DOCUMENTATION

LES RÉGULATIONS HORMONALES DES MÉTABOLISMES CHEZ LES ANIMAUX DOMESTIQUES

PAR

H. SIMONNET et H. LE BARS
Institut national Agronomique et
École Nationale Vétérinaire d'Alfort

PLAN DU MÉMOIRE

Introduction.

I. — **Métabolisme des nutriments organiques.**

A) *Interrelations métaboliques.*

B) *Régulation hormonale du métabolisme glucidique.*

1. Témoins du métabolisme glucidique.
2. Mécanismes généraux de la régulation du métabolisme glucidique.
3. Régulation hormonale.
   - Hypophyse.
   - Thyroïde.
   - Pancréas insulaire.
   - Hormone pancréatique hyperglycémiante.
   - Surrénale.
     - Adrénaline.
     - Corticostéroïdes.
   - Gonades.
   - Duodénum.
4. Hiérarchie des facteurs hormonaux régulateurs du métabolisme glucidique.

C) *Régulation hormonale du métabolisme lipidique.*

1. Témoins du métabolisme lipidique.
2. Mécanismes généraux de la régulation du métabolisme lipidique.
3. Régulation hormonale.
   - Hypophyse.
   - Thyroïde.
   - Pancréas.
   - Surrénale.
   - Gonades.

D) *Régulation hormonale du métabolisme protidique.*

1. Les témoins plasmatiques du métabolisme protidique.

2. Mécanismes généraux de la régulation du métabolisme protidique.
3. Régulation hormonale.
   Hypophyse.
   Thyroïde.
   Pancréas.
   Surrénale.
   Gonades.

E) *Vue générale sur les métabolismes organiques, leurs régulations et leurs troubles dans les espèces animales.*

II. — **Traversées des matières minérales.**

A) *Régulation hormonale du transit de l'eau et des électrolytes.*
1. Témoins des traversées de l'eau et des électrolytes.
2. Régulation non hormonale.
3. Régulation hormonale.
   Hypophyse.
   Thyroïde.
   Surrénale.
4. Troubles spontanés du transit hydro-minéral.

B) *Régulation du transit des matières minérales autres que l'eau et les électrolytes.*
1. Phosphore, Calcium, Magnésium.
   Témoins du transit.
   Régulation non hormonale.
   Régulation hormonale.
   Hypophyse.
   Thyroïde.
   Parathyroïde.
   Gonades.
   Troubles spontanés.
2. Iode.
   Activité thyroïdienne.
3. Soufre.
4. Fer.
5. Cuivre.

III. — **Conclusions.**

Particularités métaboliques chez les animaux domestiques.
Schéma général des régulations hormonales : les groupes antagonistes.

Bibliographie.

INTRODUCTION

On entend par métabolisme (Metabolism, Stoffwechsel) du grec μεταβολή changement, les transformations dont les matériaux nutritifs sont l'objet au cours de leur passage dans l'organisme.

Bien que les processus de la digestion, grâce auxquels les *aliments* peuvent devenir des *nutriments* (Claude BERNARD), c'est-à-dire des substances que l'organisme est capable d'utiliser, soient parfois inclus dans le métabolisme,

nous restreindrons ce terme aux transformations que les matériaux nutritifs subissent depuis leur résorption intestinale jusqu'à leur élimination.

S'il est correct de parler de métabolisme dans le cas des nutriments organiques dont la molécule subit des modifications plus ou moins profondes dans l'organisme au cours de leur utilisation, il n'en est pas de même dans le cas de l'eau et des matières minérales. Ces substances en effet ne sont pas modifiées au cours de leur traversée dans l'organisme, même si elles contractent à cette occasion des liaisons qui leur confèrent des propriétés ; certaines de ces liaisons sont de nature physico-chimique : eau et colloïdes, calcium et protéines, d'autres sont de nature chimique : fer et hémoglobine, iode et thyroxine.

Le terme métabolisme ne peut donc être utilisé dans le cas de l'eau et des matières minérales qu'en tenant compte de ces réserves ; les expressions traversées ou transits sont préférables dans ces cas.

Il existe pour chaque groupe de substances organiques : glucides, lipides, protides, un métabolisme particulier et l'on a l'habitude de distinguer dans chaque cas, des processus d'anabolisme et des processus de catabolisme, les premiers correspondent à une complication des molécules, à des processus de synthèse, d'intégration ; les seconds, à une simplification des molécules, à des processus d'analyse, de désintégration.

Cette distinction, commode pour l'étude analytique des étapes du métabolisme, est difficile à soutenir du point de vue biochimique et fonctionnel, notamment en raison de l'existence de réactions réversibles et de réactions couplées qui sont à l'origine d'interconversions et représentent un aspect fondamental des mutations de matière et d'énergie.

On distingue aussi un métabolisme endogène et un métabolisme exogène dont l'individualité est discutée.

