosad **a éliminé en 24 heures les larves de tiques** (*Hyalomma lusitanicum*) infestant trois lapins de laboratoire. On constate qu'en traitant un jour après infestation, aucune larve n'a eu le temps de finir son repas (larves partiellement gorgées) tandis qu'en l'administrant **un jour avant**, aucune n'était gorgée. Chez 15 lapins sauvages infestés (diverses espèces de tiques et tous stades de développement confondus), maintenus captifs en collectivité, cette même dose a abouti à une forte réduction de l'infestation sans élimination complète.

- Concernant des lapins sauvages vivant en enclos extérieurs collectifs, une dose de **100 mg/kg a réduit de 50 %** le nombre de tiques vivantes, avec une disparition des tiques du genre *Ixodes* et une sélection des tiques du genre *Dermacentor*.

Ces trois études sont toutefois difficilement comparables du fait du manque de standardisation des protocoles et les effectifs réduits des deux premières parties donnent un faible poids statistique.

Efficacité du spinosad :

Le spinosad semble montrer une bonne activité **acaricide** à une dose très élevée (**480mg/kg PO**) contre des tiques de stades divers, notamment celles du genre *Ixodes*. Il est aussi partiellement efficace à 100 mg/kg mais affecte peu certaines autres tiques comme *Dermacentor* à cette posologie. De plus, son action **très rapide** limite le risque de transmission vectorielle, en particulier lors d'une administration juste avant l'exposition aux tiques.

Davantage d'études seraient nécessaires afin d'évaluer son efficacité et de déterminer si une dose aussi importante que 480 mg/kg est indispensable.

2) Toxicité par voie orale

Une étude s'est intéressée à la toxicité du spinosad chez des lapines gestantes, administré **PO quotidiennement** (du septième au 19^{ème} jour de gestation) en suspension aqueuse (113).

Concernant la toxicité maternelle, la **NOEL** a été évaluée à **10 mg/kg**. Dès 50 mg/kg (absence de dose intermédiaire), la consommation alimentaire baissait, induisant une perte de poids et un avortement (de cause maternelle). **Aucune fœtotoxicité** n'était mise en évidence jusqu'à 50 mg/kg.

Par comparaison à des rattes gestantes, la lapine semble **significativement plus sensible** à la toxicité du spinosad. En effet, chez la ratte, la NOEL maternelle a été évaluée à 50 mg/kg et les mêmes effets ont été retrouvés pour la ratte à 200 mg/kg et pour la lapine à 50 mg/kg.

Les auteurs mentionnent une autre étude non publiée qui se serait intéressée à de plus forte dose en gestation. Dès 50 mg/kg, une baisse de la prise alimentaire était observée avec perte poids, diminution du poids du foie et altération des cellules gastriques épithéliales. Le palier suivant (100 mg/kg) menait à une telle baisse de la consommation alimentaire que les lapines étaient euthanasiées.

L'échelle des doses était cependant peu précise, avec une large différence d'une posologie à l'autre, et l'effectif était faible. Cette unique étude ne permet pas de conclure de façon certaine mais plutôt d'inciter à la prudence.

Toxicité du spinosad :

Il présente un **risque supérieur pour le lapin que pour d'autres espèces** comme le rat, notamment **en gestation**. Il conviendra d'utiliser de plus faibles doses que pour d'autres mammifères et de rester prudents : une intoxication peut passer inaperçu car on ne verra pas chez le lapin de vomissements (du fait de l'incapacité à vomir de l'espèce), effet secondaire le plus fréquemment rapporté avec le spinosad.

Le spinosad : Synthèse

Indiqué contre les insectes, en particulier les puces, le spinosad s'est montré également actif **contre les tiques du genre *Ixodes* dès 100 mg/kg PO**, de façon variable selon le protocole. Certaines tiques comme celles du genre *Dermacentor* n'y sont pas sensibles à cette posologie. À 480 mg/kg, l'efficacité semble meilleure mais n'est pas totale chez des lapins sauvages élevés en milieu extérieur.

Le lapin est **plus sensible au spinosad que d'autres espèces**. La NOEL est située **entre 10 et 50 mg/kg/j** notamment pour la lapine gestante. Or, la dose estimée efficace contre les tiques (480 mg/kg) est proche de la quantité cumulée absorbée par les lapines ayant dépassé cette NOEL. Pour un usage chez le lapin, il faudrait préciser la dose maximale tolérée et **vérifier la marge thérapeutique, qui semble trop faible**.

H- Utilisation des néonicotinoïdes chez le lapin

1) Efficacité en spot-on

L'imidaclopride chez le lapin a montré une **bonne efficacité contre les puces** mais de **courte durée** : l'administration de 40 mg (soit **11 à 16 mg/kg**) a permis une élimination complète des **puces** déjà présentes et une réduction de 95 % en cas de réinfestation **une semaine après traitement**. Cependant, au bout de une à deux semaines, l'efficacité a décliné (mort de 80 % des puces lors d'une infestation ayant eu lieu 15 jours après traitement et de 68 % après un mois) (114).

Efficacité de l'imidaclopride :

La dose étudiée correspond à l'administration d'une pipette contenant 40 mg d'imidaclopride à un lapin de 2 à 4 kg. Contre les puces, on peut donc supposer que, pour un lapin de moins de 4 kg, 40 mg d'imidaclopride représente un **traitement curatif efficace**, à renouveler **chaque semaine** pour prévenir les réinfestations. Pour les lapins de petit gabarit, il faudrait s'assurer que de plus hautes doses ne présentent pas de danger ou adapter le volume appliqué.

2) Toxicité

Aucun effet secondaire n'est rapporté à des doses thérapeutiques par voie cutanée (jusqu'à 32 mg/kg en une application) (25,114,115) .

La NOEL chez le lapin a été estimée à **1 000 mg/kg/j** lors d'une exposition cutanée de 15 jours pour l'imidaclopride, soit 25 à 100 fois les quantités recommandées par l'AMM (13).

Concernant la toxicité orale subchronique à chronique causée par l'ingestion de fortes doses :

- Une **génétoxicité** (sans cytotoxicité) et une augmentation du **stress oxydant** étaient observés dès 30 mg/kg PO trois fois par semaine, pendant plusieurs mois (116–118).

La toxicité était diminuée en présence de tungstate de sodium dihydraté, composé empêchant la dégradation de l'imidaclopride en desnitro-imidaclopride, lequel présente une affinité pour les récepteurs nicotiniques des mammifères supérieure à celle de l'imidaclopride.

- Une **reprotoxicité dose-dépendante** avec infertilité chez le mâle était mise en évidence à 45 mg/kg/j PO d'imidaclopride pendant dix à 20 jours. Des symptômes d'intoxication étaient visibles chez certains lapins à cette même dose : **abattement** et **modifications comportementales**, symptômes **neurologiques** (convulsions, tremblements) et **digestifs** (nausées et baisse de la prise alimentaire, diarrhée) (119).

- Pour des lapines gestantes, la **NOEL** de l'imidaclopride a été évaluée à 8 mg/kg/j pour les mères et à 24 mg/kg/j pour les fœtus : il n'y a donc pas de fœtotoxicité sans maternotoxicité (13).

Toxicité des néonicotinoïdes :

Par voie cutanée, la marge thérapeutique est excellente au vu de la NOEL quotidienne. Les symptômes sont observés en cas d'ingestion excessive (fréquence et quantité supérieures aux recommandations par voie cutanée). Il est donc recommandé d'éviter toute ingestion accidentelle du produit. On peut estimer que la toxicité de l'imidaclopride est **négligeable aux posologies thérapeutiques en respectant les précautions d'utilisation pour un lapin**.

Il serait intéressant de mener davantage d'études à des doses diverses sur l'imidaclopride mais également les autres néonicotinoïdes, très peu documentés. L'innocuité d'une administration de 40 mg d'imidaclopride (quantité minimale dans les spécialités vétérinaires) à des lapins de moins de 2 kg (nains, jeunes) reste à étudier.

Les néonicotinoïdes : Synthèse

Le seul APE autorisé chez le lapin, l'imidaclopride, présente une toxicité assez faible par voie orale et minime par voie cutanée. N'étant utilisé qu'en spot-on, il faut donc **éviter le léchage** par le lapin et **ne pas surdoser** pour limiter une éventuelle ingestion. Le seul néonicotinoïde à administration orale, le nitenpyram, n'est pas étudié ici.

L'imidaclopride semble très efficace dans le **traitement des pulicoses** et probablement aussi, par extrapolation, contre les infestations par d'autres insectes. Il a cependant un intérêt préventif modéré pour cette espèce puisque la protection antiparasitaire dure moins de deux semaines. Le traitement peut être répété mensuellement à la posologie recommandée par les RCP (10 à 20 mg/kg) si la pression parasitaire est faible mais devra être plus fréquent en cas d'exposition plus importante.

Cependant, une **association** avec un autre antiparasitaire serait très bénéfique selon le rôle demandé :

- élargissement du spectre avec une molécule acaricide ;
- élimination de tous les stades de puces avec un IGR ;
- prévention de l'infestation avec un insecticide rémanent, applicable mensuellement.

I- Utilisation de l'indoxacarbe chez le lapin

Peu d'études sont disponibles concernant l'indoxacarbe chez le lapin.

La toxicité cutanée et oculaire a été testée par l'application d'indoxacarbe en poudre humidifiée (120).

- Aucun symptôme cutané n'était relevé dans les 72 heures suivant l'application de 500 mg d'indoxacarbe sur la peau pendant quatre heures.

- Lors d'application de 48 mg d'indoxacarbe dans le sac conjonctival inférieur de l'œil droit, la conjonctive gonflait au cours de la première heure. Pendant les trois jours de l'étude, on constatait une irritation de la cornée, une rougeur de la conjonctive et de l'iris, un chemosis et un écoulement oculaire. Après 72 heures, les symptômes étaient résolus.

Cette même source rapporte une évaluation de la toxicité de l'indoxacarbe ingéré quotidiennement entre le 7^{ème} et le 22^{ème} jour de gestation.

- Aucune mortalité maternelle ou fœtale ni modification du sex-ratio dans la portée ne sont rapportées.

- À une dose de 1 000 mg/kg/j, le poids et la prise alimentaire des mères ont diminué et leurs selles étaient verdâtres. Les fœtus avaient un poids moyen plus faible de 10 % et un plus grand nombre d'entre eux présentaient un retard d'ossification des sternèbres.

- Des doses inférieures (jusqu'à 500 mg/kg/j) ne montraient aucune toxicité maternelle ou développementale.

Il existe donc une **toxicité maternelle et développementale** dont la NOEL a été estimée à **500 mg/kg/j** (de façon peu précise puisqu'il y a un fort écart entre les deux posologies)

Selon l'AMM de l'Activyl Tick Plus[®], aucun effet tératogène, fœtotoxique ou maternotoxique n'a été observé chez le lapin (121).

Indoxacarbe : Synthèse

Pour une application externe, il présente une **toxicité oculaire modérée** mais pas de toxicité cutanée. En cas de gestation, une toxicité maternelle et développementale est rapportée s'il est ingéré en grande quantité (supérieure à 10 fois la dose cutanée recommandée chez les carnivores).

