

RISQUES ASSOCIES A L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LE LAPIN : UNE MINI REVUE

LICOIS D.

INRA, Laboratoire de Pathologie du Lapin, Station de Pathologie Aviaire et de Parasitologie,
37380 NOUZILLY, France

RESUME : La pathologie intestinale est la principale cause de morbidité et de mortalité chez le lapin de chair en engraissement, en élevage rationnel. Le diagnostic des entérites du lapereau, qui se manifestent presque systématiquement par de la diarrhée, reste encore difficile à établir. Cependant certaines entités spécifiques peuvent être identifiées. Les coccidies et certaines bactéries comme *Escherichia coli* (essentiellement les souches O103, rhamnose négatif) ou *Clostridium spiroforme*, sont les agents pathogènes les plus fréquemment rencontrés. Chez les adultes, c'est la pathologie respiratoire qui est prépondérante avec un autre germe dominant, *Pasteurella multocida*, sans oublier les staphylocoques. Dans ces conditions, on

comprend mieux pourquoi le lapin se situe parmi les espèces domestiques les plus grosses consommatrices d'anti-infectieux. En particulier le rôle nocif des pénicillines et de certains macrolides (clindamycine, lincomycine) est souligné. Par ailleurs certains antibiotiques comme la tétracycline peuvent être employés avec succès en cas de troubles respiratoires mais si les lapins sont contaminés par *Clostridium spiroforme*, ce même antibiotique peut être générateur de troubles, s'il est utilisé seul. En fin d'article, un tableau résume les antibiotiques à proscrire, à éviter et ceux qui sont utilisables chez le lapin (avec indications sommaires de leur posologie).

ABSTRACT : Risks related to antibiotic use in rabbit

Digestive troubles are the main cause of morbidity and mortality during growth in rabbit production. The diagnosis of enteritis, which is characterized by diarrhoea, remains difficult to establish. However, identification of some specific pathogens may be possible. Coccidia and bacteria, like *Escherichia coli* (mainly O103 serogroup) or *Clostridium spiroforme* are the most frequent pathogens. In adults, respiratory pathology with *Pasteurella multocida* is predominant, as well as staphylococcal infections. In these

conditions, the rabbit is one of the most important consumers of antibiotics among the domestic animals. The noxious role, particularly of penicillins and of some macrolids (clindamycin and lincomycin) is underlined. Otherwise, if some antibiotics like tetracyclin can be successfully used against respiratory disorders, they could be harmful in case of *Clostridium spiroforme* contamination of rabbits, when used alone. A table at the end of this paper encloses antibiotics to proscribe, to avoid and those that can be used (with brief indications on their dosage).

INTRODUCTION

Les troubles digestifs sont la cause essentielle de la morbidité et de la mortalité en élevage du lapin de chair en croissance, en élevage rationnel. On peut estimer que la diarrhée, symptôme le plus constant de la pathologie intestinale, se manifeste dans plus de 90% des cas d'entérite, essentiellement pendant les 2 ou 3 semaines qui suivent le sevrage. La mortalité post sevrage moyenne, au niveau national, se situe autour de 13% (PONSOT, 1990) mais dans certains élevages elle peut atteindre 25 ou 30 %, voire même dépasser 40%. La particularité de la physiologie digestive du lapin (c'est un animal qui pratique la caecotrophie) ainsi que l'originalité de sa microflore intestinale expliquent sans doute la grande sensibilité de cet animal aux affections intestinales. La composition du milieu intestinal, microbiologique ou biochimique, et son équilibre, en particulier au niveau du caecum, semblent être des facteurs prépondérants dans l'apparition des entérites post sevrage (PROHASZKA, 1980). Parmi les agents pathogènes reconnus, les coccidies et certaines bactéries comme des *Escherichia coli* ou *Clostridium spiroforme* dominant. Actuellement en France, ce sont les *E. coli*

appartenant au séro-groupe O103 qui prévalent. Ils sont isolés dans plus de 50% des cas de diarrhée (CAMGUILHEM et MILON, 1991).

Chez l'adulte, c'est une autre entité pathologique, touchant le tractus respiratoire, qui est prépondérante, avec là aussi un germe majeur : *Pasteurella multocida*. Un autre agent pathogène, responsable de lésions cutanées et difficile à maîtriser peut aussi poser de graves problèmes en cuniculture: il s'agit de *Staphylococcus aureus* (MERCIER et LAVAL, 1989).

