

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE CHEZ LE LAPIN EN ENGRAISSEMENT D'UNE DIARRHÉE PROVOQUÉE PAR UNE SOUCHE DE *ESCHERICHIA COLI* DE SÉROGROUPE O-103

R. CAMGUILHEM¹, F. LEBAS² et C. LABIE³

avec la collaboration technique de Béatrice LOUPIAC

1: INRA, Laboratoire de Pathologie du Bétail et des Animaux de Basse-Cour, École Nationale Vétérinaire, 31076 Toulouse cedex, France.

2: Laboratoire de Recherches sur l'Élevage du Lapin, INRA - Centre de Toulouse, BP 27, 31326 Castanet-Tolosan cedex, France.

3: Hygiène et Industries des Denrées Alimentaires, École Nationale Vétérinaire, 31076 Toulouse cedex, France.

Summary

EXPERIMENTAL REPRODUCTION OF DIARRHEA IN YOUNG GROWING RABBITS, WITH THE STRAIN O-103 OF *ESCHERICHIA COLI*. — The experimental infection by mouth of weaned, 6 week old rabbits was performed with *Escherichia coli* strain O-103/10 without any adjuvant. The quantities of *E. coli* for the 3 experimental treatments were - none (control) - 10^4 or 10^7 per animal. The 142 rabbits were divided into 2 groups, each including the 3 treatments: A - observation of weight and eventual diarrhea during 25 days after infection; B - killing during the same period of some healthy and diarrheic animals every 2 or 3 days, for physiological, bacteriological, and histological observations. In the A group, mortality after 25 days was 0/24 in the control, 12 and 15/24 for 10^4 and 10^7 treatments respectively, but it was observed earlier for the 10^7 one. Diarrhea has been observed for 90% of infected and 20% of control rabbits, at first on day 7, 12 and 20 post-infection for the 10^7 , 10^4 and control treatments respectively. The mean duration of diarrhea was 4 days in infected and only 2 in control rabbits. Always, diarrhea and weight lost were observed before death. Although the slowing down of growth rate during the experimental period, at the end, mean live weight was quite the same for animals surviving in the 3 treatments. Necropsy of killed rabbits of the B group, revealed hemorrhagic damages mainly on cecal and colonic wall, associated with high counts for *E. coli* (10^7 to 8×10^9) in the cecal content. In rabbits with highest counts (9/15), *E. coli* was also observed in blood. In diarrheic rabbits cecal pH was higher (6.61 vs 5.82) and cecal VFA concentration lower (53 vs 98 mM/l) than in healthy ones; but the proportions of acetic, propionic and butyric acids were not significantly affected. At constant VFA concentration in the cecum, pH and *E. coli* counts were correlated ($r = + 0.35$). Histology revealed first, attachment of bacteria to the apex of villi cells, and furthermore destruction of the epithelium with hemorrhages and necrosis. Thus the strain O-103/10 of *E. coli* is confirmed to be pathogenic and will provide a good experimental model for studies of diarrhea due to *E. coli*.

Les pertes économiques dues à la mortalité et à la morbidité en période d'engraissement chez le lapin sont dues en majeure partie à des troubles digestifs (Renault, 1975). Bien que l'étiologie de

ces affections soit complexe, on note en général une prolifération de la flore colibacillaire dans le tube digestif au moment de l'apparition des diarrhées (Matthes, 1969; Sinkovics, 1984). Par

ailleurs, Licois et Guillot (1980) constatent une forte élévation du nombre de *Escherichia coli* dans les fèces de lapins expérimentalement infestés par des coccidies.

Dans le cas d'entérites observées dans des élevages, Renault *et al.* (1973) ont isolé de lapins diarrhéiques des colibacilles qui se sont révélés entéropathogènes lors de l'épreuve sur anse intestinale de lapin. Cependant, l'administration de ces souches à des lapins sains par voie orale, même à forte dose, n'a entraîné aucun trouble (Prohaszka, 1972 ; Renault *et al.*, 1973 ; Savage et Sheldon, 1973). Jusqu'à ces dernières années, pour obtenir une multiplication dans le tube digestif des colibacilles administrés par voie orale, il était nécessaire de recourir à des artifices tels que l'administration simultanée de bicarbonate de soude (Cantey et Blake, 1977 ; Varga et Pesti, 1982). Par contre, au cours de travaux très récents, certains expérimentateurs ont isolé des souches de *E. coli* qui provoquent des diarrhées mortelles après une simple administration par voie orale à des lapins de 5 à 6 semaines d'âge. Ces souches appartiennent à plusieurs sérogroupes : O-103 (Licois *et al.*, 1982 ; Renault *et al.*, 1983 ; Camguilhem, 1985) et O-15, O-20, O-109 et O-132 (Peeters *et al.*, 1984a).

L'objet du présent travail est de caractériser le comportement des lapins à la suite d'une infestation expérimentale par l'une des souches O-103 isolée (Camguilhem, 1985), de manière à pouvoir ultérieurement utiliser ce modèle pour étudier les facteurs du milieu susceptibles d'influencer le développement de ce type de colibacillose. Nous avons essayé de préciser la dose infestante permettant de reproduire une maladie « d'ampleur » comparable à celle observée dans les élevages de production (mortalité variant de 20 à 50 % mais n'atteignant pas 100 %). Pour décrire le comportement des lapins, nous avons relevé sur des animaux infectés expérimentalement les caractéristiques zootechniques (croissance), physiopathologiques (modifications du contenu intestinal), bactériologiques (flore colibacillaire intestinale) et anatomopathologiques (symptômes, lésions, mortalité).

Matériel et Méthodes

1. Animaux et conditions d'élevage

Nous avons utilisé 142 lapins mâles croisés Néozélandais x Californien sevrés à l'âge de 30 jours, provenant d'un élevage conventionnel propre, de l'INRA. Au moment de l'inoculation, ils étaient âgés de 42 ± 3 jours et pesaient en moyenne 1003 ± 37 g.

Ils ont été logés en cages grillagées par groupes de 7 ou 8 sujets. Ils ont été alimentés à volonté avec un aliment commercial titrant 16,5 % de protéines et 15,0 % de cellulose brute, supplémenté en anticoccidien

(66 ppm de Robénidine). L'eau de boisson était en permanence à la disposition des animaux grâce à un système de distribution automatique par clapet.

L'expérimentation s'est déroulée dans un bâtiment semi-ouvert situé à plus d'un kilomètre des autres locaux d'élevage du laboratoire.

2. Souche bactérienne et inoculation

La souche de *E. coli* O-103 n° 10 isolée et décrite par Camguilhem (1985), a été conservée à -70 °C après culture en bouillon tryptic soja additionné de 10 % de sérum de cheval. Les animaux ont reçu en une seule fois, par sonde buccale, 2 ml d'une culture microbienne de 24 heures en gélose tryptic soja remise en suspension dans du sérum physiologique et contenant au total 10^4 ou 10^7 bactéries. La concentration est évaluée par culture en gélose Mac Conkey d'un ml d'une série de dilutions de la suspension microbienne dans une solution de Ringer à 2,25 g de chlorure de sodium par litre.

3. Protocole expérimental

Les lapins ont été vaccinés contre la myxomatose par voie intradermique avec un vaccin hétérologue (Dermyxovax Rhône-Mérieux) et placés dans les cages d'expérimentation 8 jours avant l'inoculation. Trois traitements expérimentaux ont été mis en place : 1, Témoin non inoculé ; 2, Administration de 10^4 *E. coli* par animal ; 3, Administration de 10^7 *E. coli* par animal.

Les animaux ont été répartis en deux groupes réunissant chacun les trois traitements expérimentaux. Tous ont été logés dans le même local. Le groupe A correspond à un ensemble de lapins qui a fait l'objet d'un suivi sanitaire (diarrhée, mortalité) et zootechnique sans intervention des expérimentateurs sur l'évolution de la colibacillose. Le groupe B correspond à un ensemble d'animaux ayant subi les mêmes traitements que ceux du groupe A, et dans lequel des prélèvements périodiques de lapins ont été effectués en vue d'examen après sacrifice. Ces 2 groupes ont été mis en expérimentation le même jour, et l'ensemble des animaux a été suivi pendant 25 jours après l'inoculation.

Groupe A : Il a été constitué avec 72 lapins répartis en fonction de leur portée d'origine et de leur poids vif, en 3 lots de 24 animaux, correspondant aux 3 traitements expérimentaux. Les 24 lapins de chaque lot ont été répartis en 3 cages de 8 animaux de poids comparable. Les lapins ont été pesés individuellement le matin 3 fois par semaine (lundi, mercredi, vendredi), avec contrôle de l'état diarrhéique. Les mortalités ont été enregistrées tous les jours.

Groupe B : Ce groupe a été constitué avec 70 lapins. Quatre d'entre eux ont été sacrifiés la veille de l'inoculation en vue d'une recherche et d'un sérotypage des colibacilles éventuellement présents avant l'inoculation. Les soixante-six lapins restants ont été répartis en 3 lots et logés dans des cages de 7 ou 8 sujets, dans des conditions identiques à celles décrites pour le groupe A. Le suivi zootechnique et sanitaire est identique à celui du groupe A. Lors de chaque pesée, 2 à 4 lapins par lot ont été prélevés en fonction de leur état sanitaire évalué en fonction des signes de diarrhée et de l'évolution pondérale. Le choix du nombre de lapins sacrifiés à chaque stade a été déterminé en fonction du nombre total d'examen complets réalisables par jour, et par la recherche d'un équilibre, dans chaque lot, entre des animaux jugés sains et les animaux diarrhéiques.

