

Commission Vétérinaire AFSTAL
ENVA
20 Novembre 2001

□ **Amibiases chez les primates (N. Fiks, Vébiotel)**

* Les amibes sont des parasites protozoaires non flagellés.

On en distingue plusieurs espèces parmi lesquelles seule *Entamoeba histolytica* a un pouvoir pathogène connu, en étant responsable de l'amibiase humaine et d'une zoonose (maladie transmissible de l'animal à l'homme et / ou de l'homme à l'animal) potentielle. *Entamoeba dispar*, sa « cousine » est de morphologie identique, mais n'est pas reconnue pathogène

* Cycle parasitaire :

La forme infestante de l'amibe se présente sous la forme d'un **kyste**, excrété dans les selles et très résistant dans le milieu extérieur. C'est donc un stade à forte transmissibilité. Il se transforme après ingestion en une forme végétative (le trophozoïte), hématophage, qui ne résiste qu'une demi-heure environ dans les selles après émission. C'est donc la forme kystique qui est plus adaptée au dépistage.

* Pouvoir pathogène

- L'amibiase humaine due à *E. histolytica* peut se manifester sous **plusieurs formes** : intestinale non invasive ; intestinale invasive (colite avec ulcération par destruction des cryptes du côlon proximal et du cæcum) ; amœbomes (pseudotumeurs amœbiennes dans la paroi de l'intestin) ; abcès hépatiques, diaphragmatiques et amibiase pulmonaire

L'amibiase des Primates non Humains est une maladie peu connue, peu étudiée – les PNH de l'Ancien Monde semblent plus résistants que ceux du Nouveau Monde. Par exemple, les macaques rhésus seraient porteurs sains (sans manifestation clinique).

- Les Autres amibes n'ont pas de pouvoir pathogène connu. Leur présence en quantité restreinte peut être considérée comme naturelle. En revanche, une **forte charge amibienne** (révélatrice de mauvaises conditions d'hygiène de l'élevage) peut interférer avec les expérimentations en entraînant une spoliation de l'hôte. Il faut tester plusieurs animaux d'un même groupe pour avoir une représentation correcte de la pression amibienne.

* *E. histolytica* a une répartition cosmopolite, elle est endémique dans la plus grande partie du Monde. L'Homme constitue son seul réservoir. Les espèces animales (chiens, bovins, rats, primates) en sont des hôtes occasionnels.

* Le **dépistage** se fait dans un premier temps par examen morphologique. Au besoin, un diagnostic immunologique peut être effectué : essentiellement pour distinguer *E. histolytica* d'*E. dispar* non pathogène.

* Mesures à prendre :

- Traitement à base de Flagyl® (métronidazole) qui permet de baisser la pression d'infestation, cependant peut-être uniquement de manière transitoire
- Maîtrise de l'hygiène indispensable

* Remarque : actuellement, aucun cas d'amibiase humaine d'origine simienne n'est connu.

□ **Pasteurella et pasteurelloses animales (A. Kodjo, Ecole vétérinaire de Lyon)**

* Les Pasteurelles sont des coccobacilles, gram -, présentant parfois une capsule (facteur de virulence). Les pasteurelloses peuvent chez l'Homme et l'animal être à la fois des zoonoses et des infections communes.

* La famille des Pasteurellacés compte 3 genres :

- le genre Hemophilus parmi lequel H. parainflenza-murium
- le genre Actinobacillus, dont A. muris
- le genre Pasteurella avec *P. multocida* (jamais identifié chez le rat et la souris, mais chez les lagomorphes, potentiellement responsable d'une zoonose par morsure) et *P. pneumotropica*

* Il existe des pasteurelloses primitives suraiguës, parfois septicémiques, et des formes secondaires subaiguës à chroniques intervenant dans un contexte de pathologie multifactorielle (ex. : *P. pneumotropica*).

* *Pasteurella pneumotropica*

- Bactérie retrouvée chez les **rongeurs de laboratoire** et les **lagomorphes**, au niveau du tractus respiratoire supérieur, de la cavité buccale, du tube digestif, de la conjonctive oculaire, de la vessie, de la peau...
- Transmissions indirecte par manipulation ou aérosols (?) et directe à partir des sécrétions lacrymales, respiratoires, génitales ou selon le mode oro-fécal.
- Pathogénicité intrinsèque très controversée. A considérer plutôt comme un agent pathogène **secondaire ou opportuniste**.
- Traitement antibiotique : pénicillines, tétracyclines, fluoroquinolones (enrofloxacin) *per os* beaucoup plus efficaces.
- Dépistage : à effectuer avant mise sous barrière, car le portage latent est long.

