

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur

En

Médecine vétérinaire

THEME

Thrombus Intraventriculaire chez un Lapin Domestique 'Oryctolagus Cuniculus'

Présenté par :

Mr GUENNICHE Mounir

Soutenu le 25 Novembre 2020 Devant le jury :

Mme	Baazizi Ratiba	MCA (ENSV)	Présidente
Mme	Djellout Baya	MAA (ENSV)	Examinatrice
Mr	Oumouna Mhamed	MCB (ENSV)	Promoteur

2019-2020

Remerciements

En tout premier lieu, je remercie ALLAH, tout puissant, de m'avoir donné le courage pour dépasser toutes les difficultés.

Je voudrais dans un premier temps remercier, mon promoteur M.

OUMOUNA, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'école ENSV et les intervenants professionnels responsables de ma formation, pour avoir assuré la partie théorique et pratique de mon projet.

Je remercie également Mme Baazizi la présidente et l'examinatrice Mme Djellout d'avoir accepté d'assister à la présentation de ce travail.

Je remercie ma très chère mère, qui a toujours été là pour moi. Je remercie mes sœurs, et mes frères, pour leurs encouragements.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

À ma mère,

À la mémoire de mon père, J'aurais tant aimé qu'il soit présent.

Que dieu l'accueille dans son vaste paradis.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

À mes chers frères et sœurs,

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

*Je le dédie aussi et plus particulièrement à la mémoire de notre regrettée et chère collègue et amie de promo, prématurément disparue **IDRIS ROMAÏSSA** (QU'ALLAH ACCUEILLE EN SON VASTE PARADIS).*

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Déclaration sur l'honneur

Je soussigné **GUENNICHE Mounir**, déclare être pleinement conscient que le plagiat de document ou d'une partie d'un document publiée sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisé pour écrire ce mémoire.

Signature



Liste des abréviations :

ADN : Acide Désoxyribonucléique
ARNm : Acide Ribonucléique
CD : Classe d'antigène de Différenciation
CDC : Center for Disease Control and Prevention
Cm: Centimètre
CSFs: Colony Stimulant Factors
CSP : Cellules Souches Périphériques
CTLs : Cytolytic T Lymphocytes
°C : Degré Celcius
D : Dalton
DL : Dose Létale
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
Épitopes : site de liaisons à l'anticorps
E. coli: Escherichia coli
Fab: Fragment antigen binding
FAO: Food and Agricultural Organization
Fc : Fragment constant
g : Gramme
g/l : Gramme par litre
G-CSF: Granulocyte - Colony Stimulating Factors
GM-CSF: Granulocyte Macrophage - Colony Stimulating Factors
IL : Interleukine
IM : Intramusculaire
INF : Interferon
IV : Intraveineuse
Kg : Kilogramme
Km : Kilomètre
m : Mètre
Mg : Milligramme
ml : Millilitre
Mm : Millimètre
Mmol : Millimole
NK : Natural Killer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PBS : Phosphate buffer saline
q.s. : quantum satis
TCR : T - Cell Receptor
pg : Microgramme
UI : Unité Internationale

Liste des figures :

Figure 1 : Position du lapin *Oryctolagus cuniculus* dans la taxonomie des lagomorphes.

Figure 2 : Placement du cœur haut dans la cage thoracique, entre les poumons.

Figure 3 : Vue ventrale du cœur du lapin.

Figures 4 : Vues externes droite du cœur.

Figures 5 : Vues externes gauche du cœur.

Figure 6 : La position antalgique du lapin lors d'une insuffisance cardiaque.

Figure 7 : Lapin domestique fixé sur la table d'autopsie.

Figure 8 : Macroscopiquement un énorme thrombus intraventriculaire droit.

Figure 9 : Vue par Microscope optique (G x10) présentant les deux structures d'un gros thrombus blanc et le myocarde.

Figure 10 : Vue par microscope optique (G x10) présentant un fond granuleux éosinophile contenant des hématies.

Figure 11 : Vue par microscope optique (G x40) présentant une couche périphérique d'hématies de couleur rouge orangé.

Graphe 1 : Données cliniques des lésions en fonction des organes des 50 lapins.

Graphe 2 : Données cliniques totales des lésions en fonction des organes des 50 lapins.

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Médicaments administrés aux lapins souffrant d'insuffisance cardiaque. Certains ne sont pas licenciés pour utilisation chez les animaux et/ou les lapins.

Tableau 2 : Matériel, appareils et produits chimiques utilisés pour l'examen histopathologique

Table des matières

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Tables des figures

Liste des tableaux

Introduction	1
Partie Bibliographique.....	3
CHAPITRE I : Généralité	4
1.Taxonomie :.....	5
2. Anatomie du cœur :.....	6
2.1. Structure interne du cœur :.....	7
2.2. Fonctionnement du cœur :.....	9
3. Maladies cardiaques chez le lapin :	9
3.1. Insuffisance cardiaque chez le lapin :	9
3.1.1. Causes :.....	9
3.1.2. Manifestations cliniques :.....	10
3.1.3. Diagnostic :	11
3.1.4. Traitement :.....	12
CHAPITRE II: L'ANIMAL MODELE D'ATHEROSCLEROSE	14
1. Le Lapin comme animal modèle d'athérosclérose :	15
1.1. Lésions :	15
1.2. Avantages du modèle lapin :.....	16
1.3 Inconvénients du modèle lapin :.....	16
2. Thrombus blanc :	17
2.1 Définition :	17
2.2 Différentes étapes de la formation d'un thrombus :.....	17
2.2.1. Facteurs favorisant la thrombose :	17
2.2.2. Formation du caillot :.....	18
2.3 Aspect morphologique des thrombi :	18
2.3.1 Thrombus blanc :	18
2.3.2. Thrombus rouge :.....	18
2.3.3 Thrombus mixte :.....	18
2.3.4 Diagnostic différentiel :	19

2.3.5 Aspect topographique :	19
3. Traitement du thrombus blanc.....	21
Partie Expérimentale	22
CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES	23
1. Objectif de l'étude :	24
2. Matériel :	24
3. Méthode :	26
3.1. L'autopsie :	26
3.1.1. Examen Externe du Cas :	26
3.1.2. La technique d'autopsie :	27
Chapitre II : L'examen Histopathologique	28
1. Techniques histologiques :	29
2. Les prélèvements pour l'analyse histologiques :	29
3. Mode opératoire :	29
3.1. La fixation :	29
3.2. La circulation :	29
3.3. Enrobage et le blocage :	30
3.4. La microtomie :	30
3.5. Confection des lames :	31
4. Etude de prévalence des maladies cardiovasculaires :	32
CHAPITRE II : RESULTAS ET DISSCUSSION	33
1. Analyses macroscopiques :.	34
2. Les Résultats de l'examen histologique :	34
3. Résultats de l'étude de prévalence des maladies cardiovasculaires :	36
4. Discussion :	39
5. Conclusion :	42
6. Recommandations :	42
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	43

ملخص

الغرض من دراستنا هو التعرف على الجسم الغريب الذي وجدناه في البطين الايمن لقلب أرنب الياف أحضر اليانا من اجل التشريح وتحديد معدل الإصابة بأمراض القلب في مقارنة بالأمراض الأخرى من خلال تحقيق على 50 أرنب التي استلمت في قاعة التشريح بالمدرسة العليا للبيطرة خلال الثلاث السنوات الأخيرة.

في دراستنا وبعد تشريح الارنب الاليف, الفحص بالعين المجردة يظهر وجود خثاري بيضاء ذات طابع مغلق, يبلغ طولها عدة ميليمترات, جافة و ملتصقة بالغشاء الداخلي للقلب على مستوى البطين الايمن و التي ادت الى شل حركة و عمل هذا الاخير و الذي ادى الى قصور قلبي من جهة اليمين ادى الى موت الحيوان.

يكشف الفحص النسيجي عن خثاري بيضاء تتكون من صفائح دموية و الخلايا متعددة النواة الدفاعية و مدرجة في نسيج ليفي (صفائح ليفية).

اما دراسة معدل انتشار أمراض القلب لدى الارانب فقد اظرت ان الامراض الهضمية موجودة بصفة كبيرة لدى الارانب و المسبب الرئيسي لموتها و بعدها تليها في المرتبة الثانية الأمراض التنفسية, و أخيرا الأمراض القلبية بمعدل ضعيف جدا حيث تصيب نادرا الأرانب.

من جانبنا , نحاول تعميق معرفتنا من خلال استكشاف المقاطع النسيجية مع تلوين الأنسجة , تلوين الجسيمات المضادة المناعية لا نستطيع إلا أن نأمل , بالتعاون مع باحثين آخرين , حيث يمكننا أن نتوقع هذا المرض ونمنعه في المستقبل.

كلمات مفتاحية : خثرة بيضاء ; الانصمام الخثاري ; امراض القلب ; الارنب الاليف ; صفائح ليفية

Résumé

Le but de notre étude est d'identifier le corps étranger qui a été trouvé dans le ventricule droit du cœur chez un lapin domestique qui a été amené à la salle d'autopsie et d'étudier la prévalence des maladies cardiaques comparant avec d'autres maladies après avoir faire une enquête sur les 50 lapins qui ont été amené à la salle d'autopsie de l'ENSV pendant ces trois dernières années.

Au cours de notre étude et après avoir faire l'autopsie d'un lapin domestique, l'examen macroscopique a montré l'existence de thrombus blanc de consistance ferme, de plusieurs millimètres de long, sec et adhérent au péricarde au niveau du ventricule droit qui a mené à la dysfonction du ventricule droit qui a provoqué une insuffisance cardiaque droite. Cela a conduit à la mort de l'animal.

L'observation des coupes histologiques révèle un thrombus blanc constitue de plaquette isolée et des polynucléaires neutrophiles (PN) ou incluses dans un réseau de fibrine (fibrino- plaquettaire).

L'étude de prévalence des maladies cardiaques chez les lapins a montré que les principaux symptômes et lésions rencontrés sont des lésions digestives, qui provoquent plus souvent la mortalité de cette espèce. En deuxième position, les lésions respiratoires représentent une fréquence importante. Enfin les lésions cardiaques étaient de faible prévalence et rares.

De notre côté, nous essayons d'approfondir nos connaissances par des explorations des coupes histologiques avec une coloration histologique, dites immunofluorescence. Nous ne pouvons que souhaiter qu'avec la collaboration avec d'autres chercheurs, nous puissions anticiper et prévenir cette maladie dans l'avenir.

Mots clé : thrombus blanc ; maladies cardiaques ; lapin domestique ; thrombo-embolie ; fibrino- plaquettaire

Abstract

The purpose of our study is to identify the foreign body that was found in the right ventricle of the heart in a domestic rabbit that was brought to the autopsy room and to study the prevalence of heart diseases comparing to other diseases. after investigating the 50 rabbits that have been brought to the ENSV autopsy room over the past three years.

During our study and after making the autopsy of a domestic rabbit, the macroscopic examination showed the existence of white thrombus of firm consistency, several millimeters long, dry and adhering to the pericardium in the right ventricle. which led to right ventricular dysfunction which caused right heart failure. This led to the death of the animal.

The observation of histological sections reveals a white thrombus consisting of isolated platelets and neutrophils (PN) or included in a fibrin network (fibrino-platelet).

The study of the prevalence of heart diseases in rabbits showed that the main symptoms and lesions encountered are digestive lesions, which more often provoke the mortality of this species. In second position, respiratory lesions represent a significant frequency. Finally, cardiac lesions were low prevalence and rare.

On our side, we try to deepen our knowledge by explorations of histological sections with a histological staining, called immunofluorescence. We can only hope that with the collaboration of other researchers, we can anticipate and prevent this disease in the future.