Il n'est pas étonnant dans ces conditions de retrouver le lapin parmi les espèces recevant le plus d'anti-infectieux par kg de poids vif : 0,20 g pour la production d'un kg de poids vif selon GORSE et JANET (1983), valeur toujours d'actualité d'après GUILLOT (communication personnelle).

Contrairement aux Pasteurelles, vis-à-vis desquelles les autovaccins peuvent faire preuve d'une certaine efficacité, il n'existe pas encore de véritables vaccins contre la colibacillose malgré les efforts réalisés dans ce domaine (MILON et CAMGUILHEM, 1989a, b; CAMGUILHEM et MILON, 1991). Le seul

recours, en ce qui concerne la pathologie intestinale, repose toujours sur les traitements antibiotiques.

Il ne sera pas question dans cet exposé de traiter des risques liés au développement de souches résistantes ou des problèmes de résidus mais uniquement de l'intolérance du lapin vis-à-vis de certains antibiotiques, encore qu'il existe de nombreuses lacunes concernant les effets indésirables et les mécanismes impliqués vis-à-vis de ces antibiotiques chez cet animal et la littérature est d'ailleurs relativement pauvre sur ce sujet.

QUELQUES EXEMPLES DE L'ACTION MORTELLE DE CERTAINS ANTIBIOTIQUES CHEZ LE LAPIN.

Pénicilline et Ampicilline

Les premiers cas d'accidents signalés chez le lapin susceptibles d'être attribués à l'antibiothérapie remontent à une cinquantaine d'années avec la pénicilline (HAMRE *et al.*, 1943; CHAPMAN, 1947; BOYD, 1960). Il s'agissait en l'occurrence d'essais de laboratoire ou d'élevages en clapier. Mais ce fut vers le milieu des années 1970, avec l'administration d'ampicilline, préconisée par certains laboratoires pour traiter des volailles ou des lapins, que des élevages rationnels de lapins furent touchés. Pour des doses thérapeutiques variant de 10 à 50 mg/kg/j pendant 3 jours, chez des lapereaux en engraissement, les taux de mortalité atteignaient 30 à 80%.

MILLHAUD *et al.* (1976) puis SCHATZMANN *et al.* (1977), MORISSE (1978), ESCOULA *et al.*, (1981) et LICOIS (1980) confirmèrent expérimentalement l'effet toxique de cet antibiotique chez le lapin. De ces travaux il résulte que l'injection (voie intramusculaire) ou l'administration par voie orale à partir de 5 mg/kg/j pendant 3 jours induit de la diarrhée et de la mortalité chez le lapereau après le sevrage. Les taux de mortalité varient de 50%, pour des doses de 15 à 25 mg/kg/j à 100% pour des doses de 50 mg/kg/j. La diarrhée, qui précède de peu la mort des animaux, apparaît à partir du 4^{ème} jour suivant le début du traitement.

A l'autopsie, les animaux présentent une entérite catarrhale: typhlite et colite aiguë, avec suffusions hémorragiques sur la paroi du caecum qui est le segment intestinal le plus atteint. Le contenu du caecum et du côlon est très fluide parfois hémorragique mais généralement l'intestin est pratiquement vide. Histologiquement, le caecum et dans une moindre mesure, le côlon sont le siège d'un oedème sous muqueux très prononcé (Fig. 1A, B). Les examens biochimiques révèlent un dysfonctionnement hépato-rénal (MILHAUD *et al.*, 1976) et des

perturbations hydrominérales spécifiques au lapin, similaires à celles rencontrées lors de coccidioses (LICOIS *et al.*, 1978a, b). Enfin, d'une manière constante, l'administration d'ampicilline conduit à une forte élévation de la flore colibacillaire saprophyte voire pathogène quand elle est présente.