L'indoxacarbe semble donc avoir une **bonne innocuité** mais les sources manquent pour le certifier. De même, si l'efficacité semble bonne chez les chiens et chats, aucun article disponible ne le confirme chez le lapin.

J- Utilisation des isoxazolines chez le lapin

1) Efficacité acaricide

Deux études menées chez le lapin ont montré une excellente efficacité du fluralaner (Bravecto®) à une **dose unique de 25 mg/kg PO**, l'une contre une otacariose à *Psoroptes cuniculi* menée en laboratoire (122), l'autre contre une gale sarcoptique à *Sarcoptes scabiei* var. *cuniculi* chez des lapins de compagnie (123). Dans les deux cas, on rapporte une élimination complète des acariens au bout d'une à deux semaines, **sans rechute** pendant trois mois. Les signes cliniques observés ont totalement disparu en 12 jours pour la gale psoroptique et 21 jours pour la gale sarcoptique.

Efficacité du fluralaner :

Les posologies expérimentées sont les doses minimales recommandées chez les carnivores domestiques et semblent convenir au lapin pour l'élimination de *S. scabiei* et *P. cuniculi*. Le fluralaner (25 mg/kg PO) s'est montré **efficace et suffisamment persistant** pour éliminer les acariens adultes puis la génération suivante. Il serait intéressant de l'étudier chez d'autres parasites majeurs du lapin (puces, cheyletielles) puisque cette molécule a un spectre d'action acaricide et insecticide.

De nouvelles études devront être réalisées pour conforter ces résultats concernant cette molécule récente, peu étudiée chez le lapin.

Le plus petit comprimé de fluralaner actuellement disponible contient 112,5 mg. Son administration à des lapins de petite taille implique de diviser ou diluer le comprimé. Le développement de formulations liquides moins dosées serait idéal pour s'adapter à leur poids.

2) Toxicité

Aucun effet indésirable n'est observé aux doses thérapeutiques (124,125).

Il faudrait étudier les effets de l'administration de plus fortes doses pour évaluer sa toxicité chez le lapin.

Les isoxazolines : Synthèse

Le fluralaner fait preuve d'une **excellente activité acaricide** chez le lapin à la posologie indiquée dans les RCP à destination du chien (25 mg/kg), ainsi que d'une **bonne innocuité à cette même dose thérapeutique**.

Les isoxazolines sont réputées pour leurs propriétés acaricides et insecticides, leur durée d'action supérieure à un mois chez les carnivores (jusqu'à trois mois pour le fluralaner et le tigolaner) et leur faible toxicité. Cependant, connaissant les particularités du lapin, certains éléments devraient être investigués : ont-elles la même **durée d'action** dans cette espèce par rapport aux chiens et chats ? la même **cinétique** par voie orale et cutanée ? la même **innocuité** en cas de surdosage ?

Elles semblent plus persistantes que la plupart des autres APE chez le lapin puisqu'une administration suffit à traiter les gales sans rechute, mais cela est à confirmer. Elles seraient alors d'un intérêt majeur en prévention des ectoparasitoses, comparées aux autres familles qui perdent rapidement en efficacité.

K- Utilisation des IGR chez le lapin

1) Efficacité par voie cutanée

Trois articles ont exploré l'efficacité du fluazuron en pour-on, benzoylurée utilisée chez les bovins, contre les nymphes de *Rhipicephalus sanguineus* :

- L'administration de 1,25 à 150 mg/kg a montré une **sensibilité dose-dépendante des nymphes**. Le temps du repas était augmenté de deux jours et le délai avant la mue de plusieurs jours (variant selon la quantité reçue). Les premières nymphes se détachant de l'hôte (après cinq jours) étaient aussi les plus affectées. Dès 10 mg/kg, elles présentaient des **anomalies morphologiques et une mue incomplète** et une partie d'entre elles **sont mortes**. La DL₅₀ a été estimée à 20 mg/kg (entre 13 et 23 mg/kg) pour les nymphes et le pourcentage de mortalité augmentait avec la dose jusqu'à **100 mg/kg**, valeur retenue comme étant la DL₉₅ au premier jour de traitement. Au-delà, une baisse de mortalité des nymphes était observée. Selon les auteurs, cela pourrait être lié à un affaiblissement des lapins causé par les effets secondaires observés à ces fortes doses (126).

- Des **altérations histopathologiques** étaient constatées chez des nymphes après leur repas sur des hôtes ayant reçu jusqu'à 80 mg/kg de fluazuron. En corrélation avec les doses administrées, la **cuticule** était de plus en plus fine, avec ses trois couches de moins en moins structurées et différenciables. On observait moins de chitine, qui était même absente à 80 mg/kg. Les **structures chitineuses** (soies, chélicères, plaques anales...) étaient moins nombreuses, plus petites ou de mauvaise qualité, compromettant la survie ou l'évolution au stade adulte. Au niveau de **l'appareil digestif**, il y avait également moins de chitine (au rôle protecteur contre les enzymes et microorganismes digestifs) et des altérations cellulaires dose-dépendantes, donc une perte de fonction de ces cellules et une mauvaise absorption alimentaire (127,128).

Efficacité des IGR :

Le fluazuron, seule benzoylurée expérimentée ici et appartenant à la famille du lufénuron, semble disposer d'une bonne efficacité dès le premier jour contre les **nymphes de *Rhipicephalus sanguineus***. À des doses sublétales, **les altérations dues au manque de chitine** nuisent à la survie des Ixodidés. La DL₉₅ pour les nymphes est élevée : **100 mg/kg**, tandis que les 10 mg/kg proposés par l'AMM causent des anomalies morphologiques et moins de 50 % de mortalité.

2) Toxicité

Dans la première étude évoquée, on constatait des **effets secondaires bénins** avec de fortes doses de fluazuron en pour-on (en particulier à plus de 100 mg/kg) tels que des irritations oculaires, un érythème, un larmoiement. Un affaiblissement des lapins après léchage éventuel était suspecté. Mais le faible effectif de cette étude et l'absence de recherche d'indicateurs de toxicité limitent les certitudes quant à l'incidence et l'intensité d'une éventuelle intoxication (126).

Le méthoprène semble moins affecter les lapins. Il est rapporté une absence d'irritation oculaire ou cutanée et d'effets indésirables en cas d'exposition cutanée subaiguë (400 mg/kg

pendant 21 jours). Pour une unique application cutanée, la DL₅₀ du lapin a été évaluée entre **3 et 10 g/kg** (23).

Le pyriproxifène, en spot-on à dose thérapeutique, n'a provoqué aucun effet indésirable visible cliniquement dans une dernière étude (25).

Toxicité des IGR :

L'index thérapeutique de ces molécules est particulièrement intéressant.

La DL₅₀ du méthoprène est **plus de 100 fois supérieure** aux quantités recommandées chez les carnivores domestiques. Il ne montre pas de toxicité chez le lapin par voie oculaire ou cutanée, de façon aiguë ou subchronique. Le pyriproxifène ne montre pas non plus d'effets indésirables à doses thérapeutiques.

Le fluazuron, après application cutanée, n'a pas de conséquence sur le lapin avec des quantités avoisinant les doses recommandées pour le lufénuron, mais affecte la **sphère oculaire** en cas de surdosage. N'étant pas utilisable actuellement chez les petits animaux, on peut s'interroger sur ses similitudes avec le lufénuron.

Les régulateurs de croissance : Synthèse

Les études disponibles sont en nombre trop faible pour en tirer des conclusions certaines mais oriente les choix thérapeutiques chez le lapin.

Il semble que le méthoprène soit doté d'une **excellente innocuité par voie oculaire ou cutanée** (sans renseignements sur les doses efficaces). Actuellement, pourtant, la seule spécialité disponible sur le marché associe cette molécule au fipronil (toxique pour le lapin), ce qui rend son utilisation impossible.

Les benzoylurées ne sont représentées ici que par le fluazuron, autorisé chez les bovins. Efficace contre les **nymphes de tiques**, il nécessite toutefois d'augmenter la dose jusqu'à dix fois celle indiquée par l'AMM du lufénuron pour atteindre la DL₉₅ pour les nymphes. Or, cette posologie est source **d'effets secondaires oculaires bénins**. On ignore par ailleurs si le lufénuron a des effets comparables aux mêmes posologies.

Il serait intéressant d'étudier l'association avec un adulticide pour, lors d'une réelle infestation ne comprenant pas seulement des immatures, profiter de l'efficacité de cette combinaison sans atteindre une dose provoquant des effets secondaires.

L- Associations de molécules antiparasitaires externes

- Milbémycine oxime et afoxolaner par voie orale

L'administration par voie orale à des lapins d'une spécialité (Nexgard Spectra®) associant la milbémycine oxime (**500 µg/kg**) et l'afoxolaner (**2,5 mg/kg**) a permis l'élimination de *P. cuniculi* dès la deuxième semaine et la guérison clinique du lapin en un mois. (125).

Comparée aux études concernant une autre isoxazoline seule (fluralaner), cette association a montré **une aussi bonne activité acaricide sans effets secondaires rapportés**. Cependant, la durée de l'étude n'a pas permis d'évaluer le risque de rechute au-delà d'un mois après le traitement. Connaissant la bonne persistance dans l'organisme des milbémycines et des isoxazolines, une unique administration pourrait être suffisante à traiter l'otacariose du lapin, mais cette hypothèse nécessite d'être vérifiée sur une période plus longue.

- Imidaclopride et moxidectine en spot-on

Un spot-on (Advocate®) associant l'imidaclopride (40 mg, soit **20 à 35 mg/kg**) et la moxidectine (4 mg, soit **2 à 3,5 mg/kg**) a permis l'élimination des acariens *P. cuniculi* en trois mois. Dès un mois, 13 lapins sur 14 étaient guéris, sans rechute (115). Contre *Leporacarus gibbus* chez deux lapins de compagnie, avec le même traitement, les symptômes ont disparu au cours de la semaine et les acariens en dix jours, sans rechute pendant les quatre mois d'observation (124).

Cette association semble montrer une **excellente activité acaricide**. L'imidaclopride, cependant, est réputé pour ses propriétés insecticides et son manque d'efficacité acaricide. Il est donc probable que le succès du traitement soit attribuable à la moxidectine uniquement.

- Imidaclopride et perméthrine en spot-on

Contre *Leporacarus gibbus*, un spot-on (Advantix®) associant l'imidaclopride (40 mg, soit **14,8 à 22,2 mg/kg**) et la perméthrine (200 mg, soit **74,1 à 111,1 mg/kg**) a éliminé les parasites en onze jours, avec une efficacité de 95 % dès trois jours. On n'a plus observé d'œufs dès huit jours, ni de nymphes dès dix jours et les examens microscopiques sont restés négatifs pendant les 28 jours de l'étude. Cette formulation s'est montrée aussi performante mais d'action plus lente qu'un spot-on contenant de la sélamectine (88).

De même que pour l'association précédente, **l'efficacité acaricide paraît excellente** mais probablement due à la perméthrine davantage qu'à l'imidaclopride. De plus, il serait important de vérifier l'absence de rechute en effectuant de nouvelles études sur une durée prolongée.

