

## Le traitement de l'encephalitozoonose chez les lapins domestiques

**Auteur** : Gammar, Adélaïde

**Promoteur(s)** : Mignon, Bernard

**Faculté** : Faculté de Médecine Vétérinaire

**Diplôme** : Master en médecine vétérinaire

**Année académique** : 2020-2021

**URI/URL** : <http://hdl.handle.net/2268.2/11953>

---

### *Avertissement à l'attention des usagers :*

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

# **LE TRAITEMENT DE L'ENCEPHALITOOZONOSE CHEZ LES LAPINS DOMESTIQUES**

## ***Encephalitozoonosis treatment in domestic rabbits***

**Adélaïde Gammar**

**Travail de fin d'études**

Présenté en vue de l'obtention du grade de  
Médecin vétérinaire

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2020/2021**

**Le contenu de ce travail n'engage que son  
auteur**

# **LE TRAITEMENT DE L'ENCEPHALITOOZONOSE CHEZ LES LAPINS DOMESTIQUES**

## ***Encephalitozoonosis treatment in domestic rabbits***

**Adélaïde Gammar**

Tuteur: Mignon Bernard, Prof., DMV, PhD,  
Dip EVPC (European veterinary parasitology college)

**Travail de fin d'études**

Présenté en vue de l'obtention du grade de  
Médecin vétérinaire

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2020/2021**

**Le contenu de ce travail n'engage que son  
auteur**

# LE TRAITEMENT DE L'ENCEPHALITOOOSE CHEZ LES LAPINS DOMESTIQUES

## OBJECTIF DU TRAVAIL

Ce travail a pour objectif de synthétiser, sur base de l'ensemble des ouvrages publiés, les découvertes scientifiques sur le traitement contre l'encéphalitozoonose chez les lapins.

## RÉSUMÉ

Chez les lapins, l'encéphalitozoonose est une maladie complexe dont le diagnostic et le traitement restent actuellement difficiles.

Avant d'aborder son traitement, une partie de ce travail permettra premièrement de caractériser l'infection à *Encephalitozoon cuniculi* et d'identifier les facteurs limitant son contrôle ; D'une part *Encephalitozoon cuniculi* est un agent pathogène intracellulaire obligatoire qui produit des spores hautement résistantes dans l'environnement et qui utilise des mécanismes variés d'évasion au système immunitaire. D'autre part, en sus d'une prévalence mondiale importante, le pourcentage d'infections subcliniques et de portage asymptomatique élevé rend le dépistage délicat.

Dans un second temps le traitement sera davantage investigué. Nous verrons que les objectifs thérapeutiques et les molécules utilisées sont variables. Ils doivent être adaptés à chaque individu en tenant compte de l'équilibre immunitaire entre l'hôte et son parasite, de l'avancement de la maladie, et de la réponse de ce même individu à son traitement.

# ENCEPHALITOOZONOSIS TREATMENT

## IN DOMESTIC RABBITS

### AIM OF THE WORK

This work, based on all published works, aims to synthesize scientific discoveries around the treatment against encephalitozoonosis in rabbits.

### SUMMARY

In rabbits, encephalitozoonosis is a complex disease whose diagnosis and treatment still remains difficult.

Before addressing its treatment, part of this work will first characterize *Encephalitozoon cuniculi* infection and identify the factors limiting its control. On the one hand, *Encephalitozoon cuniculi* is an obligate intracellular pathogen that produces highly resistant spores in the environment and uses various evasion mechanisms in the immune system. On the other hand, in addition to a high global prevalence, the high percentage of subclinical infections and asymptomatic carriage makes screening difficult.

Secondly, the treatment will be further investigated. We will see that therapeutic objectives and molecules used are variable. They must be adapted to each individual taking into account the immune balance between the host and its parasite, the progress of the disease, and the response of the same individual to the treatment.

## Remerciements

Je remercie tous ceux qui m'ont soutenue pendant mon long parcours universitaire et ceux qui m'ont porté quand je n'en avais plus la force.

## Table des matières

1. Introduction
2. Biologie simplifié d'*Encephalitozoon cuniculi*
3. Points fondamentaux de l'encéphalitozoonose
  - 3.1. Epidémiologie
  - 3.2. Physiopathologie
    - 3.2.1 Cycle de vie du parasite
    - 3.2.2 Infection, Transmission, Excrétion
  - 3.3. Présentation clinique
  - 3.4. Diagnostic différentiel
  - 3.5. Diagnostic
    - 3.5.1 Examens complémentaires
    - 3.5.2 Tests sérologiques
    - 3.5.3 Polymerase chain reaction
    - 3.5.4 Autres méthodes de diagnostic
4. Traitement
  - 4.1. Objectifs thérapeutiques
  - 4.2. Molécules utilisées
    - 4.2.1 Antiparasitaires
    - 4.2.2 Antibiotiques
    - 4.2.3 Anti-inflammatoires
    - 4.2.4 Tranquillisants/Sédatifs
  - 4.3. Traitement de soutien

4.4. Suivi et recommandations

5. Conclusion

Références bibliographiques

## 1. Introduction

Lors d'un de mes stages de dernière année réalisé dans une structure vétérinaire exclusivement dédiée aux animaux exotiques et nouveaux animaux de compagnie, je me suis rendue compte que souvent dans la pratique vétérinaire générale, ces espèces sont négligées de par le manque de connaissances en la matière des praticiens. Bien que la théorie de base sur les NACs les plus fréquemment rencontrés dans nos contrées nordiques soit abordée durant nos années d'étude de médecine vétérinaire, l'application clinique, l'adoption d'une démarche diagnostique et la pratique de la médecine de ces espèces de manière générale, manque cruellement à la formation.

Durant cette expérience, j'ai été particulièrement marquée par l'encéphalitozoonose, une maladie qui touche les NACs les plus communément répandus en Belgique, à savoir les lapins, et qui reste pourtant méconnue de nombreux vétérinaires.

A plusieurs reprises, j'ai déploré le fait qu'un manque de connaissances théoriques sur des espèces relayées au second plan dans nos études puisse porter préjudice à la manière dont ceux-ci sont soignés, et dans les scénarios les plus sombres puisse engager défavorablement leur pronostic vital. Lors de ce stage j'ai également réalisé la place sentimentale que ces NACs pouvaient prendre dans un foyer, au même titre qu'un chien ou qu'un chat.

L'intérêt que j'ai porté à cette maladie trouve son origine dans plusieurs raisons. Tout d'abord la curiosité d'en savoir plus sur cette maladie, le besoin de démêler les raisons pour lesquelles le contrôle de cette maladie reste complexe, et surtout l'envie de faire découvrir tout cela au grand public. Ensuite, j'espère qu'un public plus largement averti engendrera davantage de dépistage, des dépistages et des prises en charge à des stades plus précoces de l'infection, ainsi que davantage d'intérêt porté par la recherche au traitement de cette maladie émergente, qui de plus est comporte un potentiel risque zoonotique.

## **2. Biologie simplifiée d'*Encephalitozoon cuniculi***

Chez les lapins, l'encephalitozoonose est une maladie causée par *Encephalitozoon cuniculi*, un parasite appartenant à l'embranchement des Microsporidies.

L'origine phylogénétique des microsporidies a été longtemps controversée car celles-ci possèdent de nombreuses caractéristiques uniques qui les rendent difficiles à comparer avec d'autres organismes (Kunzel et Fisher.,2018). A l'origine les microsporidies étaient considérées comme étant des eucaryotes très basiques. On pensait qu'elles ne possédaient pas de mitochondries. Cependant, elles ne possèdent pas non plus la plupart des organelles cytoplasmiques trouvées dans les cellules nucléées. Des travaux de recherche ont ensuite permis la découverte de leurs mitosomes, organites cellulaires contenant des enzymes aux fonctions mitochondriales. (Katinka et al.,2001) L'analyse phylogénétique de séquences de gènes soutient une relation entre microsporidies et champignons, bien que la classification exacte des microsporidies dans l'arbre phylogénique fongique ne soit pas encore établie. , (Didier et Weiss,2006), (Gruber et al,2009), (Bohn et al.,2011), (Kunzel et Fisher,2018).

Les microsporidies possèdent des caractéristiques importantes. Premièrement, elles produisent des spores résistantes à l'environnement. Ces spores retiennent des éléments fongiques, et plus particulièrement des protéines (tubulines, tréhalose, chitine), qui les relient à nouveau au règne fongique. (Bohne et al.,2011). Deuxièmement, elles ne survivent qu'en vivant dans d'autres cellules, dont elles sont dépendantes, caractéristique commune aux autres champignons. Elles sont donc intracellulaires obligatoires.

### 3. Points fondamentaux de l'encéphalitozoonose

#### 3.1 Epidémiologie

*Encaphalitozoon cuniculi* est l'infection microsporidienne la plus commune chez les mammifères. Elle a été rapportée chez une multitude d'espèces variant selon les sources.