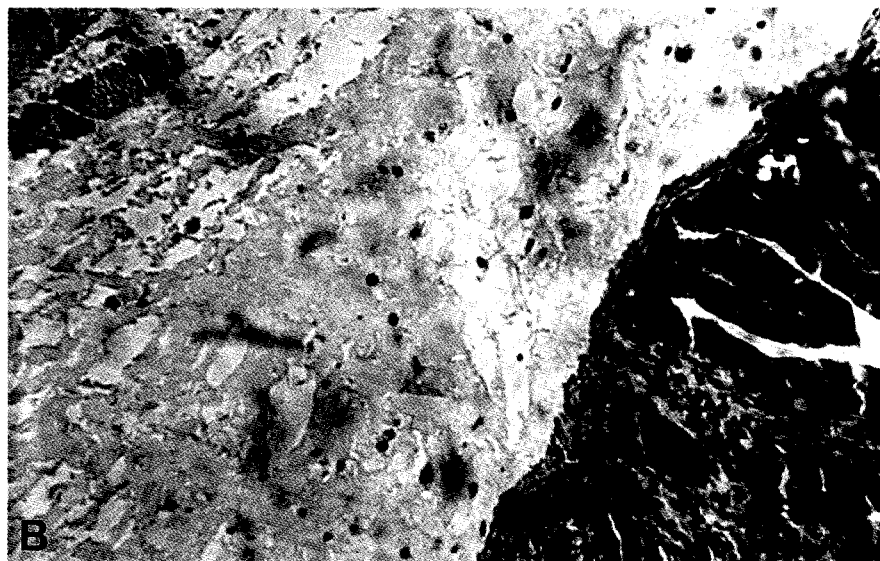
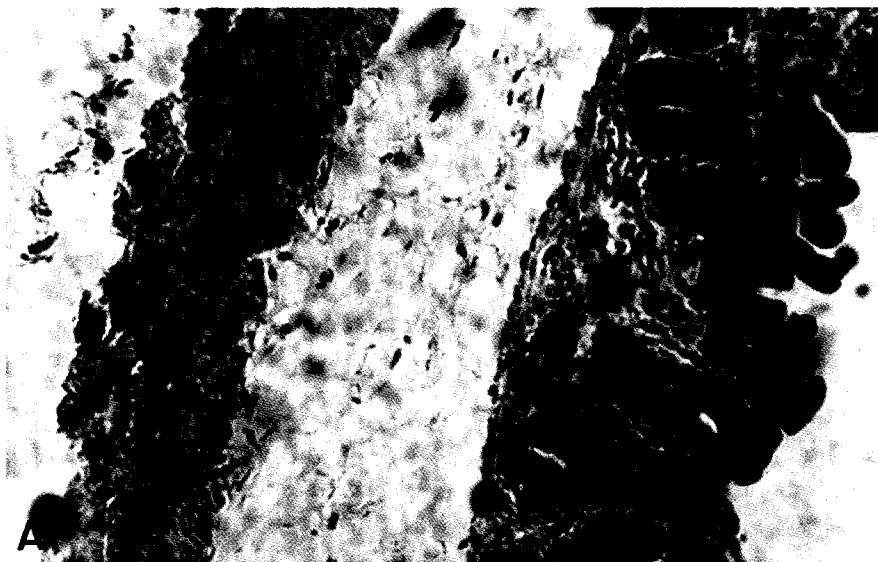
Bien que l'on ne connaisse pas précisément le mécanisme d'action toxique de l'ampicilline, on peut penser à un effet indirect par déséquilibre de la flore intestinale en faveur des germes Gram négatifs et prolifération des *E. coli* pathogènes. Cependant nous avons pu observer après injection d'ampicilline, des diarrhées mortelles chez des animaux n'hébergeant pas de colibacilles appartenant aux sérogroupes pathogènes connus (O103, O15, O128, O132, O109) ou suspects (O2, O49, O85) ou même chez des lapins où la flore colibacillaire était absente. Ceci n'exclue donc pas un effet toxique propre de cet antibiotique chez le lapin.