- Dinotéfurane, perméthrine et pyriproxifène en spot-on

Une étude s'est intéressée à l'association en spot-on (Vectra 3D®) du dinotéfurane (44 mg, soit **7,7 à 11 mg/kg**), de la perméthrine (317 mg, soit **79 à 106 mg/kg**) et du pyriproxifène (3,9 mg, soit **0,98 à 1,3 mg/kg**) contre les puces. Il a permis en 24 heures l'élimination d'une infestation de puces jusqu'à une semaine après traitement. Après deux et trois semaines, une réinfestation n'était réduite que de 82 %, sans aucun lapin guéri. Les lésions présentes après l'infestation initiale chez un des lapins traités ont régressé, ce qui n'est pas le cas chez les deux lapins symptomatiques appartenant au groupe témoin positif (25).

La protection obtenue était **rapide et satisfaisante à court terme mais s'est affaiblie à partir de deux semaines**. Cette association ne semble donc suffisante que pour un traitement curatif (si l'administration est renouvelée après deux semaines) ou en prévention dans le cas d'une faible exposition aux puces.

Le dinotéfurane appartient aux néonicotinoïdes, dont la durée d'action est réduite chez le lapin par rapport aux carnivores. Il semblerait que la présence de perméthrine ne permette pas de prolonger l'action contre les puces, laissant suspecter que **ce pyréthrianoïde manque également de rémanence** chez le lapin (caractéristique qui n'avait pas pu être évaluée dans les études précédentes). Il serait donc préférable de favoriser une association présentant un APE plus persistant ou bien de mener davantage d'études à des doses variées afin de déterminer s'il existe une posologie présentant une bonne innocuité et une meilleure durée d'action. La présence d'un régulateur de croissance ne semble pas non plus améliorer l'activité (à vérifier par d'autres études sur de plus longues durées).

IV. Recommandations pour le traitement des parasitoses externes du lapin

A- Pratiques courantes pour le traitement et la prévention des parasitoses externes chez le lapin de compagnie

Selon les recommandations rencontrées dans la littérature, les traitements **curatifs** sont privilégiés, tandis que la prévention est peu documentée.

En cas d'acariose, le traitement s'appuie généralement sur les lactones macrocycliques ou l'amitraze, répété plusieurs fois pour couvrir le cycle de l'acarien jusqu'à la guérison. Il est associé à un traitement hygiénique de l'environnement, une antiseptie en cas de surinfection et un traitement symptomatique (5,129-131).

- ivermectine : par administration topique (0,5 mL de solution à 1 %), orale ou SC (0,1 - 0,5 mg/kg SC selon les sources, trois fois à deux semaines d'intervalle) ;
- sélamectine en spot-on (6 à 18 mg/kg), à répéter en l'absence de guérison ;
- doramectine (0,2 - 0,3 mg/kg SC ou IM) ;
- moxidectine (0,2 - 0,3 mg/kg PO ou SC), à répéter au bout de dix jours si nécessaire ;
- amitraze : administration topique d'une solution à 0,025 ou 0,05 %, une ou deux fois par semaine pendant quatre semaines.

Contre les insectes, on utilise généralement la sélamectine, les néonicotinoïdes et les pyréthriinoïdes (1,5,131).

Concernant les puces, le traitement des animaux, accompagné de préférence d'un traitement de l'environnement, privilégie :

- l'imidaclopride en spot-on (minimum 10 mg/kg) ;
- la sélamectine en spot-on (8 - 20 mg/kg), tous les sept à trente jours ;
- la tétraméthrine, la perméthrine et la deltaméthrine par voie topique cutanée ;
- le carbaryl et le diazinon, également mentionnés par voie cutanée.

En cas de myiases, un traitement oral par le nitenpyram est recommandé, accompagné du retrait des larves, du nettoyage et de la désinfection des plaies, ainsi que d'une antibiothérapie et le traitement des symptômes et de la douleur.

Selon le rapport de l'ANSES précédemment évoqué (26), les APE sont mis en cause dans **26,8 %** des administrations de médicament ayant motivé une déclaration suite à des effets indésirables entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2018. Parmi ces cas, deux molécules révèlent un usage relativement fréquent :

- Le **fipronil** est responsable de 93,1 % des déclarations concernant les APE, avec des conséquences parfois graves, mortelles pour un quart des victimes. Il est donc encore utilisé chez le lapin, probablement par automédication : il y a sans doute un défaut de **sensibilisation des propriétaires**, pas toujours conscients de la nécessité de solliciter un avis vétérinaire avant usage d'un APE, en particulier hors-AMM.

- Outre cette molécule à bannir de la médecine du lapin, les autres APE représentent seulement 1,2 % des déclarations de pharmacovigilance chez le lapin : il s'agit surtout de **l'imidaclopride**, associé ou non à la perméthrine. Les effets indésirables déclarés sont bénins. La prépondérance de cette molécule peu toxique parmi les déclarations laisse supposer une utilisation fréquente de l'imidaclopride.

B- Analyse critique des résultats de la revue bibliographique et perspectives d'utilisation chez le lapin

1) Précautions d'interprétation

La bibliographie présentée, relevant en majorité d'articles scientifiques relatifs à des études expérimentales, laisse beaucoup d'incertitudes concernant certains points.

Premièrement, tous les APE ne sont pas autant représentés dans chaque domaine : beaucoup d'expérimentations ont été effectuées sur l'efficacité des avermectines et la toxicité des pyréthrinoïdes, par exemple, au contraire de molécules récentes (isoxazolines, indoxacarbe) ou peu utilisées chez les carnivores domestiques (amitraze, spinosad). On manque donc de sources sur certains points, à éclaircir.

Les doses expérimentées, en particulier, ne sont pas toujours suffisamment diversifiées. On aimerait en savoir plus sur l'efficacité à plus faible ou plus forte dose de certaines molécules, ou encore les limites acceptables en termes de toxicité.

Par ailleurs, des molécules d'une même famille peuvent présenter des différences de propriétés (comme au sein des isoxazolines, organophosphorés et avermectines) pas toujours suffisamment comparées.

Les résultats eux-mêmes doivent être pris avec précaution car ceux récoltés avec des animaux de laboratoire peuvent différer de ceux obtenus chez les animaux de compagnie.

Certains protocoles sont difficilement applicables chez les lapins de petite taille (concentrations et galénique inadaptées).

Le propriétaire, souvent responsable de l'administration, est parfois plus maladroit et n'administre qu'une partie du produit ou ne l'utilise pas exactement comme convenu (exemple du spot-on mal appliqué qui se répand sur le pelage, susceptible d'être ingéré). Il peut rencontrer des difficultés à administrer le médicament, d'où des problèmes d'observance.

Cela peut nuire à l'efficacité mais également être source de toxicité, avec ou sans symptômes, même pour une molécule dont l'innocuité et l'efficacité semblent idéales.

Inversement, les « effets indésirables » notés après le traitement ne relèvent pas toujours d'une intoxication mais parfois simplement du léchage (salivation induite par l'amertume du produit) ou la mort des parasites (prurit, hyperesthésie, agitation, polypnée, toilettage excessif...). La résolution est alors spontanée. Une hypersensibilité dermique à un principe actif ou à un excipient est également possible, il faut dans ce cas changer de produit.

Enfin, les études présentent elles-mêmes des biais tels qu'un effectif ou une durée insuffisants, des conditions de vie variables (laboratoire aseptisé ou population de lapins sauvages par exemple) ou encore des différences de fréquence ou de moyens d'observation des résultats.

2) Molécules d'intérêt chez le lapin

L'intérêt d'un APE dépend de plusieurs critères :

- son efficacité thérapeutique dans un contexte donné pouvant nécessiter la prévention du parasite ou un traitement curatif, des propriétés insecticides et/ou acaricides, une durée d'action spécifique ;

- son innocuité, car certains sont trop dangereux pour être utilisés, d'autres ne doivent être employés que dans des circonstances justifiant leur nécessité tandis que les plus inoffensifs doivent être privilégiés ;

- sa simplicité d'utilisation, avec une formulation correctement utilisable par celui qui l'administre (souvent le propriétaire).

APE à privilégier

Les néonicotinoïdes présentent une excellente activité **insecticide** mais de faible durée, associée à une bonne **innocuité** laissant une grande marge thérapeutique. Les formulations existant en spot-on sont tout à fait utilisables chez le lapin contre les puces et autres insectes, mais avec une efficacité qui n'est plus que partielle au bout d'**une à deux semaines**. L'application d'imidaclopride peut éventuellement être répétée plusieurs fois à un intervalle d'une semaine minimum, l'AMM mentionnant l'absence d'effets secondaires lors d'administrations hebdomadaires (15).

Étant donné l'AMM existante, il est recommandé (pour respecter la cascade du médicament) d'utiliser prioritairement ce produit. Cependant, les néonicotinoïdes restent insuffisants pour un usage acaricide ou prophylactique dans un environnement à risque.

Les avermectines sont très efficaces **contre les acariens et insectes, rapides** d'action et **très peu toxiques**, mais **peu rémanentes**. C'est aussi dans un contexte curatif qu'elles sont les plus utiles. Il convient de les utiliser de façon raisonnée, connaissant leur spectre endectocide.

Les formulations **cutanées** existantes (sélamectine et éprinomectine) sont les plus intéressantes car leur durée d'action est prolongée, une administration permettant de traiter efficacement l'animal contre les acariens parasites. Contre les puces, cependant, l'activité de la sélamectine n'est suffisante que pendant une à deux semaines.

Les formulations SC (ivermectine, doramectine et éprinomectine) sont d'une efficacité brève mais intéressante à condition d'être renouvelées. Toutefois, il n'existe actuellement pas de conditionnement pour petits animaux.

APE nécessitant plus d'études

Les isoxazolines, insecticides et acaricides récents, montrent une excellente efficacité **acaricide**, sans effets secondaires. Ils présentent un intérêt majeur dans le traitement et la prévention des parasitoses car, contrairement à la plupart des APE utilisables, ils semblent caractérisés par une **bonne rémanence** chez le lapin également. On manque toutefois de données concernant leur éventuelle toxicité.

Si leur durée d'action et leur innocuité dans cette espèce se vérifiaient par davantage d'études, il y aurait un fort intérêt à obtenir une AMM pour lapins pour pallier la faible durée d'action de la plupart des APE et l'absence d'acaricide autorisé chez le lapin.

L'indoxacarbe, appliqué par voie cutanée, semble présenter une **bonne marge thérapeutique** mais son efficacité n'est pas prouvée contre les parasites du lapin. Par extension de son indication chez les carnivores au lapin, on peut supposer qu'il est efficace dans la lutte contre les **puces et autres insectes**. En cela, il a une action similaire aux néonicotinoïdes, qui sont plus documentés et disposent d'une AMM : en l'absence de plus d'informations, il vaut mieux privilégier les néonicotinoïdes.

Les IGR, disposant d'une bonne **innocuité**, nécessitent de poursuivre les investigations en association avec des adulticides car le peu de résultats rapportés (seuls ou avec des adulticides) ne sont que partiellement satisfaisants.