On distingue trois souches d'*E. Cuniculi*. La souche I (Caryotype A, B,C) est principalement rapportée chez les lapins, les souris et les humains. La souche II est principalement rapportée chez les souris, les chats et les renards. La souche III (Caryotype F) est principalement rapportée chez les chiens et les humains. Des souches non classées auraient également été rapportées chez d'autres mammifères notamment des rats, des hamsters, des cobayes, des moutons, des chèvres, des lamas, des vaches, des visons et des singes. (Didier et al.,2000)

Malgré le large spectre d'hôte, l'infection symptomatique semble rare pour la plupart des espèces et les signes cliniques les plus sévères sont rapportés chez les lapins. Une étude se basant sur la détection de lapins séropositifs dans des colonies de lapins conventionnelles rapporte que l'infection à *E. cuniculi* semble toucher 50% à 75% d'individus sains. (Lyngset,1980)

Des infections *E. cuniculi* ont été diagnostiquées chez des lapins en Europe, Asie, Afrique, Amérique et Australie. Bien que l'agent pathogène soit connu depuis 1922 dans les colonies de lapins expérimentaux et fréquemment rencontré dans les laboratoires, il a peu été étudié. Dans le cadre de la recherche, l'établissement d'un traitement était sans intérêt car les animaux infectés étaient éliminés. Jusqu'à présent cette maladie était rare chez les lapins sauvages et chez les lapins domestiques. Aujourd'hui c'est un agent pathogène émergent. (Keeble,2012)

Une étude menée au Royaume-Uni sur des lapins sains a tenté d'identifier les potentiels facteurs de risques à une infection à *E. cuniculi*. Les résultats se sont avérés décevants car aucun lien n'a pu être établi entre l'un des critères sélectionnés et l'infection à *E.cuniculi*. Parmi ces critères, l'étude a analysé la probabilité que la race, l'âge, le sexe, le poids, le statut vaccinal, l'environnement, le management ait une influence sur le développement d'une encéphalitozoonose. (Keeble,2012) Les seuls facteurs de risque connus actuellement sont directement liés aux caractéristiques de l'agent pathogène, à la réponse immunitaire de l'hôte ou aux modes de transmission interindividuelle.

Un dernier point important témoignant de l'importance de cette maladie est son potentiel zoonotique. L'encéphalitozoonose est une infection microsporidienne prenant de plus en plus d'importance en médecine humaine. Elle touche particulièrement les personnes porteuses du Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH), mais peut atteindre toute personne immunocompromise engendrant ensuite une maladie multisystémique potentiellement létale. Aucun lien direct n'a encore été établi entre des cas d'infections chez les lapins domestiques et l'homme. Cependant les souches humaines d'*E.cuniculi* sont moléculairement et immunologiquement identiques à celles isolées chez le lapin. Les mêmes souches peuvent donc hypothétiquement infecter à la fois l'homme et l'animal. (Didier et Weiss,2006)

## **3.2 Physiopathologie**

### **3.2.1 Cycle de vie du parasite**

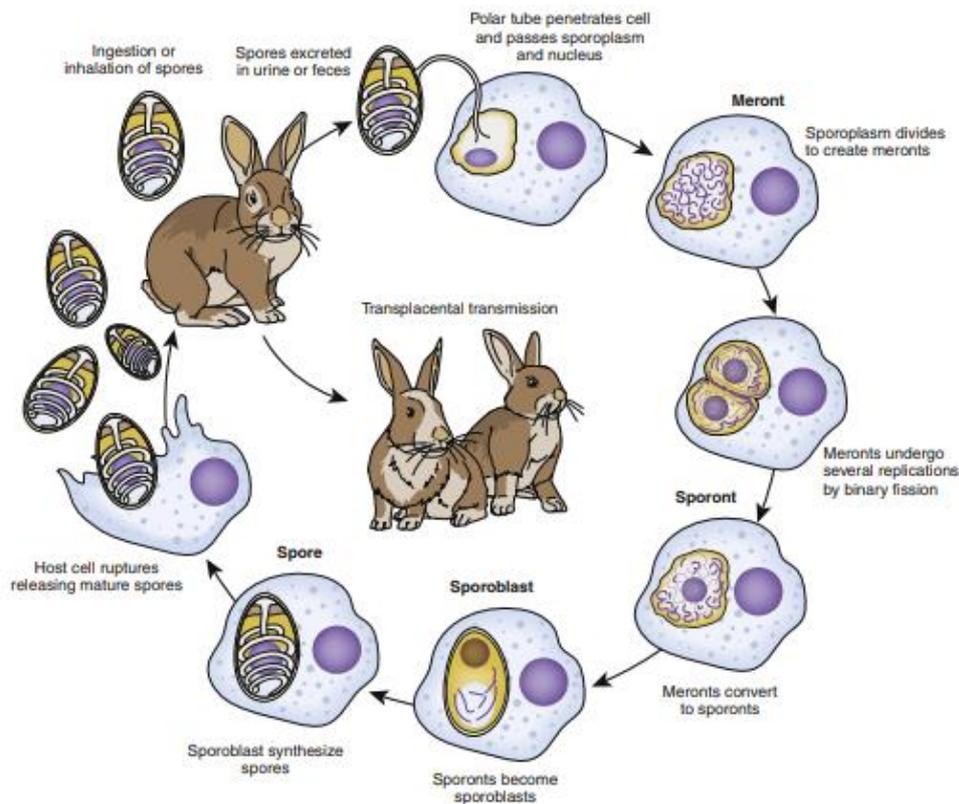
Les microsporidies possèdent une méthode unique d'infection qui implique un appareil d'extrusion spécialisé. Il consiste en un tube enroulé, appelé filament polaire, lié à un disque d'ancrage au pôle apical de la spore. Via ce tube, un changement de pH ou de pression s'opère entraînant un déroulement du tube et une décharge du sporoplasme infectieux contenant le noyau dans la cellule cible.

Le mode de transmission détermine le site d'infection primaire mais dans la majorité des cas il s'agit des cellules épithéliales de la muqueuse intestinale. L'infection est initiée lorsque la spore injecte son sporoplasme dans la cellule cible. Une étude réalisée sur la culture de spores *in vitro* suggère que l'infection peut également être initiée via la phagocytose de spores par la cellule hôte. (Wasson et Peper,2000)

Dans le cas de décharge directe dans la cellule hôte, la première phase de l'infection est initiée par le déroulement du tube polaire. Celui-ci entraîne une invagination directe de la membrane plasmique de la cellule hôte. Ensuite, se crée une vacuole parasitophore (PV) où le sporoplasme est injecté et où le cycle entier d'*E. cuniculi* (figure 1) va se dérouler. (Bohn et al.,2011)

Dans le cas d'une phagocytose par la cellule hôte, le processus serait suivi par la décharge du sporoplasme via le tube polaire et l'absorption de ce dernier par les phagosomes de la cellule hôte. (Franzen et al.,2005) Une étude sur la localisation intracellulaire du parasite révèle cependant qu'ils ne sont pas situés au sein d'un phagosome mais directement dans le

cytoplasme, échappant ainsi aux lysosomes cellulaires responsables de leur neutralisation et de leur digestion. Toutefois, une étude a suggéré que la germination hors des phagosomes est limitée et ne contribue pas de manière significative à l'infection à *E. cuniculi*. (Bohn et al.,2011)



(Figure 1) General life cycle of microsporidia. (From Jordon CN. *Encephalitozoon cuniculi*: diagnostic test and methods of inactivation. Masters thesis. Virginia Polytechnic Institute, Blacksburg, VA. 2005; p 23.

[\[https://vtechworks.lib.vt.edu/handle/10919/34162\]](https://vtechworks.lib.vt.edu/handle/10919/34162).)

La multiplication de l'organisme a lieu dans des cellules alimentaires de l'hôte appelées vacuoles parasitophores. Le sporoplasme se divise par fission binaire, appelée mérogonie, donnant lieu à la formation de mérontes. Les mérontes sont composés de petits ribosomes similaires à ceux retrouvés dans les procaryotes d'organelles, entourés par une simple membrane plasmique. Les mérontes, formes prolifératives, se différencient en sporoblastes au sein des sporontes puis en spores. Lors de cette différenciation, les spores enfermées dans la vésicule parasitophore acquièrent un filament polaire, un disque d'ancrage et une vésicule postérieure.

Les spores se multiplient, la vésicule parasitophore s'élargit, causant la rupture de la cellule cible et la libération de spores dans le milieu extracellulaire. Les spores infectent l'entourage de la cellule et se répandent aux autres organes soit via la circulation sanguine, soit via les phagocytes mononucléés infectés, soit via les deux. S'en suit donc une infiltration cellulaire diffuse chronique et la formation de granulomes. (Kunzel et Fisher,2018) La rupture des cellules engendre une réaction inflammatoire. Dans un premier temps, cette inflammation silencieuse est contrée par le système immunitaire des individus. L'inflammation devient alors chronique et provoque le développement de lésions granulomateuses primaires dans les organes touchés.

Les organes cibles initiaux sont ceux ayant un apport sanguin élevé : poumons, foie, reins, cœur avec infection du tissu nerveux et du système nerveux central ultérieurement. (Cox et al.,1978), (Percy et al.,2007) Des lésions oculaires dues au dépôt de spores se produisent dans le cristallin en croissance lors de transmission verticale in utéro. Les spores éclosent plus tard pour produire une cataracte et uvéite cristallo-induite secondaire à la rupture du cristallin.

L'infection est subclinique lorsque qu'un équilibre s'installe entre la présence du parasite et l'hôte. En ce sens, on entend que tant que la pression d'infection est maîtrisée par le système immunitaire, le lapin reste asymptomatique. La maladie peut se déclencher dans plusieurs cas de figures impliquant une baisse d'immunité : lorsque l'animal est simultanément affecté par une autre maladie, à la suite d'un stress, ou lorsque le système immunitaire d'un individu est immature ou trop âgé. En effet lorsqu'un animal prend de l'âge, son système immunitaire devient de moins en moins compétent et sa capacité à compenser les agressions occasionnées aux cellules de son organisme décline progressivement. (Kunzel et al.,2008) Chez les jeunes lapins, l'infection est commune. Le développement de signes clinique se produirait donc principalement chez les animaux immunodéficients, immunocompromis et immunodéprimés. Cela nous permet de concevoir que le moment de l'infection et l'expression de la maladie puissent être espacés de plusieurs années. (Fisher et al.,2020)

L'établissement de l'infection dépendrait davantage de l'espèce, la souche du parasite et son mode d'infection, alors que le développement de la maladie dépendrait plutôt de l'âge du lapin au moment de l'infection et de son statut immunitaire.