Clindamycine et Lincomycine

Sensiblement à la même époque, fin des années 1970, plusieurs auteurs ont signalé des diarrhées mortelles chez le lapin, consécutives à l'utilisation de la clindamycine (KATZ *et al.*, 1978; LAMONT *et al.*, 1979) ou de la lincomycine (FESCE *et al.*; REHG et PAKES, 1982; MAIERS et MASON, 1984). Les doses utilisées étaient de l'ordre de 15 mg/kg/j pendant 2 à 3 jours. Pour notre part, nous avons observé une action dépressive sur le gain de poids à partir de 0,2 mg/kg de poids vif et la mortalité apparaît pour des doses supérieures à 1 mg/kg (LICOIS, 1980), soit 100 fois inférieures à celles tolérées par le chien (GRAY et LEWIS, 1966) ou aux posologies thérapeutiques habituellement préconisées chez l'homme. Là encore, le caecum est le segment intestinal le plus touché avec le même type de lésion que dans le cas de l'ampicilline.

En fait, la plupart de ces auteurs utilisaient le lapin comme modèle d'étude d'un certain type de diarrhée chez l'homme, imputable à des traitements antibiotiques (précisément la clindamycine et la lincomycine). Ces diarrhées sont associées, chez l'homme, à la présence dans l'intestin de plaques exudatives riches en mucine et en fibrine. Elles recouvrent la muqueuse épithéliale, en particulier celle du côlon, constituant des pseudomembranes d'où la terminologie de colite pseudomembraneuse donnée à ce type de diarrhée. L'étiologie est restée longtemps une énigme jusqu'à la découverte de la présence d'une cytotoxine fécale chez des patients présentant une colite pseudomembraneuse (LARSON *et al.* 1977). Par la suite il fut démontré que *Clostridium difficile* était l'agent impliqué dans la production de cette toxine (LARSON *et al.*, 1978; BARLETT *et al.*, 1978, GEORGE *et al.*, 1978)

Figure 1 : Coupe histologique de la paroi de caecum d'un lapin sain (A) et d'un lapin ayant reçu 20mg/kg/j d'ampicilline par voie orale, pendant 3 jours (B). On note une désorganisation de l'espace sous muqueux en B, traduisant un oedème très prononcé de la sous muqueuse (x 250)



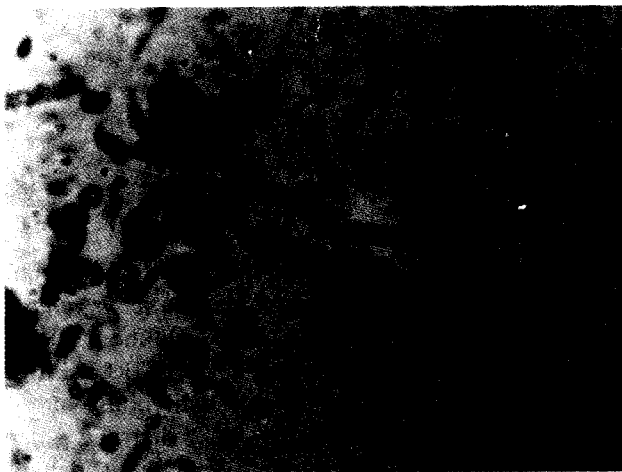
Dans le cas du lapin et par analogie avec cette pathologie chez l'homme, la difficulté a été d'identifier le véritable germe impliqué dans ces diarrhées iatrogènes. PATTON *et al.* (1978), en travaillant par séroneutralisation sur souris et sur lapin à partir de lapins atteints de diarrhées dans des élevages, mettaient tout d'abord l'accent sur l'intervention possible de *Clostridium perfringens* de type E et surtout de sa toxine iota. En effet, ces auteurs ont obtenu à partir du contenu caecal de ces animaux, 60% de mortalité chez la souris dont 83 % des cas étaient neutralisés par le sérum anti-E. Cependant: 1/ *C. perfringens* est plus généralement décrit chez les ovins et bovins; 2/ *C. perfringens* n'a jamais pu être isolé des lapins examinés; 3/ il a été isolé d'autres germes tels que *E. coli* ou *C. perfringens* de type A considéré comme habituellement non toxigène. BASKERVILLE *et al.* (1980) et FERNIE et EATON (1980), également à

partir de diarrhées spontanées parvenait à la même conclusion sur le rôle potentiel de *C. perfringens* de type E, sans avoir pu isoler ce germe. De même, KATZ *et al.* (1978), LAMONT *et al.* (1979) ou REHG et PAKES (1982), après injection de clindamycine ou de lincomycine, induisaient de la diarrhée dans pratiquement 100% des cas et détectaient dans le caecum des lapins, une toxine neutralisée par l'antitoxine iota de *C. perfringens* de type E. Toutefois là aussi, aucun de ces auteurs ne pu retrouver de *C. perfringens* de type E dans le contenu caecal des lapins.