APE intéressants mais discutables

Les milbémycines, dotées d'une plus grande **persistance** dans l'organisme que les avermectines, présentent davantage d'intérêt avec une excellente efficacité contre la **gale auriculaire** notamment.

Cependant, ces endectocides étant privilégiés dans le traitement des parasites internes, on évite de les utiliser uniquement contre les ectoparasites sachant que d'autres molécules sont efficaces, afin de limiter le développement de résistances par les endoparasites. Ils devraient être limité à un usage ponctuel, simultané au traitement antiparasitaire interne de l'animal.

Les pyréthrinoïdes sont très efficaces **contre les insectes et les acariens** et pourraient vraisemblablement être utilisées chez le lapin à des doses inférieures à celles indiquées par les RCP. Ils présentent, comme d'autres APE, un défaut de persistance dans cette espèce qui limite leur usage préventif.

La formulation doit être strictement **cutanée** étant donné le risque d'intoxication : on exclut les sprays, favorisant l'ingestion par léchage. De manière générale, les spot-on de perméthrine existant sur le marché sont un traitement intéressant et plus sûr pour des lapins de race moyenne à géante (au vu de la quantité de produit dans les plus petites pipettes) mais il est préférable, connaissant les risques, de privilégier d'autres molécules.

APE déconseillés pour cause de toxicité

Les inhibiteurs des cholinestérases : parmi les plus toxiques des APE quelle que soit la voie d'administration, ils sont à éviter.

Le spinosad par voie orale : on manque d'études sur cette molécule mais il semble doté d'une toxicité supérieure chez le lapin par rapport aux autres mammifères, qui pourrait empêcher d'avoir une marge thérapeutique acceptable. Il est préférable d'utiliser d'autres molécules plus fiables et plus documentées pour cette espèce.

L'amitrazé par voie cutanée : les informations sont insuffisantes chez le lapin mais laissent suspecter une toxicité assez importante, comme chez les carnivores. Il ne doit pas être immédiatement écarté car il présente une bonne activité en spray contre la démodécie, qualité rare même pour les acaricides. Il a également un effet répulsif contre les tiques.

Cependant, formulé en spray cutané, il présente un risque majeur de léchage puisque le pelage entier est imprégné. Or, la toxicité orale est supérieure à la voie cutanée, déjà relativement importante. Il est donc préférable d'éviter l'usage de cet APE, excepté dans le cas d'une **démodécie réfractaire** aux autres traitements.

3) Recommandations pour le traitement des parasitoses dues aux arthropodes chez le lapin

Le traitement antiparasitaire externe du lapin de compagnie peut être :

- **curatif**, le plus fréquemment : on s'adapte alors à la sensibilité du parasite et à son cycle pour le choix de l'antiparasitaire et sa posologie ;

- **préventif** : cela concerne préférentiellement un lapin exposé à un risque (contact avec l'extérieur, milieu de vie partagé avec un autre animal). Un lapin vivant seul en intérieur a moins d'intérêt à être traité en prévention, il convient d'adapter la prophylaxie à chaque cas.

En s'appuyant sur les constats précédents et les résultats d'études, voici quelques recommandations de traitement présentant le meilleur compromis entre efficacité et innocuité, contre les ectoparasites mentionnés dans l'ensemble des études analysées.

Traitement des pulicoses

Certains APE ont une excellente activité insecticide immédiate, à associer à un traitement de l'habitat pour éliminer les immatures et les jeunes adultes ainsi qu'un traitement de tous les animaux du foyer. Il faudra renouveler éventuellement l'administration si les puces sont encore présentes à la fin de leur durée d'action :

- l'**imidaclopride** en spot-on (11 à 16 mg/kg), actif pendant **une semaine**, à privilégier car disposant d'une AMM chez le lapin ;

- la **sélamectine** en spot-on (20 mg/kg), active pendant **une semaine** (hors AMM).

Traitement de l'otacariose à Psoroptes cuniculi

Le traitement acaricide des animaux infestés doit permettre l'élimination des adultes et de la génération suivante, donc soit couvrir au minimum la durée du cycle de l'acarien (trois semaines), soit empêcher le développement des stades immatures.

Un traitement antiparasitaire auriculaire est déconseillé en raison de la douleur de l'otite et du risque de toxicité en cas de perforation du tympan. Pour une application cutanée, un spot-on est préférable à une solution en pulvérisation pour limiter le risque d'intoxication par ingestion.

Les APE les plus intéressants sont :

- la **sélamectine** en spot-on (6 à 18 mg/kg) ;

- l'**éprinomectine** par voie cutanée (2 mg/kg) ;

- le **fluralaner** par voie orale (25mg/kg PO), adulticide strict.

Pour ces trois molécules, une administration semble suffire à soigner complètement la gale. Les avermectines ont une activité larvicide et peuvent être renouvelées après trois ou quatre semaines au besoin.

Toutefois, avant de recommander l'utilisation du fluralaner et de l'éprinomectine, de nouvelles études devraient être réalisées sur un plus grand nombre d'individus afin de confirmer leur innocuité chez le lapin de compagnie.

Les autres isoxazolines sont probablement intéressantes également. La rémanence et l'innocuité de cette famille restent à vérifier.

Les avermectines par voie SC sont efficaces mais nécessitent que le vétérinaire répète l'injection tous les trois ou quatre jours, ce qui complique l'observance du traitement. Ce n'est pas réalisable par le propriétaire lui-même car les solutions sont conditionnées pour de gros animaux donc très concentrées.

La moxidectine en spot-on (2 à 3,5 mg/kg) peut être utilisée, mais on l'évitera sachant que d'autres APE (avec peu ou pas d'activité endocide) sont également intéressants. De même, l'association de l'afoxolaner à la milbémycine oxime (respectivement 2,5 mg/kg et 500µg/kg) par voie orale est efficace mais moins recommandée.

Traitement de la gale sarcoptique

Contre *Sarcoptes scabiei* var. *cuniculi*, le traitement doit, de la même manière, tuer les adultes et leur progéniture se développant sur un cycle de trois semaines.

Les résultats assez proches de ceux obtenus pour la gale d'oreille (quoique moins nombreux) semblent en faveur d'indications similaires. En particulier, les molécules montrant un intérêt dans les études sont :

- la **sélamectine** en spot-on (8 à 14 mg/kg) ;
- le **fluralaner** par voie orale (25 mg/kg).

Là aussi, il serait nécessaire de disposer de plus d'études afin de s'assurer de l'innocuité du fluralaner chez le lapin.

Traitement des pseudo-gales

Une cheyletiellose symptomatique nécessite le traitement de l'animal, ses congénères et l'environnement. Un APE se révèle particulièrement intéressant : la **sélamectine** en spot-on (12 mg/kg), éventuellement répétée en l'absence d'élimination compétè.

On retrouve une bonne efficacité de l'ivermectine par voie SC mais avec les mêmes contraintes que pour les gales.

Contre *Leporacarus gibbus*, le traitement consiste aussi en une application de **sélamectine** en spot-on (11 à 17 mg/kg).

La moxidectine, de même que pour les gales, semble efficace mais ne devrait pas être utilisée en première intention.

Traitement de la démodécie

La démodécie ne doit être traitée qu'en cas de symptômes. Lorsqu'il est nécessaire, le traitement est long et doit être poursuivi même après l'obtention d'un premier raclage négatif. En pratique, l'utilisation d'**amitraze** en solution cutanée (imprégnation complète du pelage) donne de bons résultats.

Connaissant le risque toxique que ce traitement présente, il y aurait un grand intérêt à étudier l'innocuité des **isoxazolines** (indiquée contre la démodécie du chien), en espérant pouvoir bénéficier d'un traitement plus inoffensif.

Prévention antiparasitaire

Pour les lapins en contact avec l'extérieur ou vivant avec un autre animal, le risque parasitaire est suffisamment important pour que se pose la question de la prophylaxie. La problématique principale chez le lapin est celle de la rémanence : la majorité des APE durant un mois chez les carnivores ne sont efficaces que pendant une à trois semaines chez le lapin.

La prévention contre les puces peut être partiellement assurée par l'**imidaclopride** (11 à 16 mg/kg) en spot-on mais, en cas de forte pression parasitaire, le traitement nécessiterait d'être renouvelé au bout d'une à deux semaines.

La **sélamectine** (20 mg/kg) en spot-on, tout aussi efficace contre les puces, doit être renouvelée à la même fréquence en cas de risque élevé d'infestation, mais la possibilité d'une administration hebdomadaire ou bimensuelle n'est pas suffisamment documentée. Tant que l'innocuité de ce protocole n'aura pas été évaluée, il est préférable de ne pas répéter l'application de sélamectine à moins d'un mois d'intervalle, d'autant plus qu'elle a également des propriétés endocides (quoique moindres que celles des milbémécines).

Les pyréthriinoïdes ne se montrent pas plus persistants et leur toxicité ne permet pas d'augmenter la fréquence d'administration.

La rémanence des isoxazolines, indiquées contre les puces chez les carnivores domestiques, seraient très intéressantes si on constatait une durée d'action aussi bonne chez le lapin.

Contre les diptères, l'efficacité de la perméthrine est excellente mais son administration fréquente est discutable du fait de sa toxicité.

Les néonicotinoïdes, excellents insecticides, auraient probablement une action aussi intéressante mais sans que l'on dispose de démonstrations ni indications chez les carnivores domestiques.

Pour prévenir la fixation des tiques, le traitement le plus intéressant relevé est la **sélamectine** en spot-on (15 à 30 mg/kg), pour une durée d'action inconnue (probablement deux à trois semaines, au vu des autres études).

La fluméthrine est aussi efficace à court-terme.

Là aussi, les isoxazolines, indiquées contre les tiques des carnivores, pourraient avoir un grand intérêt si la durée d'action est meilleure.

En prophylaxie, l'idéal serait donc de pouvoir utiliser les **isoxazolines**. Cette synthèse bibliographique ne permet pourtant pas de vérifier l'innocuité et la durée d'action de ces molécules. Il serait d'un grand intérêt d'approfondir les investigations sur cette famille récente et d'obtenir une AMM pour lapins.

La **sélamectine** est intéressante par sa polyvalence (propriétés acaricides et insecticides). Elle est moins rémanente que chez les chiens et chats mais permet une prévention partielle d'une infestation par une application mensuelle. L'imidaclopride montre des caractéristiques comparables mais en se restreignant à un spectre insecticide.

Les pyréthrinoïdes sont aussi utilisables, mais il est préférable de privilégier la sélamectine étant donné le risque plus élevé d'intoxication chronique par léchage.

Par comparaison avec les pratiques courantes, l'utilisation de l'imidaclopride (contre les insectes) et de la sélamectine en spot-on est tout à fait justifiée pour un traitement curatif.

Contre les acarioses, la mention des avermectines par voie injectable est également judicieuse mais se heurte aux difficultés d'utilisation de ces produits. L'amitraze, au contraire, est fortement déconseillé mis à part contre une forme grave de démodécie.

