

Hypothèse sur la pathogénie de la diarrhée chez le lapin à partir de l'étude des contenus intestinaux

par D. LICOIS, P. MONGIN *

Station de Pathologie aviaire, I. N. R. A.,
* Station de Recherches avicoles, I. N. R. A.,
Nouzilly 37380 Monnaie, France

Summary. *An hypothesis of the pathogenesis of diarrhoea in the rabbit based on a study of intestinal contents.*

Experimental diarrhoea was induced in young rabbits by inoculation with *Eimeria intestinalis* and *E. flavescens*. The mineral composition of the intestinal contents was studied and compared to those of control animals.

In the jejunum, ileum, caecum, proximal and distal colon, the sum ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) was linearly related to the water content of those segments. The regression lines were the same for all the animals, but the means were different, indicating that the defect in water absorption was due to a lack of sodium reabsorption at the site of coccidia implantation.

In the colon, sodium was reabsorbed against potassium secretion. This exchange diffusion mechanism explains the excessive loss of potassium in rabbit diarrhoea as well as the marked hypokaliemia.

Introduction.

Dans un précédent travail (Licois, Coudert et Mongin, 1978a, b), il a été montré que la diarrhée du lapereau était caractérisée en partie, par une réduction globale de l'excrétion fécale avec fuite importante de potassium comparée à celle du sodium, par une hypokaliémie notable et au plan digestif par une mauvaise utilisation des minéraux alimentaires Na^+ et K^+ .

Par ailleurs, de nombreux travaux réalisés chez le lapin portent sur les transferts de minéraux à travers la barrière intestinale. Mais ces études qui sont pour la plupart réalisées *in vitro* ne concernent essentiellement qu'une partie du tractus digestif : duodénum (Limratana et Leitch, 1974), jéjunum (Fromm, Dibala et Sullivan, 1975), iléon (Field, Fromm et McColl, 1971 ; Schultz et Curran, 1974 ; Simmons et Naftalin, 1976) et colon (Frizzell, Koch et Schultz, 1976 ; Yorio et Bentley, 1977).

Afin d'avoir une vue d'ensemble des mouvements d'eau et de certains électrolytes dans la lumière intestinale de ces différents segments du tube digestif, indépendamment des mesures des flux transpariétaux, une étude des relations entre les ions Na^+ , K^+ et l'eau du contenu intestinal a été effectuée chez des lapins sains et des lapins atteints de diarrhée provoquée par deux espèces de coccidies (*E. intestinalis* et *E. flavescens*).

Matériel et méthodes.

Trois lots de cinq lapins, de race Fauve de Bourgogne, âgés de 6 semaines ont été constitués. Le premier a servi de témoin, le deuxième et le troisième ont été infestés avec 30 000 oocystes respectivement d'*E. flavescens* et d'*E. intestinalis*. Tous les animaux ont été sacrifiés 10 jours après l'inoculation, jour qui correspond à la phase aiguë de la diarrhée (Licois, Coudert et Mongin, 1978a).

Le mode de prélèvement du contenu des différents segments intestinaux, les méthodes de dosage et les locaux expérimentaux ont fait l'objet d'une description complète antérieure (Licois, Coudert et Mongin, 1978a).

Tous les tests statistiques effectués sont des analyses de covariance.

Résultats.

1. — *Corrélation entre la quantité de sodium plus potassium et la quantité d'eau du contenu intestinal du jéjunum et de l'iléon (fig. 1).* — En utilisant les valeurs individuelles, on constate l'existence d'une relation linéaire positive ($r = 0,99$; $n = 30$) entre la quantité de sodium plus potassium du contenu digestif et la quantité d'eau présente.