Il a fallu attendre 1982 pour que CARMAN et BORRIELLO, et BORRIELLO et CARMAN (1983) établissent une bonne corrélation entre la toxine iota (ou tout au moins "iota-like") et une autre bactérie, *Clostridium spiroforme* (Fig. 2), dans le caecum de

lapins atteints de diarrhées consécutives à l'utilisation de la clindamycine ou de la lincomycine. Le traitement de diarrhées dues à *C. spiroforme* a été l'occasion de voir que certains antibiotiques normalement bien tolérés par le lapin pouvaient se révéler dangereux. C'est le cas par exemple de la tétracycline qui, si elle est utilisée seule, peut exacerber la pathologie à *C. spiroforme* (CARMAN et EVANS, 1984). Par contre si simultanément il y est associé un imidazole comme le métronidazole, l'efficacité est très bonne. Nous avons nous même utilisé avec succès cette association dans un élevage où les animaux présentaient une entérite à *C. spiroforme*. Avant le traitement, des tests à la clindamycine (15 mg/kg, *per os*, pendant 3 jours) conduisaient à 100% de mortalité. Trois semaines après la fin du traitement, l'administration de clindamycine à une dizaine de lapins provenant de cet élevage n'a entraîné ni diarrhée ni mortalité et la recherche de *C. spiroforme* était négative. Ceci montre bien que la réaction à un antibiotique peut être dépendant du statut sanitaire de l'animal et peut expliquer les résultats parfois contradictoires rencontrés.

Figure 2 : Forme hélicoïdale typique après coloration de Gram, de *Clostridium spiroforme*, isolé chez un lapin ayant reçu, *per os*, 15 mg/kg/j pendant 3 jours, de clindamycine.



De ces quelques exemples, il ressort que le lapin supporte très mal certains antibiotiques, probablement en raison de la fragilité de sa flore intestinale. De plus,

comme le souligne MERCIER (1990), l'antibiothérapie est généralement insuffisante pour résoudre seule, le problème posé. En conséquence, sur un plan pratique et économique il est indispensable de privilégier la prophylaxie sanitaire et hygiénique : le rythme de reproduction élevé, la croissance rapide, le renouvellement des mères aisé permet d'envisager l'élimination et le remplacement dans le cas des femelles, de tout animal malade. Un plan de prophylaxie approprié tel celui proposé par MERCIER (1990), permettra tout aussi bien de contrôler la pathologie chez le lapin.

Il ne faudra mettre en oeuvre une antibiothérapie, en particulier en engraissement, qu'en dernier recours et n'utiliser que des produits connus pour être tolérés par le lapin et ne jamais utiliser des produits nouveaux sans que leurs effets secondaires n'aient été étudiés. Il faut noter que la tolérance est améliorée quand le spectre d'activité est élargi. Le meilleur exemple concerne l'association de la pénicilline et de la streptomycine qui n'entraîne aucune perturbation contrairement à l'utilisation de la pénicilline seule. Cependant si les associations peuvent présenter certains avantages leur abus peut être néfaste.

Une autre conséquence de l'extrême sensibilité du lapin aux anti-infectieux est que la fabrication de l'aliment doit être irréprochable, la moindre trace de certains produits pouvant présenter un risque important (MORISSE *et al.*, 1989; THILSTED *et al.*, 1981). C'est le cas également pour les antibiotiques ionophores comme la maduramicine (COUDERT, communication personnelle) ou le narasin (MORISSE *et al.*, 1988; MORISSE, 1992); certaines de ces substances pouvant être utilisées comme anticoccidien chez les volailles ou comme facteur de croissance chez les bovins. Le monensin doit être utilisé avec précaution chez le lapin car à partir de 20 ppm, un ralentissement de la croissance a pu être constaté (NIEDZWIADK *et al.*, 1983) et que de la mortalité a été signalée pour des doses supérieures à 100 ppm (ARTS, 1991).