### 3.2.3 Infection, Transmission, Excrétion

Les spores mesurant  $1.5 \times 2.5 \mu\text{m}$  sont soit ingérées soit inhalées. La plupart du temps l'infection se produit suite à l'ingestion d'urine de lapin infecté. (Fisher et al., 2020) Une transmission postnatale existe. Elle a souvent lieu dans les 6 semaines de vie du lapereau à partir d'une mère infectée ou suite à un contact avec d'autres animaux infectés. (Lyngset, 1980), (Hunt, 2013) Didier en 1998 et Wasson en 2000 affirmaient qu'une transmission verticale est possible.

L'excrétion des spores débute généralement 3 à 4 semaines après l'infection et, jusque 8 à 10 semaines post-infection les spores sont excrétées en grand nombre. (Franssen et al., 1995), (Cox et al., 1979), (Harcourt-Brown, 2002) On ne retrouve généralement plus de spores dans l'urine 3 mois après l'infection mais une potentielle excrétion intermittente de faibles concentrations de spores par le lapin infecté est possible par la suite. (Cox et al., 1979), (Harcourt-Brown, 2002), (Keeble, 2012)

Comme nous l'avons précisé dans un chapitre précédent, les spores sont résistantes dans l'environnement. Elles peuvent survivre jusqu'à 6 semaines en dehors de l'hôte jusqu'à 22 degrés. (Fisher et al., 2020)

### 3.3 Présentation clinique

Un point clé dans la compréhension de cette maladie est que la plupart des lapins infectés sont asymptomatiques. Bien qu'on les qualifie de porteurs sains ou porteurs latents, ils sont infectés subcliniquement et des lésions tissulaires évoluent de manière chronique. Pour rappel, un lapin peut être infecté sans avoir ni lésions ni signes cliniques. Il peut aussi être infecté et présenter de multiples lésions en restant asymptomatique et, dans le cas de l'encéphalitozoonose clinique un lapin est infecté, ses organes présentent des lésions et un stress ou une baisse d'immunité a provoqué l'expression des signes cliniques associés à la maladie. Il est donc capital de faire le lien entre les lésions morphologiques histopathologiques et les signes cliniques, tout en gardant à l'esprit que les premières n'engendrent pas forcément les deuxièmes.

Des études menées sur l'histopathologie des tissus de lapins infectés a révélé la présence d'infiltrats inflammatoires formant localement des granulomes. Parmi les lésions morphologiques fréquentes, on cite la pneumonie interstitielle granulomateuse, l'hépatite

interstitielle granulomateuse focale, la néphrite interstitielle granulomateuse, et la méningoencéphalite granulomateuse focale non suppurative. En 2017 une étude menée par Maistrini, Ricci et Cantile sur l'histopathologie du système nerveux central de lapins infectés naturellement a montré que le cerveau était préférentiellement atteint, suivi par les leptoméniges. Les noyaux vestibulaires, le cervelet et la moelle épinière étaient moins fréquemment touchés, alors que les signes cliniques majeurs consistent un dysfonctionnement vestibulaire. Cependant, aucune influence de la présence de ces granulomes sur l'expression de signes neurologiques n'a été démontrée. (Csokai et al., 2009) La conclusion de cette étude prouve qu'une encéphalitozoonose responsable de lésions inflammatoires confirmées n'est pas toujours la cause des signes neurologiques. Au fil de la propagation d'*E.cuniculi* au sein de l'organisme, le système immunitaire produit des anticorps et une encapsulation des spores a lieu, limitant ainsi l'étendue des lésions et l'excrétion de davantage de spores. Ainsi, un système immunitaire mature et sain, est supposé empêcher l'agent pathogène de se multiplier même si les spores encapsulées demeurent viables. Une fois de plus, cela explique que les signes cliniques associés à l'encéphalitozoonose puissent apparaître en cas de déclin immunitaire. (Kunzel et al., 2008), (Fisher et al., 2020)

Les signes cliniques de l'encéphalitozoonose incluent des troubles rénaux, des troubles oculaires, et la plupart du temps des troubles neurologiques. Ces troubles se déclarent individuellement dans bon nombre de cas, cependant des études ont rapporté des combinaisons de manifestations. (Harcourt-Brown, 2003), (Kunzel et al., 2008)

Dans la plus grande majorité des présentations cliniques, l'encéphalitozoonose se présente sous une forme neurologique et souvent uniquement par un dysfonctionnement vestibulaire (Harcourt-Brown, 2003), (Kunzel et al., 2008), (Jass et al., 2008). Ce dysfonctionnement apparaît généralement de manière soudaine et peut inclure des torticolis (figure 2), une ataxie, une parésie des membres postérieurs, des balancements au repos, des tremblements, un nystagmus, des mouvements circulaires ou du rolling. Parfois la présence subtile d'un seul de ces signes cliniques est la seule expression de l'atteinte vestibulaire. La plupart du temps il s'agit de l'inclinaison de la tête, paramètre pronostique majeur chez le lapin. Thomas (2000) constate que les lapins présentant fréquemment une position de décubitus latéral et du rolling ont un pronostic plus sombre, car ces symptômes peuvent limiter la capacité de récupération du lapin.



*(Figure 2) Photo de Moka, lapin de 3 ans atteint d'encéphalitozoonose, un cas clinique rencontré lors de mon stage au centre vétérinaire VTNaC Brussels*

Des cas de convulsions et crises épileptiques sont également décrites chez le lapin. Etant donné que ces symptômes peuvent être déclenchés ou exacerbés par le stress, nous verrons plus loin qu'il est important de limiter les stimuli stressants pour limiter l'intensité et la fréquence des crises neurologiques.

Dans le cas de troubles rénaux, la lésion typique associée à l'encéphalitozoonose est la néphrite interstitielle chronique. L'anamnèse et l'examen clinique peuvent révéler des signes cliniques non spécifiques tels que de l'anorexie ou de l'inappétence, une perte de poids, de la léthargie, de la polyurie-polydipsie, de l'incontinence urinaire ou une cystite. (Harcourt-Brown,2003), (Kunzel et al.,2008) Les examens complémentaires révéleront une augmentation des paramètres rénaux, à savoir l'urée et la créatinine, dans le sang. Parfois cette insuffisance rénale est une découverte fortuite chez des lapins asymptomatiques d'âge moyen à avancé.

Dans les cas de troubles oculaires, la lésion typique associée à l'encéphalitozoonose est l'uvéite phacoclastique. Elle est généralement unilatérale, bien que des cas d'uvéites phacoclastiques bilatérales soient documentées. (Ashton et al.,1976), (Harcourt-Brown,2004) Ce terme comprend l'uvéite, la cataracte et le développement de masses intraoculaires blanches, associés à du blépharospasme et de l'épiphora traduisant la douleur que ces lésions occasionnent. L'uvéite est généralement détectée à proximité de la capsule antérieure du

cristallin. (Fechle et Sigler,2002),(Giordano et al.,2005) La plupart du temps, les sujets atteints d'uvéite phacoclastique due à l'encéphalitozoonose sont jeunes et ne présentent pas d'autres anomalies cliniques. La qualité de vie de ces lapins n'est donc pas altérée, si ce n'est la déficience visuelle occasionnée par la cataracte.

### 3.4 Diagnostic différentiel

En 2009 Gruber atteste que diagnostic différentiel de l'encéphalitozoonose comprend en premier plan l'Otite. En effet, les signes cliniques chez les lapins infectés par *E.cuniculi* peuvent être indissociables de ceux d'une otite moyenne/interne, maladie également très répandue dans cette espèce provoquant également une dysfonction vestibulaire. (Fisher et al.,2020) Bien que le dysfonctionnement vestibulaire soit périphérique dans le cas d'une otite interne alors qu'il est central dans le cas d'une infection à *E cuniculi*, à l'examen neurologique la différenciation entre les deux maladies est difficile. Cela s'explique par le fait que les troubles vestibulaires centraux liés à *E cuniculi* sont généralement similaires à ceux du dysfonctionnement périphérique, n'incluant ni changements mentaux, ni déficits des nerfs crâniens, ni déficits de réaction posturale. (Kunzel et al.,2008), (Jass et al.,2008), (Kunzel et Joachim,2010) Si changements de mentalité il y a, ils sont souvent subtiles et donc difficiles à identifier. (Fisher et al.,2020) Quelques signes cliniques présents lors d'otite interne permettent cependant de différencier les deux maladies. Souvent l'otite interne chez les lapins est accompagnée de troubles des voies respiratoires supérieures ainsi qu'une dysfonction hémifaciale secondaire à une atteinte du nerf facial, qu'on ne retrouve normalement pas en cas d'encéphalitozoonose.

En second plan, d'autres causes maladies neurologiques entrent dans le diagnostic différentiel. Celles-ci peuvent être d'ordre traumatique, comme une fracture de la colonne vertébrale, pouvant alors expliquer la parésie des membres postérieurs éventuellement présente lors d'encéphalitozoonose. Ces maladies peuvent être de nature dégénérative, comme les tumeurs cérébrales, ou de nature infectieuse induisant alors une méningo-encéphalite purulente, comme lors d'abcès bactérien à *Pasteurella*, la toxoplasmose ou la listériose.

On retient également dans le diagnostic différentiel le splay leg, l'intoxication au plomb, ou les coups de chaleur

### 3.5 Diagnostic

Le nombre considérable de lapins sujets à une infection chronique asymptomatique rend le diagnostic *in vivo* de l'encéphalitozoonose chez le lapin difficile. (Harcourt-Brown,2004)

L'identification *ante mortem* de l'encéphalitozoonose neurologique nécessite généralement une association d'examens afin de rassembler suffisamment d'informations pertinentes pour certifier un diagnostic, tout en s'assurant d'exclure les diagnostics différentiels pertinents.