Contre les entomoses, l'utilisation de pyréthrinoïdes est pertinente mais plus risquée que celle des néonicotinoïdes, avec une durée d'action équivalente. Ils ne sont donc pas à privilégier, de même que les inhibiteurs des cholinestérases dont la toxicité est trop élevée. En cas de myiase, aucun traitement n'a été trouvé dans les articles étudiés. L'utilisation de toute spécialité larvicide caractérisée par une absorption systémique (nitenpyram par voie orale, lactones macrocycliques) peut être efficace si les larves ingèrent des tissus suffisamment vascularisés pour absorber l'APE, mais cela reste à démontrer.

CONCLUSION

Le manque de spécialité avec Autorisation de Mise sur le Marché pour les lapins de compagnie parmi les antiparasitaires externes (APE) des animaux de compagnie complique leur traitement. Leurs particularités physiologiques et comportementales sont susceptibles d'entraîner un échec thérapeutique ou un risque de toxicité. Le principe de la cascade permet certes d'utiliser des spécialités développées pour d'autres espèces mais engage la responsabilité du prescripteur alors qu'il manque d'informations pour orienter son choix thérapeutique.

Les APE chez le lapin ont pour enjeux principaux le traitement des pulicoses, de la gale auriculaire et de la cheyletiellose ainsi que, selon le mode vie, la prévention contre d'autres insectes et acariens. Beaucoup de spécialités pour carnivores domestiques sont utilisables chez les lapins mais leur posologie doit être adaptée à l'espèce. La plupart des spécialités utilisables chez le lapin manquent de rémanence et ne permettent pas une protection antiparasitaire sur le long terme. D'autres, en revanche, s'avèrent peu efficace ou ne doivent surtout pas être employées car leur toxicité est prouvée (phénylpyrazolés).

Cette synthèse bibliographique permet de faire le bilan des connaissances sur l'efficacité et la toxicité de la plupart des APE actuellement disponibles sur le marché du médicament vétérinaire et d'identifier des molécules prometteuses, comme les isoxazolines, pour lesquelles des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux évaluer l'intérêt et les risques liés à leur utilisation chez cette espèce.

Alors qu'on voit apparaître sur le marché de nouveaux APE pour chiens et chats tous les ans, il serait judicieux d'accélérer la recherche sur les spécialités utilisables chez le lapin de compagnie afin de mettre à disposition des confrères de nouvelles spécialités avec AMM avec une meilleure rémanence et un spectre plus large d'activité. On ne peut qu'espérer que le marché du médicament s'ouvre davantage aux lapins de compagnie - dont le nombre et la médicalisation ne fait qu'augmenter - dans un futur proche et permette une optimisation de leur traitement contre les ectoparasites.

Bibliographie

1. ESCCAP Suisse. *Traitement et prévention des maladies parasitaires et fongiques des petits mammifères de compagnie* [en ligne]. ESCCAP; 2021. [consulté le 22 juillet 2021]. Disponible sur: <https://www.esccap.ch/demo/wp-content/uploads/2021/08/Esccap-GL7-F-petits-mammiferes.pdf>
2. Taylor MA, Coop RL, Wall RL. *Veterinary parasitology. 4th edition*. Wiley-Blackwell; 2015. 1032 p.
3. Linsart AJ, Videmont-Drevon E. Dermatologie des petits mammifères de compagnie : furet et lapin. *EMC - Vétérinaire*. 2016; 13(1), pp. 1-21.
4. Paterson S. Skin Diseases and Treatment of Rabbits. In: *Skin Diseases of Exotic Pets* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd; 2006; pp. 288-311. [consulté le 4 novembre 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470752432.ch23>
5. Boussarie D. *Consultations des petits mammifères de compagnie*. Editions du Point Vétérinaire. 2003. 220 p.
6. Greenacre C, Hnilica KA. Avian and Exotic Animal Dermatology. In: *Small Animal Dermatology (Third Edition)* [en ligne]. 3rd éd. Saint Louis: W.B. Saunders; 2011; pp. 490-549. [consulté le 4 novembre 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978141605663800015X>
7. Riviere JE, Papich MG. Chemotherapy of parasitic diseases. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics 10th Edition*. Wiley-Blackwell. 2018. pp. 1033-1187.
8. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. *Vetcompendium* [en ligne]. [consulté le 24 septembre 2021]. Disponible sur: <https://www.vetcompendium.be/fr>
9. Beugnet F. Antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques. *EMC - Vétérinaire* [en ligne]. 2004; 1(4), pp. 138-53. [consulté le 11 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762421504000152>
10. Wismer T, Means C. Toxicology of Newer Insecticides in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* [en ligne]. 2018; 48(6), pp. 1013-26. [consulté le 14 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762421504000152>
11. Testud F. Insecticides néonicotinoïdes. *EMC - Toxicologie-Pathologie*. 2014; 9(1), pp. 1-6.
12. Gupta RC. *Veterinary Toxicology, Basic and Clinical Principles, Third Edition*. Elsevier; 2018. 1238 p.
13. Mencke N, Jeschke P. Therapy and Prevention of Parasitic Insects in Veterinary Medicine using Imidacloprid. *Current Topics in Medicinal Chemistry* [en ligne]. 2002; 2(7), pp.701-15. [consulté le 23 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/article/26455>
14. Buronfosse-Roque F, Bellebeau-Barbier F, Pineau X, Queffélec S. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques des antiparasitaires externes. *Le Point Vétérinaire*. 2017; (374), pp. 22-26.

15. Syndicat de l'Industrie du Médicament et diagnostic Vétérinaires. *Med'Vet* [en ligne]. [consulté le 14 octobre 2021]. Disponible sur: <https://www.med-vet.fr/>
16. Oudin Y. *Mise à jour bibliographique de l'utilisation des antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques*. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon. 2016; 198 p.
17. Sojka PA. Isoxazolines. *Journal of Exotic Pet Medicine* [en ligne]. 2018; 27(2), pp. 118-22. [consulté le 14 octobre 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1557506318300673>
18. Merola VM, Eubig PA. Toxicology of Avermectins and Milbemycins (Macrocyclic Lactones) and the Role of P-Glycoprotein in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* [en ligne]. 2018; 48(6), pp. 991-1012. [consulté le 1^{er} mai 2022]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561618300810>
19. ValcÁrcel F, SÁnchez JLPé, Jaime JMT, Basco-Basco PI, Guajardo SCC, Cutuli MT, et al. Control of Tick Infestations in *Oryctolagus cuniculus* (Lagomorpha: Leporidae) With Spinosad Under Laboratory and Field Conditions. *Journal of Medical Entomology* [en ligne]. 2015; 52(2), pp. 207-13. [consulté le 16 décembre 2021]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1093/jme/tju018>
20. Vandaële E. L'indoxacarbe et la perméthrine dans un spot-on pour chiens. *La Semaine Vétérinaire* [en ligne]. 2013; (1536). [consulté le 25 août 2022] Disponible sur: <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/archives/n-1536/l-indoxacarbe-et-la-permethrine-dans-un-spot-on-pour-chiens.html>
21. ANSES. Amitraze. *Phytopharmacovigilance - Synthèse des données de surveillance* [en ligne]. 2018 [consulté le 30 août 2022]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche_PPV_Amitraze.pdf
22. Siegrist P. Les composés organophosphorés dans les lutttes antiparasitaires. *Archives Suisses de Médecine Vétérinaire* [en ligne]. 1969; 111, pp. 187-98. [consulté le 14 janvier 2022]. Disponible sur : <https://www.e-periodica.ch/digbib/view?pid=sat-003%3A1969%3A111%3A%3A204&referrer=search#216>
23. Siddall JB. Insect growth regulators and insect control: a critical appraisal. *Environmental Health Perspectives* [en ligne]. 1976; 14, pp. 119-26. [consulté le 17 février 2022]. Disponible sur : <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/ehp.7614119>
24. Pan B, Wen H, Yang Z, Wang F, Wang Z, Wang M. Pharmacokinetics of moxidectin following topical administration to New Zealand rabbits. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* [en ligne]. 2011; 34(1), pp. 89-91. [consulté le 7 octobre 2021]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2010.01212.x>
25. Borges DA, Moraes P de A, Cardoso JD, Oliveira PC de, Yasui AM, Fernandes IMP, et al. Efficacy of a dinotefuran, pyriproxyfen and permethrin combination product against *Ctenocephalides felis felis* (Bouché, 1835) (Siphonaptera: Pulicidae) on artificially infested rabbits. *Veterinary Parasitology* [en ligne]. 2018; 259, pp. 74-9. [consulté le 12 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401718302747?via%3Dihub>
26. Fresnay E. *Événements indésirables chez les lapins de compagnie : Bilan de pharmacovigilance sur 6 ans*. ANSES [en ligne] 2020 [consulté le 29 septembre 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/36-Fresnay%20Pharmacovigilance%20lapin%20.pdf>

27. Emterres R, Abdelghani A, Anderson AC. Determination of the half life of fenthion in New Zealand white rabbits using three routes of administration. *Journal of Environmental Science & Health Part B* [en ligne]. 2008; 20(5), pp. 577-591. [consulté le 7 janvier 2022] Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03601238509372496>
28. Peña-Egido M, Rivas-Gonzalo JC, Mariño-Hernandez EL. Toxicokinetics of parathion in the rabbit. *Archives of Toxicology* [en ligne]. 2004; 61, pp. 196-200. [consulté le 18 octobre 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00316634>
29. Hou Y, Fu F, Liu S, Liu C, Sun Y, Qiu S. The profiles of free organophosphorus poisons in the bile of rabbits poisoned with different organophosphates. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* [en ligne]. 2002; 41(12) , pp. 795-7. [consulté le 12 janvier 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12654229/>
30. Malvisi J, Zaghini A, Stracciari GL. Carbaryl distribution in rabbit tissues and body fluids. *Veterinary and Human Toxicology* [en ligne]. 1992; 34(6) , pp. 501-3. [consulté le 13 janvier 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1287968/>
31. Van de Sandt JJM, Rutten AAJJL, Vanommen B. Species-Specific Cutaneous Biotransformation of the Pesticide Propoxur during Percutaneous Absorption in Vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology* [en ligne]. 1993; 123(1) , pp. 144-50. [consulté le 14 janvier 2022]
32. Ogolla KO, Chebet J, Waruiru RM, Gathumbi PK, Okumu PO, Aboge GO. Efficacy of Ivermectin, Liquid Paraffin, and Carbaryl against Mange of Farmed Rabbits in Central Kenya. *Journal of Tropical Medicine* [en ligne]. 2019; (Article ID 5092845), 8 p. [consulté le 8 octobre 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31885634/>
33. Norval RA, Yunker CE, Duncan IM, Peter T. Pheromone/acaricide mixtures in the control of the tick *Amblyomma hebraeum*: effects of acaricides on attraction and attachment. *Experimental & Applied Acarology* [en ligne]. 1991; 11, pp. 233-40. [consulté le 15 décembre 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01246095>
34. Yehia MAH, El-Banna SG, Okab AB. Diazinon toxicity affects histophysiological and biochemical parameters in rabbits. *Experimental and Toxicologic Pathology* [en ligne]. 2007; 59(3-4) , pp. 215-25. [consulté le 6 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0940299307000796?via%3Dihub>
35. Hernández-Moreno D, Míguez MP, Soler F, Pérez-López M. Influence of sex on biomarkers of oxidative stress in the kidney, lungs, and liver of rabbits after exposure to diazinon. *Environmental Science and Pollution Research International* [en ligne]. 2018; 25, pp. 32458-65. [consulté le 5 janvier 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-018-3258-6>
36. Tsitsimpikou C, Tzatzarakis M, Fragkiadaki P, Kovatsi L, Stivaktakis P, Kalogeraki A, et al. Histopathological lesions, oxidative stress and genotoxic effects in liver and kidneys following long term exposure of rabbits to diazinon and propoxur. *Toxicology* [en ligne]. 2013; 307, pp. 109-14. [consulté le 6 janvier 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X1200385X>
37. Zafiroopoulos A, Tsarouhas K, Tsitsimpikou C, Fragkiadaki P, Germanakis I, Tsardi M, et al. Cardiotoxicity in rabbits after a low-level exposure to diazinon, propoxur, and chlorpyrifos. *Human & Experimental Toxicology* [en ligne]. 2014; 33(12) , pp. 1241-52. [consulté le 6 janvier 2022]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/0960327114532384>