Pour conclure, le tableau 1 rassemble les recommandations correspondant à un classement des antibiotiques utilisables ou non chez le lapin, en 3 catégories. Il n'a pas la prétention d'être exhaustif; il est seulement basé sur les données relevées dans la littérature concernant des essais expérimentaux ou des résultats d'enquêtes; il ne tient pas compte non plus de réglementations récentes ou à venir qui en terme de délais d'attente vont restreindre encore plus la gamme de produits utilisables chez cet animal.

Des compléments d'informations sur l'antibiothérapie chez le lapin peuvent également être trouvés auprès d'autres auteurs (MERCIER, 1978; LUMEIJ *et al.*, 1987; MUREAU, 1988; LAVAL, 1990)

Tableau 1. Antibiotiques et antibactériens de synthèse à ne pas utiliser ou utilisables chez le lapin

Antibiotiques à proscrire***β*lactamines**

Pénicilline
Ampicilline
Amoxicilline (LAFARGUE-HAURET et al., 1994)

Macrolides et apparentés

Lincomycine
Clindamycine
Virginiamycine (MORISSE, 1992)

***Associations* (MERCIER, 1990)**

Penicilline + colistine
Penicilline + procaïne
Chloramphénicol + Oxytétracycline + Prednisolone

Antibiotiques à éviter***Macrolides***

Spiramycine, Tylosine et Erythromycine par voie orale (SCHRÖDER *et al.*, 1982); la spiramycine est toxique à 600 ppm dans l'aliment (MERCIER *et al.*, 1992)

Chloramphénicol

Chloramphénicol par voie orale (problème d'appétence) (MORISSE, 1976)

Aminosides

Gentamycine par voie orale (MERCIER, 1990)

Tétracyclines

Tétracycline seule dans le traitement de *C. spiroforme*. Dans ce cas, l'associer à un imidazole

Tous ces antibiotiques présentent cependant une bonne tolérance par voie parentérale

Antibiotiques utilisables chez le lapin***Aminosides***

Streptomycine (Troubles respiratoires ou digestifs: 50 à 100 mg/kg PV/ 5j en IM ou SC)
DH streptomycine (idem)
Framycétine (Troubles digestifs: 300 à 500 ppm /5 à 10j)
Néomycine (Colibacillose intestinale: 50 à 100 mg/kg /5 à 7 j - 300 à 600 ppm /5 à 10j))

Polypeptides

Colistine (Colibacillose intestinale: 4 à 6 mg/kg - 150 à 300 ppm/ 5 à 7 j)

Tétracyclines

Tétracycline (Troubles respiratoires 30 à 50 mg/kg/5j -0,2 à 0,5 g/l- 300 à 500 ppm/5 à 7j)
Oxytétracycline (idem)

Quinolones

Fluméquine (Troubles respiratoires et digestifs: 15 à 30 mg/kg/3 à 5 j - 200 ppm/ 5 à 7 j)
Enrofloxacin (Colibacillose intestinale: 50 ppm/10j)

Nitrofuranes

Furazolidone (Troubles digestifs: 150 ppm/7 à 10 j)

***Sulfamides* (utilisés essentiellement pour le traitement curatif des coccidioses): tolérés mais éviter les traitements prolongés (séquelles rénales)**

REFERENCES

- ARTS H.T. 1991. Intoxicatie door een ionofoor anticoccidium in een commercieel konijnenbedrijf. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, **116**, 504-507.
- BARLETT J.G., MOON N., CHANG T.W., TAYLOR N., ONDERDONK A.B. 1978. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*, **75**, 778-782.
- BASKERVILLE M., WOOD M. SEAMER J.H. 1980. *Clostridium perfringens* Type E enterotoxemia in rabbits. *Vet. Rec.*, **107**, 18-19.
- BORRIELLO S.P., CARMAN R.J. 1983. Association of toxigenic *Clostridium spiroforme* with iota toxin positive enterotoxemia in rabbits. *J. Clin. Microbio.*, **17**, 414-418.
- BOYD C.E. 1960. The acute Oral Toxicity of benzylpenicillin Potassium in the rabbit. *Antiot. Chemother.*, **10**, 376-384.