#### 3.5.1 Examens complémentaires

L'encéphalitozoonose neurologique consiste en une maladie centrale vestibulaire pouvant être associée à de multiples signes du système nerveux central, mais non associée à une paralysie du nerf facial ou à un syndrome de Horner. (Kunzel *et al.*,2018) Un examen neurologique complet est indispensable dans la mise en place du diagnostic et a pour objectif de localiser anatomiquement la lésion en observant les fonctions sensorielles et motrices spontanées ou induites. Il se réalise chez les lapins de la même manière que chez les chats et les chiens, à la différence que les lapins sont des proies et ont donc tendance à masquer leurs signes cliniques. Ils peuvent également se montrer très anxieux, pouvant rendre difficile l'examen chez les individus atteints de signes vestibulaires aigus. (Fisher *et al.*,2020)

L'imagerie représente également un point important des examens complémentaires. Une radiographie de routine du crâne sera utile dans un premier temps pour tenter d'exclure une otite moyenne/interne avancée. Une radio de la colonne permettra d'exclure un trauma expliquant les signes neurologiques. Et de manière globale, un scanner permettra définitivement d'exclure la plupart des causes visibles morphologiquement dans les tissus.

L'analyse sanguine reste utile, comme dans tout diagnostic, mais sera davantage pronostique que diagnostique. Les altérations étant peu pathognomiques de l'encéphalitozoonose, nous les citerons sans trop s'y attarder. L'hématologie peut révéler une anémie et une augmentation de la numération totale de globules blancs. La biochimie elle peut révéler une augmentation de l'urée et de la créatinine, une hyperkaliémie, une hyponatrémie, une augmentation des ASAT (aspartate aminotransférase) et une augmentation du glutamate déshydrogénase.

En cas de troubles rénaux, un examen cytologique et une culture sur prélèvement d'urine peuvent être utiles pour exclure d'autres causes de maladie urogénitales.

### 3.5.2 Tests sérologiques

Comme nous l'avons vu précédemment, l'infection à *E. cuniculi* engendre des lésions tissulaires que des signes cliniques soient présents ou non. La présence de l'agent pathogène dans l'organisme stimule le système immunitaire qui va réagir en produisant des anticorps spécifiques. La présence de ces d'immunoglobuline G (IgG) et M (IgM) contre *E. cuniculi* peuvent être mis en évidence par plusieurs types de test. Il a été démontré que les résultats obtenus à l'aide du test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), de l'IFAT (immunofluorescence indirecte ou test d'anticorps à fluorescence indirecte) et du CIA (carbon immunoassay) coïncident, rendant ces différentes méthodes de diagnostic toutes aussi exploitables (Waller,1977), (Cray et al.,2009), (Tee et al.,2011), (Boot et al.,2000).

Des études ont permis de démontrer qu'une bonne corrélation existe également entre les résultats de ces tests sérologiques et l'histopathologie dans le cadre des infections à *E.cuniculi* chez le lapin. La sérologie peut donc être considérée comme un outil de diagnostic fiable pour la détection d'*Encéphalitozoon cuniculi* et la confirmation des infections chez le lapin (Cox et Gallichio, 1978), (Waller,1977), (Cox et al., 1979), (Waller,1979), (Pakes et al.,1984), (Scharmman et al.,1986), (Eroksuz et al.,1999), (Csokai et al., 2009),(Hein et al.,2014) Cependant, bien que la présence d'anticorps attribuant un statut sérologique positif chez un individu est une preuve favorable à l'exposition à *E. cuniculi*, elle ne peut à elle-seule incriminer l'agent pathogène comme responsable des signes cliniques. Dans ce sens, un lapin peut avoir été exposé antérieurement, être infecté chroniquement et rester asymptomatique. C'est d'ailleurs la situation la plus commune. (Harcourt-Brown,2003), (Kunzelet al.,2008) L'infection étant persistante, la production d'anticorps est continue, que l'animal soit malade ou non.

La sévérité des signes cliniques ne peut donc pas non plus être directement reliée au niveau d'immunoglobulines dans le sang. En effet, entre les lapins avec une encéphalitozoonose clinique confirmée et les animaux infectés latents, les niveaux de titre d'anticorps IgG ne diffèrent pas significativement. (Kunzel et al.,2008),(Cray et al.,2009)

La même année une étude réalisée par Csokai et ses collaborateurs (2019) sur le cerveau de lapins atteints d'encéphalitozoonose et de lapins sains a démontré que malgré qu'une forte corrélation existe entre la gravité des lésions histopathologiques et les titres

d'immunoglobulines, le titre d'anticorps était seulement 1,7 fois plus élevé chez les animaux malades comparé aux lapins non malades.

En fonction des sources, le temps de séroconversion post infection varie de 2 à 4 semaines. Il a également été rapporté que des niveaux d'anticorps élevés peuvent persister des années chez des lapins. En effet, certains individus ont des taux élevés d'IgG sur une longue période de temps alors que d'autres redeviennent négatifs après 8 semaines. Ainsi, une large variation de réponses anticorps est documentée chez les lapins.

Malgré cela, des études ont tenté d'utiliser les valeurs d'IgM spécifiques contre *E cuniculi* comme outil de diagnostic des infections précoces chez le lapin. (Cox et al.,1979), (Jeklova et al.,2010) Il en est ressorti que le taux d'IgM serait nul 35jours après l'infection. (Cox et al.,1979) Ainsi le dosage du titre en IgM n'est pas fiable pour le diagnostic définitif de la maladie. Selon une étude, la séroconversion se développe 3 semaines post-infection et peut être détectée plusieurs semaines avant que l'identification de lésions histopathologiques ne soit possible, ou que des organismes ne puissent être mis en évidence dans les tissus ou dans des prélèvements biologiques. (Cox et al.,1978), (Cox et al.,1979), (Harcourt-Brown2003, Kunzel et al.,2008) Or les altérations tissulaires sont une condition préalable au développement de signes cliniques, espaçant la séroconversion de l'apparition de signes cliniques de plusieurs mois voire plusieurs années.

Le dosage simultané des IgM et des IgG permet de distinguer une infection aiguë active (titre d'IgM et d'IgG élevé) d'une infection chronique (titre d'IgG élevé seulement), et permet de ce fait de connaître le statut immunologique d'un individu face à l'infection en cours. Cela pourrait donc être utile pour le diagnostic in vivo de l'encephalitozoonose. Cependant, certaines infections chroniques maintiennent un taux d'IgM élevé. Une étude a montré des titres d'IgM élevés chez des lapins infectés de manière latente. (Jeklova et al.,2010)

Des recherches et investigations supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir relier les niveaux de titre en anticorps à la maladie clinique. Employé seul, ce n'est donc pas un outil adéquat pour le diagnostic de l'encephalitozoonose.

L'interprétation du résultat obtenu au test sérologique corrélié à la clinique est résumée dans le tableau ci-dessous :

	<b>Lapin sain</b>	<b>Lapin présentant des signes cliniques attribuables à <i>E. cuniculi</i>.</b>
<b>Résultat positif au test sérologique de titrage des AC spécifiques à <i>E. cuniculi</i></b>	<p>Indique l'exposition au parasite, mais ne donne aucune indication sur le développement de la maladie.</p> <p>Soit l'infection est précoce (pas encore de signes cliniques), soit l'infection est chronique (lapin infecté asymptomatique), soit le lapin a été précédemment infecté et guéri</p>	<p>Si le lapin présente des symptômes attribuables à <i>E. cuniculi</i>, une infection active peut être présente</p> <p>Importance d'exclusion d'autres causes (DDX) !</p>
<b>Résultat négatif</b>	<p>N'exclut pas une infection précoce étant donné que la séroconversion a lieu 2 à 4 semaines post-infection</p> <p>Si le lapin est sain, répéter le test 4 semaines plus tard pour exclure une infection précoce, surtout si l'anamnèse indique que l'individu a déjà été en contact avec d'autres animaux positifs</p>	<p>Dans le cas de symptômes, un seul test négatif exclut <i>E. cuniculi</i> comme cause de la maladie clinique</p>

Ainsi, ce résumé nous permet d'affirmer que seul un titre d'IgG négatif chez un animal présentant des signes cliniques a une importance diagnostique.

### 3.5.3 Polymerase Chain Reaction (PCR)

Depuis longtemps en médecine humaine, la réaction en chaîne par polymérase (PCR) est établie comme étant la technique moléculaire standard pour la détection des microsporidies. (Katzwinke et al.,1997), (Fisher et al.,2020) Cette méthode de diagnostic a été développée en médecine humaine pour l'identification de l'antigène d'*E.cuniculi* dans l'urine ou dans la salive. De la même manière, la valeur diagnostique de la PCR a été étudiée par plusieurs études afin d'identifier les infections à *E.cuniculi* chez le lapin. (Jass et al.,2008), (Csokai et al.,2009) Elle a été appliquée à différents types de prélèvement.