4. Prélèvements

Pour compléter l'information sur la flore colibacillaire des lapins mis en expérience, des prélèvements de crottes ont été effectués sous 4 cages juste avant l'inoculation, en vue d'examen bactériologiques.

Les animaux ont été sacrifiés par section des carotides et jugulaires après dislocation cervicale. Lors de la saignée, 5 ml de sang ont été prélevés dans un tube stérile avec anticoagulant, après un délai d'écoulement de 5 à 10 secondes. La cavité abdominale a été ouverte immédiatement après saignée et la masse digestive isolée. Après incision aseptique du cæcum, des prélèvements ont été effectués. Environ 2 g de contenu ont été recueillis aux fins d'examen bactériologiques dans un tube stérile contenant des billes de verre pour faciliter l'homogénéisation ultérieure ; 10 g de contenu ont été recueillis en vue du dosage des acides gras volatils (AGV), dans un tube contenant 1 ml d'une solution à 1% de chlorure mercurique et 5% d'acide orthophosphorique. Enfin, 5 à 15 g de contenu ont été déposés dans un récipient de manière à ce que la mesure du pH puisse être effectuée immédiatement, même dans le cas d'un contenu liquide. La stabilité du pH-mètre digital utilisé a été vérifiée entre chaque mesure. Les prélèvements de sang et de contenu cæcal destinés aux examens bactériologiques ont été conservés à + 4 °C en attendant leur utilisation dans un délai maximum de 3 heures. Les prélèvements de contenu cæcal destinés aux dosages des AGV ont été conservés à -18 °C.

5. Examens

La détermination des taux des différents AGV présents dans le contenu cæcal a été effectuée par chromatographie en phase gazeuse, selon la procédure décrite par Jouany (1982).

Le dénombrement des colibacilles a été effectué sur les contenus cæcaux et sur les crottes prélevées avant inoculation, selon le protocole décrit par Camguilhem (1985). Les colonies isolées en vue du sérogroupage (3 par prélèvement) sont mises en culture en gelose tryptic soja pendant 18 heures. La suspension de la culture dans du sérum physiologique est ensuite testée en agglutination sur lame avec une goutte de sérum physiologique et une goutte de sérum anti-O-103 au dixième. Ce sérum a été préparé par nos soins selon la méthode classique par injections intraveineuses répétées à des lapins adultes, d'une souche de référence O-103 de l'Institut Pasteur. Selon le résultat positif ou négatif des réactions d'agglutination, les souches isolées sont réparties en 3 classes :

- *Souche O-103* : positive avec le sérum anti-O-103 et négative avec le sérum physiologique,
- *Souche rough autoagglutinable* : positive avec le sérum physiologique,
- *Souche autre* : négative avec le sérum physiologique et avec le sérum anti-O-103.

Ces sérogroupages ont été effectués à tous les stades de prélèvement, excepté le 3ème jour après l'inoculation.

Sur les prélèvements de sang, deux numérations de *E. coli* ont été effectuées à partir de 0,25 ml de sang pur et à partir de 0,25 ml d'une dilution du sang à 10⁻² dans une solution de Ringer. Chaque échantillon de sang a été mélangé avec 20 ml de gélose Mac Conkey sans cristal violet, maintenue en surfusion à 45 °C, puis coulée en

boîte de Petri. La lecture a été faite après 18 heures d'incubation à 37 °C.

La numération des coccidies dans les contenus cæcaux ou dans les crottes a été effectuée selon la technique classique décrite par Camguilhem (1985), en cellule Mac Master, après dilution en solution saturée de sulfate de magnésie.

Pour les études histologiques, la masse intestinale est enlevée immédiatement après la saignée et les prélèvements sont effectués sur le cæcum, l'intestin grêle à 20 cm de l'ampoule iléo-cæcale et le côlon proximal à 10 cm du cæcum. Les prélèvements sont fixés dans une solution de formol à 10% dans le sérum physiologique. Les coupes à la paraffine des échantillons sont colorées par la méthode de Lillie-Pasternak, à l'éosinate d'azur de méthylène, en milieu tamponné à pH 4,0.

6. Analyse statistique

La croissance et les caractéristiques du contenu digestif des animaux ont été étudiées grâce à des analyses de variance et de covariance multi-variables à effectifs déséquilibrés selon les programmes ANVAR et CONOR (Bachacou *et al.*, 1981), exploités sur ordinateur Mini 6 (CI Honeywell-Bull).

Les proportions (mortalité) ont été comparées par test de Khi-carré de Pearson. Enfin, les proportions relatives d'acides gras volatils dans les contenus cæcaux ont été comparées par analyse de covariance, en utilisant la teneur en acides gras volatils totaux comme covariable.

Résultats

1. Mortalité et morbidité (groupe A)

L'analyse de la mortalité et de la morbidité en fonction des traitements expérimentaux n'a été réalisée que pour le groupe A dans lequel aucun prélèvement ni sacrifice n'a été effectué au cours de l'expérience.

Aucun lapin n'est mort dans le lot témoin. Une mortalité a été enregistrée à partir du 7ème jour après l'inoculation dans le lot 10⁷ *E. coli* par animal, et à partir du 9ème jour dans le lot 10⁴ *E. coli* par animal. Au total, 12 lapins sur 24 meurent dans le lot 10⁴, et 15 sur 24 dans le lot 10⁷. La différence entre ces deux lots n'est pas significative, mais la mortalité des lots infectés est significativement différente de celle observée dans le lot témoin ($P \leq 0,01$). En ce qui concerne la chronologie de la mortalité (fig. 1), il convient de remarquer le décalage d'environ une semaine entre la mort des lapins du lot 10⁷ et celle des sujets du lot 10⁴. Ainsi 14 jours après l'inoculation, on relève 4 morts dans le lot 10⁴ contre 12 dans le lot 10⁷ ($P \leq 0,05$).

Systématiquement, une diarrhée plus ou moins abondante a été observée quelques jours avant la mort. La diarrhée se présente dans la majorité des cas sous forme d'excréments liquides brunâtres qui souillent l'arrière-train de l'animal. Dans un cas seulement, nous avons observé une diarrhée hémorragique.

Tableau 1. — Date d'apparition et durée des pertes de poids et de la diarrhée dans les trois lots expérimentaux.

	lots expérimentaux		
	témoin	10 ⁴	10 ⁷
<i>Pertes de poids</i>			
Effectif	5	24	22
Première observation (j) (a)	18,8 ± 4,4	12,5 ± 4,1	6,8 ± 1,4
Durée (j)	4,0 ± 1,4	4,4 ± 2,4	4,6 ± 2,7
<i>Diarrhée</i>			
Effectif	5	21	23
Première observation (j) (a)	19,6 ± 4,0	12,0 ± 2,7	7,2 ± 1,6
Durée (j)	2,0 ± 0,0	3,7 ± 1,5	4,1 ± 2,1

a : moment de la première observation du phénomène par rapport au moment de l'inoculation

Sur l'ensemble des lapins du groupe A, nous avons enregistré des cas de diarrhée chez 5 lapins sur 24 dans le lot témoin, chez 21 sur 24 lapins dans le lot 10⁴ et chez 23 sur 24 dans le lot 10⁷ (tabl. 1). La date de première apparition de la diarrhée est d'autant plus précoce que la quantité d'*E. coli* administrée est plus importante ; ainsi, 19 cas sur 23 apparaissent entre le 6ème et le 8ème jour dans le lot 10⁷, alors que 16 cas sur 21 apparaissent entre le 10ème et le 14ème jour dans le lot 10⁴, et que, dans le lot témoin, les 5 cas de diarrhée se produisent au-delà du 14ème jour après l'inoculation (fig. 2). Ainsi, la date moyenne d'apparition de la diarrhée est décalée de 5 jours pour le lot 10⁴ par rapport au lot

10⁷ : 12,0 vs 7,2 jours, tandis qu'elle est située à 19,6 jours après la date d'inoculation pour le lot témoin (tabl. 1). Lorsque la diarrhée est observée lors de trois contrôles successifs, elle est systématiquement suivie de la mort de l'animal. La manifestation extérieure de la diarrhée est presque toujours associée à la chute du poids vif de l'animal. Cette dernière précède même la diarrhée dans 11 cas sur 49. En moyenne, à l'intérieur des lots, les dates d'observation de la perte de poids et de la diarrhée sont très proches (tabl. 1). Par contre, si la durée moyenne de la perte de poids est comparable dans les 3 lots (environ 4 jours), celle de la diarrhée est plus faible dans le lot témoin (2 jours) que dans les 2 lots inoculés (4 jours).