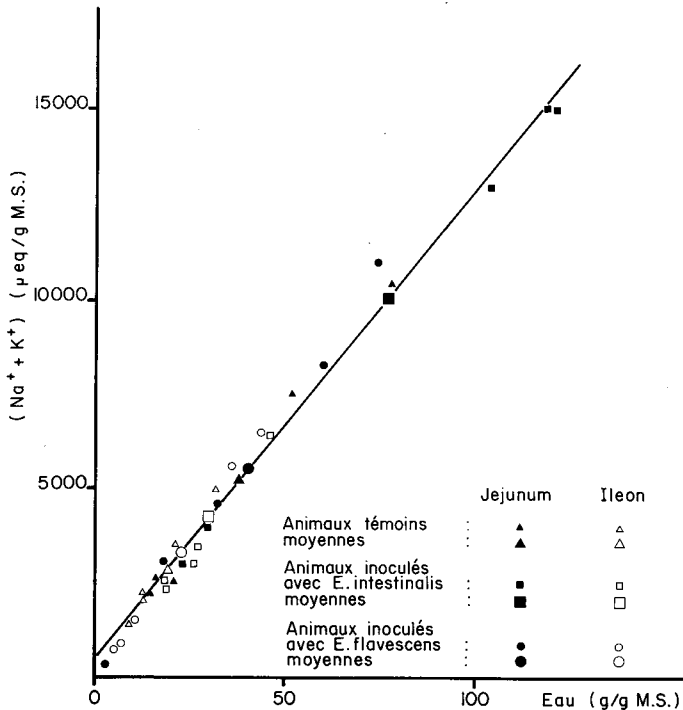


FIG. 1. — Relation entre la quantité d'ions $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ (en $\mu\text{eq/g}$ de Matière Sèche) et la quantité d'eau (en g/g de Matière Sèche) du contenu du jéjunum et de l'iléon. La droite de régression a pour équation $\text{Na}^+ + \text{K}^+ = 124,5 \text{H}_2\text{O} + 464$ avec comme coefficient de corrélation $r = 0,99$ (pour $n = 30$).

De plus, cette corrélation est la même pour les deux segments de l'intestin considéré et est commune aux animaux témoins et aux animaux inoculés (analyse de covariance entre segments ou entre groupes d'animaux). La considération seule du sodium au lieu de $(Na^+ + K^+)$ ne change pas le coefficient de corrélation, ce qui indiquerait que les mouvements d'eau sont liés directement à ceux du sodium.

Cependant, les valeurs moyennes ne se situent pas, selon le cas, au même niveau le long de la droite de régression. Ainsi, comparés aux témoins, les contenus intestinaux des lapins inoculés avec *E. intestinalis* sont plus riches en eau et en électrolytes $(Na^+ + K^+)$; les moyennes sont deux fois plus élevées dans le jéjunum et une fois et demie plus élevées dans l'iléon, ce qui signifie que dans ces segments, qui sont les lieux