Key words: white thrombus; heart diseases; domestic rabbit; thromboembolic; fibrin network

Introduction

Chez l'être humain, les maladies cardiaques sont la principale cause de mortalité (Organisation Mondiale de la Santé). Chez le lapin en revanche, les maladies cardiovasculaires ne sont pas assez évoquées et recherchées. Pas mal de causes des maladies cardiaques ont été démontrées, telle une vie dans une cage et un manque d'exercice ou une alimentation déficiente en vitamines ou éléments nutritifs.

Le lapin, est un animal vulnérable face au stress, aux carences en vitamines liées à l'alimentation et à tout changement brutal de régime alimentaire. L'espérance de vie des lapins de compagnie atteint jusqu'à 10-12 ans pour les petites races. Les maladies cardiovasculaires regroupent les pathologies qui touchent le cœur, sont accompagnées d'une augmentation des problèmes circulatoires. Les causes sont souvent un régime alimentaire trop riche en protéines ou un manque d'exercice, qui se complique avec des foyers de dépôt lipidique dans l'intima de l'aorte, elles sont difficiles à déceler chez le lapin. Ils peuvent être asymptomatiques. Par contre il y'avait une découverte durant les séances d'autopsie d'un thrombus blanc chez un lapin géant (Géant des Flandres) qui a été trouvé un niveau du ventricule droit avec aucune lésion ou pathologies concomitantes (Djilali et Youcef 2019).

Durant notre travail, un nombre assez important de lapins ont été autopsiés pendant 3 années, issues essentiellement d'élevage traditionnel et d'élevage pour amélioration génétique de l'institut technique d'élevage de Baba Ali, à tout âge et sexe confondus. La nécropsie a été effectuée sur des cadavres de lapins dans le cadre des TP d'anatomie pathologique. Les autopsies ont rapporté deux cas de thrombus intracardiaque qui vont être illustrés dans les résultats. Le diagnostic nécropsique a démontré la présence de deux cas de thrombus blanc intracardiaque sur l'ensemble des prélèvements du cœur inspecté durant les TP.

En médecine vétérinaire, la maladie cardiaque est la plus fréquente chez le chien particulièrement la maladie valvulaire dégénérative (MVD) de petite race et chez le cavalier (King Charles). La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) quand elle est la plus fréquente chez le chat (www.wanimo.com). En dehors de ces deux affections, les cardiopathies congénitales (sténoses artérielles, persistance du canal artériel...), et d'autres cardiopathies acquises (cardiomyopathie dilatée du chien, épanchements péricardiques et tumeurs cardiaques, dirofilariose, myocardites...), sont assez couramment rencontrées.

Dans l'espèce lapin, les données sur le thrombus blanc intracardiaque sont inexistantes dans la littérature.

La première partie de notre travail, sera consacrée à une synthèse bibliographique qui présentera les maladies cardiovasculaires et les problèmes circulatoires. La deuxième partie présentera le matériel et les méthodes utilisées pour le diagnostic du thrombus blanc intracardiaque, et l'étude de prévalence de pathologie cardiaques chez un certain nombre de lapin. Enfin, la troisième abordera les résultats et la discussion.

Partie Bibliographique

CHAPITRE I : Généralité

1. Taxonomie :

La classification zoologique actuelle se divise en deux grandes familles :

L'Ochotonidae et Leporidae (Figure 1). L'ordre des lagomorphes se distingue de celui des rongeurs par l'existence d'une deuxième paire d'incisives à la mâchoire supérieure. Les lapins et les lièvres appartiennent à la famille des Leporidae. La sous-famille des Leporinae compte une soixantaine d'espèces réparties en une douzaine de genres, dont *Lepus* (les lièvres) et *Sylvilagus* (Garreau et Theau-Clement, 2015). Alors que la classification taxonomique des Leporidae acceptée et proposée par Wilson et Reeder (1993) n'englobe qu'onze genres.

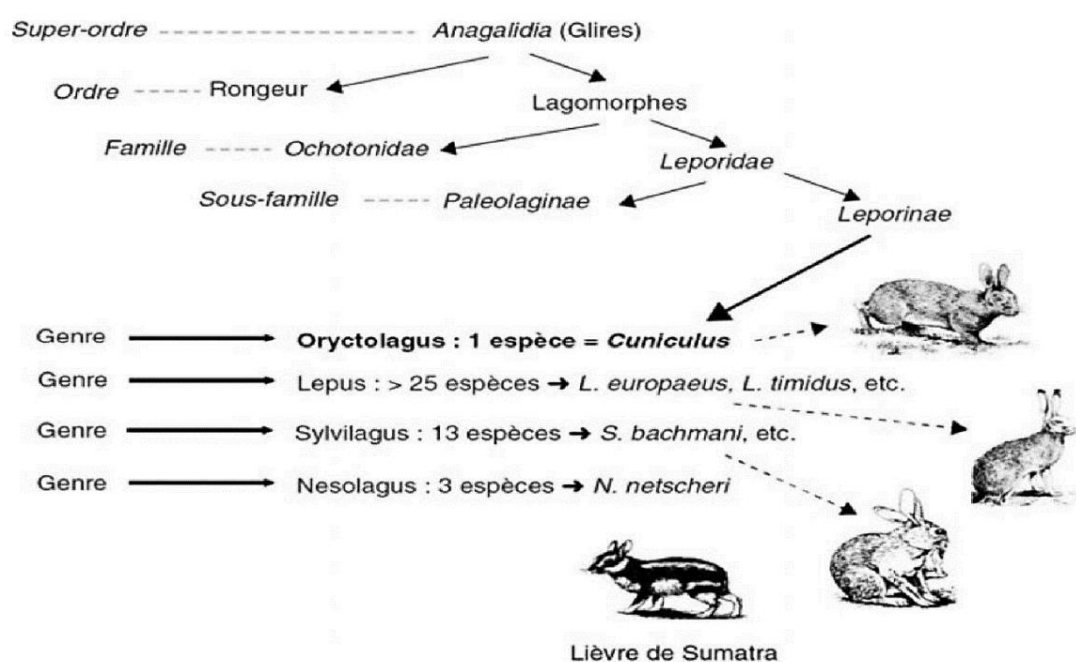


Figure 1 : Position du lapin *Oryctolagus cuniculus* dans la taxonomie des lagomorphes (Garreau et al 2015).

Deux genres, *Lepus* avec ses 30 espèces de lièvres originaires du vieux continent et *Oryctolagus* aussi originaire d'Europe engendrant seulement une espèce ; *Cuniculus Oryctolagus* ou le lapin européen (Figure 1).

Selon Dalle Zotte (2014), le genre *Sylvilagus* avec ses 13 espèces (*Sylvilagus floridanus* ou le "lièvre mini"), mérite une mention particulière grâce à sa répartition partout en Amérique du Nord. Les trois genres différents dans leur silhouette et en nombre de chromosomes (*Sylvilagus* $2n = 42$; *Lepus* $2n = 48$; *Oryctolagus* $2n = 44$), donc les croisements sont stériles et ne produisent pas de race hybride.

Membres de l'ordre des Lagomorphes, ils sont indigènes à chaque coin du globe à l'exception de l'Antarctique, Madagascar, quelques régions indonésiennes, et la région sud de l'Amérique du Sud et récemment introduits en Nouvelle Zélande et en Australie (Dalle Zotte, 2014).

2. Anatomie du cœur :

En comparaison avec d'autres animaux, la taille du cœur du lapin est relativement petite par rapport à la taille de son corps. Il est placé haut dans le thorax entre les poumons et près du sternum, protégé par le péricarde (Figure 2). Ce sac à double paroi est composé d'un feuillet profond (péricarde viscéral) et d'un feuillet superficiel (péricarde pariétal) entre lequel se trouve la cavité péricardique remplie de fluide. Le glissement des feuillets l'un par rapport à l'autre permet le mouvement du cœur.

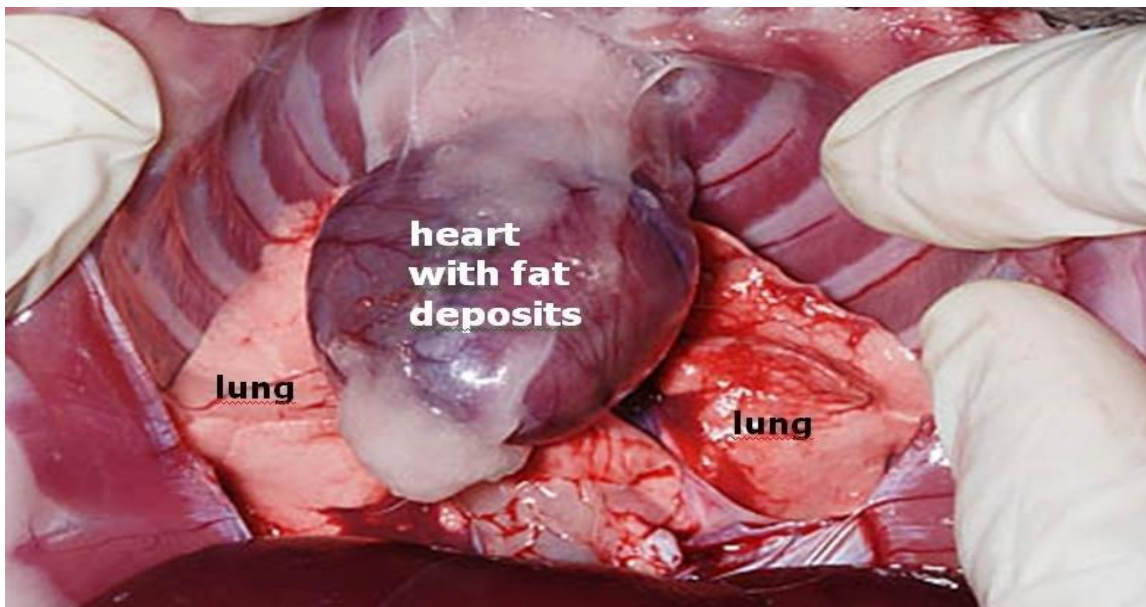


Figure 2 : Placement du cœur haut dans la cage thoracique, entre les poumons
(Medirabit.com)

Le liquide péricardique, quant à lui, protège le cœur contre les chocs. La membrane du péricarde est rattachée au diaphragme, ce qui permet de garder le cœur et les principaux vaisseaux sanguins en place dans le thorax (Kozma & al. 1974).

L'axe du cœur longe le bas du thorax, en déviant légèrement vers le côté gauche. La forme du cœur est conique : la partie large ou base, est dirigée vers l'avant du thorax alors que l'apex (pointe inférieure) est dirigé vers l'arrière et légèrement sur la gauche (Figure 3) (Simons 1996).