Pour les échantillons d'urine, la valeur de détection d'*E.cuniculi* a été remise en question pour le diagnostic de l'encéphalitozoonose. Cela s'explique par le fait que l'excrétion de spores est d'une part présente aussi bien chez les animaux infectés cliniques que chez les animaux infectés chroniques asymptomatiques. D'autre part dans les deux cas, l'excrétion est intermittente et, de ce fait, ne permet pas d'exclure la présence de l'agent pathogène en cas de résultat négatif. (Cox et al.,1978), (Cox1979), (Kunzel et al.,2008), (Jass et al.,2008), (Csokai et al.,2009) De plus, le temps durant lequel les spores sont excrétées dans l'urine est extrêmement variable d'un individu à l'autre, bien qu'en moyenne, des études révèlent un arrêt d'excrétion 98 jours post infection. (Keeble,2012) Dans le cadre de troubles oculaires, la méthode consiste à détecter la présence d'*E. Cuniculi* soit dans un prélèvement aspiré à partir du cristallin dans le cas où celui-ci est intact, soit dans du matériau de lentille liquéfié dans le cas d'une uvéite phacoclastique. Selon des études réalisées à partir de cette dernière méthode, la PCR semble être un outil hautement approprié pour le diagnostic de l'encéphalitozoonose chez le lapin vivant. (Kunzel et al.,2008), (Csokai et al.,2009),(Kunzel et al.,2010)

Dans le cas de troubles neurologiques associés à l'*E.cuniculi*, la PCR réalisée à partir de liquide céphalo-rachidien (LCR) semble manquer de sensibilité. (Jass et al.,2008),(Csokai et al.,2009) Une étude comparant la sensibilité de la PCR dans le cadre du diagnostic de l'encéphalitozoonose neurologique, révèle d'ailleurs une sensibilité de 10% pour les PCR sur LCR contre 40% pour les PCR sur urine. (Keeble,2012) Ainsi d'après cette même source, un résultat PCR négatif n'exclut pas la maladie et est le plus probable dans le cas d'infection chronique avec des signes neurologiques. Le prélèvement se réalisant sous anesthésie générale soit au niveau de la cisterna magna, soit au niveau de l'espace lombosacré épidual, révèle une pléiocytose lymphomonocytaire et une augmentation des protéines totales chez les

lapins atteints d'encéphalitozoonose. (Jass et al.,2008) Ces altérations n'étant cependant pas pathognomiques de la maladie, la PCR sur LCR s'avère être une méthode de diagnostic peu fiable (Summers et al.,1999), (Jass et al.,2008)

### 3.5.4 Autres méthodes de diagnostic

D'autres méthodes de diagnostic ante mortem existent. N'étant pas celles réalisées en premier plan, elles ont davantage pour objectif de compléter celles précédemment citées, afin d'appuyer le diagnostic ou d'exclure les diagnostics différentiels pertinents. On retient parmi celles-ci la mesure des taux d'anticorps urinaires, l'évaluation de la protéine C-réactive et l'électrophorèse des protéines plasmatiques ou sériques.

Une étude réalisée sur des échantillons d'urine de lapins séropositifs asymptomatiques a révélé une augmentation des IgG contre *E.cuniculi*. Etant donné que ces résultats n'ont pu être obtenus que chez les individus les plus séroréactifs, la détection des anticorps dans l'urine, bien qu'idéalement non invasive, semble être un outil de détection d'*E.cuniculi* peu pertinent. (Furuya et al.,2009)

L'infection à *E.cuniculi* provoquant une inflammation aux foyers de prédilection, l'analyse de la protéine C-réactive a été investiguée comme outil de diagnostic de l'encéphalitozoonose in vivo. Des concentrations élevées de ces protéines ont été en effet détectées chez les lapins infectés. Cependant, les protéines de la phase aigüe étant aspécifiques, la détermination de la protéine C-réactive seule n'est pas pertinente au diagnostic in vivo. Une étude a par contre démontré que l'analyse concomitante des titres d'immunoglobulines spécifiques à *E.cuniculi* et de la protéine C-réactive permet de fournir une meilleure spécificité au diagnostic (95 à 100%). (Cray et al.,2013), (Cray et al.,2015)

Une étude a tenté d'évaluer la valeur diagnostique de l'électrophorèse des protéines pour le diagnostic de l'encéphalitozoonose. Les résultats ont montré une augmentation significative des concentrations de protéines sériques chez les lapins malades, comparé aux lapins sains. (Cray et al.,2009) Cependant, comme pour la PCR sur LCR et la détection de la protéine C-réactive, les résultats penchant en faveur d'un diagnostic positif sont peu pathognomiques. En effet, dans de nombreux cas, des lapins présentant une anomalie clinique non attribuables à *E.cuniculi* peuvent présenter les mêmes résultats. Rendant cette méthode de diagnostic accessoire et non exploitable comme outil unique de diagnostic.

## 4. Traitement

### 4.1 Objectifs thérapeutiques

Actuellement, la plupart des recommandations thérapeutiques en matière d'encéphalitozoonose chez les lapins reposent soit sur base d'études scientifiques non contrôlées et peu documentées, soit sur base d'expérimentations réalisées *in vitro* ou chez d'autres espèces. (Kunzel et al.,2018) Au vu du manque d'études exploitables, l'évaluation de l'efficacité des agents thérapeutiques contre *E.cuniculi* reste difficile. Longtemps, un pronostic réservé a été attribué aux lapins présentant des signes neurologiques dus à *E.cuniculi*. Récemment, plusieurs études cliniques ont révélé une issue plus favorable pour ces lapins à la suite d'un traitement médicamenteux. (Harcourt-Brown,2003), (Kunzel et al.,2008). Malheureusement, une conclusion ne peut être tirée car des protocoles thérapeutiques différents ont été employés et ces études n'ont pas été contrôlées.

De plus, l'évaluation des protocoles thérapeutiques est difficilement objectivable à cause du fait qu'une proportion inconnue de lapins infectés et présentant des signes cliniques puissent spontanément guérir en l'absence de traitement. (Valencakova et al.,2008), (Harcourt-Brown,2002) La réponse au traitement étant également extrêmement variable d'un individu à l'autre, le succès thérapeutique est uniquement basé sur la résolution des signes cliniques. Dans tous les cas, les principaux objectifs du traitement sont de réduire l'inflammation et d'inhiber la formation de spores.

### 4.2 Molécules utilisées

#### 4.2.1 Antiparasitaires

Des études ont révélé l'efficacité *in vitro* de plusieurs dérivés de benzimidazoles dans la lutte contre *E. cuniculi*. Parmi ces molécules on retrouve l'albendazole, le fenbendazole et l'oxibendazole. (Franssen et al.,1995), (Waller,1979), (Shadduck,1980), (Beauvais et al.,1994)

Les benzimidazoles sont des antihelminthiques dont l'action est localisée dans le tractus gastro-intestinal. Ils se lient à la tubuline de l'agent pathogène, bloquant ainsi l'assemblage de cette protéine dimère formant les microtubules. En l'absence de microtubules, essentielles

tant au point de vue fonctionnel que structurel du parasite, le métabolisme et les divisions cellulaires de ce dernier sont bloquées. Différents benzimidazoles ont été testés pour inhiber la prolifération des spores d'*E. Cuniculi*. (Franssen et al.,1995), (McCracken et Stillwell,1991)

L'albendazole initialement utilisé dans le traitement contre les infections microsporidiennes chez des humains atteint du Sida dans les années 90, a été utilisé dans le même but chez les lapins. Le métabolisme hépatique de l'albendazole décompose celui-ci en produits plus hydrophiles, ce qui diminue sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique, cible pourtant importante du traitement de l'encéphalitozoonose. Suite à différents essais, il a été proscrit chez le lapin car il induirait une insuffisance médullaire et s'est révélé embryotoxique et tératogène. (De Groote et al.,1995),(Kotler et Orenstein,1998)

L'oxibendazole est une molécule plutôt lipophile, ce qui implique le passage de la barrière hémato-encéphalique et la diffusion dans le cerveau, siège de prédilection de l'infection. Elle présente également l'avantage de ne pas se dégrader dans le foie avant de passer dans l'organisme contrairement à l'albendazole. Aucune propriété tératogène ne lui a été attribuée lorsqu'elle a été administrée chez le lapin. Cependant, à l'heure actuelle, on ne sait pas encore dans quelle mesure l'oxibendazole est efficace contre *E. cuniculi* et quels sont les effets secondaires à long terme de ce composé.

De nombreuses études ont démontré que le fenbendazole traversait la barrière hémato-encéphalique. Un essai clinique réalisé sur des lapins a démontré que le fenbendazole prévient et traite aussi bien les infections à *Encephalitozoon cuniculi* acquises naturellement que celles induites de manière expérimentale. (Suter et al.,2001) Les recommandations renseignent l'administration d'une dose de 20 mg / kg de poids corporel, per os, une fois par jour, pendant 28 jours. (Suter et al.,2001), (Fisher et al.,2020) Une étude a montré qu'un traitement préventif au fenbendazole pouvait protéger les lapins avant une infection à *E.cuniculi* induite expérimentalement. (Abu-Akka et Oda,2016)

Jusqu'ici il le fenbendazole est le principal parasitostatique couramment utilisé dans les protocoles thérapeutiques contre l'encéphalitozoonose. Cependant, une confusion règne sur ce qui détermine le succès de son utilisation comme traitement. En effet, dans certains cas, même si le fenbendazole parvient à éliminer les spores, les signes cliniques dus à l'encéphalitozoonose subsistent, notamment ceux associés au syndrome vestibulaire. Cela peut être expliqué par le fait que les granulomes formés au départ de microsporidies

persistent aux foyers d'infection, principalement au niveau de cerveau, et ce malgré la réduction du nombre de spores infectieuses. Dans ces cas-là, la réponse clinique au fenbendazole sera mauvaise.

Une autre source de confusion ; le temps entre l'infection à *E. cuniculi* et l'encéphalitozoonose clinique est ultra variable, allant de plusieurs semaines à plusieurs années. Comme nous l'avons vu à plusieurs reprises, la plupart du temps, la maladie se déclare longtemps après l'infection initiale. Dans ces cas de figure, étant donné que l'évolution est chronique, les signes cliniques apparaissent alors que la charge parasitaire est faible. (Csokai et al.,2009)

En ce qui concerne les effets secondaires possibles, de récents essais sur la toxicité indiquent que le fenbendazole est bien toléré chez les lapins et possède une large marge de sécurité. Ces études réfutent la toxicité du fenbendazole chez les lapins à des doses jusqu'à 85 mg/kg pendant 30 jours. (Keeble,2012) D'autres études rapportent des effets indésirables tels que l'hypoplasie de la moelle osseuse ou la nécrose épithéliale de l'intestin grêle, recommandant aux praticiens de respecter certains dosages et intervalles de traitement et de surveiller l'hématologie durant toute la durée du traitement. (Franssen et al.,1995), (De Groot et al.,1995), (Suter et al.,2001), (Graham et al.,2014) Comme pour tout traitement, il est important d'informer les propriétaires des risques potentiels qu'il comporte.