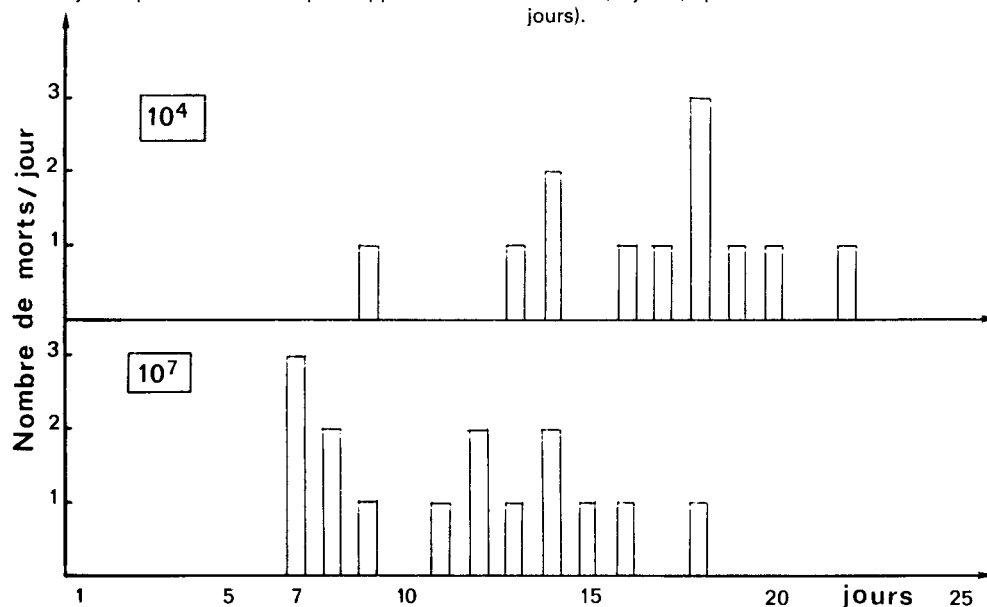


Fig. 1. — Répartition chronologique de la mortalité des lapins inoculés du groupe A (aucune mortalité chez les témoins).

2. Croissance des animaux (groupe A).

Les performances de croissance ont été analysées sur les lapins du groupe A survivants à la fin de l'essai, soit 24 pour le lot témoin, 12 pour le lot 10⁴, et 9 pour le lot 10⁷. Pour le lot témoin, la croissance moyenne est d'un bon niveau : 36,5 ± 1,7 g/j.

Par rapport au poids vif lors de l'inoculation, la croissance des lapins survivants du lot 10⁷ est sensiblement ralentie entre le 3ème et le 10ème jour (fig. 3). Elle reprend ensuite et le 25ème jour, les lapins survivants du lot 10⁷ ont le même poids que les lapins du lot témoin. Pour le lot 10⁴, un premier ralentissement de la croissance n'est observé qu'au-delà du 8ème jour (fig. 4). Une semaine plus tard, entre le 17ème et le 19ème jour, un nouveau ralentissement significatif de la croissance est observé pour les lapins survivants de ce lot 10⁴. Un troisième ralentissement est même enregistré encore une semaine plus tard pour ce lot, mais il n'est pas statistiquement significatif.

Pour les lapins témoins, on peut noter la réduction de la vitesse de croissance entre le 19ème et le 23ème jour après administration (fig. 4) ; celle-ci correspond en fait à une perte de poids passa-

gère chez 5 sujets (fig. 2), vraisemblablement due à une contamination accidentelle de ces animaux par *E. coli* O-103 lors des manipulations.

Dans le lot 10⁴, les 12 lapins morts avaient obtenu, au maximum de leur courbe de croissance, un gain de poids de + 371 ± 32 g par rapport à leur poids lors de l'inoculation ; cela correspond à une vitesse de croissance de 41,3 ± 2,1 g/jour. De leur côté, les 15 lapins morts du lot 10⁷ n'avaient obtenu qu'un gain significativement (P ≤ 0,01) plus faible, de 125 ± 15 g, correspondant à un gain moyen quotidien de 28,5 ± 3,5 g/jour. D'une façon générale, la consommation totale d'aliment est fortement corrélée avec le gain de poids ; il en résulte que les lapins morts du lot 10⁴ ont nécessité individuellement des dépenses alimentaires supérieures à celles imputables aux lapins morts du lot 10⁷ disparus plus précocement.

3. Résultats de l'examen des lapins sacrifiés (groupe B) :

Sur aucun des examens effectués sur l'ensemble des lapins sacrifiés en début et au cours de l'expérience il n'a été décelé de coccidies dans les contenus cœcaux (taux inférieur à 2 × 10²/g).

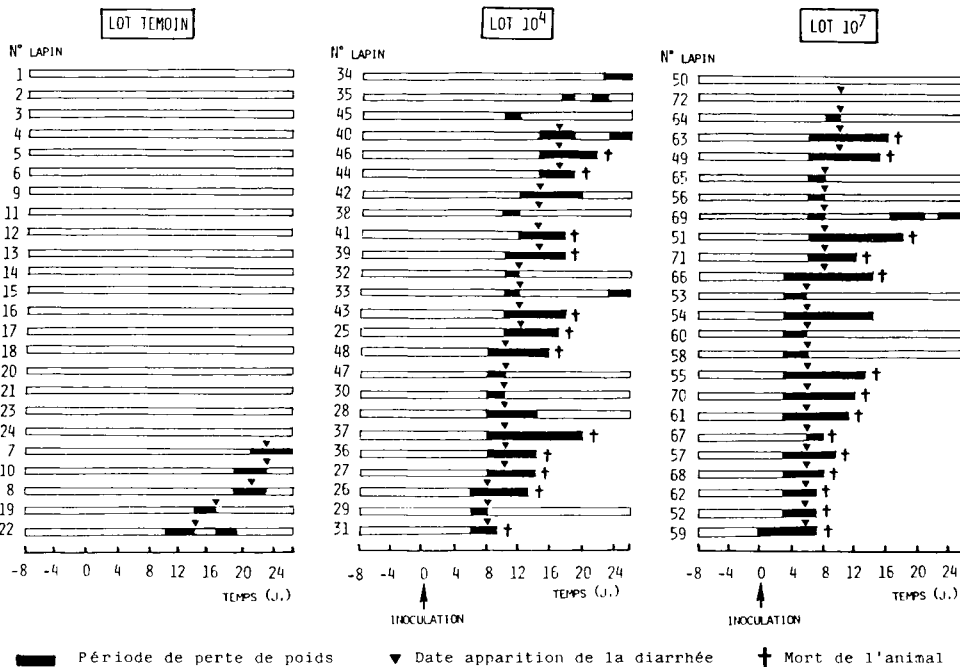


Fig.2. — Cinétique d'apparition des pertes de poids, des symptômes de diarrhée et de la mortalité des lapins (groupe A).

Sur les 4 lapins sacrifiés la veille de l'inoculation, la méthode de culture des colibacilles n'a pas permis de mettre en évidence la présence de *E. coli* dans les contenus cæcaux (taux inférieur à 1×10^1 /gramme de contenu).

Sur les 4 prélèvements de crottes effectués juste avant l'inoculation, nous avons noté les quantités de *E. coli* ci-après : 3×10^7 , 3×10^1 , 1×10^8 et 6×10^8 par gramme.

Dix souches ont été isolées et sérotypées. Aucune n'agglutine avec le sérum physiologique ni avec le sérum anti O-103. Nous pouvons donc supposer qu'il n'existait pas de *E. coli* de type O-103 dans la flore microbienne de nos lapins en début d'expérience.

3.1. Lésions macroscopiques

Dans aucun cas il n'a été observé de lésions macroscopiques sur les reins ou les poumons. Les lésions macroscopiques de l'appareil digestif sont visibles sur les animaux morts ou atteints de diarrhée liquide.

Les fèces sont très liquides et souillent le train postérieur de l'animal. Celui-ci est systématiquement amaigri.

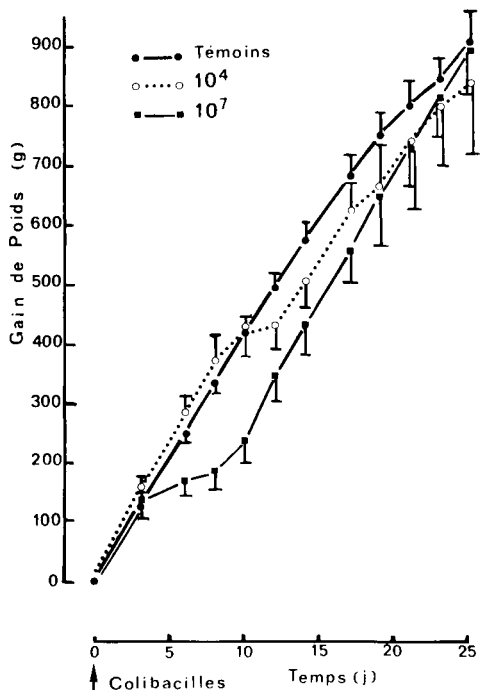


Fig. 3. — Variation du poids vif des lapins par rapport au poids lors de l'inoculation (moyenne et 1 écart-type de la moyenne). Poids moyen lors de l'inoculation : témoin : 1014 g - lot 10^4 : 1029 g - lot 10^7 : 986 g.

L'estomac est vide ou contient un bol alimentaire réduit et aqueux.

L'intestin grêle est souvent vide, parfois légèrement hémorragique dans la partie terminale. Le contenu du cæcum et du côlon est liquide, de couleur brun noirâtre ou rougeâtre teinté de sang. Nous n'avons pas relevé de signes d'entérite mucoïde. Ces lésions se situent essentiellement au niveau du cæcum et du côlon proximal. La paroi de ces organes est épaisse, œdémateuse et hémorragique. Dans les cas les plus graves, on observe des hémorragies de la séreuse, sous forme de larges suffusions sanguines « en coups de pinceau » ou de piqueté hémorragique. A l'ouverture du cæcum et du côlon proximal, on relève des lésions d'hémorragie et même de nécrose de la muqueuse. L'évolution des lésions est en étroite relation avec la gravité de la diarrhée quelle que soit la dose de *E. coli* administrée.

3.2. Lésions histologiques

Les examens histologiques ont été effectués sur trois lapins sacrifiés 10 jours après inoculation et provenant des deux lots infectés à 10^4 et 10^7 . Ces animaux présentaient une diarrhée importante et des lésions hémorragiques du côlon et du cæcum.

