

Institut de Chimie Physiologique
Université de Genève, Suisse

Le sort du cholestérol alimentaire chez le Rat et chez le Lapin (*)

par

A. Engelhorn, Y. Piéry et P. Favarger (**)

Introduction

On sait depuis longtemps que le Lapin, lorsqu'on lui fait ingérer un régime contenant une forte proportion de cholestérol, devient hypercholestérolémique et développe des athéromes, en particulier dans l'aorte. Le Rat, par contre, ne montre pas ces symptômes lorsqu'il subit le même régime. Nous avons essayé d'obtenir quelques renseignements sur l'origine de cette différence de comportement métabolique entre les deux espèces en leur administrant per os du cholestérol-4-¹⁴C et en examinant la radioactivité contenue dans les fèces des animaux. On sait en effet que le Rat élimine la quasi totalité du carbone 4 avec les fèces, l'urine n'en drainant que des quantités insignifiantes et le CO₂ respiratoire en étant tout à fait exempt (1). Il nous a donc paru suffisant, pour comparer le comportement des deux espèces, d'examiner la radioactivité fécale. Les acides biliaires constituent l'essentiel des produits de transformation du cholestérol (1), aussi avons-nous dosé la radioactivité non

(*) Ce travail a été exécuté grâce à une subvention du Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique, Berne.

(**) Comunicación 7-4 a las V Jornadas Bioquímicas Latinas, Barcelona, mayo 1959.

seulement dans l'insaponifiable, mais aussi dans une fraction brute renfermant ces acides.

La dose journalière d'environ 1 g. de cholestérol, qui provoque l'athéromatose chez le Lapin, est extraphysiologique non seulement pour le Lapin, mais elle correspond à 20 fois la quantité qu'un homme peut ingérer par jour avec un régime très riche en cholestérol. C'est pourquoi nous avons examiné l'élimination et la dégradation d'une forte dose de cholestérol et d'une dose 10 fois moins élevée, cette dernière se rapprochant des conditions physiologiques.

Partie expérimentale

Après un jour de jeûne, deux rats et deux lapins reçoivent en ingestion libre 40 mg de cholestérol radioactif par kg et deux autres animaux de chaque espèce en ingèrent 400 mg par kg dissous dans une quantité 10 fois plus forte d'huile d'olive. Immédiatement après, les animaux sont replacés à un régime complet normal. Les fèces des 4 jours suivant l'ingestion sont alors réunies et les fèces des cinquième, sixième et septième jours sont recueillies séparément. En effet, un transit complet de l'intestin dure environ 4 jours chez le rat.

Après saponification de l'extrait alcoolique des fèces séchées, l'insaponifiable est extrait par l'éther de pétrole et cette opération est suivie d'un lavage par du cholestérol inactif pour enlever les dernières traces d'insaponifiable de la liqueur hydro-alcoolique. L'insaponifiable ainsi que la liqueur hydro-alcoolique contenant les sels biliaires et les substances apparentées de nature acide sont transformés par combustion humide en carbonate de baryum, dont la radioactivité est mesurée.

Résultats

Pour la faible dose, l'absorption intestinale est de 60 % en moyenne chez le Rat et de 85 % chez le Lapin. Pour la forte dose, elle s'abaisse à 40 % chez le Rat et à 60 % chez le Lapin.

Des différences beaucoup plus considérables se manifestent dans l'excrétion sous forme d'acides biliaires pendant les 4 premiers jours suivant l'ingestion. Pour la faible dose, le Rat excrète en 4 jours le 37 % du cholestérol résorbé et le Lapin seulement le 4,5 % en 4 jours (lapin 2) et 3,8 % (lapin 1) en 5 jours. Pour la dose élevée, la différence s'atténue et

la proportion du cholestérol résorbé, qui apparaît dans les fèces sous forme oxydée, passe à 32 % pour le Rat et 7 % pour le Lapin. L'apparition des acides biliaires dans les fèces est donc très tardive chez ce dernier animal. L'excrétion du cinquième jour renferme probablement encore, du moins chez le Rat, un peu d'acides biliaires fortement actifs formés pendant les premiers jours à partir de cholestérol accumulé dans le foie, alors que l'excrétion du sixième et du septième jour correspond mieux à l'élimination du cholestérol réparti dans l'organisme, puisque 5 jours après l'ingestion il peut être considéré comme uniformément marqué (2). Les résultats moyens relatifs aux produits d'oxydation pendant les sixième et septième jours permettent d'évaluer l'élimination du «cholestérol constitutif». En nous fondant sur ces moyennes (Tabl. 1), nous avons calculé le quotient R/L qui indique dans quelle mesure l'excrétion du cholestérol transformé en acides biliaires est plus rapide chez le Rat que chez le Lapin. Nous voyons que

TABLEAU 1

Rapports de l'excrétion sous forme d'acides biliaires chez les deux espèces, à des moments différents après l'ingestion

Dose mg/kg	Moyenne de l'excrétion				Quotient R/L	
	4 premiers jours (excrétion globale en % du cholestérol résorbé)		6e et 7e jours (excrétion journalière en % "du cholestérol constitutif")		4 premiers jours	6e et 7e jours
	Rats (R)	Lapins (L)	Rats (R)	Lapins (L)		
40	37,5	4,5	6,1	1,8	8,0	3,4
400	32,5	6,9	6,4	1,7	4,7	3,8

ce rapport est de 8,0 pour la période des quatre premiers jours après la faible dose, alors qu'il n'est que de 4,7 pour la même période après la forte dose. Le rapport de l'excrétion du cholestérol constitutif est de 3,4 pour la faible dose et de 3,8 pour la dose élevée. L'excrétion du cholestérol constitutif sous forme d'acides biliaires s'évalue à 24 mg par jour en moyenne chez les rats qui ont reçu peu de cholestérol, en admettant pour ces animaux une teneur en cholestérol renouvelable de 125 mg %. BERGSTRÖM (3) a obtenu pour des rats plus jeunes (200 g contre 300 g en moyenne pour nos animaux) des chiffres environ quatre fois moins élevés.