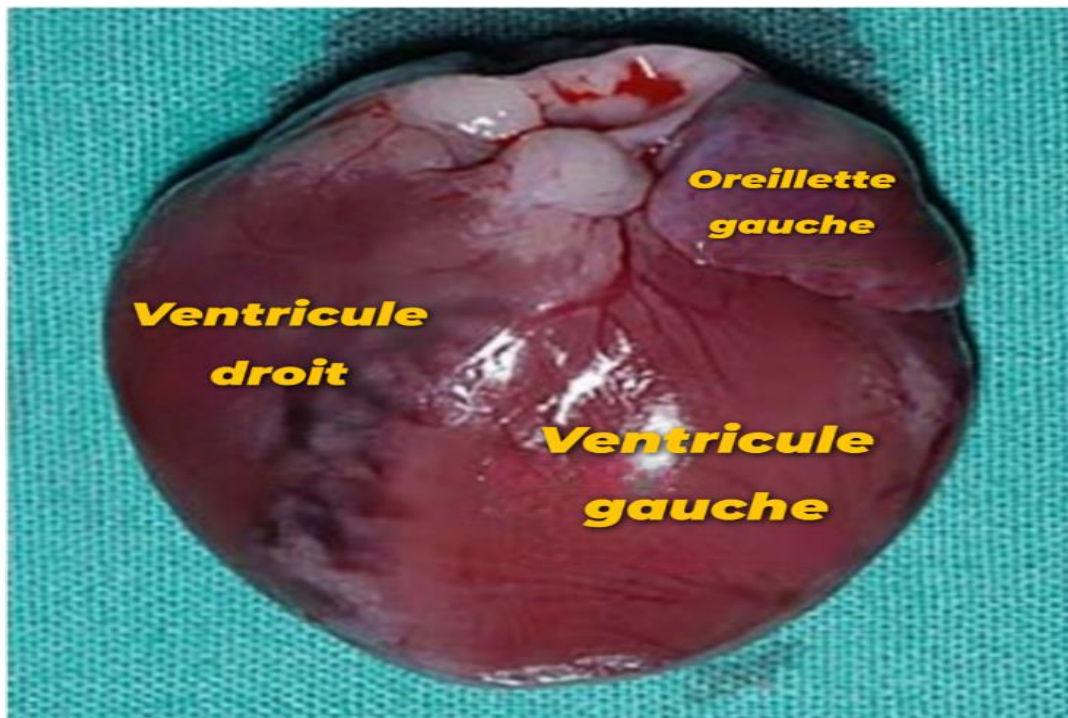


Figure 3 : Vue ventrale du cœur du lapin (Medirabit.com)

2.1. Structure interne du cœur :

Le cœur du lapin est composé de 4 chambres (Kozma & al. 1974) :

- Deux oreillettes, droite et gauche, chambres à paroi fine qui se trouvent dans la partie crânienne du cœur. Ces chambres reçoivent le sang veineux de :

- La veine cave crânienne et caudale (vena cava, une des deux grandes veines retournant le sang des parties éloignées du corps vers la partie droite du cœur) et les sinus coronaires (qui reçoivent le sang du cœur lui-même) apportent le sang dans l'oreillette droite.

- Les veines pulmonaires droites et gauches, qui apportent le sang oxygéné des poumons, s'ouvrent ensemble sur le côté dorsal de l'oreillette gauche.

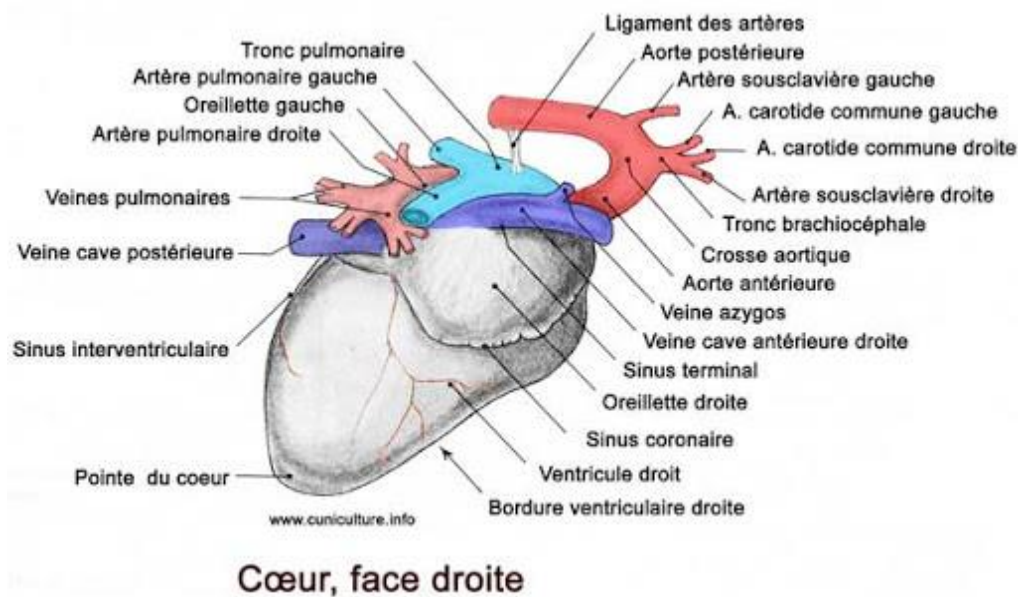
- Deux ventricules, avec une paroi épaisse et musculaire, qui forment la partie caudale musclée du cœur du lapin. Le ventricule gauche est plus grand que celui de droite. Ils sont séparés par la cloison inter-ventriculaire.

Leurs parois (endocarde) possèdent des saillies musculaires. La paroi du ventricule droit est plus épaisse que celle de l'oreillette droite et forme la portion apicale conique, sans atteindre l'apex. Les ventricules pompent le sang hors des oreillettes dans le système sanguin via les deux arcs aortiques, celui du tronc brachiocéphalique (ventricule gauche) et celui du tronc pulmonaire (ventricule droit).

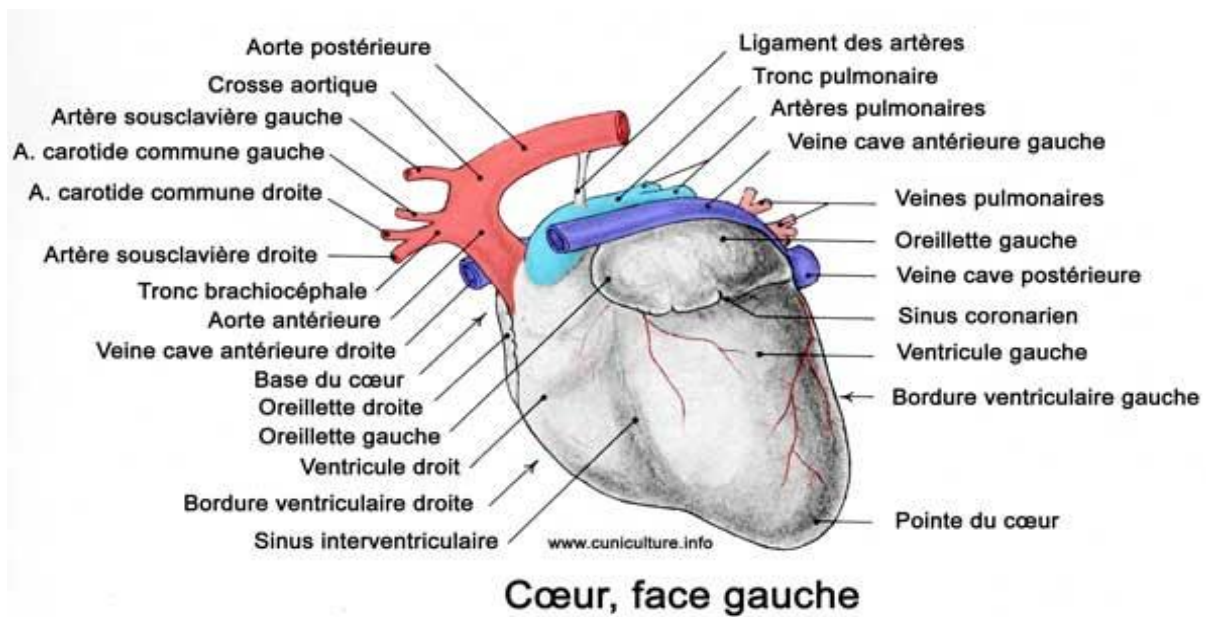
Les oreillettes et les ventricules sont séparés par des cloisons inter-auriculaires et inter-ventriculaires et par des valves maintenues en place par des tendons (Kozma & al. 1974) :

- À droite, la valve tricuspide est composée de 3 feuillets chez la plupart des animaux. Chez le lapin, elle n'est formée que de deux feuillets. Lorsque le ventricule droit ne fonctionne pas correctement ou si la valve tricuspide est défectueuse, la pression sanguine augmente, entraînant une accumulation de fluides dans les tissus du corps, principalement au niveau de l'abdomen et les membres inférieurs.

- À gauche, la valve bicuspide ou valve mitrale, est composée de 2 feuillets. Lorsque le ventricule gauche n'est plus capable de pomper le sang de l'auricule ou lorsque la valve mitrale ne fonctionne pas correctement, le sang va s'accumuler dans les poumons (insuffisance cardiaque du côté gauche). Ces derniers se congestionnent, entraînant la formation d'un œdème pulmonaire (accumulation de fluides). L'absorption de l'oxygène et son transport des poumons vers le cœur est altéré, provoquant de la fatigue. Ceci est souvent accompagné par une respiration difficile (dyspnée). Des valvules se trouvent aussi à l'abouchement des vaisseaux sanguins dans le cœur.



Figures 4 : Vues externes droite du cœur d'après Barone et al., 1973



Figures 5 : Vues externes gauche du cœur d'après Barone et al., 1973

2.2. Fonctionnement du cœur :

Le rythme cardiaque du lapin comprend deux étapes majeures : les phases de contraction (systole) et de relaxation (diastole). Le rythme est initié dans un ensemble de cellules musculaires hautement spécialisées situées dans la paroi interne de l'oreillette droite : le nœud sino-auriculaire. L'impulsion électrique générée est transmise aux oreillettes et aux ventricules via le faisceau atrioventriculaire et les fibres de Purkinje. Par conséquent, ils se contractent.

Lorsque les oreillettes sont remplies de sang (désoxygéné pour l'oreillette droite, et oxygénée pour l'oreillette gauche), elles se contractent pour pousser le sang dans les ventricules. Lorsque celle-ci sont à leur tour remplies de sang, elles se contractent pour envoyer le sang dans le corps de l'animal. Le rythme cardiaque varie en fonction de la taille du lapin ; il est plus rapide chez les petites races (180 à 250 battements/minute) que chez les grandes races (Farkas & al. 2004).

3. Maladies cardiaques chez le lapin :

3.1. Insuffisance cardiaque chez le lapin :

3.1.1. Causes :

Les causes principales de l'insuffisance cardiaque congestive sont des dommages au muscle cardiaque suite à une maladie infectieuse ou par un dysfonctionnement du ventricule gauche (Meredith & Flecknell 2006).

Chez le lapin, d'autres causes ont également été démontrées, telle une vie dans une cage et un manque d'exercice ou une alimentation déficiente en vitamines ou éléments nutritifs. D'autres causes incluent (Meredith 2006).

- Déficience de la valve mitrale ou bicuspide, d'origine congénitale ou causée par une infection (virale ou bactérienne), des maladies des coronaires, des maladies du myocarde, inflammation ou cardiomyopathie, anémie ou un niveau bas de globules rouges et des maladies pulmonaires, comme la pneumonie.

L'insuffisance cardiaque est observée chez tous les lapins, indépendamment de leur taille ou de leur sexe. Néanmoins, certaines races paraissent plus susceptibles, notamment les Géants comme les béliers français, les Rex, les Néo-Zélandais blancs et les lapins dont les parents croisés sont de race pure (Hurley & al. 1994).

3.1.2. Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques de maladies cardiaques se développent lentement et sont souvent négligées, car non typiques. Il s'agit le plus souvent d'une perte de l'appétit et un refus de s'alimenter, de la fatigue et d'une intolérance à l'effort. Des troubles digestifs peuvent être présents, comme une distension de l'abdomen, la production de crottes dures et sèches ou de diarrhée (Hurley & al. 1994).

Lorsque la maladie progresse d'autres manifestations apparaissent comme une toux persistante et des signes de douleur ou d'agressivité. La fréquence respiratoire augmente, accompagnée respiration sonore, de dyspnée et de respiration buccale. Une accumulation de fluides dans l'abdomen (ascites), des œdèmes périphériques et un agrandissement du foie (splénomégalie) est observée lors d'une insuffisance cardiaque droite (hypertension artérielle pulmonaire et surcharge de pression du ventricule droit), souvent secondaire à une broncho-pneumopathie (Simons RS 1996).