Au niveau de l'iléon et du côlon, dans un premier stade, les villosités sont atrophiées. De nombreuses bactéries sont attachées à l'apex des cellules épithéliales et retrouvées jusque dans la lumière des glandes intestinales (a fig. 5 et 6). Lorsque les lésions cellulaires sont plus graves, elles se traduisent par de l'atrophie avec disparition de la bordure en brosse (b fig. 5), de la « ballonnisation » (b fig. 6), voire de la cytolysse avec destruction de l'épithélium intestinal à l'apex des villosités (b fig. 6). La stase sanguine est très importante dans le chorion des villosités. Au niveau du cæcum et du côlon, l'infection expérimentale entraîne la formation de foyers de nécrose de l'épithélium de surface et même, sur un sujet, une nécrose fibrino-hémorragique (b fig. 8) sur de larges plages de la muqueuse avec infiltration de cellules inflammatoires (à prédominance de polynucléaires neutrophiles). De larges plages d'œdème (a fig. 7) et des hémorragies en nappe sont rencontrées dans la muqueuse, la sous-muqueuse ainsi que dans la musculature et l'adventice chez un des lapins (c fig. 7). La sous-muqueuse et l'adventice sont également infiltrées de cellules inflammatoires, et de nombreuses bactéries sont au contact de l'épithélium et des foyers de destruction tissulaire (c fig. 8).

3.3. Examens bactériologiques

Les 15 lapins présentant des perturbations digestives, avec ou sans diarrhée extérieure (tabl. 2, a, b, c,) ont tous des taux de *E. coli* dans le cæcum supérieurs à 10^7 et s'élevant jusqu'à $8 \times$

10⁹. Pour les lapins ne présentant aucun symptôme, ce même taux varie de 0 à 8×10^7 . Toutefois, chez les lapins «sains» appartenant au lot témoin, le nombre de *E. coli* par gramme de contenu cœcal est en moyenne de $3,8 \times 10^2$ (tabl. 3), alors qu'il atteint $1,7 \times 10^4$ et $2,4 \times 10^5$ pour les lots inoculés avec 10^4 ou 10^7 *E. coli* par animal ($P \leq 0,05$). Les cultures de *E. coli* effectuées à partir des prélèvements de sang se sont révélées positives sur 9 des 15 lapins diarrhéiques, avec des taux variant de 40 à 1600 bactéries par ml de sang (tabl. 2). Cette bactériémie est systématique lorsque le taux de colibacilles dans le contenu cœcal atteint 1×10^9 . Par ailleurs, nous n'avons trouvé de colibacilles dans le sang d'aucun lapin «sain».

A partir des cultures de colibacilles provenant des contenus cœcaux de 27 lapins, 107 souches de *E. coli* ont été isolées et testées pour leur appartenance au séro-groupe O-103. 78 étaient positives, 6 auto-agglutinantes (rough) et 23 négatives. Les 27 souches de *E. coli* isolées des cultures sanguines appartenaient toutes au séro-groupe O-103 (tabl. 2, a, b, c.).

3.4. Examens biochimiques

Le pH du contenu cœcal (tabl. 4) est en moyenne plus élevé chez les lapins diarrhéiques que chez les lapins «sains»: 6,61 vs 5,82 ($P \leq 0,001$). On remarque cependant qu'il y a un

chevauchement sensible entre les valeurs observées dans les deux groupes (tabl. 2). Chez les lapins sains, il n'est observé (tabl. 3) aucune différence dans les pH cœcaux, entre les différents lots expérimentaux.

La concentration en acides gras volatils (AGV) totaux dans le contenu cœcal est réduite de moitié ($P \leq 0,001$) chez les lapins diarrhéiques (53,3 mM/l) par rapport à celle observée chez les lapins sains (97,7 mM/l). Chez les lapins sains du lot 10^4 , on note une tendance à la diminution de la concentration d'AGV totaux par rapport aux témoins, tendance qui n'est pas retrouvée dans le lot 10^7 (tabl. 3). L'étude en covariance, à concentration en AGV totaux fixe, des concentrations en acides acétique, propionique et butyrique, permet d'analyser les proportions respectives de ces trois AGV. Celles-ci ne diffèrent, ni en fonction de l'état clinique des lapins, ni en fonction de leur lot expérimental (tabl. 3 et 4). Le même type d'étude réalisée sur les acides iso-butyrique, isovalérique et valérique conduit à la même conclusion quant à la constance des proportions.

Sur l'ensemble des 52 lapins sacrifiés, il existe des corrélations statistiques entre les taux de *E. coli* observées dans le contenu cœcal et les caractéristiques biochimiques de ce contenu: AGV totaux - nombre de *E. coli*: $r = -0,546$ ($P \leq 0,01$); pH - nombre de *E. coli*: $r = +0,600$ ($P \leq 0,01$); pH - AGV totaux: $r = -0,741$ ($P \leq 0,01$).

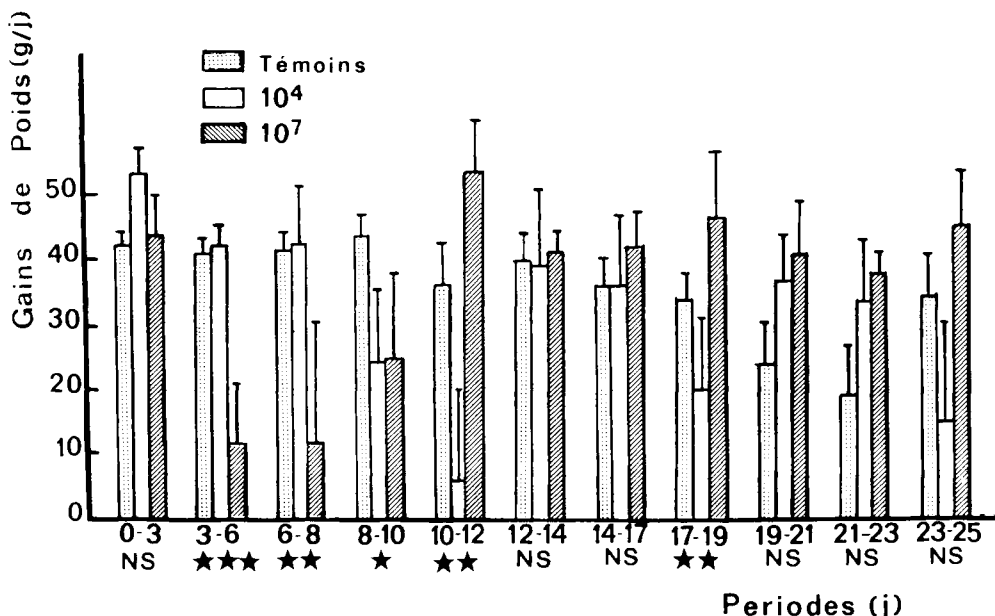


Fig.4. — Évolution du gain de poids vif d'une période de contrôle à la suivante (moyenne et 1 écart-type de la moyenne). Signification de l'effet lot: NS = non significatif; * = $P \leq 0,10$; ** = $P \leq 0,05$; *** $P \leq 0,01$.

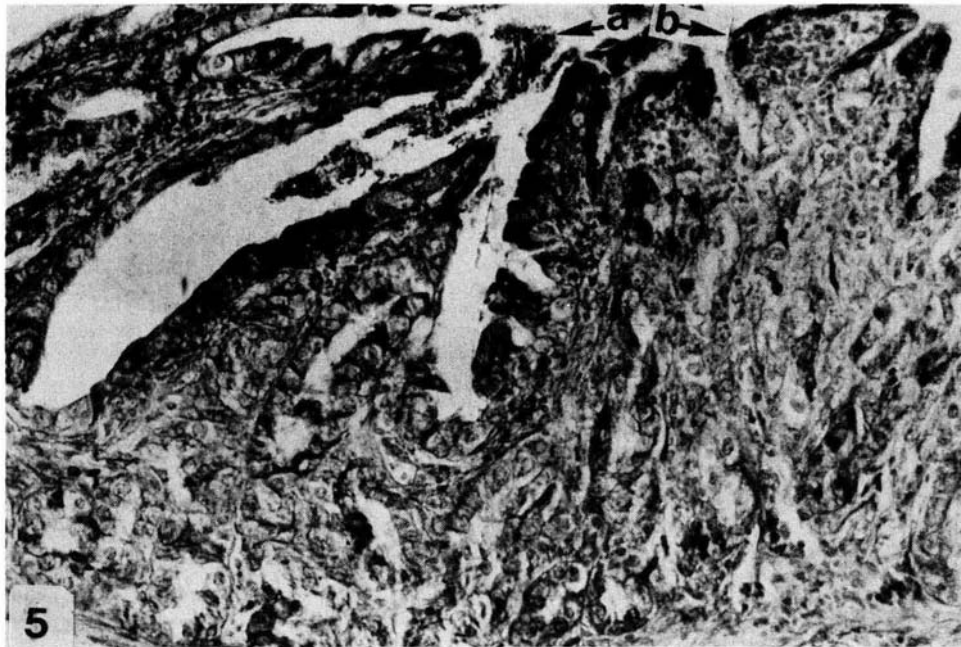


Fig.5. — Iléon. Amas bactériens (a) dans la lumière des glandes et à la surface de la muqueuse. Villosité avec atrophie de l'épithélium de surface (b) et forte stase sanguine sous épithéliale. (x 250).