38. Francis JI, Barnes JM. Studies on the Mammalian Toxicity of Fenthion. *Bulletin of the World Health Organization* [en ligne]. 1963; 29(2) , pp. 205-12. [consulté le 7 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2554865/>
39. Ryhänen R, Herranen J, Korhonen K, Penttilä I, Polvilampi M, Puhakainen E. Relationship between serum lipids, lipoproteins and pseudocholinesterase during organophosphate poisoning in rabbits. *International Journal of Biochemistry* [en ligne]. 1984; 16(6) , pp. 687-90. [consulté le 10 janvier]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0020711X84900399>
40. Zhang X, Yao W, Jia B, Sun D, Ka W, He D, et al. Acute dichlorvos poisoning induces hemorheological abnormalities in rabbits via oxidative stress. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* [en ligne]. 2010; 44(3) , pp. 207-16. [consulté le 7 janvier 2022]. Disponible sur: <https://content.iospress.com/articles/clinical-hemorheology-and-microcirculation/ch1264>
41. Kossakowski S. Electrocardiogram of rabbits experimentally intoxicated with carbaryl. *Polskie Archiwum Weterynaryjne* [en ligne]. 1987; 27, pp. 15-28. [consulté le 11 octobre 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3146748/>
42. Thorpe E, Wilson AB, Dix KM, Blair D. Teratological studies with dichlorvos vapour in rabbits and rats. *Archiv Fur Toxikologie* [en ligne]. 1972; 30(1), pp. 9-38. [consulté le 10 janvier 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00605271>
43. Schwetz BA, Ioset HD, Leong BK, Staples RE. Teratogenic potential of dichlorvos given by inhalation and gavage to mice and rabbits. *Teratology* [en ligne]. 1979; 20(3), pp. 383-7. [consulté le 10 janvier 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tera.1420200309>
44. Machin MG, McBride WG. Teratological study of malathion in the rabbit. *Journal of Toxicology and Environmental Health* [en ligne]. 1989; 26(3) , pp. 249-53. [consulté le 9 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287398909531251>
45. Murray FJ, Staples RE, Schwetz BA. Teratogenic potential of carbaryl given to rabbits and mice by gavage or by dietary inclusion. *Toxicology and Applied Pharmacology* [en ligne]. 1979; 51(1) , pp. 81-9. [consulté le 13 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X79900103>
46. Maślińska D, Zalewska Z. Effect of dichlorvos, administered to the pregnant rabbits, on the colinesterases activity in the progeny. *Folia Histochemica Et Cytochemica* [en ligne]. 1978; 16(4) , pp. 335-41. [consulté le 10 janvier 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/744539/>
47. Maślińska D, Zalewska Z. Activity of some mitochondrial enzymes in the progeny of rabbits treated with dichlorvos in the gestation period. *Folia Histochemica Et Cytochemica* [en ligne]. 1978; 16(2), pp. 139-46. [consulté le 10 janvier 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/207626/>
48. Maslinska D, Strosznajder J, Zalewska T, Orlewski P. Phospholipid-protein ratio in brain of suckling rabbits treated with an organophosphorus compound. *International Journal of Tissue Reactions* [en ligne]. 1984; 6(4), pp. 317-22. [consulté le 10 janvier 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6526604/>

49. Damska M, Maślińska D. Morphological changes after acetylcholinesterase (AChE) inhibition by dichlorvos (DDVP) in young rabbit brain. *Journal Fur Hirnforschung* [en ligne]. 1988; 29(5) , pp. 569-71. [consulté le 7 janvier 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3216102/>
50. Walker AIT, Blair D, Stevenson DE, Chambers PL. An inhalational toxicity study with dichlorvos. *Archiv für Toxikologie* [en ligne]. 1972; 30(1), pp. 1-7. [consulté le 10 janvier 2022]. Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/BF00605268>
51. Lehotzky K, Ungváry Gy. Experimental Data on the Neurotoxicity of Fenitrothion. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* [en ligne]. 1976; 39(3) , pp. 374-82. [consulté le 11 janvier 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0773.1976.tb03188.x>
52. Graliewicz S, Soćko R. Persisting behavioural and electroencephalographic effects of exposure to chlorphenvinphos, an organophosphorous pesticide, in laboratory animals. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* [en ligne]. 1997; 10(4), pp. 375-94. [consulté le 11 janvier 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9575664/>
53. Street JC, Sharma RP. Alteration of induced cellular and humoral immune responses by pesticides and chemicals of environmental concern: Quantitative studies of immunosuppression by DDT, aroclor 1254, carbaryl, carbofuran, and methylparathion. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1975; 32(3), pp. 587-602. [consulté le 14 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X75901234>
54. Banerjee BD, Pasha ST, Hussain QZ, Koner BC, Ray A. A comparative evaluation of immunotoxicity of malathion after subchronic exposure in experimental animals. *Indian Journal of Experimental Biology* [en ligne]. 1998; 36(3), pp. 273-82. [consulté le 11 janvier 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9754060/>
55. Dési I, Varga L, Farkas I. The effect of DDVP, an organophosphorus pesticide on the humoral and cell-mediated immunity of rabbits. *Further Studies in the Assessment of Toxic Actions. Archives of Toxicology*. 1980; 4, pp. 171-4. [consulté le 14 janvier 2022]. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-67729-8_38
56. Szubartowska E, Gromysz-Kałkowska K. Differences between breeds of rabbits in their susceptibility to the effect of foschlor. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology* [en ligne]. 1986; 85(1), pp. 33-40. [consulté le 11 janvier 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9754060/>
57. Cerón JJ, Panizo CG, Montes A. Toxicological effects in rabbits induced by endosulfan, lindane, and methylparathion representing agricultural byproducts contamination. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* [en ligne]. 1995; 54(2), pp. 258-65. [consulté le 15 décembre 2022]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1007/BF00197439>
58. Çetin N, Çetin E, Eraslan G, Bilgili A. Chlorpyrifos induces cardiac dysfunction in rabbits. *Research in Veterinary Science* [en ligne]. 2007; 82(3), pp. 405-8. [consulté le 13 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528806001664>
59. Harvey RG. Demodex cuniculi in dwarf rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Small Animal Practice* [en ligne]. 1990; 31(4), pp. 204-7. [consulté le 16 décembre 2022]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1748-5827.1990.tb00774.x>
60. McKellar QA, Midgley DM, Galbraith EA, Scott EW, Bradley A. Clinical and pharmacological properties of ivermectin in rabbits and guinea pigs. *The Veterinary Record* [en ligne]. 1992;

130(4), pp. 71-3. [consulté le 28 février 2022]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1748-5827.1990.tb00774.x>

61. Jackson HC, Chesterman MP. In-vivo effects of ivermectin on *Rhipicephalus appendiculatus*: the influence of tick feeding patterns and drug pharmacokinetics. *Experimental & Applied Acarology* [en ligne]. 1989; 7(2), pp. 109-19. [consulté le 7 octobre 2021]. Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01270431>
62. Li N, Jiang H, Li J, Wang Z, Li C, Li X, et al. Pharmacokinetics of doramectin in rabbits after subcutaneous administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* [en ligne]. 2009; 32(4), pp. 397-9. [consulté le 6 octobre 2021]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2885.2008.01044.x>
63. Wen H, Pan B, Wang F, Yang Z, Wang Z, Liu S, et al. The effect of self-licking behavior on pharmacokinetics of eprinomectin and clinical efficacy against *Psoroptes cuniculi* in topically administered rabbits. *Parasitology Research* [en ligne]. 2010; 106(3), pp. 607-13. [consulté le 28 septembre 2022]. Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-009-1704-6>
64. Bassissi MF, Alvinerie M, Martin PGP, Perret B, Lespine A. Influence of dyslipidemia on moxidectin distribution in plasma lipoproteins and on its pharmacokinetics. *Pharmaceutical Research* [en ligne]. 2006; 23(11), pp. 2672-80. [consulté le 7 octobre 2021]. Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-006-9114-2>
65. Gokbulut C, Biligili A, Kart A, Turgut C. Plasma dispositions of ivermectin, doramectin and moxidectin following subcutaneous administration in rabbits. *Laboratory Animals* [en ligne]. 2010; 44(2), pp. 138-42. [consulté le 6 octobre 2021]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1258/la.2009.009053>
66. Bowman DD, Fogelson ML, Carbone LG. Effect of ivermectin on the control of ear mites (*Psoroptes cuniculi*) in naturally infested rabbits. *American Journal of Veterinary Research* [en ligne]. 1992; 53(1), pp. 105-9. [consulté le 3 octobre 2021]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1539901/>
67. Pandey VS. Effect of ivermectin on the ear mange mite, *Psoroptes cuniculi*, of rabbits. *British Veterinary Journal* [en ligne]. 1989; 145(1), pp. 54-6. [consulté le 3 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0007193589900092>
68. Kurade NP, Bhat TK, Bhat TK, Jithendran KP, Jithendran KP. Effect of ivermectin against ear mange mite (*Psoroptes cuniculi*) in naturally infested rabbits. *World Rabbit Science* [en ligne]. 1996; 4(1), pp. 25-7. [consulté le 3 octobre 2021]. Disponible sur : <https://polipapers.upv.es/index.php/wrs/article/view/266>
69. Wright FC, Riner JC. Comparative efficacy of injection routes and doses of ivermectin against *Psoroptes* in rabbits. *American Journal of Veterinary Research* [en ligne]. 1985; 46(3), pp. 752-4. [consulté le 4 octobre 2021]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3838867/>
70. Curtis SK, Housley R, Brooks DL. Use of ivermectin for treatment of ear mite infestation in rabbits. *Journal of the American Veterinary Medical Association* [en ligne]. 1990; 196(7), pp. 1139-40. [consulté le 4 octobre 2021]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2329086/>
71. Prosl H, Kanout A. [Treatment of ear mange in rabbits with ivermectin]. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* [en ligne]. 1985; 98(2), pp. 45-7. [consulté le 4 octobre 2021]. Disponible sur :

https://www.researchgate.net/publication/19322403_Treatment_of_ear_mange_in_rabbits_with_ivermectin/link/56e72b3e08ae4c354b1a767e/download