□ **Lésion pulmonaire idiopathique du rat (T. Decelle, Aventis Pharma)**

* En 1997, un type particulier de **lésion pulmonaire** a été décrit aux Etats-Unis chez le **rat de laboratoire** sans pouvoir être relié à un traitement ou un agent précis (réf. : Inflammatory lesions in the lungs of rats ; M.R. Elwell, Tox. Pathol. 25 (5), 529-531, 1997). Il s'agissait de cas sporadiques découverts à l'autopsie sous forme de petits nodules gris. A l'histologie, il n'y avait pas d'atteinte bronchiolaire, mais une alvéolite multifocale granulomateuse et des manchons lymphoïdes périvasculaires. Aucune observation similaire n'avait été faite en France. Les analyses de recherche de corps étranger, parasite, champignon, bactérie, virus (connus), phénomène allergique n'avaient à l'époque rien donné. Un effet cytopathogène sur cultures de cellules de mammifères est apparu, mais difficile à mettre en évidence.

* La seule hypothèse plausible à ce moment était l'existence d'un virus non enveloppé non identifié.

* Depuis un virus, appelé **Rat Respiratory Virus (RRV)**, a été identifié. Il s'agirait d'un nouvel Hantavirus pour lequel il reste à :

- caractériser la pathogénie au niveau respiratoire (car les Hantavirus connus actuellement sont principalement responsables de syndromes rénaux et hémorragiques),
- caractériser la souche,
- identifier l'espèce réservoir,
- étudier le risque zoonotique (il existerait des signes de séroconversion chez des animaliers),
- mettre au point un test de dépistage faible.

□ **La Rage (N. Ruoven, Ecole vétérinaire de Nantes)**

* Le virus de la rage fait partie du groupe des Lyssavirus qui compte sept sérotypes :

- 1 : rage elle-même, 50 à 70 000 cas humains par an dans le monde
- 2 à 4 : virus présents en Afrique
- 5 & 6 : European Bat Lyssavirus (EBL 1 & 2) sévissant chez les chiroptères
- 7 : Australian Bat Lyssavirus, responsables de cas humains récents en Australie

* En France, la rage est réapparue en 1968 avec l'entrée de renards par l'Est. Depuis, elle n'a cessé d'augmenter jusqu'au début de la vaccination vulpine par voie orale à base d'appâts (débutée en 1986 et qui a commencé à avoir un effet sur la population de renards enragés 2 ans après) Les derniers foyers actifs de rage autochtone datent de l'automne 1996 en Meuse et dans les Ardennes. Les derniers cas isolés furent un renard et un chat en 1998 en Moselle.

Par arrêté du 30.IV.01, la France est déclarée **pays indemne de rage des mammifères terrestres**.

La rage des chauves-souris, quant à elle, reste difficilement contrôlable. Depuis 1986, il y aurait une épizootie de rage chez les chauves-souris insectivores en Europe, mais qu'il est difficile à mettre en évidence. En effet, les virus de la chauve-souris (EBL 1 & 2) montrent des temps de latence relativement longs, supérieurs à celui connu pour la rage des mammifères terrestres.

De plus, les cycles de la rage vulpine et celui de la rage des chiroptères sont totalement indépendants.

□ **Identification par radiofréquence chez les carnivores domestiques (N. Ruoven, Ecole vétérinaire de Nantes)**

- * Par arrêté du 2.VII.2001, l'identification des carnivores domestiques par puce électronique (ou transpondeur) est un acte réservé aux vétérinaires. Sa mise en application se fera à compter du 3.XII.01.
- * Il s'agit d'une identification fiable, invisible, infalsifiable, de mise en œuvre propre et indolore et dont la durée de vie est illimitée.
- * Tout transpondeur implanté doit être conforme à la norme ISO 11784.

□ **Pharmacologie et utilisation des morphiniques chez les animaux de laboratoire (C. Desbois, Ecole vétérinaire de Maisons-Alfort)**

- * Par définition, les **morphiniques** sont les dérivés naturels de l'opium et les **opioïdes** en sont les dérivés naturels et synthétiques. Cependant, par extension (et en France), on utilise la dénomination « morphiniques » pour l'ensemble des dérivés de l'opium.
- * Utilisations des morphiniques :
 - Opium : sédation
 - Morphine : analgésie
 - Codéine : antitussif
 - Lopéramide : antidiarrhéique
 - Héroïne : stupéfiant, responsable de dépression respiratoire (**NB : utilisation déconseillée !!**)Les morphiniques ont donc de nombreux effets dont certains peuvent être exploités en clinique.

