

UTILISATION DE L'AMPROLIUM CHEZ LE LAPIN EN CROISSANCE : UNE APPROCHE TERRAIN DE LA TOXICITE

S. Boucher^{1*}, J. Fontaine²,

¹ LABOVET Conseil (Réseau Cristal), BP 539 85505 LES HERBIERS cedex

² FILI@VET, 7 Rue des Artisans, 79300 Bressuire

* Auteur correspondant : s.boucher@labovet.fr

Résumé – L'étude évalue la toxicité aiguë de l'amprolium, un médicament anticoccidien, à la dose de 21,2 mg de chlorhydrate d'amprolium par KgPV/j pendant 5 jours chez les lapins. Malgré une ancienne jurisprudence évoquant des risques de toxicité, aucune preuve claire de toxicité aiguë n'a été observée lors de l'essai mené sur 33 791 lapins en croissance, traités avec cette dose standard utilisée en volaille. Les résultats montrent que la mortalité, la morbidité, et la croissance des lapins traités étaient similaires à celles des témoins non traités. Aucun signe de troubles nerveux n'a été relevé, bien que des diarrhées aient été observées dans les deux groupes. La croissance des lapins n'a pas été affectée, et les GMQ (gain moyen quotidien) étaient conformes aux attentes. L'étude conclut que l'amprolium, administré à cette dose durant 5 jours, ne présente pas de toxicité aiguë chez les lapins en croissance, mais recommande une étude plus approfondie encadrée par des toxicologues.

Abstract – Use of amprolium in growing rabbits: a field approach to toxicity. The study evaluates the acute toxicity of amprolium, an anticoccidial drug, at a dose of 21.2 mg of amprolium hydrochloride per kg body weight per day for 5 days in rabbits. Despite an old legal precedent suggesting toxicity risks, no clear evidence of acute toxicity was observed in a trial conducted on 33,791 growing rabbits treated with this standard dose used in poultry. The results show that the mortality, morbidity, and growth of the treated rabbits were similar to those of the untreated control group. No signs of neurological disorders were observed, although diarrhea was noted in both groups. Rabbit growth was unaffected, and the average daily gain (ADG) was consistent with expectations. The study concludes that amprolium, administered at this dose for 5 days, does not present acute toxicity in growing rabbits, but recommends further research guided by toxicologists.

Introduction

Par négligence parfois, par manque d'efficacité liée ou non à un déficit de diagnostic ou parfois par défiance vis-à-vis des médicaments chimiques, on observe que les éleveurs de lapins traitent de moins en moins contre les coccidioses.

Pourtant la coccidiose reste une maladie préoccupante pour le lapin (3,4,5,7,8).

La présence d'additif anticoccidien est également réduite, voire nulle dans certaines régions de France. Un seul à base de diclazuril est à ce jour autorisé pour cette espèce. La robénidine, autrefois autorisée malgré la survenue de résistances est interdite depuis le 12/03/2024 (règlement (UE) 2023/2594). Or, plusieurs publications font état de dégradations économique et technique suite au portage de coccidies du genre *Eimeria*. La maladie se développe facilement suite à un stress (6,9). A l'instar des autres espèces, la filière craint une adaptation des coccidies aux molécules utilisées jusqu'à lors. La nécessité d'utiliser de nouvelles molécules en cuniculture se fait jour. L'une d'elle est l'amprolium. Malheureusement, une jurisprudence très ancienne fait état de toxicité potentielle provoquant une dysbactériose (amprolium prémélange) chez le lapin poussant certains assureurs de vétérinaires à leur demander de ne pas prescrire cette molécule sur cette espèce.

Ces données étant anciennes et mal étayées, nous avons cherché à rassembler des observations de terrain visant à objectiver la potentielle toxicité aiguë (uniquement par l'appréciation des signes cliniques et des taux de mortalité) de l'amprolium chez le lapin de chair aux doses habituellement employées chez les volailles.

Des valeurs de DL50 orale aiguë de 4000 et 4890 mg/kg de poids vif (p.v.) ont été établies chez des rats Wistar. Chez les souris, elle était de 3980 mg/kg p.v. La mort est survenue dans les 36 heures suivant l'administration du produit. Les signes manifestes de toxicité comprenaient le larmolement, une activité réduite, la ptose des paupières, une diminution de la fréquence respiratoire, l'ataxie, des tremblements et des convulsions cloniques (12).

Des chiens ayant reçu 500 mg/kg p.v. sont morts. Les signes de toxicité comprenaient un vomissement, une dyspnée, une chute de la tête, une ataxie, une perte du réflexe de redressement et des tremblements (11).