A un stade avancé de la maladie, le cœur n'arrive plus à pomper suffisamment de sang dans tout l'organisme : les muqueuses de la cavité orale ou des narines sont cyanosées, des fluides s'accumulent autour du cœur et dans les poumons. A ce stade, c'est l'insuffisance cardiaque congestive : la respiration est difficile et profonde, l'inhalation de l'air est bruyante et plus difficile que l'expiration, les narines du lapin sont dilatées, la respiration peut devenir abdominale.

Le lapin peut prendre une position caractéristique au repos en gardant la partie avant du corps en position élevée (Figure 6). En cas de difficulté respiratoire, il peut en outre lever le cou et la tête vers le haut. Lors d'une insuffisance cardiaque aiguë, le lapin peut souffrir d'une syncope, s'écrouler et mourir (St John 1990).



Figure 6 : La position antalgique du lapin lors d'une insuffisance cardiaque.

3.1.3. Diagnostic :

Le diagnostic d'une maladie cardiaque n'est pas facile. Souvent l'historique médical du lapin est insignifiant (Orcutt 2000).

A un stade précoce, l'animal ne présente pas de manifestations cliniques, sauf en cas de stress, d'anxiété ou d'excitation. Dans un cas avancé, la maladie cardiaque est souvent négligée car les signes sont généraux, et non indicatifs (Orcutt 2000).

Lorsque des anomalies cardiaques sont suspectées, différents tests permettent de mettre en évidence l'élargissement du cœur, un battement rapide du cœur et/ou la présence d'un œdème pulmonaire (Hurley et *al* 1994). Un bilan sanguin permet de détecter rapidement des anomalies au niveau des électrolytes ou de paramètres indicatifs du fonctionnement des organes (Farkas et *al* 2004).

La radiographie du thorax et de l'abdomen permet d'obtenir des informations précieuses sur la forme et la taille du cœur et des poumons, de détecter une insuffisance cardiaque, un emphysème, la présence possible d'un œdème pulmonaire et de visualiser les vaisseaux sanguins. Il permet d'exclure un néoplasme du thymus ou la présence de métastases dans les tissus pulmonaires. Cette technique possède pourtant ses limites. Une embolie pulmonaire (caillots de sang dans les poumons) n'est pas visible et requière des moyens diagnostics additionnels (Redrobe 2001).

3.1.4. Traitement :

Les lapins souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique peuvent avoir une bonne qualité de vie, même s'ils sont moins actifs et se reposent souvent. S'ils ne souffrent pas de détresse respiratoire sévère, l'euthanasie n'est pas indiquée. Le soin d'un lapin souffrant de cardiopathie demande néanmoins une implication quotidienne toute particulière du propriétaire du lapin. Le pronostic à long terme reste néanmoins incertain (Orcutt 2000). En effet, le traitement ne guérit pas l'affection cardiaque congestive, mais permet de le stabiliser en (Orcutt 2000) :

- Traitant les maladies sous-jacentes, la pneumonie ou autre maladie pulmonaire. Une pleurocentèse peut s'avérer utile chez un lapin souffrant d'effusion pleurale et de dyspnée sévère.
- Administrant des médicaments qui améliorent la fonction cardiaque et réduisent les œdèmes pulmonaires. L'utilisation de diurétiques permet de soulager la rétention de fluides et de sodium. Les médicaments à base de nitrate permettent de réduire la pression sur le cœur.
- Empêchant un gain de poids ou de l'obésité. - Réduisant le stress dans le milieu de vie,
- Donnant une alimentation saine comprenant des granulés, du foin de bonne qualité, de la verdure fraîche et des herbes médicinales sous forme fraîche ou séchée. Les carences nutritives doivent être évitées. L'aubépine peut avoir des effets bénéfiques sur le cœur, mais son action est lente et prend quelques semaines avant de stabiliser l'insuffisance cardiaque congestive.

Le contrôle à long terme de l'insuffisance cardiaque inclut l'administration de (Orcutt 2000):

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). Ils aident à la relaxation des vaisseaux sanguins, permettant au sang de circuler plus facilement. Le cœur peut se reposer et, éventuellement, retrouver sa taille normale et faciliter la respiration. L'énalapril a un petit avantage sur les autres médicaments disponibles.
- Diurétiques (furosémide). Une excrétion accrue de fluides et de sodium réduit les manifestations de l'insuffisance cardiaque congestive. Leur dosage est basé sur le poids du corps. En effet, un dosage trop important entraîne une déshydratation et une insuffisance rénale potentielle, alors qu'un dosage trop faible n'apporte aucune action ou amélioration des symptômes. Un effet secondaire des diurétiques est une diminution du niveau sanguin de potassium.
- Agents inotropiques (digoxine). Ils servent à stimuler un pompage plus fort du cœur et à augmenter le volume de sang expulsé du ventricule gauche à chaque battement. Chez les lapins, ces médicaments sont utilisés pour contrôler des désordres subaigus et chroniques du myocarde, l'arythmie supraventriculaire ou une régurgitation valvulaire (fuite de sang du ventricule en retour dans l'auricule durant la systole).

- Ces médicaments ne doivent être administrés qu'avec un suivi médical régulier de l'état d'hydratation du lapin, de son poids corporel, et des niveaux sériques d'électrolytes, de l'azote d'urée et de la créatinine (Tableau 1). Si le lapin souffre d'une insuffisance cardiaque aiguë, le traitement comprend l'administration d'oxygène et la mise au repos dans un endroit calme (Orcutt 2000).

Tableau 1 : Médicaments administrés aux lapins souffrant d'insuffisance cardiaque. Certains ne sont pas licenciés pour utilisation chez les animaux et/ou les lapins (Medirabbit.com)

Type de médicament	Dose	Voie	Fréquence
Anti-arythmiques			
Lidocaïne	0.5-1 mg/kg	PO	BID, SID
Anticholinergique			
Atropine (ineffective chez beaucoup de lapins, car ils possèdent une atropinase)	0.05-0.5 mg/kg	SC, IM	Bolus
Glycopyrrolate	0.01-0.1 mg/kg	SC, IM, IV	Bolus
Bêta-bloquants			
Aténolol	0.5-2 mg/kg	PO	SID
Diurétique			
Furésomide	0.3-4 mg/kg	PO, SC, IM, IV	BID, SID
Inhibiteur calcique			
Diltiazem	0.5-1 mg/kg	PO	BID, SID
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)			
Enalapril	0.1-0.5 mg/kg	PO	q24-48
Vasodilatateurs			
Glycéryl nitrate		onguent	QID, BID

CHAPITRE II: L'ANIMAL MODELE D'ATHEROSCLEROSE

1. Le Lapin comme animal modèle d'athérosclérose :

Les animaux ont été utilisés en tant que modèles d'étude de l'athérosclérose in vivo dès le début du XXème siècle (HADJIISKY et *al* 1991, NARAYANASWAMY et *al* 2000).

Initialement, le lapin était l'espèce la plus utilisée. Puis l'éventail des espèces s'est étendu à une large variété d'oiseaux (d'abord pigeon) et de mammifères primates et non primates : rongeurs, cochon, chien...

Depuis toujours, les chercheurs semblent s'intéresser aux lagomorphes. Ils représentent 2,5 % du nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales (DEWRE et DRION 2006). Selon Medline (interface Pubmed) en 2004, 585 publications ont relaté l'utilisation du lapin en tant que modèle animal.

Le lapin a d'abord été utilisé en ophtalmologie au XVIIème siècle puis a constitué un excellent modèle d'étude de la pharmacocinétique placentaire en raison de sa placentation similaire à celle de l'homme 40. Il représente à l'heure actuelle un modèle approprié pour l'investigation des systèmes cardiovasculaires, ostéo-articulaires et respiratoires ; il est encore utilisé en ophtalmologie, oncologie et diabétologie (DEWRE et DRION 2006).

Tous les lapins de laboratoire dérivent du lapin européen *Oryctolagus cuniculus*. Trois races principales sont généralement utilisées en recherche : le néo-zélandais blanc (mieux connu sous le nom de New Zélande White : NZW), le hollandais et le béliet (DEWRE et DRION 2006).

1.1. Lésions :

Les études sur le développement spontané de l'athérosclérose chez le lapin ont commencé au début du XXème siècle. Dès 1907, Ophuls a rapporté un cas d'athérosclérose naturelle chez une lapine adulte (OPHULS 1907). Plus tard, Bragdon a montré que les lapins développent communément des foyers de dépôt lipidique dans l'intima de l'aorte dès l'allaitement (BRAGDON 1952).

Les lapereaux présentent des taux élevés de lipides plasmatiques en rapport avec la lactation. Quelques semaines après le sevrage, ces dépôts disparaissent en général.

Chez les lapins adultes des deux sexes, de nouvelles lésions apparaissent spontanément. Ces lésions spontanées seraient des lésions précoces réversibles d'athérosclérose (BRAGDON 1952).

Chez le lapin blanc de Nouvelle Zélande, la race la plus utilisée, les lésions spontanées sont observées typiquement au niveau de l'aorte ascendante et de la crosse aortique (NARAYANASWAMY 2000).

1.2. Avantages du modèle lapin :

Le modèle lapin convient relativement bien en raison des avantages suivants (BOSZE & al. 2003, DEWRE et DRION P 2006, ELKHAILI & al. 1997, RUSSELL et PROCTOR 2006).

- Phylogénétiquement plus proche de l'homme que ne le sont les rongeurs
- Petit mais suffisamment grand pour permettre le suivi non létal des changements physiologiques et l'obtention facile d'échantillons tissulaires, sanguins et la production d'antisérums.
- Manipulation aisée
- Taux de reproduction élevé et intervalle de génération relativement court

Considérant l'étude de l'athérosclérose, le lapin est un modèle unique qui présente les caractéristiques suivantes (BROUSSEAU et HOEG 1999, NARAYANASWAMY & al. 2000) :

- Athérosclérose spontanée et induite
- Lipoprotéines porteuses de l'ApoB (chylomicrons, LDL, VLDL) similaires à celles de l'homme dans leur composition chimique
- Le foie des lapins, comme celui de l'homme, produit des VLDL porteuses de l'ApoB100
- La Protéine de Transfert des Esters de Cholestérol (CETP) qui joue un rôle central dans l'athérosclérose, est abondant dans les plasmas de l'homme et du lapin.

1.3 Inconvénients du modèle lapin :

(BROUSSEAU and HOEG 1999, ELKHAILI 1997, NARAYANASWAMY 2000, RUSSELL and PROCTOR 2006)

- Pathologie et anatomie gastro-intestinale différentes des nôtres
- Régime herbivore
- Le lapin ne possède pas l'apoAII contrairement à l'homme et à la souris
- Il possède peu de lipase hépatique (HL)

Malgré cela, et bien que le modèle rongeur tende à le supplanter de plus en plus, le lapin reste un modèle incontournable pour l'étude de l'athérosclérose (DEWRE and DRION 2006).

2. Thrombus blanc :

2.1 Définition :

On appelle thrombose la formation d'un caillot (thrombus) dans les cavités vasculaires (artères, veines, capillaires ou cavités cardiaques) durant la vie. Le produit de la coagulation survenue dans ces conditions s'appelle "le thrombus". (à différencier d'un caillot qui est le produit de la coagulation du sang in vitro ou après la mort) (campus.cerimes.fr).

Cette définition élimine les caillots post mortem et les caillots d'hémostase extravasculaire (hématome).