- CAMGUILHEM R., MILON A. 1991. Entérite du lapin à *Escherichia coli* O103. Essais de prévention par vaccination. *INRA Prod. Anim.*, **4**, 131-140.
- CARMAN R.J., BORRIELLO S.P. 1982. *Clostridium spiroforme* isolated from rabbits with diarrhoea. *Vet. Rec.*, **11**, 461-462.
- CARMAN R.J., EVANS R.H. 1984. Experimental and spontaneous clostridial enteropathies of laboratory and free living lagomorphs. *Lab. Anim. Sci.*, **35**, 443-452.
- CHAPMAN M.P. 1947. The use of penicillin in the treatment of spirochetosis of domestic rabbits. *N. Am. Vet.*, **28**, 740-742.
- ESCOULA L., CAMGUILHEM R., LARRIEU G., MORE J. 1981. Sur la sensibilité du lapin à l'association ampicilline-gentamycine. *Ann. Rech. Vét.*, **12**, 11-17.
- FESCE A., CECCARELLI A., FESCE E., BALSARI A. 1977. Ecophylaxis : preventive treatment with gentamycin of rabbit lincomycin-associated diarrhoea. *Folia Vet. Lat.*, **7**, 225-242.
- FERNIE D.S., EATON P. 1980. The demonstration of a toxin resembling *Clostridium perfringens* iota toxin in rabbits. *FEMS Microbiol. Lett.*, **8**, 33-35.
- GEORGE R.H., SYMONDS J.M., DIMOCK F., BROWN J.D., ARABI Y., SHINAGAWA N., KEIGHLEY M.R.B., ALEXANDER-WILLIAMS J., BURDON D.W. 1978. Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *Brit. Med. J.*, **i**, 695.
- GORSE P., JANET C. 1983. Les anti-infectieux dans l'élevage. *Rec. Med. Vét.*, **159**, 533-541.
- GRAY J.E., LEWIS C. 1966. Enigma of antibiotic-induced diarrhoea in the laboratory rabbit. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **8**, 342.
- HAMRE D.M., RAKE G., MCKEE C.M. 1943. The Toxicity of penicillin as prepared for clinical use. *Am. J. Med. Sci.*, **206**, 642-652.
- KATZ L., LAMONT J.T., TRIER J.S., SONNENBLICK E.B., ROTHMAN S.W., BROITMAN S.A., RIETH S. 1978. Experimental Clindamycin-associated mucosal colitis in rabbits. Evidence for toxin-mediated damage. *Gastroenterology*, **74**, 246-252.
- LAFARGUE-HAURET P., JARRIN D., RICCA V., ROULLIERE H. 1994. Toxicité de l'amoxicilline chez le lapin. *6èmes Journées de la Recherche Cunicole. La Rochelle, 6-7 décembre. pp 81-84.*
- LAMONT J.T., SONNENBLICK E.B., ROTHMAN S. 1979. Role of clostridial toxin in the pathogenesis of clindamycin colitis in rabbits. *Gastroenterology*, **76**, 356-361.
- LARSON H.E., PARRY J.V., PRICE A., DAVIES D.R., DOLBY J., TYRRELL D. A.J. 1977. Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. *Brit. Med. J.*, **1**, 1246-1248.
- LARSON H.E., PRICE A.B., HONOUR P., BORRIELLO S.P. 1978. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet*, **i**, 1063-1066.
- LAVAL A. 1990. Choix de l'anti-infectieux chez le lapin d'agrément. *Rec. Med. Vét.*, **167**, 375-379.
- LICOIS D. 1980. Action toxique de certains antibiotiques chez le lapin. *Rec. Med. Vét.*, **156**, 915-919.
- LICOIS D., COUDERT P., MONGIN P. 1978a. Changes in hydromineral metabolism in diarrhoeic rabbits. 1. A study of the changes in water metabolism. *Ann. Rech. Vet.*, **9**, 1-10.
- LICOIS D., COUDERT P., MONGIN P. 1978b. Changes in hydromineral metabolism in diarrhoeic rabbits. 2. Study of the modifications of electrolyte metabolism. *Ann. Rech. Vet.*, **9**, 453-464.
- LUMELJ J.T., WESTERHOF I., VAN SLUIJS F.J., VAN MIERT A.S.J.P.A.M. 1987. Letale effecten van een aantal antimicrobiële farmaca en klinisch toepasbare alternatieven bij konijnen en knaagdieren. *Tijdschr. Diergeneesk.*, **112**, 1172-1176.