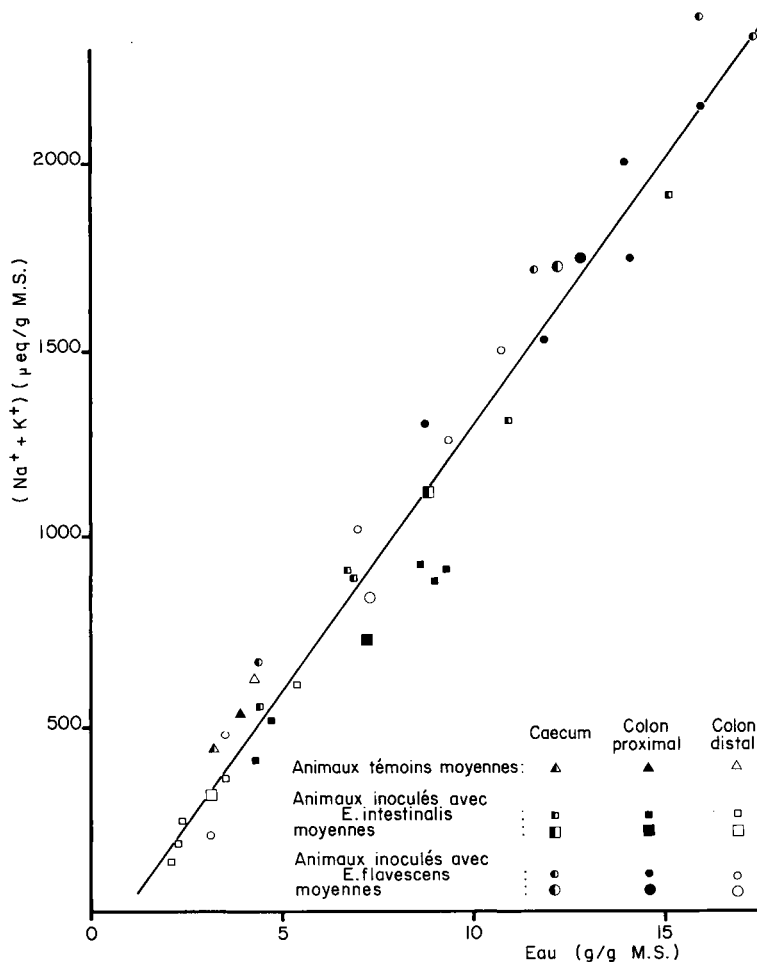


FIG. 2. — Relation entre la quantité d'ions $Na^+ + K^+$ (en $\mu eq/g$ de Matière Sèche) et la quantité d'eau (en g/g de Matière Sèche) du contenu du caecum, du colon proximal et colon distal. La droite de régression a pour équation $Na^+ + K^+ = 139,4 H_2O - 101,7$ avec comme coefficient de corrélation $r = 0,979$ (pour $n = 29$).

d'implantation préférentiels d'*E. intestinalis* (Cheissin, 1958), les mouvements nets d'eau et de minéraux sont perturbés.

Par contre, les valeurs moyennes des animaux inoculés avec *E. flavescens* ne diffèrent pas significativement de celles des témoins. On notera, par ailleurs que le lieu de multiplication de cette coccidie est l'iléon mais surtout le cæcum et le côlon proximal (Norton, Catchpole et Joyner, 1979).

2. — *Corrélation entre la quantité de sodium plus potassium et la quantité d'eau du contenu intestinal du cæcum, du côlon proximal et du côlon distal* (fig. 2). — Une analyse similaire à la précédente fait apparaître également pour le gros intestin une relation linéaire très significative ($r = 0,979$; $n = 29$) entre les contenus en eau et en ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$). La régression est commune aux trois lots d'animaux et aux trois derniers segments de l'intestin. De plus, la pente de cette droite de régression est sensible-