En résumé, la remise en question de l'efficacité du fenbendazole est liée au manque d'exhaustivité des études actuelles sur le sujet, au faible nombre de spores présents dans les tissus et aux altérations inflammatoires sévères voire irréversibles au sein de ces mêmes tissus suite à l'infection à *E.cuniculi*. (Kunzel et al.,2018) Malgré cela, le fenbendazole reste un élément essentiel au protocole thérapeutique du traitement de l'encéphalitozoonose neurologique chez les lapins.

#### **4.2.2 Antimicrobiens**

L'oxytétracycline est un antibiotique auquel *Encephalitozoon cuniculi* s'est montré sensible in vitro. Une étude réalisée en 2003 par Harcourt-Brown a testé l'efficacité de cette molécule sur des lapins vivants. Bien que 50% des lapins auxquels l'antibiotique a été administré aient répondu favorablement au traitement, l'efficacité réelle de l'oxytétracycline n'a pu être

déterminée car il n'a pas pu être certifié que les signes cliniques des lapins étudiés, bien que séropositifs à *E.cuniculi*, puissent être attribués à la présence de l'agent pathogène.

La fumagilline est un antibiotique synthétisé par le champignon *Aspergillus fumigatus* et utilisé en médecine humaine dans le traitement de troubles oculaires liés à une encéphalitozoonose. (Didier 2000). L'utilisation de cette molécule a été investiguée chez le lapin par extension. Elle a montré lors d'études expérimentales *in vitro*, une action inhibitrice sur le développement du parasite. Cependant, n'ayant aucun effet toxique direct sur les spores, son intérêt est limité au traitement des infections précoces. D'après le même auteur, il existe un analogue de la fumagilline, le TNP-470, aussi efficace mais moins toxique.

En conclusion, l'utilisation des antimicrobiens n'est pas préconisée.

#### **4.2.3 Antiinflammatoires**

Comme nous l'avons déjà abordé, les signes cliniques liés à l'encéphalitozoonose sont davantage liés aux lésions inflammatoires suite à la rupture des cellules et la libération de spores dans les tissus avoisinant. (Feaga,1997) Des études ont montré que les réactions inflammatoires sont granulomateuses et persistent après l'élimination des spores infectieuses. (Csokai et al.,2009)

Dans cette optique, certaines études ont préconisé l'utilisation de glucocorticoïdes. Des glucocorticoïdes à courte durée d'action ont été anecdotiquement ajoutés au protocole thérapeutique pour contrôler l'inflammation associée à la présence d'*E.cuniculi* lors de cas neurologiques aigus. Une seule étude a révélé 50% de convalescence chez des lapins présentant des signes neurologiques traités à la dexaméthasone. Ce traitement recommandait une dose de 0.1-0.2 mg/kg de dexaméthasone SC tous les 48h (max 3 doses). L'utilisation des glucocorticoïdes reste donc anecdotique et leur utilisation est remise en question par plusieurs études. (Fisher et al.,2020) Une étude menée sur des lapins infectés expérimentalement a montré qu'un traitement à dose immunosuppressive de dexaméthasone administré avant ou après infection n'avait aucune influence significative sur le score neurologique, sur les altérations hématologiques et histopathologiques, ou encore sur la qualité de vie du lapin. (Sieg et al.,2012) Une autre étude menée par Abu- akkada et ses collaborateurs en 2016 a montré que les lapins traités à la dexaméthasone avant infection et traités simultanément au fenbendazole pendant 7 jours avant l'infection et avaient de meilleurs paramètres en regard

des lapins non traités ou traités après l'infection, octroyant le succès thérapeutique à l'utilisation prophylactique de fenbendazole. Ainsi, jusqu'à présent aucune étude réalisée de manière contrôlée ne peut soutenir l'efficacité des glucocorticoïdes dans le traitement de l'encephalitozoonose neurologique. (Fisher et al.,2020)

De plus, les glucocorticoïdes doivent être précautionneusement utilisés chez les lapins. Ils peuvent en effet altérer la réponse immunitaire à médiation cellulaire, diminuant le nombre de globules blancs, limitant ainsi les défenses immunitaires de l'hôte et augmentant le risque d'infections secondaires. Ce sont principalement pour ces effets secondaires immunodépresseurs que l'utilisation des glucocorticoïdes est controversée.

Un autre argument permettant de comprendre pourquoi l'utilisation d'anti-inflammatoires systémiques soit controversé, est que les lésions histologiques sévères attribuables à *E.cuniculi*, sont, d'une part, généralement irréversibles, d'autre part ne sont pas nécessairement associés à une maladie clinique. Une étude a montré que l'examen histopathologique du SNC n'a pu relier la gravité et la localisation des lésions inflammatoires, au fait que l'infection soit clinique ou subclinique chez des lapins infectés par l'agent pathogène. (Csokai et al.,2009)

A la connaissance des auteurs, il n'existe aucune étude sur l'utilisation des AINS pour le traitement thérapeutique de l'encephalitozoonose chez le lapin. (Kunzel et al.,2018)

#### **4.2.4 Tranquillisants/Sédatifs**

Dans des cas d'atteintes neurologiques sévères, certains lapins dont la qualité de vie est fortement altérée peuvent ponctuellement bénéficier des effets sédatifs des benzodiazépines. L'utilisation du diazépam à une dose d'1-2 mg/kg en sous cutané, ou du midazolam à une dose de 0,5 mg/kg en sous cutané, en intramusculaire ou en intraveineux s'avère efficace lors de signes neurologiques aigus. (Harcourt-Brown,2004)

La prochlorpérazine est un dérivé de la phénothiazine utilisé en médecine humaine dans le traitement des inflammations du labyrinthe. En 2004, Harcourt-brown a également documenté son utilisation chez des lapins sévèrement atteints de head tilt. La dose administrée était de 0,2-0,5 mg/kg toutes les 8 heures per os. Son utilisation reste cependant anecdotique et n'est pas recommandée dans le protocole thérapeutique de routine.

### 4.3 Traitement de soutien

Chez les lapins atteints de signes vestibulaires, l'appétit a tendance à rester stable. Malgré qu'ils n'arrivent plus à garder une position verticale de leur tête, ils continuent à s'abreuver et s'alimenter correctement. L'utilisation d'antiémétiques ou de procinétiques (métoclopramide, prochloropérazine, méclizine) dans l'optique de prévenir des nausées ou vertiges secondaires au trouble vestibulaire est rarement recommandée. (Kunzel et al.,2008) Cependant le gavage peut être utilisé dans certains cas.

Dans le cas de syndrome vestibulaire sévère, la cagothérapie est recommandable. Il est important que les lapins soient dans un environnement de taille restreinte, calme et à l'abri de tout stimuli ou source de stress. (Keeble,2011) En cas de rolling sévère, il est également recommandé d'installer le lapin dans une cage rembourrée afin de le protéger des blessures qu'il pourrait s'infliger lors de crises neurologiques. (Harcourt-Brown,2002), (Keeble,2011). Cependant, malgré la cagothérapie il doit pouvoir être offert au lapin de courir librement sur une surface relativement adhérente 10 à 30 min par jour selon la gravité des signes neuro.

Dans les cas sévères, il est parfois nécessaire d'administrer aux lapins des benzodiazépines (diazépam, midazolam), comme nous l'avons vu dans le protocole thérapeutique cela leur permettra d'être plus détendus, de minimiser les signes neurologiques et de leur permettre une meilleure qualité de vie. (Harcourt-Brown,2002), (Kunzel et al.,2008), (Fisher et al.,2020)

Ces mêmes études ont révélé que la physiothérapie avait un impact important sur la convalescence d'une encéphalitozoonose clinique, plus particulièrement dans les cas de syndromes vestibulaires. (Harcourt-Brown,2002), (Kunzel et al.,2008) Le système nerveux des lapins atteints d'encéphalitozoonose s'avère compétent lorsqu'il s'agit de compenser les dysfonctions vestibulaires que la maladie provoque. Cela trouve son explication dans le fait que les altérations morphologiques du système nerveux associées progressent relativement lentement. (Harcourt-Brown,2002) Un entraînement impliquant différents exercices et différentes techniques de physiothérapie est recommandée dès le début de la maladie et représente une majeure partie du traitement. Il consiste en une thérapie de soutien et d'activité forcée défiant le système vestibulaire de manière adéquate afin d'améliorer le taux de compensation et de contrer les déficits vestibulaires. (Fisher et al.,2020) Ces exercices sont à adapter au stade de la maladie ou à la gravité des déficits neurologiques, et peuvent varier

d'une simple assistance pour maintenir la tête en position verticale à un soutien pour effectuer des mouvements simples. Ils nécessitent donc une surface antidérapante ou une bonne contention, ainsi qu'une surveillance et un soutien immédiat si les mouvements ne sont pas maîtrisés. Ces exercices ont pour objectif de contrer les déficits du système nerveux et de renforcer l'appareil musculo-squelettique afin d'aider le patient à préserver ou retrouver ses fonctions locomotrices, et son autonomie. (Harcourt-Brown,2002) A contrario, l'immobilisation d'un lapin en phase aigüe de dysfonctionnement vestibulaire assombrit le pronostic. Selon une étude menée, cela risque de ralentir la convalescence et d'altérer la récupération de la fonction vestibulaire. (Thomas,2000) Bien que la majorité des lapins ayant bénéficié de physiothérapie récupèrent en termes de posture, d'équilibre et de locomotion, un nombre de lapins gardent des séquelles neurologiques impliquant des déficits résiduels tels qu'une inclinaison de la tête.