2.2 Différentes étapes de la formation d'un thrombus :

2.2.1. Facteurs favorisant la thrombose :

La formation d'un thrombus dépend de la combinaison de trois facteurs (campus.cerimes.fr). :

- 1. Facteur pariétal : lésions endothéliales :** (Facteur prédominant) Les lésions de l'endothélium vasculaire sont nécessaires à l'agrégation plaquettaire a Causes multiples :
 - Traumatismes : compressions, contusions, ligatures ou clamps chirurgicaux.
 - Inflammatoires : artérites, phlébites, causes septiques.
 - Dystrophiques : plaque athérosclérose, varices. Ce facteur est souvent seul dans les thromboses artérielles (artérites, athérosclérose).
- 2. Altérations du flux sanguine :** Le ralentissement du flux sanguin ou stase joue un rôle essentiel en favorisant l'accumulation des facteurs de la coagulation :
 - Artères - Hypotension systémique ou générale - Hyposystolie cardiaque - Anévrismes (turbulences anormales)
 - Veines - Varices - Décubitus.
- 3. Modification de la composition sanguine.**
- 4. Facteurs humoraux :**
 - Hypercoagulabilité et hyperviscosité sanguine
 - Hypercholestérolémie
 - Maladie post-opératoire.
 - Maladies de la crase sanguine (troubles de la coagulation et toutes les augmentations d'éléments figurés type polyglobulie, leucémie, hyperplaquettose).

2.2.2. Formation du caillot :

Les plaquettes sont les cellules qui jouent le rôle fondamental. Lors d'une lésion d'une cellule endothéliale, elles sont capables : D'adhérence avec changement de forme : Les plaquettes adhèrent à la cellule endothéliale ou aux éléments sous-endothéliaux mis à nu (la membrane basale et le collagène fibrillaire sous endothélial) par l'intermédiaire du VWF (von willebrand factor) qui sert de pont entre le collagène sous-endothélial et les récepteurs à la surface des plaquettes (campus.cerimes.fr).

Les plaquettes sont alors activées (campus.cerimes.fr) :

- De sécrétion : L'adhérence est immédiatement suivie de la libération des produits de sécrétion stockés dans les granules plaquettaire qui favorisent l'agrégation plaquettaire.
- D'agrégation : L'adhérence des plaquettes entre elles suit de près l'adhésion et la sécrétion. L'agrégation implique le fibrinogène qui sert de lien entre les récepteurs des plaquettes adjacentes et permet l'accolement des plaquettes entre elles. Les membranes des plaquettes fusionnent et forment le clou plaquettaire temporaire ou initial. Cette agrégation initiale est réversible mais l'activation des facteurs de la coagulation par le facteur plaquettaire entraîne la formation de thrombine. L'association de thrombine, ADP, et de thromboxane est responsable de la contraction plaquettaire entraînant la métamorphose visqueuse des plaquettes ou clou hémostatique secondaire définitif. La thrombine permet la transformation du fibrinogène en fibrine et stabilise le clou en formant un réseau emprisonnant les éléments figurés du sang.

2.3 Aspect morphologique des thrombi :

On en distingue trois types, souvent associés (campus.cerimes.fr) :

2.3.1 Thrombus blanc :

Un thrombus blanc dit de conglutination : Petit, élastique, adhérent, il est composé de plaquettes isolées ou incluses dans un réseau de fibrine (fibrino-plaquettaire).

2.3.2. Thrombus rouge :

Un caillot rouge ou de coagulation : Long, friable, peu adhérent, il comporte des éléments figurés du sang inclus dans un réseau de fibrine (fibrino-cruorique).

2.3.3 Thrombus mixte :

Le caillot mixte est un caillot à structure lamellaire avec des alternances de zones blanches, fibrino-plaquettaire et de zones rouges fibrino-cruoriques. Ces stries, appelées stries de Zahn, sont

parallèles entre elles et perpendiculaires à l'axe du vaisseau. Le plus souvent on retrouve un caillot complexe, volumineux, très adhérent à la paroi vasculaire, comportant 3 parties :

- La tête blanche plaquettaire très adhérente à la paroi vasculaire.
- Le corps de type mixte avec stries de Zahn.
- La queue rouge, fibrineuse, lâche et friable.

2.3.4 Diagnostic différentiel :

A l'examen autopsique, deux types de caillot peuvent être retrouvés et poser un problème de diagnostic différentiel (campus.cerimes.fr).

- **Caillots agoniques :**

Ils sont formés dans les dernières minutes de la vie, lorsque la mort est lente. Il s'agit de caillot attaché à l'apex du ventricule droit. Ils sont constitués de fibrine et ont un aspect jaune « en graisse de poulet ».

- **Caillots post-mortem :**

Il s'agit de caillots rouges. Ils ne sont pas adhérents à la paroi vasculaire, sont mous et ont un aspect de gelée. Ils ne présentent pas les stries de Zahn fréquentes dans les caillots in vivo.

2.3.5 Aspect topographique :

- **Selon la place occupée par le thrombus :** Dans la lumière

- **Des thrombi oblitérants occupant la totalité de la lumière :**

- Dans les vaisseaux de petit et moyen calibre.

- **Des thrombi pariétaux non oblitérants :**

- Dans les cavités cardiaques, et les vaisseaux à fort débit comme l'aorte
- Dans les artères, l'importance des phénomènes de turbulence favorise l'agrégation plaquettaire et la formation de caillot blanc, fibrinoplaquettaire. Puis le ralentissement du flux sanguin entraîne des conditions hémodynamiques plus proches du flux veineux et donc la formation de caillot fibrinocruorique, d'où l'aspect de thrombus mixte (campus.cerimes.fr).

- **Selon le segment vasculaire atteint :**

- **Thrombose veineuse**

a. Localisation

Siège le plus fréquent : les membres inférieurs (veines du mollet), mais aussi les veines profondes (pelviennes) et les sinus veineux intracrâniens (campus.cerimes.fr)..

b. Facteurs étiologiques

Ce sont principalement le ralentissement circulatoire ou stase (l'alitement), les lésions de la paroi veineuse secondaires à un traumatisme chirurgical et les facteurs généraux d'hypercoagulabilité (campus.cerimes.fr).

c. Les conséquences

Les conséquences locales sont surtout liées à la stase sanguine et peuvent être graves avec œdème et infarctus hémorragique, comme dans le cas de thromboses des sinus intracrâniens. Elles compromettent la fonction par l'importance des troubles trophiques par exemple les thromboses des veines des membres inférieurs. Ailleurs, c'est le développement d'une circulation de suppléance qui est en elle-même la cause d'accidents, comme la rupture de varices œsophagiennes en cas d'hypertension portale. Les conséquences générales sont liées aux embolies essentiellement dans la circulation pulmonaire (campus.cerimes.fr).

➤ Thrombose artérielle

a. Les localisations sont nombreuses et variées

Artères des membres inférieurs, coronaires, artères cérébrales.

b. Les facteurs étiologiques sont dominés par les facteurs pariétaux

Athérosclérose, lésions inflammatoires, traumatismes.

c. Les conséquences

Ischémie, infarctus dont la gravité dépend de l'organe atteint.

➤ Thrombose intracardiaque

a. Les localisations

Auricule et oreillette, surtout oreillette gauche : rétrécissement mitral, fibrillation auriculaire.

Thromboses murales intracavitaires au contact d'un foyer d'infarctus, le plus souvent ventriculaire gauche (campus.cerimes.fr).

b. Les conséquences : Embolie

- Embolie pulmonaire si le thrombus est situé dans les cavités droites.

- Embolie de la grande circulation (rénale, splénique, cérébrale, membres inférieurs) si le thrombus est situé dans les cavités gauches (campus.cerimes.fr).

➤ **Thromboses capillaires :**

On les observe de manière « quasi physiologique » dans les foyers inflammatoires.

Elles représentent une composante lésionnelle du syndrome de CIVD (coagulation intravasculaire disséminé). Ce syndrome, défini comme une diminution du nombre des plaquettes, une baisse du fibrinogène, du facteur V et VIII, est encore appelé coagulopathie de consommation. Il s'agit d'une dissémination anormale du processus de coagulation avec obstruction capillaire diffuse (campus.cerimes.fr).

Histologiquement, il existe de multiples thrombi-fibrino-plaquettaires dans les artérioles, les veinules et les capillaires, principalement dans les capillaires glomérulaires et pulmonaires (campus.cerimes.fr).

3. Traitement du thrombus blanc

Les fibrinolytiques permettent de dissoudre la fibrine et le caillot sanguin. Les médicaments contenant cette molécule sont particulièrement utilisés en cas d'infarctus du myocarde. Il s'agit avant tout de la streptokinase, de l'urokinase, de la prourokinase et du scu-PA (campus.cerimes.fr).

Partie Expérimentale

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

1. Objectif de l'étude :

L'objectif de mon étude consiste à identifier le thrombus blanc qui a été trouvé chez le lapin domestique issu d'un élevage privé (Meftah, Blida éleveur amateur) et à étudier la prévalence des lésions cardiaques, après avoir fait une petite enquête sur les 50 derniers lapins qui ont été reçus lors des séances d'autopsie à l'Ecole Supérieure Nationale Vétérinaire de 2017 à 2019. Cela se fait par un examen nécropsique (l'autopsie) et une approche microscopique complétée par un examen histopathologique.

L'autopsie permet de déterminer la cause de la mort, et la recherche des lésions dans tous les organes. Ce qui nous intéresse le plus c'est le cœur. L'examen histopathologique permet d'identifier ces lésions, leurs origines et de quelle pathologie s'agit-il.

2. Matériel :

a. Salle d'autopsie :

Le matériel utilisé au niveau de la salle de la clinique anatomie pathologique pour réaliser l'autopsie de ce lapin (une trousse de dissection) :

- Une paire de pince à dent de souris
- Une paire de ciseaux forts
- Bistouri et lame à bistouri -
- La sonde cannelée
- La corde de fixation
- Les Gants
- Les plates

b. Matériels Animal :

Lapin domestique, qui est ramené mort, issu d'un élevage privé (figure 7).

Age : 15 semaines

Poids : Environ 3kg

Taille : 40 cm



Figure 7 : Lapin domestique fixé sur la table d'autopsie (Dr M.Oumouna et Guenniche 2018)

c. Laboratoire : Laboratoire d'histopathologie de l'école nationale vétérinaire (tableau 2)

Tableau 2 : Matériel, appareils et produits chimiques utilisés pour l'examen histopathologique

Matériels	Produis utilisés
- Bistouris - Lame a bistouris - Pince - Béchers - Cassettes - Minuteur - Rasoir - Distributeur de paraffine - Microtome a paraffine - Plaque chauffante - Lames et lamelles - Moules à inclusion	- Formol dilue à 10% - Toluène - Éthanol a concentration 70°/90° et à 100° - Résine - Hématine - Eosine - Eau distillée - Eau de robinet

3. Méthode :

3.1. L'autopsie :

3.1.1. Examen Externe du Cas :

But : Permet de noter l'état d'embonpoint de l'animal (normal, maigre, obèse...)

- Vérifier l'état de pelage : morsures, parasites, plaie, tumeur...
- Amyotrophie
- Déshydratation
- Etat des muqueuses (oculaire, buccale, vaginale, anale) : anémie, congestion, ictère et cyanose.
- Examen de la cavité buccale
- Toute anomalie ou modification doit être relevée

L'état de mon cas :

- **L'état d'embonpoint :** Très Bon

- **La pesée :** 3 kg
- **Le dessous des pattes :** Rien d'anormal n'a signalé
- **Les oreilles :** traces de démangeaison dans la face interne gauche
- **L'ensemble du corps :** Rien d'anormale n'a signalé
- **Les paupières, le nez, les organes génitaux :** Rien d'anormal a signalé
- **Les poils et la peau :** Rien d'anormal n'a signalé

3.1.2. La technique d'autopsie :

- **Position et fixation du cadavre :** notre lapin est posé en décubitus dorsal dans un grand plateau, il est attaché avec la corde par les extrémités des quatre membres au support de la table. La tête est dégagée en arrière.
- **Dépouillement du cadavre :** Une 1ère incision a été faite par une paire de ciseaux a dissection à partir du menton jusqu'aux organes génitaux en ligne droite, puis 2 autres lignes d'incisions perpendiculaires à la 1 ère sont réalisées :
- Incision antérieure : partant du thorax (manubrium sternal) jusqu'aux membres antérieurs qui doivent être en extension.
- Incision postérieure : de l'abdomen jusqu'aux membres postérieurs.