72. Koopman JP, Scholten PM, van Zutphen T, Hooghof JB. [The effect of ivermectin on Psoroptes ear mange in rabbits]. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde* [en ligne]. 1989; 114(15-16), pp. 825-8. [consulté le 4 octobre 2021]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2799777/>
73. Elhawary NM, Sorour SSGH, El-Abasy MA, Bazh EK, Sultan K. A trial of doramectin injection and ivermectin spot-on for treatment of rabbits artificially infested with the ear mite « Psoroptes cuniculi ». *Polish Journal of Veterinary Sciences* [en ligne]. 2017; 20(3), pp. 521-5. [consulté le 4 octobre 2021]. Disponible sur : <https://sciendo.com/journals/pjvs/20/3/article-p521>
74. Singla LD, Juyal PD, Gupta PP. Therapeutic trial of ivermectin against Notoedres cati var. cuniculi infection in rabbits. *Parasite* [en ligne]. 1996; 3(1), pp. 87-9. [consulté le 7 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.parasite-journal.org/articles/parasite/abs/1996/01/parasite1996031p87/parasite1996031p87.html>
75. Sharun K, Anjana S, Sidhique SA, Panikkassery S. Treatment of Sarcoptic mange infestation in rabbits with long acting injectable ivermectin. *Journal of Parasitic Diseases* [en ligne]. 2019; 43(4), pp. 733-6. [consulté le 7 octobre 2021]. Disponible sur : <https://doi.org/10.1007/s12639-019-01137-z>
76. Sharaf M, Antonios S, Mina S, Eliwa K, Rayia DA. The scabicide effect of moxidectin in vitro and in experimental animals: Parasitological, histopathological and immunological evaluation. *Experimental Parasitology* [en ligne]. 2020; 217. [consulté le 24 septembre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014489419305909>
77. Kaya D, Inceboz T, Kolatan E, Güneli E, Yilmaz O. Comparison of efficacy of ivermectin and doramectin against mange mite (Sarcoptes scabiei) in naturally infested rabbits in Turkey. *Veterinaria Italiana* [en ligne]. 2010; 46(1), pp. 51-6. [consulté le 5 octobre 2021]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20391367/>
78. Seddiek SA, Khater HF, El-Shorbagy MM, Ali AM. The acaricidal efficacy of aqueous neem extract and ivermectin against Sarcoptes scabiei var. cuniculi in experimentally infested rabbits. *Parasitology Research* [en ligne]. 2013; 112(6), pp. 2319-30. [consulté le 5 octobre 2021]. Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-013-3395-2>
79. Panigrahi PN, Mohanty BN, Gupta AR, Patra RC, Dey S. Concurrent infestation of Notoedres, Sarcoptic and Psoroptic acariasis in rabbit and its management. *Journal of Parasitic Diseases* [en ligne]. sept 2016; 40(3), pp. 1091-3. [consulté le 5 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4996244/>
80. Mellgren M, Bergvall K. Treatment of rabbit cheyletiellosis with selamectin or ivermectin: a retrospective case study. *Acta Veterinaria Scandinavica* [en ligne] 2008; 50(1). [consulté le 4 octobre 2021]. Disponible sur : <https://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/1751-0147-50-1>
81. Goudie AC, Evans NA, Gratton KAF, Bishop BF, Gibson SP, Holdom KS, et al. Doramectin — a potent novel endectocide. *Veterinary Parasitology*. [en ligne] 1993; 49(1), pp. 5-15. [consulté le 7 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030440179390218C>

82. Kanbur M, Atalay O, Ica A, Eraslan G, Cam Y. The curative and antioxidative efficiency of doramectin and doramectin+vitamin AD3E treatment on *Psoroptes cuniculi* infestation in rabbits. *Research in Veterinary Science* [en ligne]. 2008; 85(2), pp. 291-3. [consulté le 7 octobre 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003452880700241X>
83. Krishnaswamy N, Rajendiran AS, Rajapandi S. Effect of doramectin on the treatment of ear and skin mange in rabbits. *Indian Veterinary Journal* [en ligne]. 2004; 81(6), pp. 628-30. [consulté le 4 octobre 2021]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/287538785_Effect_of_doramectin_on_the_treatment_of_ear_and_skin_mange_in_rabbits
84. McTier TL, Hair JA, Walstrom DJ, Thompson L. Efficacy and safety of topical administration of selamectin for treatment of ear mite infestation in rabbits. *Journal of the American Veterinary Medical Association* [en ligne]. 2003; 223(3), pp. 322-4. [consulté le 4 octobre 2021]. Disponible sur : <https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/223/3/javma.2003.223.322.xml>
85. Kurtde A, Karaer Z, Acar A, Guzel M, Cingi CC, Ural K, et al. Use of selamectin for the treatment of psoroptic and sarcoptic mite infestation in rabbits. *Veterinary Dermatology I* [en ligne]. 2007; 18(1), pp. 18-22. [consulté le 29 septembre 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2007.00563.x>
86. Farmaki R, Koutinas AF, Kasabalis D, Papazahariadou MG, Day MJ. Effectiveness of a selamectin spot-on formulation in rabbits with sarcoptic mange. *Veterinary Record* [en ligne]. 2009; 164(14), pp. 431-2. [consulté le 6 octobre 2021]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1136/vr.164.14.431>
87. Kim SH, Lee JY, Jun HK, Song KH, Park BK, Kim DH. Efficacy of selamectin in the treatment of cheyletiellosis in pet rabbits. *Veterinary Dermatology* [en ligne]. 2008; 19(1), pp. 26-7. [consulté le 29 septembre 2021]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2007.00629.x>
88. Birke LL, Molina PE, Baker DG, Leonard ST, Marrero LJ, Johnson M, et al. Comparison of Selamectin and Imidacloprid plus Permethrin in Eliminating *Leporacarus gibbus* Infestation in Laboratory Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* [en ligne]. 2009; 48(6), pp. 757-62. [consulté le 4 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786930/>
89. Bozzatto V, Oliveira PR de, Bechara GH, Camargo-Mathias MI. Morphological alterations of epidermis of rabbits infested by *R. sanguineus* ticks and exposed to Selamectin (active principle of Pfizer Revolution® acaricide): A confocal microscopy study. *Acta Histochemica* [en ligne]. 2014; 116(3), pp. 534-8. [consulté le 4 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065128113002286>
90. Pan B, Wang M, Xu F, Wang Y, Dong Y, Pan Z. Efficacy of an injectable formulation of eprinomectin against *Psoroptes cuniculi*, the ear mange mite in rabbits. *Veterinary Parasitology* [en ligne]. 2006; 137(3-4) pp. 386-90. [consulté le 25 septembre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401706000306?via%3Dihub>
91. Ulutas B, Voyvoda H, Bayramli G, Karagenc T. Efficacy of topical administration of eprinomectin for treatment of ear mite infestation in six rabbits. *Veterinary Dermatology* [en ligne]. 2005; 16(5), pp. 334-7. [consulté le 28 septembre 2021]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-3164.2005.00464.x>

92. Wagner R, Wendlberger U. Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes* spp., *Demodex* spp. and *Psoroptes* spp. mites. *Veterinary Parasitology* [en ligne]. 2000; 93(2), pp. 149-58. [consulté le 8 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401700003575>
93. Nasr NT, Bodghdadi AM, Allam KA, El-Adawi AI, Soliman MI. Effect of ivermectin on survival and fecundity of *Culex pipiens* the vector of *Wuchereria bancrofti* in Egypt. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* [en ligne]. 1996; 26(1), pp. 161-8. [consulté le 7 octobre 2021]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8721237/>
94. Carpenter JW, Dryden MW, KuKanich B. Pharmacokinetics, efficacy, and adverse effects of selamectin following topical administration in flea-infested rabbits. *American Journal of Veterinary Research* [en ligne]. 2012; 73(4), pp. 562-6. [consulté le 5 octobre 2021]. Disponible sur : <https://avmajournals.avma.org/doi/full/10.2460/ajvr.73.4.562>
95. Ali BH. The effect of ivermectin on some haematological indices in rabbits: influence of vitamin K treatment. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* [en ligne]. 1990; 17(10), pp. 735-8. [consulté le 7 octobre 2021]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1681.1990.tb01273.x>
96. Moreira N, Torres MA, Navas-Suárez PE, Gonçalves V, Raspantini PCF, Raspantini LER, et al. Ivermectin does not interfere with seminal and hormonal parameters in male rabbits. *Theriogenology* [en ligne]. 2019; 124, pp. 32-8. [consulté le 24 septembre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X18308665>
97. Başı Z, Eraslan G. Toxicokinetic of flumethrin in rabbits. *Drug and Chemical Toxicology* [en ligne]. 2015; 38(1), pp. 92-7. [consulté le 18 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X18308665>
98. Bast GE, Taeschner D, Kampffmeyer HG. Permethrin absorption not detected in single-pass perfused rabbit ear, and absorption with oxidation of 3-phenoxybenzyl alcohol. *Archives of Toxicology* [en ligne]. 1997; 71(3), pp. 179-86. [consulté le 29 octobre 2021]. Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007/s002040050373>
99. Melo RMPDS, Fernandes JI, Vieira VPDC, Ribeiro FDA, Botelho MCDSN, Verocai GG, et al. [Efficacy of the pyrethroid permethrin on the control of *Psoroptes ovis* (Hering, 1838) (Acari:Psoroptidae) in naturally infested rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)]. *Revista Brasileira De Parasitologia Veterinaria* [en ligne]. 2008; 17 Suppl 1, pp. 55-8. [consulté le 15 octobre 2021]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20059816/>
100. Vatandoost H, Hanafi-Bojd AA. Laboratory evaluation of 3 repellents against *Anopheles stephensi* in the Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterranean Health Journal* [en ligne]. 2008; 14(2), pp. 260-7. [consulté le 19 octobre 2021]. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/5294438_Laboratory_evaluation_of_3_repellents_a
gainst_Anopheles_stephensi_in_the_Islamic_Republic_of_Iran](https://www.researchgate.net/publication/5294438_Laboratory_evaluation_of_3_repellents_against_Anopheles_stephensi_in_the_Islamic_Republic_of_Iran)
101. Dési I, Dobronyi I, Varga L. Immuno-, neuro-, and general toxicologic animal studies on a synthetic pyrethroid: cypermethrin. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [en ligne]. 1986; 12(3), pp. 220-32. [consulté le 25 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/014765138690014X?via%3Dihub>
102. Yousef MI, El-Demerdash FM, Kamel KI, Al-Salhen KS. Changes in some hematological and biochemical indices of rabbits induced by isoflavones and cypermethrin. *Toxicology* [en ligne].