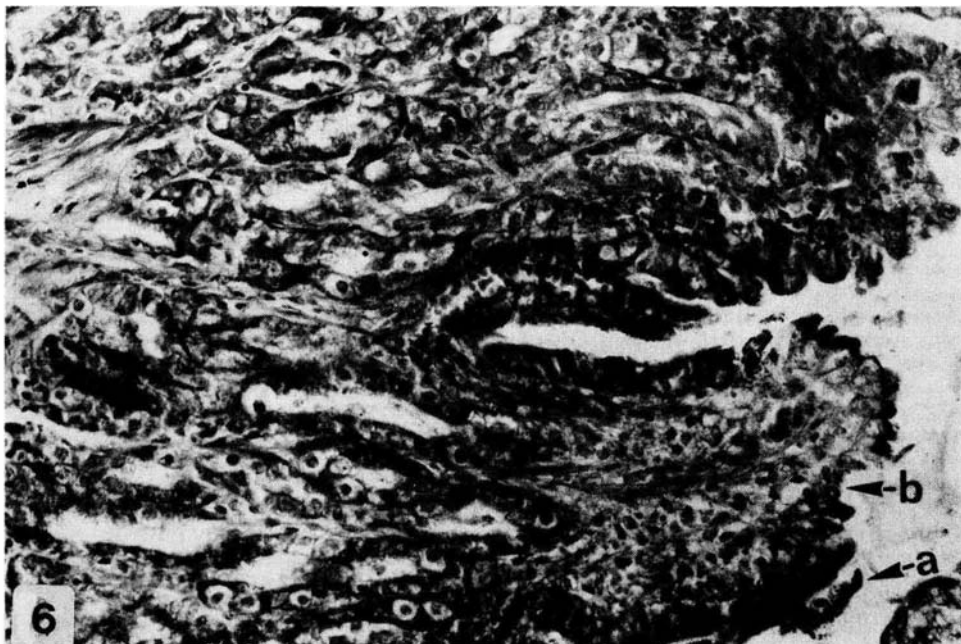


Fig.6. — Colon. Amas bactériens (a). Lésions cellulaires : ballonnisation, desquamation de l'épithélium de surface (b). (x 250).

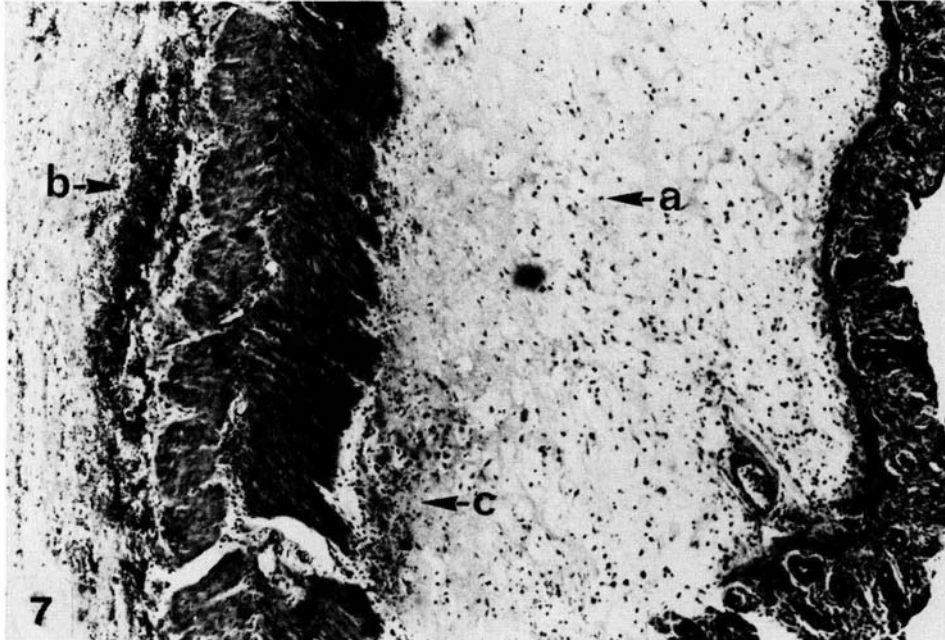


Fig.7. — Cæcum. Grandes zones de destruction de la muqueuse. Distension de la sous-muqueuse par un œdème abondant (a) avec quelques cellules inflammatoires. Héorragies au contact de la musculature (c) et dans la sous séreuse (b). ($\times 50$).

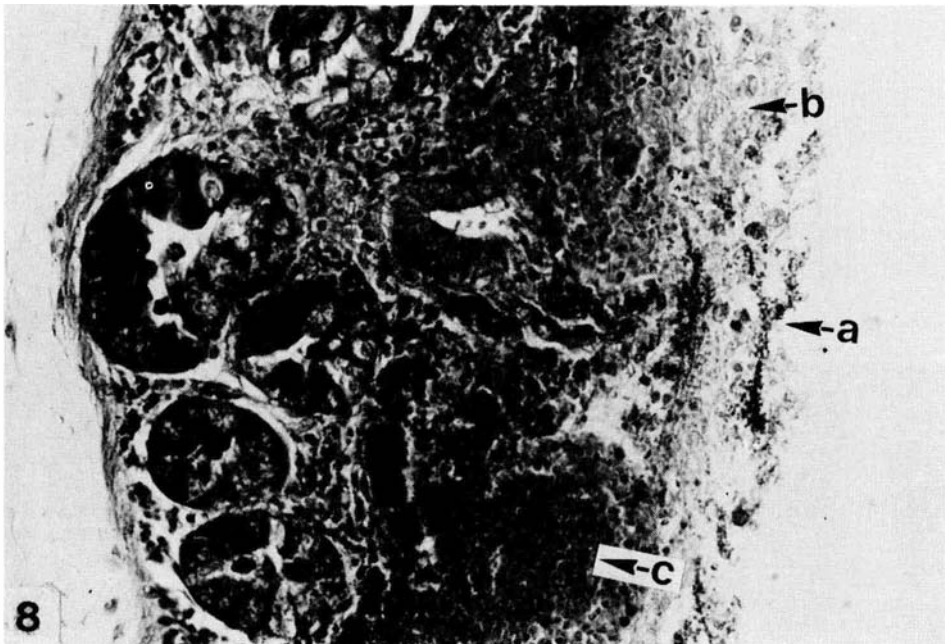


Fig.8 — Colon. Nécrose fibrino-hémorragique de la muqueuse. Amas bactériens (a). Filaments de fibrine (b). Amas d'hématies (c). ($\times 250$).

Tableau 2a. – Résultats des observations réalisées sur les lapins témoins sacrifiés dans le groupe B.

Témoin	Caecum						Sang			
	no. lapin	diarrhée (a)	pH	<i>E. coli</i>			<i>E. coli</i>			
				Nbre/g	O-103	rough	autre	nombre	O-103	rough
stade : 3 jours										
1	-	5,53	0	0
2	-	5,85	$1,0 \times 10^1$	nd	nd	nd	0
3	-	5,75	$4,0 \times 10^4$	nd	nd	nd	0
stade : 7 jours										
10	-	5,54	0	0
11	-	5,71	0	0
12	-	6,11	$1,0 \times 10^1$	0	0	1	0
stade : 10 jours										
21	-	6,08	$1,2 \times 10^2$	3	0	0	0
20	-	6,30	$1,0 \times 10^2$	nd	nd	nd	0
22	-	6,12	$5,0 \times 10^5$	0	0	3	0
stade : 12 jours										
31	-	5,81	0	0
32	-	5,66	$2,0 \times 10^1$	0	0	1	0
30	+	6,24	$1,0 \times 10^7$	2	1	0	0
stade : 14 jours										
39	-	5,69	0	0
41	-	5,74	$6,0 \times 10^2$	3	0	0	0
38	-	5,08	$3,6 \times 10^6$	0	0	3	0
40	-	5,48	$4,5 \times 10^6$	3	0	0	0
stade : 17 jours										
49	-	5,49	$3,5 \times 10^7$	0	0	3	0
48	+	6,73	$1,8 \times 10^9$	3	0	0	$3,6 \times 10^2$	3	0	0

a : Symptômes de diarrhée : - : sans symptôme ; c : contenu liquide du caecum sans symptôme extérieur ; + : arrière-train humide et souillé ; ++ : diarrhée liquide ; +++ : forte diarrhée.
nd : non déterminé

Compte-tenu de l'existence d'une corrélation élevée entre le pH et le taux d'AGV totaux, la corrélation partielle entre le taux d'AGV et le nombre de *E. coli* n'est pas significative ($r = 0,19$) si le pH est constant. Par contre, à concentration constante d'AGV, le pH est significativement ($P \leq 0,01$) corrélé ($r = + 0,347$) avec le taux de *E. coli*.