Chez le veau, des doses de 321 mg/kg p.v./jour pendant 58 jours, 418 mg/kg p.v./jour pendant 27 jours et 335 mg/kg p.v./jour pendant 34 jours ont permis la survenue de signes nerveux centraux (démarche ataxique, spasmes cloniques et opisthotonos) et des lésions nécrotiques dans le cortex cérébral. Les niveaux de thiamine dans les tissus étaient significativement diminués, en particulier dans le

cerveau et le cervelet. Un traitement par injection de thiamine a permis une complète guérison (11).

Toutes ces doses sont bien au-dessus de la dose utilisée en traitement chez les animaux pour lesquels l'amprolium est autorisé.

Chez le lapin, une étude portant sur 15 lapins recevant des doses orales quotidiennes de 0, 12,5, 50 ou 200 mg d'amprolium/kg pv/jour du 6e au 18e jour de gestation n'a permis la survenue d'aucun signe de toxicité maternelle, de tératogénicité ou de fœtotoxicité. D'autres auteurs font également état d'une non-toxicité (1,2,13,14).

1. Matériel et méthodes

1.1. Animaux

33791 lapins âgés de 35 à 42 jours au début de l'essai, de souche Hycole ou Hyplus, parfois issus de leur croisement ou des lapins nains de couleur (*dans* un élevage) ont été inclus. Ils ont été élevés en bande unique en 42 jours. Ils ont grandi en cages collectives grillagées, d'abord avec leurs mères jusqu'à 33/35 jours puis avec leurs collatéraux, après le sevrage.

1.2. Elevages et alimentation

Ils ont été nourris en alimentation contrôlée exclusivement avec un aliment granulé formulé pour des lapins en croissance. L'eau a été proposée à volonté.

Le nettoyage des fonds de cage et des mangeoires a été conseillé avec un appareil haute pression suivi d'une désinfection avec DekoksaneND à 2 % (20 ml/ litre) appliqué sur les surfaces à raison de 0,4 litre/m².

Les normes régulant l'ambiance étaient celles conseillées par le groupement d'élevage.

1.3. Médicament testé et toxicité connue

Le chlorhydrate d'amprolium (chlorure de 1-[(4-amino-2-propyl-5-pyrimidinyl) méthyl]-2-méthylpyridinium) est un médicament utilisé pour le traitement et la prévention de la coccidiose des espèces poulet et dinde. Il est généralement administré dans l'eau de boisson à la dose de 20 mg/kg p.v. et par jour pendant 5 à 7 jours.

C'est un analogue de la thiamine (vitamine B1) et un antagoniste compétitif des mécanismes de transport de la thiamine. En cas d'apports alimentaires sous-optimaux en thiamine, l'amprolium peut entraîner une diminution de la prise de poids corporel. Ces effets ont été observés chez des rats recevant des doses quotidiennes de 2 ou 8 mg d'amprolium et de 10 ou 20

µg de thiamine, respectivement (l'apport normal en thiamine étant de 40 µg).

L'amprolium est faiblement absorbé après administration orale. La concentration plasmatique maximale est atteinte 4 heures plus tard. Il se distribue principalement dans le foie et les reins et est éliminé surtout dans les fèces et rapidement par le rein.

1.4. Traitement expérimental, protocole d'étude

Il s'agit d'une étude ouverte sur sept élevages de lapins de chair ou de compagnie non porteurs d'agents pathogènes à visée digestive majeurs (ce qui ne veut pas dire que les lapins ne sont pas l'objet de dérèglement digestifs). Le protocole permet l'évaluation des taux de morbidité et de mortalité et un suivi de la croissance entre un lot témoin non traité et un lot recevant le médicament pour chaque élevage.

Pour chaque élevage, deux lots (Lot E essai et lot T témoin) sont menés conjointement sur les mêmes bases (âge des lapins de chaque lot, bâtiment et ventilation, alimentation et mode de distribution identiques). Pour deux élevages (A et B) pour lesquels nous n'avons pas pu élever les lapins des deux lots conjointement, nous avons considéré deux bandes successives dans le même bâtiment avec les mêmes paramètres d'élevage, l'une recevant le produit, l'autre non.

Le produit commercial (NemaprolND) a été distribué au lot E per os à raison de 0,2 ml/ Kg p.v./j pendant 5 jours soit 21,2 mg de chlorhydrate d'amprolium par Kg p.v./j. La spécialité, autorisée en volailles, peut être prescrite dans le cadre de la cascade en appliquant un temps d'attente de 1 jour pour la viande.