Pour les lapins ayant des signes vestibulaires sévères, il est raisonnable d'envisager une hospitalisation. Ces patients nécessitent une attention et des soins tout au long de la journée, ce qui risquerait de rapidement submerger même les propriétaires les plus expérimentés.

La réussite du traitement étant variable d'un individu à l'autre, le pronostic nous sera davantage donné par type de signes cliniques dont le lapin sera atteint, reflet du stade de la maladie.

Dans les cas sévères de troubles oculaires, une phaco-émulsifications du cristallin ou l'énucléation peuvent être recommandés. Cependant de manière générale, la maladie oculaire a un bon pronostic si un traitement approprié est suivi. De plus, cette expression de la maladie n'affecte pas la qualité de vie de l'animal et n'engage que peu le pronostic vital. Les infections aiguës entraînant des troubles rénaux généralement chez les animaux jeunes ont également un bon pronostic. (Keeble,2012) Le pronostic s'avère plus réservés lors de cas chroniques car les lapins présentent généralement des signes neurologiques. Dans les cas avancés avec des séquelles cellulaires sévères, la réponse au traitement est inefficace et l'euthanasie est préconisée.

#### **4.4 Suivi et recommandations**

Après une encéphalitozoonose et son traitement, il est conseillé de répéter le dépistage sérologique en dosant les anticorps dirigés contre *E. Cuniculi* 28 jours après la fin du

traitement. Dans le cas de paramètres hématologiques et biochimiques altérés, il est également conseillé de répéter la prise de sang pendant et après le traitement.

Dans une situation d'élevage ou de ménage composé de plusieurs lapins, il est recommandé de soumettre tous les individus à une sérologie afin d'identifier les animaux potentiellement infectés avant qu'ils n'excrètent le parasite dans leurs urines. Les animaux infectés doivent être isolés et traités. Les lapins sains positifs et isolés ne doivent pas forcément être traités, mais suivis de près et régulièrement testés sérologiquement. Cependant dans le cas d'une nouvelle adoption d'un lapin potentiellement infecté, un traitement prophylactique au fenbendazole peut être considéré. Dans toutes les situations, il est indispensable qu'un lapin ayant des signes cliniques récurrents soit suivi.

De manière générale, de bonnes pratiques d'hygiène sont nécessaires pour réduire le risque d'infection et limiter la transmission. Le nettoyage et la désinfection du matériel avec lequel le lapin rentre en contact, tel que les cages et contenants de nourriture, s'avèrent efficaces pour lutter contre la dispersion de spores. Limiter les contacts d'urine entre lapins est primordial et passe par une évacuation régulière des litières le nettoyage. Les spores sont inactivées par la plupart des désinfectants notamment les alcools, les dérivés phénoliques, les iodophores, les composés d'ammonium quaternaire, le peroxyde d'hydrogène et les tensioactifs amphotères. (Fisher et al.,2020)

L'établissement d'élevages *E. cuniculi* négatifs est possible : isolation des jeunes lapins sains *E. cuniculi* négatif des autres lapins et dans des cages individuelles, Dosage d'AC toutes les 2 semaines pendant 2 mois, tous les animaux positifs (aussi bas soit le titrage) sont éliminés, testing continu jusqu'à ce que tous les animaux soient négatifs depuis 1 mois, ces animaux sont à la base de l'élevage reproducteur mais le testing mensuel doit être maintenu pour garder le statut. (Keeble ,2012)

## 5. Conclusion

Le diagnostic de l'encéphalitozoonose clinique repose sur deux axes principaux ; l'examen neurologique approfondi et la sérologie.

Jusqu'à présent, il n'y a toujours pas de consensus universel sur le traitement efficace de l'encéphalitozoonose chez les lapins. Comme nous l'avons vu, les protocoles thérapeutiques actuels reposent sur les principes fondamentaux du traitement de l'inflammation granulomateuse, les résultats d'expérimentations visant à découvrir la sensibilité d'*E.cuniculi* face à différents agents pharmacologiques et les études tentant d'étudier l'efficacité de ces produits in vivo. Cependant, la sensibilité de l'agent pathogène face aux molécules actuellement proposées n'a que peu été évaluée en milieu clinique.

Malgré cela, le traitement de choix pour les infections à *E.cuniculi* reste les dérivés de benzimidazoles car ils possèdent des propriétés thérapeutiques qu'aucun autre médicament n'a pu détrôner jusqu'à présent ; une activité anti-inflammatoire combinée à la capacité d'inhiber des fonctions métaboliques et structurales de l'agent pathogène.

Pour conclure, la prise en charge de l'encéphalitozoonose chez le lapin nécessite une démarche clinique systématique impliquant un diagnostic rigoureux, un traitement adapté au patient, au même titre qu'un suivi régulier de celui-ci. Il est également primordial d'inclure dans le protocole thérapeutique, la physiothérapie car ses effets sont trop souvent sous-estimés.

Au-delà de cela, il ne faut jamais négliger le management de l'animal dans son ensemble. Dans une démarche prophylactique, limiter les risques d'infection par la mise en place de bonnes pratiques d'hygiène est aussi important qu'informer les propriétaires sur l'encéphalitozoonose, autant pour protéger l'animal de la maladie que l'homme des risques zoonotiques qu'elle comporte.

## Références bibliographiques

- Abu-Akkada SS, Oda SS, *Prevention and treatment of Encephalitozoon cuniculi infection in immunosuppressed rabbits with fenbendazole*, Iranian Journal of Veterinary Research, 17 (2),98-105, 2016
- Ashton N, Cook C, Clegg F. Encephalitozoonosis (nosematosis) causing bilateral cataract in a rabbit. Br J Ophthalmol 1976;60:618–31.
- Beauvais B, Sarfati C, Challier S, et al. In vitro model to assess effect of antimicrobial agents on Encephalitozoon *cuniculi*. Antimicrob Agents Chemother 1994;38(10):2440–8.
- Bohne W, Buttcher K, Gross U, *The parasitophorous vacuole of encephalitozoon cuniculi: Biogenesis and characteristics of the host cell-pathogen interface*, Int J Med Microbiology 2011, 301; pp. 395–399.
- Boot R, Hansen AK, Hansen CK, et al. Comparison of assays for antibodies to Encephalitozoon *cuniculi* in rabbits. Lab Anim. 2000;34:281–289.
- Costa Dalboni L, Alvares Saraiva A, Toshie de Camargo F, Perez E, Codeceira J, Spadacci-Morena D, Lallo M, 2021. *Encephalitozoon cuniculi takes advantage of efferocytosis to evade the immune response*, PLoS One 16 (3)
- Cox JC, Gallichio HA. Serological and histological studies on adult rabbits with recent, naturally acquired encephalitozoonosis. Res Vet Sci 1978;24:260–261.
- Cox JC, Hamilton RC, Attwood HD. An investigation of the route and progression of Encephalitozoon *cuniculi* infection in adult rabbits. J Protozool 1979;26:260–265
- Cray C, Arcia G, Schneider R, et al. Evaluation of the usefulness of an ELISA and protein electrophoresis in the diagnosis of Encephalitozoon *cuniculi* infection in rabbits. Am J Vet Res 2009;70:478–82.
- Cray C, Rodriguez M, Fernandez Y. Acute phase protein levels in rabbits with suspected Encephalitozoon *cuniculi* infection. J Exot Pet Med 2013;22:280–286.
- Cray C, McKenny S, Perritt E, et al. Utility of IgM titers with IgG and C-reactive protein quantitation in the diagnosis of suspected Encephalitozoon *cuniculi* infection in rabbits. J Exot Ped Med 2015;24:356–60

- Csokai J, Joachim A, Gruber A, et al. Diagnostic markers for encephalitozoonosis in pet rabbits. *Vet Parasitol* 2009;163:18–26.
- Csokai J, Gruber A, Kuñzel F, et al. Encephalitozoonosis in pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): pathohistological findings in animals with latent infection versus clinical manifestation. *Parasitol Res* 2009;104:629–35.
- Csokai J, Fuchs-Baumgartinger A, Maas G, et al. Detection of *Encephalitozoon cuniculi*-infection (strain II) by PCR in a cat with anterior uveitis. *Wien Tierarztl Monatschr* 2010;97:210–5.
- De Groote MA, Visvesvara G, Wilson ML, et al. Polymerase chain reaction and culture confirmation of disseminated *Encephalitozoon cuniculi* in a patient with AIDS: successful therapy with albendazole. *J Infect Dis* 1995;171:1375–8
- Desoubeaux G, Del Carmen Piqueras M, Pantin A, Bhattavharya SK, Peschke R, Joachim A, Cray C. 2017. *Application of mass spectrometry to elucidate the pathophysiology of Encephalitozoon cuniculi infection in rabbits*, *PLoS One* 12 (7),
- Desoubeaux G, Pantin A, Peschke R, et al. 2017. *Application of Western blot analysis for the diagnosis of Encephalitozoon cuniculi infection in rabbits: example of a quantitative approach*. *Parasitol Res* 2017;116(2):743–50.
- Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19(5):485–92.
- Didier ES, Didier PJ, Snowden KF, et al. Microsporidiosis in mammals. *Microbes Infect* 2000;2:709–12.
- Eroksuz Y, Eroksuz H, Ozer H, et al. A survey of *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbit colonies in Elazig, Turkey: pathomorphologic and serologic (carbon-immunoassay test) studies. *Isr J Vet Med* 1999;54:73–7
- Feaga WP. Wry neck in rabbits. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:480.
- Fechle LM, Sigler RL. Phacoemulsification for the management of *Encephalitozoon cuniculi*-induced phacoclastic uveitis in a rabbit. *Vet Ophthalmol* 2002; 5:211–5