Discussion

1. Pouvoir pathogène de la souche de *E. coli* O-103/10

Les pertes de lapins par diarrhée observées dans notre expérience confirment le pouvoir pathogène propre à la souche d'*E. coli* O-103/10 déjà mentionné par Camguilhem (1985). Le taux de mortalité des lapins, 25 jours après infestation,

représente 50% des animaux inoculés avec 10^4 *E. coli* et 63% pour ceux inoculés avec 10^7 *E. coli*. Avec la souche O-103 isolée par Renault *et al.* (1983), l'inoculation à 6 semaines avec 10^4 *E. coli* a provoqué une mortalité de 12 sur 12 en 14 jours d'observation (Licois *et al.*, 1982). Cette dernière souche s'est donc avérée plus pathogène que la nôtre, compte-tenu des conditions d'expérimentation. La souche O-103/10 utilisée dans notre essai a été comparée par Camguilhem (1985) à celle employée par Licois *et al.* (1982). Toutes deux sont dépourvues d'antigènes capsulaires, présentent le même pouvoir entéropathogène et ne diffèrent que par leur sensibilité à la sulfaméthoxy-pyridazine. C'est pourquoi nous attribuons l'écart de pouvoir pathogène apparent aux conditions d'expérimentation plutôt qu'à une différence réelle de virulence entre les deux souches. Bien que dans notre cas l'effet dose n'apparaisse pas mani-

Tableau 2b. — Résultats des observations réalisées sur les lapins du lot 10⁴ sacrifiés dans le groupe B

Lot 10 ⁴	Caecum						Sang				
	no. lapin	diarrhée (a)	<i>E. coli</i>				<i>E. coli</i>				
			pH	Nbre/g	typage/3			nombre	typage/3		
					O-103	rough	autre		O-103	rough	autre
<i>stade : 3 jours</i>											
5	-	5,55	0	0	
4	-	5,80	0	0	
6	c	6,14	2,5 × 10 ⁷	nd	nd	nd	0	
<i>stade : 7 jours</i>											
14	-	5,69	2,0 × 10 ³	0	1	2	0	
15	-	5,80	1,3 × 10 ⁴	0	0	3	0	
13	-	5,85	1,4 × 10 ⁵	3	0	0	0	
<i>stade : 10 jours</i>											
24	-	5,86	3,0 × 10 ²	nd	nd	nd	0	
25	-	6,37	4,0 × 10 ⁵	3	0	0	0	
23	++	6,72	2,3 × 10 ³	3	0	0	0	
26	+++	7,17	8,0 × 10 ³	3	0	0	2,6 × 10 ²	3	0	0	
<i>stade : 12 jours</i>											
33	-	5,81	1,2 × 10 ⁴	0	1	2	0	
35	+	6,54	8,0 × 10 ⁷	3	0	0	6,0 × 10 ¹	3	0	0	
34	+	6,54	2,2 × 10 ³	3	0	0	0	
<i>stade : 14 jours</i>											
42	-	6,00	2,0 × 10 ⁵	3	0	0	0	
43	-	5,71	5,0 × 10 ⁷	3	0	0	0	
44	++	6,56	3,0 × 10 ³	3	0	0	4,8 × 10 ¹	3	0	0	
<i>stade : 17 jours</i>											
52	-	5,76	2,0 × 10 ⁴	0	1	2	0	
51	-	5,93	4,2 × 10 ⁵	2	0	1	0	
50	+	5,66	2,0 × 10 ⁷	3	0	0	0	

a : voir légende du tableau 2a

festes au bilan final, il convient de noter le décalage chronologique d'environ une semaine de la mortalité du lot 10⁴ par rapport au lot 10⁷. En effet, si la durée de l'observation avait été limitée à 14 jours après l'inoculation, nous n'aurions enregistré que 4 morts sur 24 dans le lot 10⁴ et 12 morts sur 24 dans le lot 10⁷ ($P \leq 0,05$).

2. Modification du pH du contenu caecal

Les pH caécaux observés chez nos animaux sains ($5,82 \pm 0,12$) sont comparables à ceux décrits dans la littérature chez des lapins de même âge recevant des aliments granulés complets : $5,63$ à $5,71 \pm 0,18$ selon Gidenne et Lebas (1984) et $6,0 \pm 0,25$ selon Prohaszka (1980). Chez les lapins diarrhéiques, nous observons une élévation moyenne du pH caecal ($6,61$) ; légèrement inférieure à celle enregistrée par Prohaszka (1980) sur des lapins atteints de diarrhée colibacillaire (pH : $7,2$), ou par Prohaszka

et Szemerédi (1984) sur des lapins ayant une diarrhée provoquée par de l'ampicilline (pH : $6,9$).

3. Variations du taux global et des proportions des acides gras volatils dans le contenu caecal

Chez les lapins diarrhéiques, nous observons une diminution de 50 % environ du taux d'AGV totaux. Une réduction d'ampleur comparable a été décrite par Escoula *et al.* (1981) après traitement à l'ampicilline. Après le même type de traitement antibiotique, Prohaszka et Szemerédi (1984) observent une réduction encore plus nette du taux d'AGV totaux : 12 vs 75 mmoles/kg. Par contre, dans le cas de lapins atteints de diarrhée à colibacilles non provoquée expérimentalement, Prohaszka (1980) n'observe pas de réduction sensible du taux d'AGV : 78 vs 82 mmoles/kg chez les témoins sains. Dans notre expérience, nous avons enregistré une tendance ($P \leq 0,10$) à la baisse du taux d'AGV dans le caecum sans

Tableau 2c. – Résultats des observations réalisées sur les lapins du lot 10⁷ sacrifiés dans le groupe B

Lot 10 ⁷		Caecum					Sang			
		<i>E. coli</i>					<i>E. coli</i>			
no. lapin	diarrhée (a)	pH	Nbre/g	typage/3			nombre	typage/3		
				O-103	rough	autre		O-103	rough	autre
<i>stade : 3 jours</i>										
9	-	5,65	0	0
8	-	5,66	3,0 × 10 ⁷	nd	nd	nd	0
7	-	5,87	8,0 × 10 ⁷	nd	nd	nd	0
<i>stade : 7 jours</i>										
19	-	5,95	1,7 × 10 ⁶	3	0	0	0
16	-	5,81	2,0 × 10 ⁵	3	0	0	0
17	++	7,01	2,0 × 10 ⁵	3	0	0	4,0 × 10 ¹	3	0	0
18	++	7,25	5,0 × 10 ⁹	2	1	0	1,6 × 10 ²	3	0	0
<i>stade : 10 jours</i>										
27	-	6,07	2,0 × 10 ²	0	1	2	0
28	++	7,13	2,5 × 10 ⁹	3	0	0	6,0 × 10 ²	3	0	0
29	++	7,16	3,4 × 10 ⁹	3	0	0	1,5 × 10 ²	3	0	0
<i>stade : 12 jours</i>										
37	c	5,85	1,2 × 10 ⁸	3	0	0	6,0 × 10 ¹	3	0	0
36	+	6,32	8,3 × 10 ⁸	3	0	0	0
<i>stade : 14 jours</i>										
45	-	5,66	2,0 × 10 ⁵	3	0	0	0
46	-	6,04	2,0 × 10 ⁵	3	0	0	0
47	-	5,74	5,0 × 10 ⁷	3	0	0	0

a : voir légende du tableau 2a

Tableau 3. – Comparaison, par lots, des caractéristiques du contenu caecal des animaux jugés sains à l'abattage.

	Témoins	10 ⁴	10 ⁷	Coefficient variation (%)	F (1)	F/inoculation (2)
Effectif	16	12	9
pH caecal	5,80	5,84	5,83	2,8	0,7	1,3
Taux coli (moyennes calculées en log)	3,8 × 10 ² (2,58)	1,7 × 10 ⁴ (4,22)	2,4 × 10 ⁵ (5,39)	64,3 (...)	4,0 ** (...)	6,3 ** (...)
AGV totaux (mM/litre)	104,1	88,5	98,5	23,2	2,0	3,4 *
Acide acétique	84,4	70,4	79,7	23,3	2,4 *	4,4 **
Acide propionique	5,2	4,0	5,3	44,1	0,9	0,8
Acide butyrique	14,6	12,1	13,3	45,5	0,7	0,9
<i>Analyse de covariance</i>						
<i>Moyennes ajustées</i>			<i>Covariables AGV totaux moyenne : 97,7 mM/l :</i>			
Acide acétique	79,5	77,5	78,9	7,3	0,4	0,6
Acide propionique	5,1	4,2	5,1	50,3	0,7	0,4
Acide butyrique	13,2	13,6	13,8	33,7	0,1	0,1

1 : Comparaison des 3 lots

2 : Comparaison des 2 lots inoculés (10⁴ + 10⁷) au lot témoin

* : P < 0,10; ** : P < 0,05

Tableau 4. – Comparaison des caractéristiques du contenu caecal des animaux jugés sains et malades lors de l'abattage, sans tenir compte des lots d'origine.

	animaux		coefficient de variation (%)	F
	sains	malades		
Effectif	37	15
pH caecal	5,82	6,61	2,0	55,4 ***
<i>E. coli</i> taux moyenne (log10)	$6,2 \times 10^3$ 3,79	$4,6 \times 10^8$ 8,66	44,3 ...	34,2 *** ...
AGV totaux (mM/l de contenu)	97,7	53,3	33,3	21,6 ***
Acide acétique (mM/l de contenu)	78,7	42,8	33,9	20,9 ***
Acide propionique (mM/l de contenu)	4,8	3,6	42,3	3,3 *
Acide butyrique (mM/l de contenu)	13,5	5,4	51,5	17,4 ***
<i>analyse de covariance</i>				
<i>moyennes ajustées</i>			<i>covariable AGV totaux : 84,9 mM/l</i>	
Acide acétique	68,4	68,3	6,9	0,0 ns
Acide propionique	4,7	4,0	43,0	0,7 ns
Acide butyrique	11,6	10,0	35,6	1,0 ns

*** : $P < 0,001$; * : $P < 0,10$; ns : non significatif

modification du pH caecal, sur les lapins inoculés, mais ne présentant pas de symptômes diarrhéiques. Cependant, ces mêmes animaux avaient un taux de colibacilles caécaux significativement plus élevé que celui des témoins, $1,7 \times 10^4$ et $2,4 \times 10^5$ vs $3,8 \times 10^2$. Chez les lapins diarrhéiques, nous n'observons pas de modification significative de l'équilibre des différents AGV. Ceci avait déjà été constaté par Prohaszka en 1980 pour les trois principaux. Par contre, un déséquilibre par accroissement significatif du taux d'acide propionique a été mis en évidence en cas de diarrhée provoquée par l'administration orale d'ampicilline par Escoula *et al.* (1981) et par Morisse (1981), voire en cas de diarrhée non provoquée expérimentalement (Morisse, 1981).