Le tracé d'incision ainsi effectué, on commence le dépouillement à l'aide d'un couteau bien aiguisé en dilacérant le tissu conjonctif sous cutané.

- **Autopsie du thorax :** On commence par la section des muscles pectoraux de part et d'autre de leur insertion sternale.

On sectionne les côtes latéralement au niveau du 1/3 inférieure par le costotome de part et d'autre du thorax une à une jusqu'à la 1 ère cote.

La cavité thoracique est complètement découverte après avoir enlevé le plafond costal. On vérifie l'emplacement des organes (poumons, plèvre, cœur).

Si cet acte est bien réalisé on découvrira la trachée après section des muscles.

Chapitre II : L'examen Histopathologique

1. Techniques histologiques :

L'examen histologique permet non seulement de déceler la présence des lésions cardiaques mais aussi d'identifier la nature ou bien la composition du corps étranger (thrombus blanc) qui a été trouvé dedans. La méthode utilisée est celle citée par René Hould (1984)

2. Les prélèvements pour l'analyse histologiques :

Les prélèvements pour les analyses histologiques doivent être réalisés dans l'heure suivant l'autopsie, on prélève le cœur entier et le mettre dans du Formol 10 %. Les prélèvements d'organes ont été effectués de façon aseptique à l'aide d'une pince hémostatique à dents de souris et d'une paire de ciseaux stérilisées.

Lors de l'autopsie, la portion d'organe à prélever doit être la plus fraîche possible peu souillée pour éviter toute contamination pendant la procédure. Les pinces doivent être appliquées sur la partie non nécrosée de la pièce.

3. Mode opératoire :

Il faut impérativement relever rapidement un fragment du cœur (coupe transversale au-dessus de l'apex) dans une durée n'excédant pas 20 min pour une bonne conservation du tissu. Le volume du fixateur correspond à 10 fois celui de l'échantillon. Le fixateur formol 10% tamponné assure le meilleur compromis entre fixation efficace et conservation optimale. Le formol à 10% neutre tamponné a pour but d'immobiliser les structures cellulaires tout en conservant leurs morphologies.

3.1. La fixation :

Le temps de la fixation est essentiel pour la réussite de la technique histologique. Des fragments de cœur ont été mis dans le formol, il permet de durcir l'échantillon sans l'abimer. Après 07 jours de fixation, un petit fragment de 1 cm de cote sur 5cm d'épaisseur de chaque échantillon est coupe à l'aide d'un bistouri. Les fragments de chaque échantillon sont mis dans une cassette fermée perforée et bien numérotée au crayon ; par la suite tous les prélèvements vont subir l'étape de la circulation. Les prélèvements sont conservés à température ambiante.

3.2. La circulation :

- Déshydratation :

Comme la paraffine n'est pas miscible à l'eau, les échantillons doivent être alors complètement déshydratés avant l'inclusion dans la paraffine. Cette dernière n'est pas non plus soluble dans l'alcool utilisé pour la déshydratation. On assiste donc à une substitution par le xylène. La déshydratation se fait grâce à un automate qui fait immerger les échantillons dans des bains

d'éthanol à concentration croissante (70, 90 et 100 %), puis dans des bains de xylène qui constitue un agent éclaircissant donnant au tissu une certaine transparence. Le xylène s'évapore à partir des pièces anatomiques préalablement mises dans l'étuve à 60°C, pendant 12 heures.

Elle consiste à immerger les prélèvements contenus dans les cassettes dans l'éthanol à concentration croissante (70%, 90%, 100%) pour ne pas détériorer les tissus. L'éthanol a pour rôle d'éliminer le fixateur (le formol) et de pénétrer dans les tissus tout en chassant l'eau ; deux bains d'une heure chacun, pour chaque concentration → durée totale 6h.

- **Eclaircissement :**

Les cassettes sont mises ensuite dans le toluène qui est un agent éclaircissant en remplaçant l'éthanol dans les tissus afin de les rendre transparents car il laisse la place à la paraffine. 4 bains de toluène de deux heures chacun → durée totale 8 h.

- **Imprégnation :**

Consiste à mettre les cassettes dans la paraffine liquide chauffée à 58°C à l'aide d'un incubateur.

3.3. Enrobage et le blocage :

C'est l'inclusion définitive des prélèvements dans un moule permettant l'obtention d'un bloc. Un distributeur de paraffine constitué principalement d'un circuit chauffé (à 56°C) se termine par un distributeur d'où s'écoulent la paraffine liquide et une plaque froide. Dans un moule en acier inoxydable un peu de paraffine liquide est versée, la pièce à inclure est saisie à l'aide d'une pincette et déposée sur sa surface de coupe dans le moule (les deux pièces du foie doivent être au même niveau de façon à obtenir une couche unique dans les coupes. On ouvre le moule par la même cassette qui va servir de support au bloc et la paraffine est déversée sur la cassette afin qu'elle adhère à la pièce.

Enfin le moule est mis sur la plaque froide de la machine pour que la paraffine durcisse pendant au moins 15 min. Les blocs obtenus sont ensuite démoulés et débarrassés de l'excès de paraffine.

3.4. La microtomie :

La microtomie produit des séries de coupes reliées entre elles sous formes de ruban. Le bloc est monté dans le porte-bloc du microtome et immobilisé grâce à la vis de blocage. Une attention particulière doit être prêtée au montage du bloc sur son support. La surface du bloc doit être parallèle ajustée au couteau suivi d'un autre ajustement du rasoir de manière à dresser une face de coupe nette. Par la suite on procède à la confection du ruban de coupes mais tout d'abord établir un dégrossissage au microtome afin d'éliminer la paraffine qui se trouve en avant du prélèvement pour obtenir une coupe entière du tissu coloré ; Dans ce cas le microtome est réglé à une épaisseur de 25 µ. Enfin on ajuste l'épaisseur de coupe définitive à 7µ. Les coupes sont obtenues par passage régulier de la pièce à couper devant le rasoir ou couteau du microtome tout en tournant la roue motrice à l'aide d'une

manivelle.

3.5. Confection des lames :

- Étalement :

Consiste à une flottaison des coupes à la surface d'un bain chaud d'eau albumineuse, ceci permet de déplisser les coupes en les redonnant leurs dimensions originales et garantir qu'elles soient complètement plates. Les coupes sont posées à la surface de l'eau par léger mouvement de balayage et laissées à la surface juste le temps nécessaire pour les aplanir.

- Collage et séchage :

Les coupes sont repêchées à l'aide d'une lame de verre porte-objet sur laquelle le numéro d'identification du bloc est gravé avec un crayon diamant. On égoutte l'excédent de l'eau sous la coupe avant le séchage et puis on les met sur la palatine chauffante à 65°C pendant 10min.

- Déparaffinage :

Pour que l'on puisse utiliser la coloration, la paraffine doit être éliminée. On procède donc au déparaffinage, qui consiste à passer les lames dans les bains de toluène ou de xylène afin de dissoudre la paraffine. Le premier bain dans le toluène pendant 5 min et le deuxième bain dans le toluène pendant 7 min.

- Hydratation :

On effectue ensuite une réhydratation qui a pour objectif de retirer le toluène dans le tissu et le remplacer par l'eau. On passe les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant :

- le premier bain dans l'alcool à 100° pendant 1 min
- le deuxième bain dans l'alcool à 90° pendant 1min
- le troisième bain dans l'alcool à 70° pendant 1min

- Coloration :

- Un bain de 46 secondes dans l'émétine.
- Trois bains dans l'eau de robinet pendant 1min chacun.
- Et enfin la coloration à l'éosine pendant 3min et 30 sec.

- Déshydratation :

- Un bain d'alcool à 70° pendant 30 sec.
- Un bain d'alcool à 90° pendant 30 sec.
- Et enfin deux bains d'alcool à 100° pendant 1min chacun.

- Eclaircissement :

- Deux bains de toluène de 5 min chacun.

- Montage :

Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique afin de préserver la préparation. On met quelques gouttes de résine (EUKITT) sur toute la surface de la lamelle et on couvre la lame. Les lames ainsi montées peuvent être conservées pendant plusieurs dizaine d'années.

- **Examen des lames :**

La lecture des lames histologiques a été réalisée sur un microscope photonique (Gr : x4, x10, x40). Elle consiste à chercher et identifier des lésions cardiaques au niveau du ventricule droit et le thrombus blanc.

4. Etude de prévalence des maladies cardiovasculaires :

L'autopsie des 50 lapins inclus dans cette étude qui a été réalisée dans le cadre des séances d'autopsie à l'Ecole Supérieure Nationale Vétérinaire pendant ces dernière année (de 2017 à 2020). Tous les examens nécropsiques, effectués sur les cadavres sont réalisés par l'enseignant et en présence des étudiants vétérinaires.

- **L'objectif :** Au terme de cette étude, les cadavres ont été examinés dans l'objectif de déterminer la fréquence des maladies cardiaques dans les élevages en comparaison avec les autres pathologies afin de bien identifier l'agent causale.

Le présent travail utilise des lapins qui proviennent de deux types d'élevage :

- Groupe A : Comprenant 20 lapins, collectés morts dans un élevage expérimental.
- Groupe B : Comprenant 30 lapins vivants et cliniquement sains lors du sacrifice.

CHAPITRE II : RESULTAS ET DISSCUSSION

1. Analyses macroscopiques : Un cœur de lapin a été fixé dans du formol, sectionné en multiples coupes transversales. Une des cavités ventriculaires est comblée par un massif blanchâtre bien limité, homogène, et mesurant 19 mm de grand axe. Inclusion de plusieurs T.S. dans six cassettes voire la Figure 8.



Figure 8 : Macroscopiquement un énorme thrombus intraventriculaire droit (Dr M.Oumouna et Guenniche 2018)

L'examen macroscopique du cœur d'un lapin géant a révélé la présence d'un thrombus blanc de consistance ferme, de plusieurs millimètres de long, sec, adhérent à l'endocarde et localisé au niveau du ventricule droit ayant pour conséquence une obstruction totale du ventricule droit. (Figure 8)

2. Les Résultats de l'examen histologique :

L'étude histologique montre du tissu myocardique d'aspect subnormal, dont les faisceaux sont parfois dissociés par un discret œdème, avec une congestion des vaisseaux sous péricardiques.

On retrouve quelques foyers d'infiltration graisseuse (Figure 9), deux petits foyers de cicatrice fibreuse, ce qui correspondant soit à un ancien infarctus soit à une séquelle de myocardite. Le gros thrombus retrouvé à l'examen macroscopique (Figure 10) est constitué d'un fond granuleux éosinophile contenant quelques hématies et quelques éléments cellulaires inflammatoires mononucléés, avec en périphérie, une couche d'hématies de couleur rouge orangé (Figure 11)

(cercle en rouge). Nous n'avons pas retrouvé de prolifération tumorale dans les limites du prélèvement adressé.