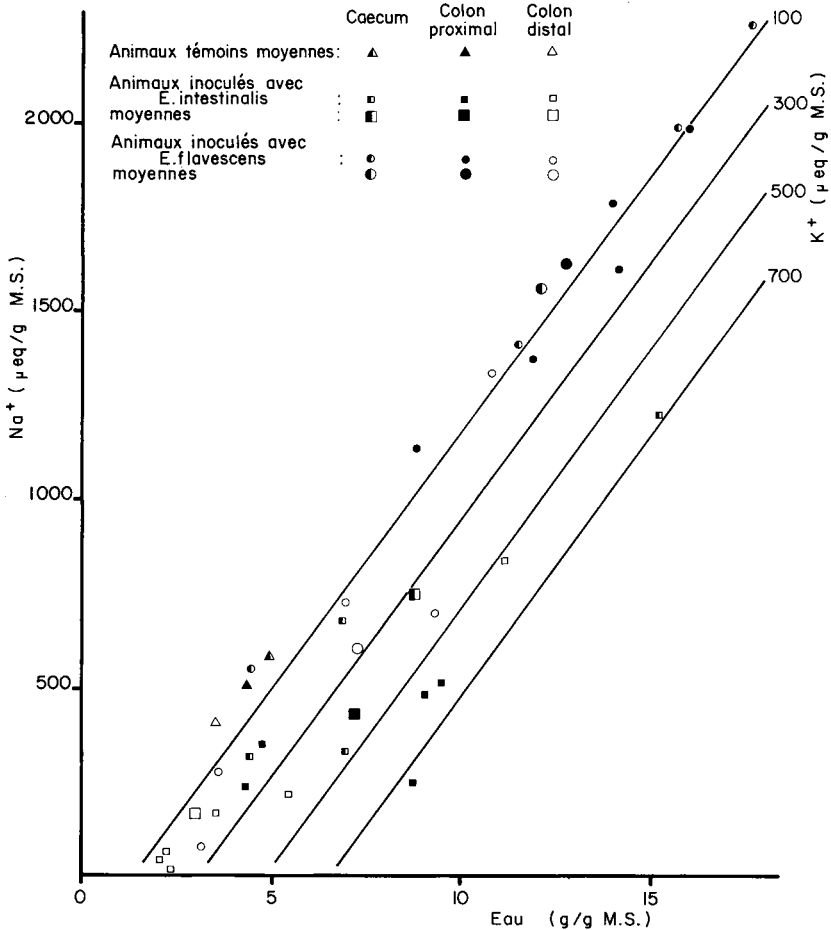


FIG. 3. — *Corrélation multiple entre les ions Na^+ , K^+ et l'eau du contenu digestif du cæcum, du côlon proximal et du côlon distal.* ($R^2 = 0,954$ pour $n = 29$) $\text{H}_2\text{O} = 0,59 + 0,0065 \text{Na}^+ + 0,0092 \text{K}^+$. ($R^2 (\text{Na} \leftrightarrow \text{K}) = 0,149$).

ment identique à celle établie pour les deux segments antérieurs. Contrairement à ce qui a été observé dans les parties supérieures du tube digestif, la corrélation sodium-eau est très mauvaise. Ceci nous a conduits à effectuer une analyse de corrélation multiple entre les ions Na^+ , K^+ et l'eau pour les trois derniers segments du tube digestif.

La figure 3 représente la quantité d'eau en fonction de la quantité de Na^+ , à potassium constant ($R^2 = 0,954$; $n = 29$) et fait apparaître des relations indépendantes eau- Na^+ et eau- K^+ puisque la corrélation sodium-potassium n'est pas significative ($R^2 = 0,149$).

Discussion.

Un schéma général (fig. 4) résumant l'ensemble des résultats obtenus pour l'iléon et les trois segments distaux du tube digestif nous conduit à l'interprétation sui-

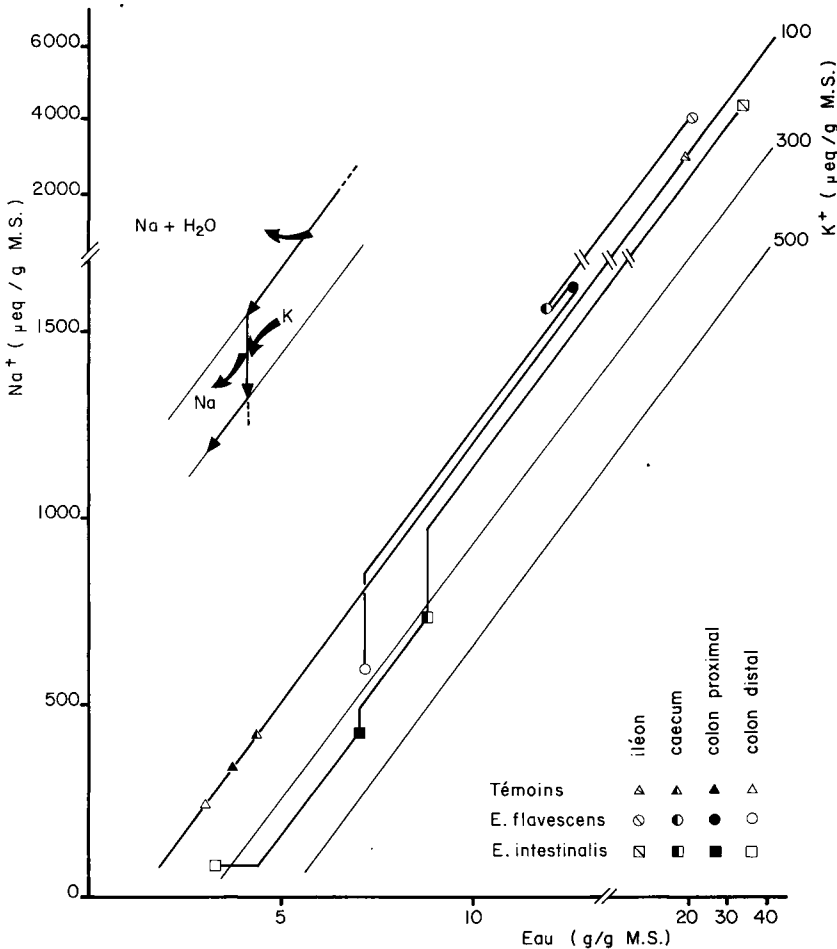


FIG. 4. — Schéma général.

vante : chez les animaux sains, une réabsorption continue et proportionnelle de sodium et d'eau s'effectue essentiellement le long de l'iléon et dans le cæcum. Par contre, les deux parties du côlon ont, de ce point de vue, un rôle négligeable. Dans ces conditions, un éventuel échange $\text{Na}^+\text{-K}^+$, indépendant de tout mouvement d'eau apparaît également comme négligeable.