Une fiche d'observation a été renseignée. Elle indiquait pour chaque lot le nombre de lapins morts, les GMQ (Gain Moyen Quotidien) mesurés du lot et un constat d'éventuels signes cliniques (diarrhées ou troubles nerveux).

1.5. Analyses statistiques

Nous avons comparé les mortalités et la morbidité des lots E et T durant la période d'administration du médicament à l'aide d'un test du Chi2 pour chaque élevage.

2. Résultats et discussion

2.1. Chiffres clés sur l'ensemble de l'essai

Tableau 1 : GMQ des lots considérés

	GMQ
Lot E élevage A	38,5
Lot T élevage A	39
Lot E élevage B	45
Lot T élevage B	42
Lot E élevage C	40
Lot T élevage C	41
Lot E élevage D	43
Lot T élevage D	42
Lot E élevage E	35
Lot T élevage E	32
Lot E élevage F	25,5
Lot T élevage F	27,5
Lot E élevage G	38
Lot T élevage G	39

Tableau 2 : mortalité et morbidité par élevage

	morts	vivants	troubles nerveux	diarrhée	total lapins
Lot E élevage A	398	3920	0	300	4318
Lot T élevage A	390	3930	0	298	4320
TOTAL	788	7850	0	598	8638
Lot E élevage B	16	4487	0	10	4503
Lot T élevage B	13	4287	0	9	4300
TOTAL	29	8774	0	19	8803
Lot E élevage C	19	4311	0	10	4330
Lot T élevage C	15	4205	0	8	4220
TOTAL	34	8516	0	18	8550
Lot E élevage D	1	449	0	0	450
Lot T élevage D	0	450	0	0	450
TOTAL	1	899	0	0	900
Lot E élevage E	62	3149	0	57	3211
Lot T élevage E	50	3250	0	38	3300
TOTAL	112	6399	0	95	6511
Lot E élevage F	30	1770	1	15	1800
Lot T élevage F	27	1773	0	14	1800
TOTAL	57	3543	1	29	3600
Lot E élevage G	45	1848	0	40	1893
Lot T élevage G	52	1836	0	45	1888
TOTAL	959	32832	1	85	33791

On s'est rendu compte qu'il n'y avait pas de trouble nerveux sur la période considérée de distribution de l'amprolium. On a noté des signes de diarrhée sur les deux lots (E et T). Les GMQ étaient conformes à ceux habituellement attendus dans chaque élevage.

2.2. Statistiques

La valeur du Chi2 calculée était inférieure à la valeur critique donnée par une table du Chi2 au seuil de signification de 0,05 pour 1 degré de liberté pour les comparaisons entre les lots E et T, tant pour la mortalité que pour le nombre d'occurrences de cas de signes nerveux ou de cas de diarrhée. Il n'y avait donc pas de différence significative pour chaque élevage testé pour les valeurs mortalité, nombre de lapins atteints de troubles nerveux ou présentant une diarrhée. De même les GMQ étaient comparables entre les lots traités et les lots témoins sur la période considérée.

2.3. Discussion

Selon la bibliographie et le mode d'action de l'amprolium, on aurait pu s'attendre à observer des troubles nerveux chez les lapins traités. Un seul cas isolé a été noté et il est sans doute à mettre en relation avec une pasteurellose de l'oreille interne. Même si les craintes des assureurs reposaient sur la description de cas de diarrhée mortelle survenue après administration d'amprolium via l'aliment, nous avons bien observé des cas de lapins diarrhéiques dans presque tous les élevages mais il n'y a pas de différence entre les lots traités et témoin. En outre, la bibliographie ne fait pas état de ce type de trouble en cas d'intoxication à l'amprolium.

Les GMQ sont également comparables sur les lots témoins et essaie ce qui nous autorise à écrire qu'il n'y a pas de trouble de croissance dus à l'ingestion d'amprolium aux doses considérées sur la période considérée.

Cette approche de la toxicité « sur le terrain » de l'amprolium administré à la dose de 21,2 mg de chlorhydrate d'amprolium par KgPV/j pendant 5 jours est encourageante et ne laisse pas présager d'une intoxication aiguë sur les lapins en croissance. Néanmoins, cette observation doit être suivie d'une étude de toxicologie en bonne et due forme incluant teratogénicité et foetotoxicité. Cette étude a été publiée et montre qu'à 10 fois la dose employée dans notre essai pendant 12 jours, il n'a été observé aucun signe de toxicité maternelle, de teratogénicité ou de foetotoxicité.