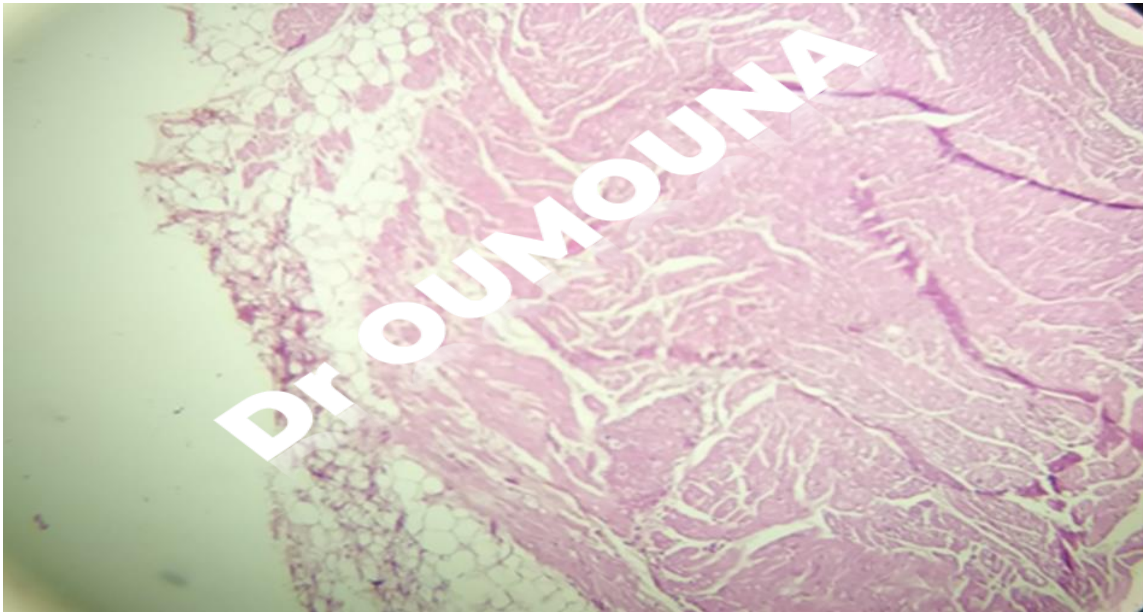


Figure 9 : Vue par Microscope optique (G x10) présentant les deux structures d'un gros thrombus blanc et le myocarde (Guenniche 2020).



Figure 10 : Vue par microscope optique (G x10) présentant un fond granuleux éosinophile contenant des hématies (Guenniche 2020).



Figure 11 : Vue par microscope optique (G x40) présentant une couche périphérique d'hématies de couleur rouge orangé (Guenniche 2020).

L'observation des coupes histologiques révèle un thrombus blanc constitué de plaquettes isolées et des polynucléaires neutrophiles (PN) ou incluses dans un réseau de fibrine (fibrino-plaquettaire).

Le prélèvement a intéressé un cœur siège d'un gros thrombus post mortem ; le tissu myocardique est le siège de foyers d'infiltration graisseuse (foyers d'adiposité cardiaque) et de deux cicatrices fibreuses (pouvant correspondre soit à un infarctus ancien, soit à une séquelle de myocardite), dans les limites du prélèvement adressé.

3. Résultats de l'étude de prévalence des maladies cardiovasculaires :

L'autopsie des 50 lapins inclus dans cette étude était réalisée sur les cadavres dans le cadre des TPs d'anatomie pathologique à l'Ecole Supérieure Nationale Vétérinaire.

Après l'analyse des résultats, il en ressort ce qui suit : Les résultats sont illustres dans le graphe 1 et graphe 2

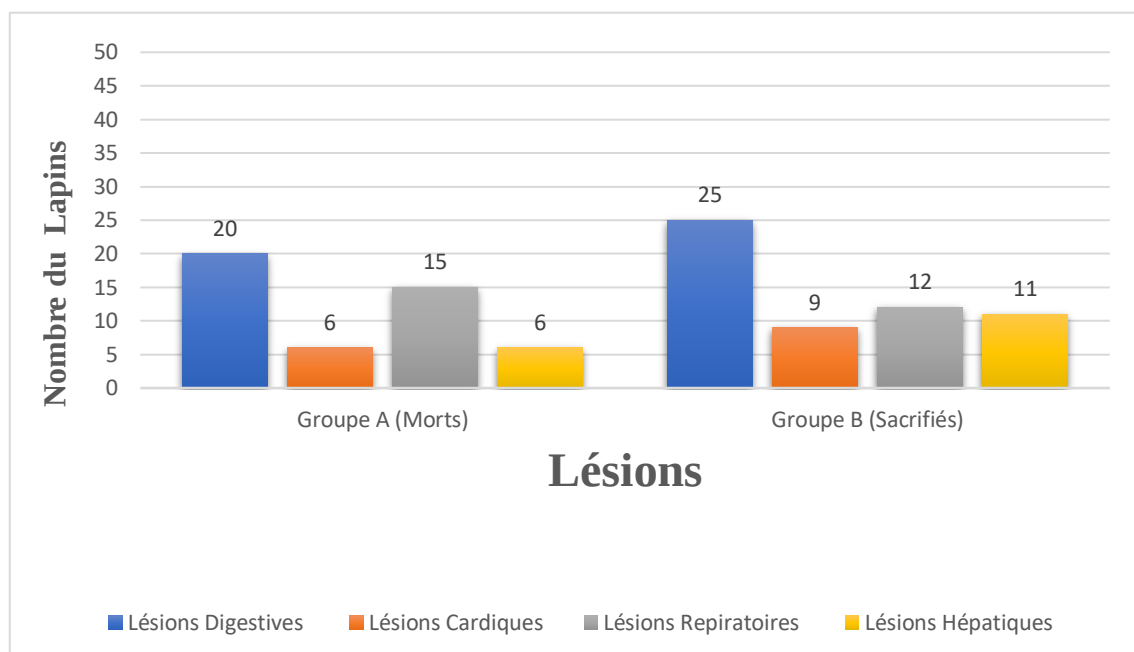
Lésions Digestives : Diarrhée, Ballonnement

Lésions Respiratoire : Œdème Pulmonaire, Trachéite, Poumons Congestionnés.

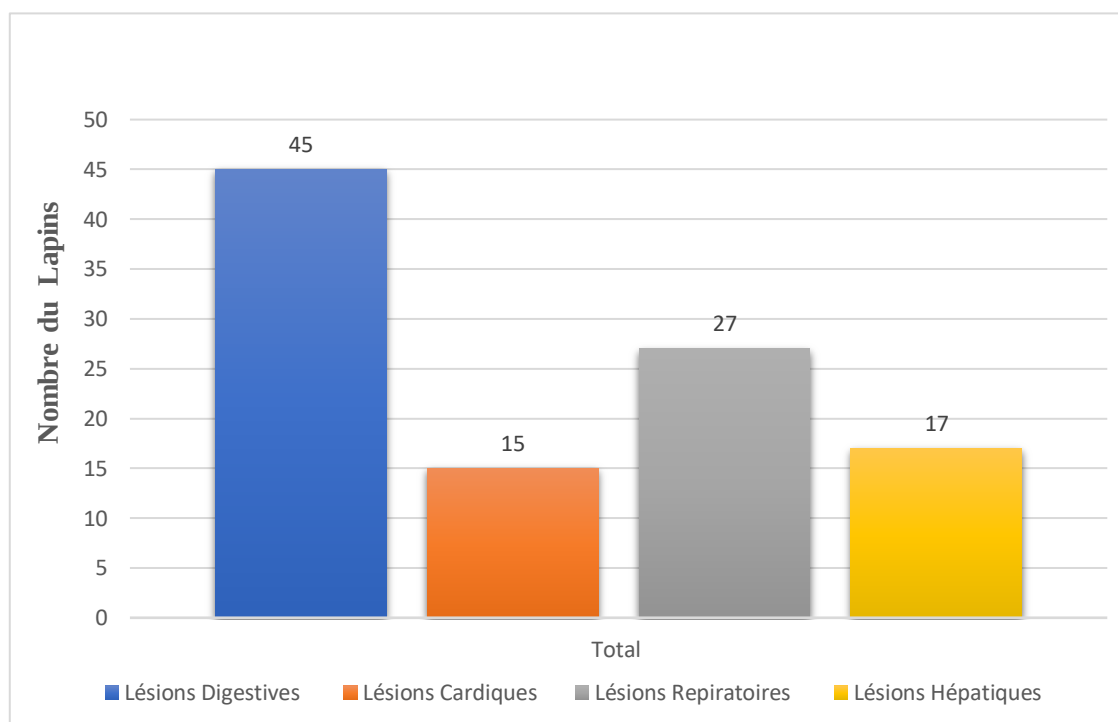
Lésions Hépatiques : Fois congestionné, Stéatose hépatique, Hépatomégalie.

Lésions Cardiaques : Cœur congestionné, Nécrose de Coagulation, Thrombus blanc intraventriculaire droit.

Graphe 1 : Données cliniques des lésions en fonction des organes des 50 lapins.



Graphe 2 : Données cliniques totales des lésions en fonction des organes des 50 lapins.



Les principaux symptômes rencontrés lors de l'autopsie des lapins morts ou sacrifiés sont le ballonnement (accumulation de gaz) et la diarrhée (45 Lapins sur 50), l'intestin grêle est principalement congestionné, le contenu intestinal et cæcal est liquide, diarrhée, amaigrissement et

la trachée qui est souvent congestionnée. Les coccidies affectant le tube digestif (le duodénum ou l'iléon, d'autres dans le cæcum ou dans le côlon, ...) où elle provoque une réaction de l'épithélium intestinal plus ou moins visible selon l'espèce. Les lésions respiratoires viennent en 2eme place (27 lapins sur 50).

Par ailleurs, deux cas du lapin domestique et géant qui sont mort brutalement, a dévoilé macroscopiquement la présence de thrombus blanc au niveau du ventricule droit sur les 50 prélèvements du cœur inspectés durant les séances d'autopsie à l'ENSV. Un thrombus blanc dans le ventricule droit a pour conséquence l'obstruction du ventricule droit et une insuffisance ventriculaire droite.

4. Discussion :

La cardiologie, chez les lapins, est une spécialité vétérinaire qui tient une place prépondérante. Il existe une absence d'ouvrages consacrés aux cardiopathies chez le lapin domestique. Un seul ouvrage fait référence dans ce domaine : *The Private Life of the Rabbit* du naturaliste britannique Ronald Mathias Lockley. R.M. qui a étudié l'habitat, le comportement, les relations sociales d'un groupe de lapins dont chaque membre était identifié : Big Boss, Beatrix, Brow Boy, Caroline, Charity etc.

Au terme de cette étude, les principaux signes enregistrés au cours de mon travail sont la diarrhée et le ballonnement d'abdomen. Ces résultats sont en accord avec les travaux de KPODEKON (1988) qui ont prouvé que les lapins sont victimes de coccidiose entraînant un gros ventre et des diarrhées. D'après mes résultats, la coccidiose hépatique est une forme bénigne qui ne se manifeste pas par des symptômes précis, de ce fait, le plus souvent inaperçue. En deuxième position, les lésions respiratoires représentent une fréquence importante. Les maladies cardiaques étaient de faible prévalence en comparaison avec d'autres symptômes. Le nombre de lapins morts avec des cardiomyopathies représente la fréquence la plus rare avec deux cas de thrombus blanc chez un lapin géant et chez un lapin domestique.

Sur 50 lapins examinés, un cas de thrombus blanc chez un lapin domestique, de consistance ferme, de plusieurs centimètres de long, sec, adhérent à l'endocarde et localisé au niveau du ventricule droit. Ces résultats sont en accord avec les analyses du ventricule droit d'un lapin géant a révélé la présence d'une formation (thrombus blanc), non ischémique dilatée d'origine indéterminée (Djilali et Fredj 2019).

La compréhension des phénomènes impliqués dans les mécanismes de thrombogénèse est essentielle pour comprendre la structure des thrombus cardiaques chez les lapins. La dysfonction ventriculaire droite avec la formation d'un thrombus blanc est un facteur prédictif significatif de mortalité. Le ventricule droit n'arrive plus à éjecter le sang vers les poumons : Il se crée une stase (ralentissement de la circulation) qui se répercute sur toutes les structures en amont : hémorragie dans le poumon avec foie gros et congestionné.

L'insuffisance cardiaque du VD a pour conséquence l'incapacité de générer un volume éjecté suffisant, un mauvais remplissage du ventricule gauche, une défaillance aiguë primitive de la pompe cardiaque, entraînant des désordres hémodynamiques, métaboliques et viscéraux, en relation avec une chute du débit cardiaque et conduisant à un état d'hypoperfusion tissulaire (un choc cardiogénique). C'est l'une des causes de collapsus cardio-vasculaire. Une mauvaise fonction ventriculaire droite est également un prédicteur de mortalité.