Pour les animaux inoculés avec *E. intestinalis*, un défaut primaire d'absorption du sodium et donc d'eau, au niveau jéjunum et à un moindre degré iléon, expliquerait la présence d'un contenu très liquide dans ces segments. Mais dans le cæcum et le long du côlon, une réabsorption compensatrice très importante de sodium limite les pertes hydrique et sodée. Cette réabsorption aboutit dès le cæcum, à une rectification par un facteur 10 de la quantité d'eau et de Na^+ par rapport au jéjunum. De plus, un échange $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dans le cæcum évite une fuite sodée supplémentaire mais aux dépens du potassium extracellulaire. Soulignons que ces compensations s'effectuent en aval de l'implantation parasitaire.

Chez les animaux inoculés avec *E. flavescens*, les altérations de la composition des contenus digestifs n'apparaissent qu'au niveau du cæcum et du côlon proximal. Leur capacité d'absorption des minéraux et de l'eau est pratiquement nulle. Par contre, l'intégrité fonctionnelle du côlon distal n'est pas atteinte et l'animal compense au maximum, en mettant en œuvre les deux mécanismes décrits précédemment. Toutefois, l'implantation très distale de cette coccidie fait que le dernier segment, intact, est incapable de corriger autant que dans le cas d'*E. intestinalis*.

Il serait par ailleurs intéressant d'étudier l'évolution chronologique de la composition des contenus intestinaux au cours de l'établissement de la diarrhée puis lors de l'éventuelle guérison des animaux.

L'étude des diarrhées consécutives à une coccidiose chez le lapin (Licois, Coudert et Mongin, 1978a, b) a fait apparaître de très grandes différences par rapport à celles connues chez l'enfant (Lafourcade, Gorin et Salama, 1964 ; Bernheim, François et Ruiton-Ugliengo, 1964) ou chez le veau (Fayet, 1968a, b, c ; Fisher et de La Fuente, 1972 ; Lewis et Phillips, 1972). Les pertes sodées restent faibles alors que les pertes potassiques sont importantes. L'animal ne développe pas d'acidose caractéristique. De plus, les volumes extracellulaires ne sont pas modifiés.

Toutefois, le *primum movens* de la diarrhée du lapereau, à savoir un défaut de réabsorption (ou une augmentation de la sécrétion) du sodium et de l'eau intestinale est le même que chez les autres espèces (Mylrea, 1968 ; Lafourcade, Gorin et Salama, 1964).

Les conditions dans lesquelles nous avons réalisé notre étude ne nous permettent pas de savoir si les quantités importantes de minéraux et d'eau observées dans les parties hautes du tractus digestif sont effectivement dues à un processus sécrétoire accru ou à un défaut d'absorption.

Dubourguier (1977) a montré chez le veau que l'intestin grêle antérieur était le site des sécrétions d'eau et d'électrolytes sous l'action des entérotoxines d'*E. coli*. Les études chez l'homme atteint de choléra ont montré que la diarrhée était liée à une hypersécrétion considérable dans l'intestin grêle et plus particulièrement dans le jéjunum (Banwel et al., 1970).

Il est à noter que le mode d'action de la toxine de *Vibro cholerae* et de la toxine TL d'*E. coli* fait intervenir une activation de l'adénylcyclase (Field, 1974 ; Kimberg

et al., 1971) et agit sans modification histologique de la muqueuse intestinale (Ganarosa et al., 1960).

Dans certaines coccidioses aviaires, les altérations de l'épithélium intestinal ont été évoquées (Yvoré et al., 1972) et se rapprochent plus, sur le plan anatomo-pathologique, des atteintes provoquées par certains virus, avec abrasion de la muqueuse intestinale (Doughri et al., 1976 ; Storz, Doughri et Hajer, 1978). Il est vraisemblable que ces altérations histologiques modifient profondément les capacités fonctionnelles de la paroi intestinale.