- 2003; 189(3), pp. 223-34. [consulté le 19 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X03001458>
103. Bavoux C, Bonnard N, Jargot D, Pillière F, Serre P. Deltaméthrine [en ligne]. *INRS*; 2007. [consulté le 19 août 2022]. Disponible sur : https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_193
104. Miyamoto J. Degradation, metabolism and toxicity of synthetic pyrethroids. *Environmental Health Perspectives* [en ligne]. 1976; 14, pp. 15-28. [consulté le 26 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1475089/>
105. Basir A, Khan A, Mustafa R, Zargham Khan M, Rizvi F, Mahmood F, et al. Toxicopathological effects of lambda-cyhalothrin in female rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Human & Experimental Toxicology* [en ligne]. 2011; 30(7), pp. 591-602. [consulté le 18 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1475089/>
106. Yousef MI. Vitamin E modulates reproductive toxicity of pyrethroid lambda-cyhalothrin in male rabbits. *Food and Chemical Toxicology* [en ligne]. 2010; 48(5), pp. 1152-9. [consulté le 19 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691510000876>
107. Dahamna S, Harzallah D, Guemache A, Sekfali N. Biochemical investigation of cypermethrin toxicity in rabbits. *Communications in Agricultural and Applied Biological Sciences* [en ligne]. 2009; 74(1), pp. 149-53. [consulté le 19 octobre 2021]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20218522/>
108. Dahamna S, Harzallah D, Boussahel S, Belgeit A, Merghem M, Bouriche H. Biochemical, hematological and histological parameters induced by cypermethrin toxicity in domestic rabbits. *Communications in Agricultural and Applied Biological Sciences* [en ligne]. 2010; 75(2), pp. 203-7. [consulté le 19 octobre 2021]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21542484/>
109. Yousef MI, El-Demerdash FM, Al-Salhen KS. Protective role of isoflavones against the toxic effect of cypermethrin on semen quality and testosterone levels of rabbits. *Journal of Environmental Science and Health. Part. B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes* [en ligne]. 2003; 38(4), pp. 463-78. [consulté le 19 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/PFC-120021666>
110. Khatab AE, Hashem NM, El-Kodary LM, Lotfy FM, Hassan GA. Evaluation of the Effects of Cypermethrin on Female Reproductive Function by Using Rabbit Model and of the Protective Role of Chinese Propolis. *Biomedical and environmental sciences* [en ligne]. 2016; 29(10), pp. 762-6. [consulté le 15 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.besjournal.com/en/article/2016/10>
111. Vardavas AI, Fragkiadaki P, Alegakis AK, Kouretas D, Goutzourelas N, Tsiaoussis J, et al. Downgrading the systemic condition of rabbits after long term exposure to cypermethrin and piperonyl butoxide. *Life Sciences* [en ligne]. 2016; 145, pp. 114-20. [consulté le 18 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320515301193>
112. Vardavas AI, Stivaktakis PD, Tzatzarakis MN, Fragkiadaki P, Vasilaki F, Tzardi M, et al. Long-term exposure to cypermethrin and piperonyl butoxide cause liver and kidney inflammation and induce genotoxicity in New Zealand white male rabbits. *Food and Chemical Toxicology* [en ligne]. 2016; 94, pp. 250-9. [consulté le 18 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869151630196X>

113. Breslin WJ, Marty MS, Vedula UV, Liberacki AB, Yano BL. Developmental toxicity of Spinosad administered by gavage to CD® rats and New Zealand white rabbits. *Food and Chemical Toxicology* [en ligne]. 2000; 38(12), pp. 1103-12. [consulté le 17 décembre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027869150001083?via%3Dihub>
114. Hutchinson MJ, Jacobs DE, Bell GD, Mencke N. Evaluation of imidacloprid for the treatment and prevention of cat flea (*Ctenocephalides felis felis*) infestations on rabbits. *Veterinary Record* [en ligne]. 2001; 148(22), pp. 695-6. [consulté le 12 octobre 2021]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1136/vr.148.22.695>
115. Hansen O, Gall Y, Pfister K, Beck W. Efficacy of a formulation containing imidacloprid and moxidectin (Advocate®) against naturally acquired ear mange in rabbits. *Kleintierpraxis* [en ligne]. 2006; 51(5), pp. 281-286. [consulté le 12 octobre 2021]. Disponible sur : [https://www.semanticscholar.org/paper/Efficacy-of-a-Formulation-Containing-Imidacloprid-\(-Hansen-Gall/34ebfe153aa687fe00d036bc546e6e8abbb976ae](https://www.semanticscholar.org/paper/Efficacy-of-a-Formulation-Containing-Imidacloprid-(-Hansen-Gall/34ebfe153aa687fe00d036bc546e6e8abbb976ae)
116. Stivaktakis P, Kavvalakis M, Goutzourelas N, Stagos D, Tzatzarakis M, Kyriakakis M, et al. Evaluation of oxidative stress in long-term exposed rabbits to subtoxic levels of imidacloprid. *Toxicology Letters* [en ligne]. 2014; 229, p. S228. [consulté le 13 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427414010145>
117. Stivaktakis PD, Kavvalakis MP, Tzatzarakis MN, Alegakis AK, Panagiotakis MN, Fragkiadaki P, et al. Long-term exposure of rabbits to imidacloprid as quantified in blood induces genotoxic effect. *Chemosphere* [en ligne]. 2016; 149, pp. 108-13. [consulté le 12 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004565351630039X>
118. Vardavas AI, Ozcagli E, Fragkiadaki P, Stivaktakis PD, Tzatzarakis MN, Alegakis AK, et al. The metabolism of imidacloprid by aldehyde oxidase contributes to its clastogenic effect in New Zealand rabbits. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* [en ligne]. 2018; 829-830, pp. 26-32. [consulté le 13 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383571817303327>
119. Memon SA, Memon N, Mal B, Ahmed S, Shah MA. Histopathological changes in the gonads of Male rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) on exposure to imidacloprid insecticide. *Journal of Entomology and Zoology Studies* [en ligne]. 2014; 2(4), pp. 159-63. [consulté le 13 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.entomoljournal.com/archives/2014/vol2issue4/PartD/85-618.pdf>
120. Mueller U, Moretto A. Indoxacarb [en ligne]. *Joint Meeting on Pesticide Residue*; 2005 [consulté le 25 août 2022] pp. 315-56. Disponible sur: http://piat.org.nz/uploads/PIAT_content/pdfs/Indoxacarb%20and%20other%20neurotoxins%20info/Meuller%20INDOXACARB.pdf
121. Anses. *Index des médicaments vétérinaires autorisés en France* [en ligne]. 2022. [consulté le 24 septembre 2021]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/>
122. Sheinberg G, Romero C, Heredia R, Capulin M, Yarto-Jaramillo E, Carpio J. Use of oral fluralaner for the treatment of *Psoroptes cuniculi* in 15 naturally infested rabbits. *Veterinary Dermatology* [en ligne]. 2017; 28, pp. 393-5. [consulté le 17 septembre 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vde.12429>
123. d'Ovidio D, Santoro D. Efficacy of Fluralaner in the Treatment of Sarcoptic Mange (*Sarcoptes scabiei*) in 12 Pet Rabbits. *Topics in Companion Animal Medicine* [en ligne]. 2021; 43, 100528.

[consulté le 14 octobre 2021]. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1938973621000210>

124. d'Ovidio D, Santoro D. Leporacarus gibbus infestation in client-owned rabbits and their owner. *Veterinary Dermatology* [en ligne]. 2014; 25(1), pp. 46–e17 [consulté le 7 octobre 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vde.12089>
125. Romero Núñez C, Flores Ortega A, Sheinberg Waisburd G, Martin Cordero A, Yarto Jaramillo E, Heredia Cárdenas R, et al. Evaluation of the effect of afoxalaner with milbemycin 1 oxime in the treatment of rabbits naturally infected with Psoroptes cuniculi. *PLoS One* [en ligne]. 2020; 15(3), 7 p. [consulté le 28 septembre 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7100968/>
126. de Oliveira PR, Calligaris IB, Roma GC, Bechara GH, Pizano MA, Camargo Mathias MI. Potential of the insect growth regulator, fluazuron, in the control of Rhipicephalus sanguineus nymphs (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae): Determination of the LD95 and LD50. *Experimental Parasitology* [en ligne]. 2012; 131(1), pp. 35-9. [consulté le 16 février 2022]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001448941200077X>
127. de Oliveira PR, Calligaris IB, Roma GC, Bechara GH, Camargo-Mathias MI. Fluazuron-induced morphophysiological changes in the cuticle formation and midgut of Rhipicephalus sanguineus Latreille, 1806 (Acari: Ixodidae) nymphs. *Parasitology Research* [en ligne]. 2013; 112(1), pp. 45-58. [consulté le 17 février 2022]. Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s00436-012-3103-7>
128. Calligaris IB, De Oliveira PR, Roma GC, Bechara GH, Camargo-Mathias MI. Action of the insect growth regulator fluazuron, the active ingredient of the acaricide Acatak®, in Rhipicephalus sanguineus nymphs (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae). *Microscopy Research and Technique* [en ligne]. 2013; 76(11), pp. 1177-85. [consulté le 16 février 2022]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jemt.22282>
129. Andreu de Lapiere E. Le lapin. In: *Dictionnaire pratique de médecine des NAC*. Med'Com; 2001. p. 61-72.
130. Huynh M. *Les 60 consultations les plus fréquentes des petits mammifères*. Med'com; 2019. 176 p.
131. Mentré V. 2.4. Principaux traitements utilisés chez les lagomorphes et les rongeurs. In: *Guide thérapeutique et clinique vétérinaire. Livre 2. Nouveaux animaux de compagnie. 5ème édition*. Editions du Point Vétérinaire; 2017. p. 26.

TRAITEMENT DES PARASITOSEES EXTERNES CHEZ LE LAPIN DE COMPAGNIE : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Auteur

COQUARD Marion

Résumé

Le lapin prend une place de plus en plus importante parmi les animaux de compagnie. Sa médicalisation grandissante se heurte à un manque de spécialités pharmaceutiques autorisées dans cette espèce.

Parmi les affections les plus fréquemment rencontrées se trouvent les parasitoses cutanées causées par des arthropodes. Il n'existe actuellement qu'une spécialité antiparasitaire externe vétérinaire disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché chez le lapin. Le praticien est donc parfois contraint à prescrire des spécialités indiquées chez d'autres animaux domestiques, selon le principe de la cascade. Ces produits, pourtant, sont susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques ou toxiques chez le lapin différentes de celles connues chez l'espèce cible.

Ce travail a pour objectif de réaliser une synthèse de l'utilisation chez le lapin des antiparasitaires externes disponibles sur le marché vétérinaire et d'étudier leur efficacité et leur innocuité dans cette espèce, afin de proposer des recommandations pour le traitement des ectoparasitoses du lapin de compagnie.

Mots-clés

Lapins, NAC, Antiparasitaires, Parasites

Jury

Président du jury : Pr **VINCIGUERRA Christine**

Directeur de thèse : Dr **RENE MARTELLET Magalie**

1er assesseur : Dr **RENE MARTELLET Magalie**

2ème assesseur : Pr **PROUILLAC Caroline**