- * Notion d'animaux « morphinisables » ou non

Cette notion fait suite à l'observation de manifestations paroxystiques chez certains animaux. La plus démonstrative est la folie morphinique du chat, caractérisée par un état d'excitation maximale à des doses de 20 mg.kg⁻¹. A de tels niveaux, il convient de parler de toxicologie, plus que de pharmacologie, puisque la dose clinique est de 0,1 à 0,2 mg.kg⁻¹ Il s'agirait donc d'un faux problème en pratique clinique.

- * Utilisation des morphiniques en période péri-opératoire

- **En pré-opératoire**

L'intérêt principal des morphiniques repose sur leurs **propriétés sédatives et analgésiques**. Ils sont cependant souvent insuffisants s'ils sont utilisés seuls. En pratique (à l'ENVA sur carnivores), les associations utilisées sont :

- morphine + acépromazine (neuroleptique indiqué pour la tranquillisation et la pré-anesthésie ; spécialité vétérinaire : Vetranquil®, spécialité humaine : Noctran®)
- fentanyl + dropéridol (neuroleptique aux propriétés sédatives et anti-émétiques ; spéc. vét. : Halkan®, spéc. hum. : Droleptan®).

- **Contrôle de la douleur péri-opératoire :**

L'administration de morphiniques peut être un moyen de lutte en **augmentant la composante analgésique de l'anesthésie**. Un animal en état de perte de conscience lié à l'anesthésie conserve effectivement un certain degré de réaction algique auquel il est possible de remédier grâce aux morphiniques. L'inconvénient majeur de leur administration à l'induction de l'anesthésie est la **dépression respiratoire** engendrée. Cette mise en œuvre est donc envisageable uniquement en présence d'un équipement destiné à prendre en charge cette dépression respiratoire.

- **Contrôle de la douleur post-opératoire :**

Toute chirurgie engendre une douleur per- et post-opératoire. Durant l'acte chirurgical, il convient de mettre en œuvre une valence analgésique suffisante. Après l'opération, le protocole analgésique doit être **constamment adapté et réévalué**.

L'analgésie post-opératoire doit être envisagée pour une **durée minimale de 48 heures**. Il faut donc répéter les administrations à intervalles réguliers en évitant les ruptures d'analgésie. L'intensité de la douleur étant en pratique très variable et imprévisible, il y a lieu de l'évaluer fréquemment au moyen de grilles multi-paramétriques.

* Molécules utilisables

Agonistes des récepteurs *mu* (fentanyl et dérivés, buprénorphine, morphine) : analgésie la plus profonde, dépression respiratoire

Agonistes des récepteurs *delta* : non utilisés

Agonistes des récepteurs *kappa* (ex. : butorphanol) : analgésie inférieure, dépression respiratoire

- **Morphine**

Durée d'action : 2 à 4 heures après un temps de latence de 5 à 10 minutes (forme chlorhydrate)

Il existe une forme à action prolongée (duromorphine) et une forme orale

L'analgésie est dose-dépendante

Espèce	SOURIS	RAT	PORC	CHIEN
Posologie (mg.kg ⁻¹)	2,5	2,5	0,2 – 1	0,05 – 2
Voie d'administration	SC	SC / IM	IM	SC / IM
Durée d'action	2 – 4 h	2 – 4 h	4 h	2 – 4 h

- **Buprénorphine**

Durée d'action : 4 à 8 heures après un temps de latence de 30 à 60 minutes

Voie orale peu exploitable (biodisponibilité de 3 à 6 %)

Effet analgésique avec un plafond par saturation, non antagonisable

Espèce	SOURIS	RAT	LAPIN	PORC
Posologie (mg.kg ⁻¹)	0,05 – 0,1	0,01 – 0,05	0,1 – 0,25	0,01 – 0,05
Voie d'administration	SC	SC / IV	PO	
Durée d'action	12 h	8 – 12 h	8 – 12 h	

- **Fentanyl**

Durée d'action : 10 à 20 minutes après un temps de latence de 2 à 5 minutes

Existe sous forme à libération progressive (patch)

Utilisé seul (anesthésie) ou associé à un neuroleptique (neuroleptanalgie)

* Critères de choix

- Efficacité analgésique
- Facilité d'utilisation
- Durée d'action
- Disponibilité sur le marché