Par opposition au veau ou à l'enfant, le lapin est capable de compenser au niveau des parties basses du tube digestif et surtout de mettre en œuvre un échange $\text{Na}^+\text{-K}^+$ qui limite au maximum les fuites de sodium. Les pertes potassiques se font aux dépens des réserves corporelles, ce qui explique l'hypokaliémie prononcée qui existe chez ces animaux (Licois, Coudert et Mongin, 1978b).

Des phénomènes de compensation existent aussi dans d'autres parasitoses. Ainsi, Symons (1971) a montré que chez des rats infestés avec *Nippostrongylus brasiliensis*, parasite intestinal, il y a mauvaise absorption notamment du sodium et du glucose, au niveau jéjunal. Par contre, la partie distale de l'iléon compense ce trouble par une augmentation du taux d'absorption du glucose et du sodium. Sykes (1978) indique également que chez des moutons infestés par *Trichostrongylus colubriformis* une réduction de l'absorption des acides aminés, des acides gras et des minéraux, au niveau des sites parasitaires, peut être compensée par une absorption dans les régions distales du tube digestif. Le lapin n'échappe pas à cette règle et il est alors probable que ces régulations entraînent des perturbations physiologiques, notamment hormonales importantes. On peut aussi se poser la question de savoir quel est le devenir d'un animal lors de polyparasitisme où plusieurs de ces systèmes de compensation seront sollicités. Or, le lapin est toujours porteur de coccidies et plusieurs espèces sont présentes sans compter la flore bactérienne et la flore virale dont on ne sait que peu de chose.

Quoi qu'il en soit, s'il existe un phénomène initial commun à toutes les diarrhées rencontrées chez le lapin, il semblerait opportun de mettre en œuvre une thérapeutique qui atténuerait la mise en jeu des mécanismes compensateurs, éprouvants pour l'animal.

*Journées Ingestion-Digestion-Absorption
de l'Association française de Nutrition,
Paris, 15-16 novembre 1979.*

Références

- BANWEL J. G., PIERCE N. F., MITRA R. C., BRIGHAM K. L., CARANASOS G. J., KEIMOWITZ R. I., FEDSON D. S., THOMAS J., GORBACH S. L., BRADLEY S. R., MONDAL A., 1970. Intestinal fluid and electrolyte transport in human cholera. *J. clin. Invest.*, **49**, 183-195.
- BERNHEIM V., FRANCOIS R., RUITON-UGLIENGO A., 1964. Evolution des faits et des idées sur les toxicoses dans les vingt dernières années. *Rev. Pratic.*, **14**, 119-126.
- CHEISSIN E., 1958. Cytologische Untersuchungen verschiedener Stadien des Lebenszyklus der Kaninchencoccidien. I. *Eimeria intestinalis* E. Cheissin, 1948. *Arch. Protidienkunde*, **102**, 265-290.
- DOUGHRI A. M., STORZ J., HAJER I., 1976. Morphology and morphogenesis of a coronavirus infecting intestinal epithelial cells of newborn calves. *Exp. mol. Pathol.*, **25**, 355-370.