Compte-tenu de ces résultats, le déséquilibre des AGV dans le caecum ne semble pas devoir intervenir systématiquement dans l'étiologie des diarrhées colibacillaires contrairement à l'hypothèse émise par Morisse (1981).

De l'analyse des corrélations entre les taux de colibacilles, ceux des AGV totaux et le pH caecal, nous retiendrons qu'à taux d'AGV constant, il existe, dans nos résultats, une corrélation positive ($r = + 0,35$) entre le pH caecal et le taux des colibacilles. Cette liaison est en accord avec l'observation *in vitro* réalisée par Prohaszka (1980) sur des

E. coli cultivés sur contenu caecal autoclavé. En effet, pour une même concentration d'AGV initiale (85 mmoles/kg), cet auteur constate une multiplication de *E. coli* non entéro-pathogène à pH 7,2, alors qu'il observe une inhibition à pH 5,8. Avec un substrat non autoclavé, donc en présence de la flore caecale normale, l'inhibition se manifeste quel que soit le pH. Cet auteur suppose l'existence d'une substance inhibitrice du développement des colibacilles qui serait liée à la présence des bactéroïdes dans la flore caecale (Prohaszka, 1980 ; Prohaszka et Szemerédi, 1984). A notre tour, nous pouvons faire l'hypothèse que la souche O-103/10 utilisée dans notre expérimentation ne serait pas inhibée par cette substance, ce qui lui permettrait de se développer dans le tube digestif malgré la présence de la flore normale.

4. Rôle déterminant du colibacille O-103 et mécanisme d'action

Dans notre expérience, la souche de *E. coli* a été administrée seule, diluée dans du sérum physiologique et en l'absence d'adjuvants ou de substances destinées à favoriser son implantation ou à diminuer la résistance des animaux. De plus, les examens parasitaires effectués au début et durant toute l'expérimentation, sur les animaux sacrifiés, n'ont pas permis de mettre en évidence des

ookystes de coccidies. L'aliment utilisé contenant 66 ppm de Robénidine, nos observations tendent à confirmer l'efficacité de cet anticoccidien (Coudert, 1978). Compte-tenu de la dilution des excréments effectuée lors des examens, on peut affirmer que le taux des coccidies est dans tous les cas inférieur à 2×10^2 dans le contenu caecal, et par conséquent éliminer l'intervention de la coccidiose dans la genèse des troubles digestifs observés. Enfin, la grande majorité des souches de colibacilles réisolées à partir du contenu caecal des animaux infectés, appartiennent au sérotype O-103, qui n'était pas décelé dans les excréments des animaux avant l'expérimentation. Elles proviennent de la multiplication de la souche de *E. coli* inoculée.

Ces faits nous permettent donc de conclure que la souche de *E. coli* O-103/10 est bien l'agent causal et déterminant des troubles digestifs constatés, et par conséquent responsable de cette forme d'entérite colibacillaire, dont les symptômes et les lésions sont identiques à ceux qui sont observés dans de nombreux cas de diarrhée post sevrage chez le lapin.

L'analyse des résultats met en évidence une forte corrélation entre la gravité des signes cliniques et lésionnels et le taux très élevé des *E. coli* dans le contenu caecal (10^7 - 10^9) qui reflète le pouvoir d'implantation et de multiplication de cette souche dans le tube digestif, selon un mécanisme qui reste à élucider. De plus, nous avons retrouvé l'agent pathogène dans le sang de nombreux animaux atteints de diarrhée (9 sur 15), à des taux parfois très élevés, qui traduisent une bactériémie. Il est important de noter que tous les lapins dont le taux caecal de colibacilles est supérieur ou égal à 10^9 ont des colibacilles dans le sang, et que toutes les souches isolées et sérotypées à partir des prélèvements de sang appartiennent au sérotype O-103.

Peeters *et al.* (1984 b) décrivent sur des lapins sevrés une infection expérimentale avec une souche de *E. coli* O-15 (U83/39), au cours de laquelle ils reproduisent une maladie identique, avec un maximum d'excrétion colibacillaire dans les excréments, du 5ème au 13ème jour après l'inoculation. Cependant, les échantillons de sang prélevés entre le 1er et le 35ème jour, sur 17 lapins infectés, sont tous stériles. Cantey et Blake (1977) ont également réalisé sur des lapins sevrés une infection expérimentale avec une souche de *E. coli* O-15 (RDEC-1). Cette souche, administrée *per os* en solution dans 10 ml de bicarbonate à 10 %, provoque une entérite à *E. coli* dont les symptômes et les lésions sont identiques à ceux que nous avons observés. Les prélèvements de sang effectués sur des lapins atteints de diarrhée n'ont permis de retrouver la souche inoculée que dans 1 cas sur 11.

Il semblerait que dans notre expérience, la souche *E. coli* O-103/10 pourrait pénétrer dans le sang à la faveur des lésions graves de la muqueuse intestinale, après avoir atteint un taux de multiplication très élevé au niveau du caecum et du côlon. Nous avons observé, sur les lapins sacrifiés le 10ème jour les mêmes lésions histologiques de l'iléon, du caecum et du côlon que celles décrites par Peeters *et al.* (1984 c). Les images histologiques que nous avons relevées montrent l'adhérence de nombreuses bactéries à l'apex des cellules épithéliales des villosités au niveau de l'iléon, ainsi que des foyers de destruction de l'épithélium. On peut également voir, au niveau des replis de la muqueuse, de véritables amas microbiens qui témoignent de la multiplication *in situ* des *E. coli*. L'évolution de la maladie est identique à celle décrite par Peeters *et al.* (1984 c) qui observent également des lésions maximales au niveau du caecum et du côlon entre le 7ème et le 14ème jour, avec un oedème important de la *lamina propria* et de la sous-muqueuse. Ils mentionnent aussi les hémorragies de la séreuse au niveau du caecum, le 8ème jour après l'inoculation de la souche U83/39.

Dans notre expérience, les lésions de la muqueuse caecale sont parfois très graves et dépassent le stade inflammatoire et hémorragique, avec une destruction complète de l'épithélium au niveau des foyers de nécrose fibrino-hémorragique et en larges plaques. Ceci confirme l'extrême virulence de notre souche *E. coli* O-103/10.

Dans leurs travaux, Cantey et Inman (1981) précisent que la souche *E. coli* RDEC-1 s'attache préférentiellement à l'épithélium des plaques de Peyer, dans les follicules lymphoïdes, 24 heures après l'administration. L'attachement des bactéries à l'épithélium de la muqueuse de l'iléon, du caecum et du côlon se produit le 3ème jour et atteint son maximum lorsque la diarrhée apparaît. Ils pensent que la pathogénie de cette affection se manifeste en plusieurs étapes successives :

- 1 - attachement et colonisation des plaques de Peyer,
- 2 - multiplication des bactéries à ce niveau et dissémination dans le mucus de l'iléon, du caecum et du côlon,
- 3 - attachement des bactéries à la surface des cellules épithéliales de la muqueuse qui perdent leur bordure en brosse, au moyen des pili ou de matériel capsulaire,
- 4 - diarrhée.

Compte-tenu de la mise en évidence, à l'examen histologique, de l'adhérence des bactéries au niveau des cellules épithéliales de la muqueuse de l'iléon, du caecum et du côlon, on peut penser que le mécanisme d'action de la

souche O-103/10 pourrait être identique à celui de la souche RDEC-1 décrite par Cantey et Blake (1977), tout au moins dans la phase de développement et de multiplication des bactéries dans l'intestin, avant leur pénétration dans le courant sanguin.

Ce phénomène d'adhérence des bactéries entéropathogènes aux cellules épithéliales de la muqueuse intestinale est le facteur essentiel qui détermine leur virulence, en leur donnant la capacité de se multiplier dans l'intestin et de résister à l'élimination provoquée par le péristaltisme intestinal.

D'après Renault *et al.* (1983), le modèle de diarrhée colibacillaire du lapin, souche O-103 W 2469 se rapprocherait de la forme Cholera-like et le pouvoir pathogène de cette souche serait en rapport avec une entérotoxine à support plasmidique proche de la fraction thermolabile LT des souches entérotoxigènes d'origine porcine.

Des travaux ultérieurs devraient permettre de préciser les caractéristiques de la souche O-103/10 (production d'entérotoxines, facteurs d'attachement, présence de pili) afin d'expliquer le mécanisme d'action entéropathogène de cette souche de *E. coli*.