Concernant les résidus, l'application de la règle de la cascade nous autorise à prescrire l'amprolium à la dose considérée en indiquant un temps d'attente de 1 jour. Considérant qu'une DJA (Dose journalière admissible) de 100 µg/kg pv, (soit . 6 mg/personne) a été établie pour l'amprolium, que les résidus dans les tissus comestibles des poulets et des dindes et dans les œufs de poule ont été rapidement épuisés, de sorte que, six

heures après le traitement, la quantité de résidus susceptible d'être ingérée par les consommateurs représente moins de 20 % de la DJA, que le comité des médicaments vétérinaires conclut qu'il n'est pas nécessaire d'établir une LMR pour l'amprolium et recommande son inclusion dans l'annexe II du règlement (CEE) n° 2377/90), il nous semble en effet raisonnable de prescrire avec un délai d'attente de 1 journée.

Enfin, si le médicament n'est pas toxique, il serait intéressant de voir s'il est également efficace en réalisant plusieurs traitements comparativement à un « standard » comme la sulfadiméthoxine par exemple. C'est ce qu'ont fait El-Ghoneimy et El-Shahawy, en comparant le toltrazuril et l'amprolium (10).

Conclusions

Selon nos observations et en accord avec la bibliographie consultée, on peut dire que l'amprolium employé par voie orale chez le lapin à la dose de 21,2 mg de chlorhydrate d'amprolium par Kg p.v./j pendant 5 jours n'a pas présenté de toxicité aiguë sur les lapins en croissance dans le cadre de notre étude. Ces observations seraient cependant à renforcer par des toxicologues lors d'un essai encadré.

Remerciements

Nous remercions sincèrement les Organismes de production animale et les éleveurs qui ont permis de faire ces observations et les Drs Nicolas Le Cleach et Hugo Pamela qui nous ont aidé à rassembler une partie de la bibliographie.

Références

- 1 Akutsu S, Takaaki F. and Koishi F. 1987 Amprolium: Oral Range-Finding Study in Non-Pregnant Rabbits. Banyu Pharmaceutical Company Limited, TT87-9901
- 2 Akutsu S, Takaaki F. and Koishi F. 1987 Oral teratogenicity study in rabbits. Banyu Pharmaceutical Company Limited, TT87-9808
- 3 Boucher S. 1999. Diagnostic et traitement des parasitoses digestives des lagomorphes et rongeurs de compagnie. Pratique médicale et chirurgicale des animaux de compagnie, 33, 303 – 316
- 4 Boucher S. 2004. La coccidiose du lapin. Pratique Vet Anim Comp. N° 11 décembre p 29 à 30.
- 5 Boucher S., Bulliot C., Doumerc G., Ferreire X., Lemberger K., Mentre V., Nicolier A., Pericard JM., Quinton JF., Risi E., Tessier E., 2009. Examens complémentaires chez les NAC. Editions du Point Vétérinaire, 343 p.
- 6 Boucher S., Nouaille L. 2013. Manuel pratique des Maladies des lapins, France Agricole, 3^{ème} édition, 356 p.
- 7 Bussieras J. Chermette R., 1992. « Parasitologie vétérinaire : Protozoologie ». Rosset Ed., Paris. 186p
- 8 Coudert P. Licois D. Drouet Viard F. 1995. Guidelines on techniques in coccidiosis research COST « Eimeria species and strains of rabbits » 89/820 p 52 - 73

- 9 Dawn G.O., 1992. « Parasites of laboratory animals », Royal society of medicine services, Londres. 156 p.
- 10 El-Ghoneimy, A. & El-Shahawy, I. 2017. Evaluation of amprolium and toltrazuril efficacy in controlling natural intestinal rabbit coccidiosis. Iranian Journal of Veterinary Research, Vol. 18, No. 3, Ser. No. 60, 164-169
- 11 Emea 2001. EMEA/MRL/767/00-FINAL
January disponible à www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/amprolium-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products consulté le 13 01 2025
- 12 Merial Ref.D (2001) Acute toxicity studies in mice, rats, rabbits and dogs. In Merial SAS. Amprol® 12% solution. Application for a Marketing Authorisation for Part IIIA documentation
- 13 Ngoula F, Kagou GR Ndonfack, A Kenfack MM, Chongsi M, Goumtsop VH, Téguia A, Kamtchouing P, Tchoumboué J. 2015. Effects of Amprolium (Anticoccidial) on Some Productive and Reproductive Parameters of Rabbit Doe (*Oryctolagus cuniculus*). J J Agriculture. 1(1): 003.
- 14 Yarsan E., Yazar S., Kutlu I., Saltas H., 2003. Effects of amprolium on some parameters of immune system system in rabbits. Türk Hij Den Biyol Derg, Vol 60, NO 2 - 49 - 54