Chez le lapin, les causes principales de l'insuffisance cardiaque congestive ont été démontrées, telle un manque d'exercice ou une alimentation déficiente en vitamines ou

éléments nutritifs. L'insuffisance cardiaque est observée chez tous les lapins, indépendamment de leur taille ou de leur sexe.

Néanmoins, certaines races paraissent plus exposées, notamment les Géants comme les béliers français, les Rex, les Néo-Zélandais blancs et les lapins dont les parents croisés sont de race pure (Hurley RJ 1994).

Nos résultats obtenus concernant l'étude anatomopathologique du thrombus blanc chez le lapin domestique ont été comparés avec le syndrome thrombo-embolie aortique féline (TEAF) et un thrombus intraventriculaire chez un lapin géant (Djilali et Fredj 2019).

Les maladies cardiaques, chez les chats constituent l'un des motifs de consultation les plus fréquents dans les cabinets vétérinaires. Il est important d'ausculter le cœur d'un chat au moins une fois par an, lors d'une visite de routine comme la vaccination annuelle, par exemple.

Contrairement aux chats, le diagnostic des maladies cardiaques chez le lapin n'est pas facile. A un stade précoce, l'animal ne présente pas de manifestations cliniques, sauf en cas de stress, d'anxiété ou d'excitation (Harcourt-Brown F 2001).

Les examens de laboratoire et la mesure de tension artérielle, sont d'autres moyens dont nous disposons pour explorer une affection d'origine cardiaque. Très schématiquement, les chats sont très prédisposés aux maladies des valvules cardiaques, 95% des chats présentent surtout des maladies du muscle. Le syndrome thrombo-embolie aortique féline (TEAF) décrit un ensemble de signes cliniques résultant de l'obstruction partielle ou totale de la circulation sanguine suite à l'embolisation d'une artère périphérique d'un thrombus, généralement originaire de l'auricule gauche. Les signes cliniques dépendent de la localisation de l'embolie, de l'importance et la durée de l'ischémie et de la qualité de la circulation collatérale. Dans la majorité des cas, l'embolie se loge dans la trifurcation aortique assurant l'irrigation des membres.

Par contre, les cardiopathies du lapin sont observées essentiellement chez les lapins âgés de plus de 4 ans, mais, selon les causes, ces pathologies peuvent aussi affecter des lapins relativement jeunes (Kupferwasser et al 2002).

Les cardiopathies du lapin sont provoquées par des virus (coronavirus), des bactéries produisant des toxines (*Clostridium Piliformis*, *E. coli*, *Pasteurella Multocida*) ou des protozoaires (*E. Cuniculi*) pouvant entraîner myopathies, endocardites ou des cardiomyopathies (Kupferwasser et al 2002).

Les déficiences nutritives, minérales (calcium, phosphore) ou en vitamines sur le long terme peuvent aussi causer des maladies cardiaques. Une carence en vitamine D ou E (moins de 23.2 $\mu\text{mol/l}$ dans le sang) peut entraîner respectivement des minéralisations anormales au niveau des vaisseaux sanguins ou une faiblesse musculaire (Shapiro SM 2002). Le stress, et notamment la

surpopulation de lapins dans un espace restreint, entraîne une élévation de catécholamines dans le sang. Ces derniers peuvent induire une dysfonction ventriculaire gauche (Kupferwasser et al 2002). L'autopsie d'un chat atteint du syndrome thrombo-embolie aortique féline (TEAF) confirme la présence d'un thrombus blanc au niveau de la trifurcation aortique. Généralement le chat meurt des suites d'une insuffisance cardiaque congestive.

Ces résultats sont en accord avec L'autopsie d'un lapin géant qui a également révélé la présence d'une formation (thrombus blanc) bien limité, homogène, dans le ventricule droit ayant pour conséquence une obstruction total du ventricule droit.

Quant à l'analyse histopathologique, on remarque un thrombus blanc constitué de plaquettes isolées et de polynucléaires neutrophiles (PN) ou incluses dans un réseau de fibrine (fibrinoplaquettaire). Le thrombus blanc est obtenu après coagulation. Constitué par une variété de protéines (la fibrine), il a une consistance à moitié solide, contrairement au myxome (tumeur cardiaque primitive non cancéreuse, qui est de consistance molle et gélatineuse. Le thrombus blanc est un premier caillot sanguin de coloration blanche (clou plaquettaire) qui est provoqué par l'agrégation des plaquettes entre elles : il s'agit de l'hémostase primaire.

Jusqu'à maintenant, nous ne disposons pas de littérature sur les pathologies thrombo-emboliques démontrant toute cause d'évolution morbide ou de mortalité chez le lapin.

5. Conclusion :

Les connaissances à propos du thrombus blanc de l'oreillette droite chez le lapin domestique et le lapin géant sont peu nombreuses dans la littérature, bien qu'une dysfonction ventriculaire droite avec la formation d'un thrombus blanc est un facteur prédictif significatif de mortalité.

Le thrombus blanc de l'oreillette droite chez le lapin est une pathologie rare, elle doit être évoquée en l'absence de cause évidente et la recherche du thrombus droit doit se faire par un examen histologique systématique des pièces de thrombectomie. Le traitement du thrombus blanc de l'oreillette droite ou gauche est chirurgical, cela n'était pas possible dans le stade final vu l'évolution et le diagnostic méconnu au début.

6. Recommandations :

Les maladies cardio-vasculaires chez le lapin regroupent de nombreuses pathologies plus ou moins graves. Les maladies cardiaques sont observées essentiellement chez les lapins âgés de plus de 4 ans, mais, selon les causes, elles peuvent aussi affecter les lapins relativement jeunes.

L'imagerie cardiaque permet de diagnostiquer des maladies souvent liées à un thrombus blanc ou des infections par des virus (coronavirus), des bactéries produisant des toxines (*Clostridium Piliformis*, *E. coli*, *Pasteurella Multocida*) ou des protozoaires (*E. Cuniculi*) qui peuvent entraîner myopathies, endocardites, ou des cardiomyopathies.

Après avoir suspecté un problème cardiaque, le médecin vétérinaire peut recourir à l'échographie afin de diagnostiquer les maladies cardiaques.

L'échographie et l'auscultation à l'aide d'un stéthoscope sont des examens prescrits en première intention, lorsque le médecin vétérinaire soupçonne une anomalie au niveau du cœur.

L'échographie ou échocardiographie du cœur est une technique d'imagerie médicale qui repose sur l'utilisation des ultrasons, qui permettent de détecter les anomalies de la structure du cœur (par exemple valves défectives, problèmes congénitaux), l'épaississement des parois ou l'agrandissement des chambres cardiaques (insuffisance cardiaque ou cardiomyopathie), le mouvement des parois cardiaques et la mesure du volume de sang pompé par le cœur à chaque battement. Il permet aussi d'identifier une accumulation de fluides dans le péricarde (effusion péricardique) et avoir un aperçu de la tonicité du muscle cardiaque.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- www.wanimo.com (Consulté le 20/01/2020)
- www.Medirabbit.com (Consulté le 10/02/2020)
- www.campus.cerimes.fr (Consulté le 15/02/2020)
- Barone R., Pavaux C., Blin P.C., & Cuq P. (1973). Atlas d'anatomie du lapin. Masson éditeur, Paris, 220pp
- BOSZE Z., HIRIPI L., CARNWATH J. W. and NIEMANN H., The transgenic rabbit as model for human diseases and as a source of biologically active recombinant proteins. Transgenic Res, 2003. 12(5): p. 541-53.
- BRAGDON J. H., Spontaneous atherosclerosis in the rabbit. Circulation, 1952. 5(5): p.641-6
- BROUSSEAU M. E. and HOEG J. M., Transgenic rabbits as models for atherosclerosis research. J Lipid Res, 1999. 40(3): p. 365-75.
- Dalle Zotte A. 2014. Rabbit farming for meat purposes. Animal Frontiers, Vol.4, N° 4.
- DEWRE R. and DRION P., Vers une meilleure gestion du lapin en tant qu'animal de laboratoire : état des lieux et perspectives. Ann. Méd. Vét., 2006. **150** : p. 153-162
- Djilali et Fredj Thrombus blanc chez un Lapin Géant 2019
- ELKHAILI H., SALMON Y., SALMON J., PETER J. D., LEVEQUE D., POMPEI D., MEUNIER O., MONTEIL H. and JEHL F., Interest of use of miniature pig in pharmacokinetic studies. J Pharm Clin (PARIS) 1997. 16(4): p. 219-23
- Farkas A, Batey AJ, Coker SJ. How to measure electrocardiographic QT interval in the anaesthetized rabbit. J Pharmacol Toxicol Methods.2004;50(3):175-85
- Garreau H., Theau-Clement M. 2015. Anatomie, taxonomie, origine, évolution et domestication. in:Le lapin : de la biologie à l' élevage (Gidenne T., ed.), Quae . 13-32
- HADJIISKY P., BOURDILLON M. C. and GROSGOGEAT Y., Experimental models of atherosclerosis. Contribution, limits and trends. Arch Mal Coeur Vaiss, 1991. 84(11): p.1593-603.
- Harcourt-Brown F. Textbook of Rabbit Medicine, UK: Butterworth-Heinemann, 2001

- Hurley RJ, Marini RP, Avison DL, Murphy JC, Olin JM, Lipman NS. Evaluation of detomidine anesthetic combinations in the rabbit. *Lab Anim Sci.* 1994; 44(5) :472-8.
- Kozma C, W. Macklin W, L. M. Cummins LM, Mauer R. The anatomy, physiology and biochemistry of the rabbit, in *The Biology of the Laboratory Rabbit* (Weisbroth et al., eds), 1974, pp 50-69.
- KPODEKON M., 1988 : Hygiène et pathologie dans les élevages cuniques du Bénin. 4th World Rabbit Congress Budapest, 10-14 octobre 1988,. Vol. 3, 498 – 511
- Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Bayer AS In vitro susceptibility to thrombin- induced platelet microbicidal protein is associated with reduced disease progression and complication rates in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis: microbiological, histopathologic, and echocardiographic analyses. *Circulation*; 2002, 105:746-52.
- Meredith, A. & Flecknell, P. *BSAVA Manual of Rabbit Medicine and Surgery* Second Edition. BSAVA, Gloucester. 2006
- NARAYANASWAMY M., WRIGHT K. C. and KANDARPA K., Animal models for atherosclerosis, restenosis, and endovascular graft research. *J Vasc Interv Radiol*, 2000.11(1); p. 5-17.
- OPHULS A., Spontaneous arteriosclerosis of aorta (atheroma) in a rabbit. *J.A.M.A.*, 1907. 48: p. 326.
- Orcutt CJ. Cardiac and respiratory disease in rabbits. *Proceedings of the Autumn Meeting BVZS* 18-19 Nov 2000, Royal Veterinary College, Potters Bar, Herts., UK, 2000, pp 68-72.
- Redrobe S Imaging techniques in small mammals. *J Exotic Pet Med* (formerly *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*). 2001;10:187-197
- René Hould *Techniques d'histopathologie et de cytopathologie* 1984.
- RUSSELL J. C. and PROCTOR S. D., Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*, 2006. 15(6): p. 318-30.
- Simons RS. Lung morphology of cursorial and non-cursorial mammals: lagomorphs as a case study for a pneumatic stabilization hypothesis. *J Morphol.* 1996; 230(3):299-316

- St John LC, Bell FP (1990) Arterial fatty acid-binding protein activity associated with dietary-induced and spontaneously occurring atherosclerosis in the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Comp Biochem Physiol B*; 97(1):123-7.
- Wilson D.E., Reeder D.A.M. 1993. Mammal species of the world. A taxonomic and geographic reference. 2nd ed. Smithsonian Institution Press, Washington, London.