- Fisher PG, Carpenter JW. Neurologic and musculoskeletal disease. In: Quesenberry KE, Carpenter JW, editors. *Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery*. 3rd edition. St Louis (MO): Saunders Elsevier; 2012. p. 245–56.
- Fisher PG, Kunzel F, Rylander H (2020) *Ferrets, Rabbits and rodents: clinical medicine and surgery*, Section II Rabbits, Chapter 18 Neurologic and Musculoskeletal diseases, 233-245, Elsevier Fourth Edition, 2020
- Furuya K, Asakura T, Igarashi M, et al. Microsporidian *Encephalitozoon cuniculi* antibodies in rabbit urine samples. *Vet Rec* 2009;165(3):85–6.
- Franssen FF, Lumeij JT, van Knapen F. *Susceptibility of Encephalitozoon cuniculi to several drugs in vitro*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995;39:1265–8.
- Franzen C, Muller A, Hartmann P, et al. Cell invasion and intracellular fate of *Encephalitozoon cuniculi* (Microsporidia). *Parasitology* 2005;130:285–92
- Gallego M, 2019. *Urinary calcium assessment and its relation with age, sex and encephalitozoon cuniculi serological status in otherwise healthy pet rabbits*, *Veterinary Record Open* 6.
- Giordano C, Weigt A, Vercelli A, et al. Immunohistochemical identification of *Encephalitozoon cuniculi* in phacoclastic uveitis in four rabbits. *Vet Ophthalmol* 2005;8:271–5
- Graham JE, Garner MM, Reavill DR. Benzimidazole toxicosis in rabbits: 13 cases (2003–2011). *J Educ Perioper Med* 2014;23(2):188–95.
- Gruber A, Pakozdy A, Weissenbuck H, et al. A retrospective study of neurological disease in 118 rabbits. *J Comp Pathol* 2009;14:31–7.
- Han B, Weiss L, 2018. *Therapeutic targets for the treatment of microsporidiosis in humans*. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2018
- Harcourt-Brown FM, Holloway HK. *Encephalitozoon cuniculi* in pet rabbits. *Vet Record* 2003, Vol 152, Issue 14, p 427-431
- Harcourt-Brown FM. *Textbook of rabbit medicine, Chap 16 : Infectious diseases of domestic rabbits*. Oxford: Butterworth-Heinemann 2002, p. 361-385
- Harcourt-Brown FM. *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits. *Semin Avian Exot Pet Med* 2004;13:86–93.

- Hein J, Flock U, Sauter-Louis C, et al. Encephalitozoon cuniculi in rabbits in Germany: prevalence and sensitivity of antibody testing. *Vet Rec* 2014;174(14):350.
- Hinney B, Sak B, Joachim A, Kvac M, 2016. *More than a rabbit's tale – Encephalitozoon spp. in wild mammals and birds*, *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, 5(1).
- Hunt C. Radiographic interpretation of the vertebral column. In: Harcourt-Brown F, Chitty J, editors. *BSAVA manual of rabbit surgery, dentistry and imaging*. Gloucester (United Kingdom): BSAVA Publications; 2013. p. 76–83.
- Jass A, Matiassek K, Henke J, et al. Analysis of cerebrospinal fluid in healthy rabbits and rabbits with clinically suspected encephalitozoonosis. *Vet Rec* 2008;162:618–22.
- Jeklova E, Jekl V, Kovarcik K, Hauptman K, Koudela B, Neumayerova H, Knotek Z, Faldyna M, *Usefulness of detection of specific IgM and IgG antibodies for diagnosis of clinical encephalitozoonosis in pet rabbits*. *Veterinary Parasitology* 2010;170 (1-2):143–148.
- Jeklova E, Leva L, Matiasovic J, Ondrackova P, Kummer V, Faldyna M. 2020, *Characterization of humoral and cell-mediated immunity in rabbits orally infected with encephalitozoon cuniculi*, *Veterinary Research* 51
- Jeklova E, Leva L, Matiasovic J, Ondrackova P, Kummer V, Faldyna M. 2019. *Immunohistochemical Detection of Encephalitozoon cuniculi in Ocular Structures of Immunocompetent Rabbits*, *Veterinary*, November 2019
- Katinka MD, Duprat S, Cornillot E, et al. Genome sequence and gene compaction of the eukaryote parasite *Encephalitozoon cuniculi*. *Nature* 2001;414:450–3
- Katzwinkel-Wladarsch S, Deplazes P, Weber R, et al. Comparison of polymerase chain reaction with light microscopy for detection of microsporidia in clinical specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:7–10.
- Keeble E. Encephalitozoonosis in rabbits—what we do and don't know. In *Pract* 2011;33:426–35
- Keeble E, *Clinical veterinary advisor: Birds and Exotic pets*, Section Disease and Disorders, Chapter I Rabbits, 371-374, Elsevier Edition 2012

- Khan I, Moretto M, Weiss L, *Immune response to Encephalitozoon cuniculi infection*. Microbes and Infection, 3(5), 401–405, Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS 2001
- Kotler DP, Orenstein JM. Clinical syndromes associated with microsporidiosis. *Adv Parasitol* 1998;40:321–49.
- Kunzel F, Gruber A, Tichy A, Edelhofer R, Nell B, Hassan J, Leschnik M, Thalhammer J, Joachim A. 2008. *Clinical symptoms and diagnosis of encephalitozoonosis in pet rabbits*, *Veterinary Parasitology*, Volume 151, Issues 2–4, p 115-124
- Kunzel F, Joachim A. 2010. Encephalitozoonosis in rabbits. *Parasitol Research*;106:299–309.
- Kunzel F, Fisher P. 2018. *Clinical signs, diagnosis, and treatment of encephalitozoon cuniculi infection in rabbits*, 1 2018, pp. 69–82. 6.
- Lallo M, Vidoto da Costa L, Manoel de Castrob J (2013). *Effect of Three Drugs against Encephalitozoon cuniculi Infection in Immunosuppressed Mice*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(7), 3067–3071
- Latney L, Wyre N, Bradley C. *Encephalitozoon cuniculi in pet rabbits: diagnosis and optimal management*, *Veterinary Medicine: Research and Reports*, Volume 5, 2014, 169
- Lygset A. A survey of serum antibodies to *Encephalitozoon cuniculi* in breeding rabbits and their young. *Lab Anim Sci* 1980;30:558–61
- Maestrini G, Ricci E, Cantile C. 2017, *Encephalitozoon cuniculi in rabbits: Serological screening and histopathological findings*, *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, Volume 50, Pages 54-57, February 2017
- McCracken RO, Stillwell WH. A possible biochemical mode of action for benzimidazole anthelmintics. *Int J Parasitol*. 1991;21:99–104
- Neumayerova H, Juránková J, Jeklova E, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Encephalitozoon cuniculi* in rabbits from different farming systems. *Vet Parasitol* 2014;204(3–4):184–90.
- Ozkan O, Alcigir M, 2018, Subacute Stage of *Encephalitozoon cuniculi* Infection in Eye Lesions of Rabbit in Turkey, *Iran J Parasitol*: Vol. 13, No. 2, Apr-Jun 2018, pp.301-309

- Pakes SP, Shadduck JA, Feldman DB, et al. Comparison of tests for the diagnosis of spontaneous encephalitozoonosis in rabbits. *Lab Anim Sci.* 1984;34:356–359.
- Percy DH, Barthold SW. Rabbit. In: *Pathology of laboratory rodents and rabbits*. Ames, IA: Blackwell Publishing; 2007:253–307.
- Scharmann W, Reblin L, Griem W. Infection of rabbits with *Encephalitozoon cuniculi*. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1986;99:20–4.
- Shadduck JA. Effect of fumagillin on in vitro multiplication of *Encephalitozoon cuniculi*. *J Protozool* 1980;27(2):202–8.
- Sieg J, Hein J, Jass A, Sauter-Louis C, Hartmann K, Fischer A. *Clinical evaluation of therapeutic success in rabbit with suspected encephalitozoonosis*. *Veterinary Parasitology* 2012 ; 187 (1-2), 328–332
- Summa N, Brandao J. 2017. *Evidence-Based Advances in Rabbit Medicine*. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 20(3), 749–771, 2017
- Summers BA, Cummings JF, Lahunta A. *Veterinary neuropathology*. St Louis(MO): Mosby; 1999
- Suter C, Müller-Doblies UU, Hatt JM, et al. Prevention and treatment of *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits with fenbendazole. *Vet Rec* 2001;148:478–80.
- Tee KY, Kao JP, Chiu HY, et al. Serological survey for antibodies to *Encephalitozoon cuniculi* in rabbits in Taiwan. *Vet Parasitol* 2011;83(1–2):68–71.
- Thomas WB. Vestibular dysfunction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000;30:227–49.
- Valencakova A, Balent P, Petrovova E, Novotny F, Luptakova L, *Encephalitozoonosis in household pet Nederland Dwarf rabbits (Oryctolagus cuniculus)*; *Veterinary Parasitology* 2008, Vol 153, Issues 3–4, p 265-269
- Vergneau-Grosset C, Larrat S. 2015. *Microsporidiosis in Vertebrate Companion Exotic Animals*. *Journal of Fungi*, 2(1), 3, 2015
- Waller T. The India-ink immunoreaction: a method for the rapid diagnosis of encephalitozoonosis. *Lab Anim* 1977;11:93–7.
- Waller T, Morein B, Fabiansson E. Humoral immune response to infection with *Encephalitozoon cuniculi* in rabbits. *Lab Anim.* 1978;12:145–148.

Waller T. Sensitivity of *Encephalitozoon cuniculi* to various temperatures, disinfectants and drugs. *Lab Anim* 1979;13:227–30.

Wasson K, Peper RL. Mammalian microsporidiosis. *Vet Pathol*. 2000;37:113–128.