En conclusion, cette expérimentation a démontré le pouvoir pathogène incontestable de la souche *E. coli* O-103/10 et a permis de réaliser une entérite colibacillaire expérimentale dont les incidences pathologiques (pertes zootechniques, morbidité, mortalité, lésions) sont identiques à celles que l'on observe dans la maladie spontanée, sur les lapins en engraissement, dans les semaines qui suivent le sevrage. Nous disposons maintenant d'un excellent modèle expérimental pour étudier, à

l'avenir, le rôle des différents facteurs pouvant intervenir dans ces affections d'étiologie complexe. La dose de 10^4 *E. coli* O-103/10 par animal nous semble intéressante à retenir pour des expérimentations ultérieures sur les facteurs de résistance à cette infection. En effet, la moitié environ des lapins inoculés ont survécu et, malgré la déclaration de cas de diarrhée, ils avaient un poids très proche (lot 10^4) voire identique (lot 10^7) à celui des lapins du lot témoin en fin d'essai. De plus, certains lapins inoculés n'ont jamais manifesté de signes diarrhéiques, bien qu'ils aient été élevés dans les mêmes cages que ceux qui sont morts. Enfin, certains lapins témoins ont été contaminés, (souche O-103 isolée) probablement lors des manipulations, mais cette contamination, constatée par la manifestation des diarrhées (5 cas sur 24) n'a pas entraîné de mortalité, probablement en raison du très faible taux de contamination. Ces faits démontrent la résistance de certains animaux à l'infection par une souche de colibacilles dont le pouvoir pathogène est évident. Nous pouvons donc espérer améliorer cette résistance, en modifiant les facteurs de milieu intervenant dans les diarrhées d'étiologie complexe chez le lapin et dans lesquelles une souche de *E. coli* type O-103 est impliquée.

Reçu, le 13 mai 1985

Version révisée, le 2 décembre 1985

Acceptée, le 24 janvier 1986.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier M. Jouany (INRA centre de Theix) pour le dosage des acides gras volatils.

Résumé

L'infection expérimentale *per os* de lapins de 6 semaines a été réalisée avec une souche de *Escherichia coli* O-103/10. 142 lapins ont été répartis en deux groupes : le premier, maintenu en observation pendant 25 jours pour l'enregistrement des résultats zootechniques, le second, dans lequel les animaux ont été périodiquement sacrifiés pour des examens physiologiques, bactériologiques et histologiques. Chaque groupe est composé de 3 lots égaux (témoins - dose 10^4 - dose 10^7 par animal). La mortalité, nulle chez les témoins, s'est élevée à 12 sur 24 dans le lot 10^4 et à 15 sur 24 dans le lot 10^7 selon des chronologies différentes. Au total, 90 % des animaux traités et 20 % des témoins présentent des signes de diarrhée. Cette dernière est observée à partir du 7^{ème} jour dans le lot 10^7 , du 12^{ème} jour dans le lot 10^4 et du 20^{ème} jour dans le lot témoin. La durée est de 4 jours pour les lots inoculés et de 2 jours pour le témoin. La diarrhée et une perte de poids importante précèdent toujours la mort des animaux. Malgré des ralentissements de croissance en milieu d'essai, les animaux traités survivants ont au 25^{ème} jour un poids vif équivalent à celui des témoins. Les lésions hémorragiques essentielles se situent au niveau du caecum et du côlon et elles sont liées à un taux de colibacilles très élevé dans le contenu caecal (10^7 à 8×10^9). Chez la plupart des lapins (9 sur 15) dont ce taux est supérieur à 10^9 , les colibacilles ont été retrouvés dans le sang. Le pH du contenu caecal est plus élevé chez les animaux diarrhéiques (6,61 au lieu de 5,82), mais si la concentration en AGV du contenu caecal diminue de 50 %, les proportions d'acides acétique, butyrique et propionique ne sont pas significativement modifiées. A concentration d'AGV constante, le pH du contenu caecal est corrélé significativement avec le taux des colibacilles ($r = + 0,35$). Les examens histologiques ont montré l'attachement des bactéries à l'apex des cellules épithé-

liales des villosités intestinales, puis la destruction de l'épithélium accompagnée ensuite de graves lésions d'hémorragie et de nécrose. Avec la souche de *E. coli* O-103/10, dont le pouvoir pathogène est confirmé, les auteurs disposent d'un excellent modèle expérimental pour l'étude des diarrhées colibacillaires du lapin.

Références

- BACHACOU J., MASSON J.P., MILLIER C., 1981. *Le manuel de la programmation statistique Amance 81*. I N R A Ed. Paris.
- CAMGUILHEM R., 1985. Isolement d'une souche d'*Escherichia coli* (Sérogroupe O-103) responsable d'entérite colibacillaire du lapin en engraissement. Mise en évidence de son pouvoir pathogène. *Rev. Méd. Vét.*, **136**, 61-68.
- CANTEY J.R., BLAKE P.K., 1977. Diarrhoea due to *E. coli* in the rabbit, a novel mechanism. *J. Infect. Dis.*, **135**, 454-462.
- CANTEY J.R., INMAN L.R., 1981. Diarrhoea due to *Escherichia coli* strain RDEC 1 in the rabbit : the Peyer's patch as the initial site of attachment and colonization. *J. Infect. Dis.*, **143**, 440-446.
- COUDERT P., 1978. Évaluation comparative de l'efficacité de 10 médicaments contre 2 coccidioses graves du lapin. *2^e journées de la recherche cunicole*, Avril 1978, Toulouse, ASFC éditeur.
- ESCOULA L., CAMGUILHEM R., LARRIEU G., MORE J., 1981. Sur la sensibilité du lapin à l'association ampicilline-gentamicine. *Ann. Rech. Vét.*, **12**, 11-17.
- GIDENNE T., LEBAS F., 1984. Évolution circadienne du contenu digestif chez le lapin en croissance. Relation avec la cœcotrophie. *3^e Congrès Mondial de Cuniculture*, avril 1984, Rome, Vol. 2, 494-501.
- JOUANY J.P., 1982. Volatile fatty acid and alcohol determination in digestive contents, silage juices, bacterial cultures and anaerobic fermentator contents. *Sci. Alim.*, **2**, 131-144.
- LICOIS D., GUILLOT J.F., 1980. Évolution du nombre de colibacilles chez les lapereaux atteints de coccidiose intestinale. *Recl. Med. Vét.*, **156**, 555-560.
- LICOIS D., COUDERT P., GUILLOT J.F., RENAULT L., 1982. Diarrhée expérimentale du lapin : étude de la pathologie due à des coccidioses intestinales (*E. intestinalis*) et à des *Escherichia coli*. *3^e Journées de la Recherche Cunicole INRA-ITAVI*. Ed. ITAVI-Paris. Communication n° 27.
- MATTHES V.S., 1969. Die Darmflora gesunder und dysenteri-kranker Kaninchen. *Zentralbl. Veterinaermed.* B, **16**, 563-570.
- MORISSE J.P., 1981. Entérites colibacillaires du lapin. Causes ou conséquences. *Bull. Soc. Vét. Prat. Fr.*, **65**, 329-342.
- PEETERS J.E., POHL P., OKERMAN L., DEVRIESE L.A., 1984a. Pathogenic properties of *Escherichia coli* strains isolated from diarrheic commercial rabbits. *J. Clin. Microbiol.*, **20**, 34-39 et 602.
- PEETERS J.E., GEEROMS R., GLORIEUX B., 1984b. Experimental *Escherichia coli* enteropathy in weanling rabbit: clinical manifestations and pathological findings. *J. Comp. Pathol.*, **94**, 521-528.
- PEETERS J.E., CHARLIER G., POHL P., GLORIEUX B., GEEROMS R., RAEYMAEKERS R., C MUYLZM K., SCHLIKER C., 1984c. Experimental *Escherichia coli* enteropathy in weanling rabbits. *3^e Congrès Mondial de Cuniculture*, Rome, Avril 1984, Vol. 2, 273-282.
- PROHASZKA L., 1972. Study of pathogenesis of enteric *Escherichia coli* infection in model experiments on rabbits. *Zentralbl. Bakteriol. Hyg. A*, **221**, 314-321.
- PROHASZKA L., 1980. Antibacterial effect of volatile fatty acids in enteric *Escherichia coli* infections of rabbits. *Zentralbl. Veterinaermed.* B, **27**, 631-639.
- PROHASZKA L., SZEMEREDI Gy., 1984. Regulation of the metabolism of volatile fatty acids in the cæcum of rabbits. *Zentralbl. Veterinaermed.* B, **31**, 358-366.
- RENAULT L., 1975. La pathologie digestive du lapin. « Le lapin, règles d'élevage et d'hygiène ». *Inf. Techn. Serv. Vet.*, (51-54), 129-141.
- RENAULT L., VAISSAIRE J., MAIRE C., LE BOURHIS E., LABADIE J.P., 1973. Rôle d'*Escherichia coli* dans l'étiologie des diarrhées du lapin. *Journées de Recherches Avicoles et Cunicoles*. Paris ITAVI-WPSA. Ed. ITAVI, 1973, 29-33.
- RENAULT L., ROUX J., LE BOURHIS E., COUDERT P., LICOIS D., GUILLOT J.F., 1983. Description d'un sérogroupe O-103 d'*Escherichia coli* entéropathogène chez le lapin au sevrage. *Bull. Acad. Vet. Fr.*, **56**, 387-400.
- SAVAGE N.L., SHELDON X.G., 1973. An epizootic diarrhea in a rabbit colony. Pathology and bacteriology. *Can. J. Comp. Med.*, **37**, 313-319.
- SINKOVICS G., 1984. Present status of rabbit enteric disease research. *3^e Congrès Mondial de Cuniculture*, Rome, Avril 1984, Vol. 2, 185-220.
- VARGA J., PESTI L., 1982. Serological and some pathological characteristics of *Escherichia coli* strains isolated from rabbits. *Zentralbl. Veterinaermed.*, B, **29**, 145-152.