* Principaux problèmes rencontrés

- Analgésie insuffisante :
 - adapter la molécule et la posologie
 - associer les molécules : AINS, alpha 2 agonistes tels que xylazine (Paxman®, Rompun®) ou médétomidine (Domitor®), ou kétamine (Clorkétam®, Imalgène® ou Kétamine Virbac®)
 - associer les techniques : anesthésies locales et loco-régionales
- Rupture d'analgésie :
 - Prendre garde au temps de latence des produits administrés, à leurs durées d'action et bien choisir les techniques d'administration

□ **Le patch de Fentanyl (L. Zilberstein, Ecole vétérinaire de Maisons-Alfort)**

* La molécule

Le fentanyl (sous forme citrate) est un opioïde de synthèse lipophile, agoniste *mu*. Son activité est 75 à 100 fois supérieure à celle de la morphine chez les animaux. Sa durée d'action est de 20 minutes. Ses effets sont dose-

dépendants et n'engendrent pas de dépression respiratoire à dose analgésique. Ils sont antagonisables par la naloxone (dont la durée d'action est limitée à 20 minutes)
Elle ne connaît pas de métabolisme cutané, mais est transformée au niveau hépatique. Son élimination est rénale.

* Voies d'administration possibles :

- Orale avec une durée d'action très courte et irrégulière
- Intraveineuse en bolus pour induction
- Intraveineuse en perfusion ou pousse-seringue
- Epidurale
- Transdermique

* Le Patch

- Il est composé de 4 compartiments dont une membrane au contact de la peau
- Le relargage du principe actif est dépendant de la surface de la membrane (il existe 4 formats) ; la posologie préconisée est de 1 à 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (ou plus)
- L'absorption est dépendante des propriétés de la peau : épaisseur, densité, irrigation locale
- Latence d'action : jusqu'à 24 h chez le chien, 12 h chez le chat
- Durée d'action : 3 – 4 jours chez le chien, 4 – 5 jours chez le chat
- Contre-indications :
 - animaux débilités
 - animaux en hyperthermie (absorption augmentée)
 - animaux en insuffisance hépatique ou rénale
 - peaux abîmées

□ **Analgesiques par voie orale : contrôle de la douleur chez les rongeurs de laboratoires (R.T. Fosse, Aventis Pharma Francfort)**

* Lors de pratique chirurgicale de jour, la phase de récupération post-opératoire s'effectue la nuit, c'est-à-dire en période critique pour les rongeurs. Dans la mesure où ces petits animaux ont un métabolisme rapide, l'anorexie post-opératoire représente une atteinte métabolique significative. De plus, la douleur engendrée par la chirurgie est elle-même responsable de baisse de prise alimentaire et hydrique.

Afin d'offrir aux animaux une couverture analgésique, une stratégie a été développée qui évite les injections pour éviter les stress de contention. L'adjonction d'agents antalgiques à l'eau de boisson est difficilement envisageable car elle pose un problème de stabilité. La préparation d'aliments auxquels seraient incorporés de tels principes actifs a été étudiée, même si elle présente a priori des inconvénients de fabrication.

* La buprénorphine a une durée d'action longue et est soluble dans l'eau. Elle constitue donc une molécule de choix. La formulation utilisée est la solution injectable à 0,3 mg.ml^{-1} (Temgésic®).

* En ce qui concerne le choix de l'aliment auquel est incorporée la molécule, il a fallu trouver celui qui plaît aux rongeurs tout en étant de préparation facile à mettre en œuvre. C'est donc la gelée qui a été retenue.

Le Dr Paul Flecknell a d'ailleurs publié un papier sur l'utilisation de cet analgésique par voie *per os* :

Lab Anim 1999 Apr; **33** (2) : 169-74 Flecknell PA, Roughan JV, Stewart R. Use of oral buprenorphine ('buprenorphine jello') for postoperative analgesia in rats - a clinical trial

Un des problèmes dans la préparation de l'aliment additionné a été le choix du goût, car les rongeurs y sont particulièrement sensibles au point de refuser l'aliment si cela leur déplaît. Par expérience, les goûts framboise, fraise et ananas plaisent, alors que citron et raisin sont à proscrire...

La dose à administrer est de 0,4 mg.kg^{-1} deux fois par jour.

La préparation du gel permet d'obtenir une concentration de 0,1 mg.ml^{-1} .

La quantité donnée est donc de 1 ml de gel par rat matin et soir.

* D'autres gels peuvent être préparés à base de : kétorolac (AINS), paracétamol, β -bloquants...