Discussion

Nos résultats montrent que l'oxydation du cholestérol en acides biliaires et l'excrétion de ceux-ci jouent un rôle plus grand que la barrière intestinale dans la défense de l'organisme du rat contre le cholestérol alimentaire. Se basant sur des expériences faites sur des lapins avec du cholestérol non marqué, COOK et ses collaborateurs (4) ont pu conclure en 1954 à une absorption de 90 % pour une dose de 240 mg par kg. par jour. Le Lapin absorbe en effet plus de cholestérol que le Rat lorsque la dose est élevée, mais il importe de préciser que l'absorption n'est que de 65 %, en comparaison de 40 % chez le Rat, lorsqu'on emploie une dose unique de cholestérol radioactif, qui seul permet d'obtenir des résultats corrects.

L'excrétion sous forme d'acides biliaires est beaucoup plus forte chez le Rat que chez le Lapin, surtout pendant la période qui suit immédiatement l'ingestion. Cette différence persiste lorsque le cholestérol de l'organisme est uniformément marqué, mais l'ampleur de la dégradation initiale chez le Rat ne saurait être expliquée seulement par la différence entre les vitesses de dégradation du cholestérol constitutif. On pourrait penser à une augmentation de l'oxydation en fonction de la quantité de cholestérol présent dans le foie après la résorption. Cependant la vitesse de la dégradation initiale est plus grande pour de petites doses, et dans ces conditions, le cholestérol absorbé par l'intestin ne correspond qu'au quart environ de la quantité transformée en acides biliaires par jour. La surcharge n'est donc pas excessive.

Le renouvellement plus rapide du cholestérol constitutif chez le Rat ne peut pas rendre compte de la vitesse initiale de la dégradation qui doit dépendre d'un ou de plusieurs facteurs supplémentaires. L'accumulation dans le foie du cholestérol fraîchement absorbé et circulant depuis peu dans le sang joue certainement un grand rôle, ainsi que le suggèrent les travaux de FRIEDMAN et ses collaborateurs (5). Nous l'avons nous-mêmes constaté dans d'autres essais (6). Soulignons encore que ces facteurs semblent jouer chez le Rat un rôle relativement plus important avec des doses physiologiques qu'avec des doses exagérées.

Resumé

Les auteurs ont étudié l'absorption intestinale du cholestérol et son excrétion sous forme d'acides biliaires chez le lapin et le rat afin de connaître la raison du comportement différent des deux espèces vis-à-vis du cholestérol alimentaire.

Des doses uniques de cholestérol 4-C¹⁴ ont été administrées, les fèces ont été recueillies jusqu'au septième jour après l'ingestion et la radioactivité a été mesurée dans l'insaponifiable et dans une fraction brute renfermant les acides biliaires.

Après l'ingestion d'une dose de 40 mg de cholestérol/Kg., l'absorption intestinale est de 45% chez le rat et de 83% chez le lapin; après l'ingestion d'une dose dix fois plus forte, les coefficients passent à 50 et 62%.

L'excrétion sous forme d'acides biliaires pendant les 4 jours suivants l'ingestion correspond, pour la faible dose, à 22% de la quantité ingérée chez le rat et à 3% chez le lapin; pour la forte dose, à 15% chez le rat et à 5% chez le lapin.

Summary

Elimination of the alimentary cholesterol in the rat and rabbit

Rats and rabbits received a test meal of cholesterol-4-¹⁴C per os. The radioactivity was assayed in the unsaponifiable and biliary acid fractions of the feces during seven days following the test meal. It was found that the excretion of biliary acids derived from radioactive cholesterol is much higher in the rats than in the rabbits. The significance of this result is discussed.

Bibliographie

- (1) SIPERSTEIN, M. D. and CHAIKOFF, I. L. : *J. Biol. Chem.*, **198**, 93, 1952.
- (2) CHEVALLIER, F. : Thèse Sci. nat., éd. Commissariat à l'Energie atomique, Service de Documentation, Paris 1955.
- (3) BERGSTRÖM, S. : Hormones and Atherosclerosis, Proceedings of the Conference held in Brighton, Utah, March 11-14, 1958, p. 31, Academic Press, Publishers, New York 1959.
- (4) COOK R. P., KLIMAN A. and FIESER L. F. : *Arch. Biochem.*, **52**, 440, 1954.
- (5) FRIEDMAN M., BYERS S. O. and ROSENMAN R. H. : *Am. J. Physiol.*, **177**, 77, 1954.
- (6) ENGELHORN A. et FAVARGER P. : Travail en préparation.