- DUBOURGUIER H. C., 1977. Une voie d'accès à l'étude de la pathogénie des diarrhées du veau. *Rec. Méd. vét.*, **153**, 357-362.
- FAYET J.-C., 1968. Recherches sur le métabolisme hydrominéral chez le veau normal ou en état de diarrhée. I. — Excrétions fécale et urinaire. Evolution de l'appétit et du poids corporel. *Rech. vétér.*, (1), 99-108.
- FAYET J.-C., 1968. Recherches sur le métabolisme hydrominéral chez le veau normal ou en état de diarrhée. II. — L'ionogramme plasmatique et le pH sanguin. *Rech. vétér.*, (1), 109-115.
- FAYET J.-C., 1968. Recherches sur le métabolisme hydrominéral chez le veau normal ou en état de diarrhée. III. — Les compartiments liquidiens. *Rech. vétér.*, (1), 117-126.
- FIELD M., 1974. Intestinal secretion. *Gastroenterology*, **66**, 1063-1084.
- FIELD M., FROMM D., McCOLL I., 1971. Ion transport in rabbit ileal mucosa. I. — Na and Cl fluxes and short-circuit current. *Am. J. Physiol.*, **220**, 1388-1396.
- FISHER E. W., DE LA FUENTE G. H., 1972. Water and electrolyte studies in Newborn calves with particular reference to the effects of diarrhoea. *Res. vet. Sci.*, **13**, 315-322.
- FRIZZELL R. A., KOCH M. J., SCHULTZ S. G., 1976. Ion transport by rabbit colon. I. — Active and passive components. *J. Membrane Biol.*, **27**, 297-316.
- FROMM D., DIBALA R. P., SULLIVAN H. W. Jr., 1975. Ion transport by rabbit jejunum *in vivo*. *Am. J. Physiol.*, **228**, 160-165.
- GANGAROSA E. J., BIESEL W. R., BENYAJATI C., SPRINZ H., PIYARATN P., 1960. The nature of the gastrointestinal lesion in asiatic cholera and its relation to the pathogenesis. A biopsy study. *Am. J. trop. Med.*, **9**, 125-135.
- KIMBERG D. V., FIELD M., JOHNSON J., HEDERSON A., GERSHON F., 1971. Stimulation of intestinal mucosal adenyl-cyclase by cholera enterotoxin, and prostaglandins. *J. clin. Invest.*, **50**, 1218-1230.
- LAFOURCADE J., GORIN R., SALAMA C., 1964. Particularités du métabolisme de l'eau et des électrolytes chez le nourrisson. Physiopathologie des déshydratations aiguës. I. — Métabolisme de l'eau et des électrolytes. *Rev. Praticien*, **14**, 129-144.
- LEWIS L. D., PHILLIPS R. W., 1972. Water and electrolyte losses in neonatal calves with acute diarrhoea. A complete balance study. *Cornell Veter.*, **62**, 596-607.
- LICOIS D., COUDERT P., MONGIN P., 1978. Changes in hydromineral metabolism in diarrhoeic rabbits. I. — A study of the changes in water metabolism. *Ann. Rech. vét.*, **9**, 1-10.
- LICOIS D., COUDERT P., MONGIN P., 1978. Changes in hydromineral metabolism in diarrhoeic rabbits. 2. — Study of the modifications of electrolyte metabolism. *Ann. Rech. vét.*, **9**, 453-464.
- LIMRATANA V., LEITCH G. J., 1974. Absorption and secretion in the rabbit duodenum and ileum. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **145**, 1215-1219.
- MYLREA P. J., 1968. Gastro-intestinal disorders and the functioning of the digestive tract of young calves. *Res. vet. Sci.*, **9**, 14-28.
- NORTON C. C., CATCHPOLE J., JOYNER L. P., 1979. Redescriptions of *Eimeria irresidua* Kessel and Jankiewicz, 1931 and *E. flavescens* Marotel and Guilhon, 1941 from the domestic rabbit. *Parasitology*, **79**, 231-248.
- SCHULTZ S. G., CURRAN P. F., 1974. Sodium and chloride transport across isolated rabbit ileum. *Current Topics in membranes and transport*, **5**, 225-281.
- SIMMONS N. L., NAFTALIN R. J., 1976. Bidirectional sodium ion movements via the paracellular and transcellular routes across short-circuited rabbit ileum. *Biochim. biophys. Acta*, **448**, 426-450.
- STORZ J., DOUGHRI A. M., HAJER I., 1978. Coronavirus morphogenesis and ultrastructural changes in intestinal infections of calves. *J. Am. vet. med. Ass.*, **173**, 633-635.
- SYKES A. R., 1978. The effect of subclinical parasitism in sheep. *Vet. Rec.*, **14**, 32-34.
- SYMONS L. E. A., 1971. Digestion, absorption and protein synthesis in intestinal nematode infections, 187-195. In GAAFAR S. M. *Pathology of parasitic diseases*, Purdue Univ. Stud., Lafayette, Indiana.
- YORIO Th., BENTLEY P. J., 1977. Permeability of the rabbit colon *in vitro*. *Am. J. Physiol.*, **232**, F5-F9.
- YVORÉ P., DUBOIS M., SAUVEUR B., AYCARDI J., 1972. Pathogénie de la Coccidiose duodénale à *Eimeria acervulina*. *Ann. Rech. vét.*, **3**, 61-82.