- MAIERS J.D., MASON S.J. 1984. Lincomycin-associated enterocolitis in rabbits. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **185**, 670-671.
- MERCIER P. 1978. Les traitements chez le lapin. Méthodes de traitement. *Dossiers de l'élevage*, **2**, 87-96.
- MERCIER P. 1990. Le traitement chez le lapin. *Bull. GTV*, **6**, 83-94.
- MERCIER P., LAVAL A. 1989. Maladies respiratoires et staphylococcie du lapin. Intérêt pratique de la spiramycine. *Le Point Vétérinaire*, **21**, 81-88.
- MERCIER P., RIDEAU P., COUDERT P. 1992. A study of the pathogenic influences of three strains of *Pasteurella multocida*. An experiment to control the effects by spiramycin. *J. Appl. Rabbit Res.*, **15**, 1401-1410.
- MILHAUD G., RENAULT L., VAISSAIRE J., MAIRE C. 1976. Sensibilité du lapin à l'ampicilline. *Rec. Med. Vét.*, **152**, 843-847.
- MILON A., CAMGUILHEM R. 1989a. Essai de protection des lapereaux sevrés contre l'entérite à *Escherichia coli* O103 : vaccination des mères avec un vaccin inactivé. *Rev. Med. Vét.*, **140**, 389-395.
- MILON A., CAMGUILHEM R. 1989b. Vaccination des lapins contre l'entérite à *E. coli* O103. Nouveaux résultats. *Rev. Med. Vét.*, **140**, 835-839.
- MORISSE J.P. 1976. Enquête sur l'utilisation pratique des antibiotiques chez le lapin - Tolérance. *Bull. Inform. de la Station d'Aviculture de Ploufragan*, **16** (3).
- MORISSE J.P. 1978. Induction d'une entérite de type colibacillaire chez le lapin. Essais de traitements. *Rev. Med. Vét.*, **129**, 625-632.
- MORISSE J.P. 1992. Guide ORSOL 1992.
- MORISSE J.P., BOILLETOT E., MAURICE R. 1988. La toxicité du narasin chez le lapin. *Cuniculture*, **15**, 277-280.
- MORISSE J.P., LE GALL G., BOILLETOT E., MAURICE R. Intoxication alimentaire chez le lapin par des résidus d'antibiotiques. *Cuniculture*, **16**, 288-290.
- MUREAU L. 1988. L'antibiothérapie chez le lapin. *Cuniculture*, **15**, 45-49, 75-79.
- NIEDZWIADK S., KAWINSKA J., GUT W. 1983. Effect of monensin in feeds for fattening rabbits. *Roczniki Naukowe Zootechniki*, **10**, 169-180 (en polonais).
- PATTON N.M., HOLMES H.T., RIGGS R.J., CHEEKE P.R. 1978. Enterotoxemia in rabbits. *Lab. Anim. Sci.*, **28**, 536-540.
- PONSOT J.F. 1990. Gestion technico-économique. Bilan et résultats 1990. *Cuniculture*, **99**, 137-138.
- PROHASZKA L. 1980. Antimicrobial effect of volatile fatty acids in enteric *Escherichia coli* infections of rabbits. *Zbl. Vet. Med.*, **B27**, 631-639.
- REHG J.E., PAKES S.P. 1982. Implication of *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* iota toxins in experimental lincomycin-associated colitis of rabbits. *Lab. Anim. Sci.*, **32**, 253-257.
- SCHATZMANN H.J., VON TSCHARNER C., TSCHABOLD M. 1977. Scädliche Wirkung einer oralen Behandlung von Kaninchen mit Ampicillin. *Schweiz. Arch. für Tierheilk.*, **119**, 149-153.
- SCHRÖDER VON C, MATTHES S., LÖLIGER H.C. 1982. Untersuchungen über die Verträglichkeit oraler Antibiotika-Medikation beim Kaninchen. *Kleintierpraxis*, **27**, 249-254.
- THILSTED J.P., NEWTON W.M., CRANDELL R.A. 1981. Fatal diarrhoea in rabbits resulting from the feeding of antibiotic-contaminated feed. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, **179**, 360-362.