Les facteurs qui conditionnent les métabolismes et assurent l'homéostasie peuvent être classés en facteurs fondamentaux et en facteurs régulateurs proprement dits.

Les *facteurs fondamentaux* sont : 1° l'action de masse des nutriments qui constituent les matériaux mêmes des métabolismes. Ces matériaux proviennent des aliments digérés et résorbés ou des matériaux de réserve, des produits de leur utilisation et de leur élimination ; 2° les enzymes, agents du travail cellulaire, qui assurent les transformations métaboliques : enzymes conditionnant le potentiel d'oxydo-réduction, la donation et l'acceptation d'hydrogène et son transport. Notons que certains constituants des enzymes : vitamines, substances minérales ont une origine exclusivement exogène, fait qui introduit une relation particulière entre les apports alimentaires et leur utilisation.

Les *facteurs régulateurs proprement dits* sont représentés par le système nerveux et le système endocrinien. Ces deux systèmes n'interviennent pas indépendamment l'un de l'autre, ils sont étroitement liés dans leur fonctionnement.

Il existe une liaison centrale entre l'hypothalamus et l'hypophyse grâce à laquelle les stimuli proprioceptifs et extéroceptifs atteignent les noyaux de l'hypothalamus d'une part, et qui unit les noyaux de l'hypothalamus au système nerveux organo-végétatif et à l'hypophyse d'autre part, cette dernière connection étant à double sens : hypothalamo-hypophysaire et hypophyso-hypothalamique.

Une seconde liaison est réalisée entre la plupart des glandes endocrines et l'axe médullaire, chaque glande étant pourvue d'un équipement nerveux cholinergique et adrénergique ; cette liaison est également réciproque.

Enfin, une troisième liaison périphérique unit les récepteurs hormonaux

et le système nerveux local. A ce niveau, il apparaît de plus en plus clairement que les actions hormonales s'effectuent par l'intermédiaire des formations nerveuses localés.

Le système nerveux et le système endocrinien ne sont pas indispensables au déroulement des transformations métaboliques qu'ils catabolisent ou inhibent ; leur rôle est surajouté ; ces phénomènes permettent une adaptation rapide et exacte du métabolisme aux conditions de vie de l'animal et contribuent à assurer l'homéostasie de son milieu intérieur.

Le *système endocrinien* est constitué de glandes endocrines dont l'intervention est réalisée par le moyen de leurs produits de sécrétion : les hormones.

Nous adopterons la définition suivante d'une hormone :

« Une hormone est une substance physiologique, de nature organique, élaborée par certaines cellules spécialisées de l'organisme, substance qui a pour rôle exclusif de diriger, régulariser et coordonner certaines activités du même organisme ; ces substances agissent à faible dose et leurs effets se font sentir en dehors de leur lieu d'élaboration » (1).

Nous examinerons à propos de chacun des métabolismes la part que le système endocrinien prend à sa régulation en utilisant le plus possible les documents relatifs à cette régulation chez les animaux domestiques ; nous rappellerons, en nous limitant à ces espèces, les affections dont la pathogénie est attribuée à une perturbation de cette régulation.

Nous étudierons successivement la régulation hormonale du métabolisme des nutriments organiques, puis celle des traversées de l'eau et des électrolytes et des matières minérales proprement dites.

I

MÉTABOLISME DES NUTRIMENTS ORGANIQUES

A. — INTERRELATIONS MÉTABOLIQUES

Bien qu'il soit illusoire d'établir une hiérarchie entre les métabolismes, celui des nutriments organiques présente une importance capitale puisqu'il est associé aux mutations de l'énergie chimique potentielle des aliments organiques : glucides, lipides, protides et qu'il assure l'élaboration des constituants ondamentaux de la matière vivante.

S'il est commode d'étudier séparément chacun de ces métabolismes, les liaisons qui existent entre eux ne doivent pas être perdues de vue. La figure I représente schématiquement les principales interrelations qui existent entre les métabolismes des matériaux organiques. L'existence de ces interconversions fait apparaître, à côté de secteurs individualisés propres à chaque sorte de métabolisme, un domaine commun, sorte de carrefour ou de plaque tournante des métabolismes, pool métabolique dans lequel la spécificité d'origine des métabolites n'est plus apparente.

Grâce à cette interdépendance, certaines interconversions peuvent se produire plus ou moins facilement avec un rendement énergétique ou matériel plus ou moins bon, du fait de la réversibilité des réactions qui sont à leur base,

(1) Sur la discussion de cette définition, cf. P. SAINTON, H. SIMONNET et L. BROUHA : *Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale*, Paris, 1952, Masson et Cie, éd., p. 13.

tandis que d'autres transformations ne se font qu'à sens unique, constituant des sortes de valves qui orientent les métabolismes dans un sens déterminé (passage de l'acide pyruvique à l'acide acétique par exemple).

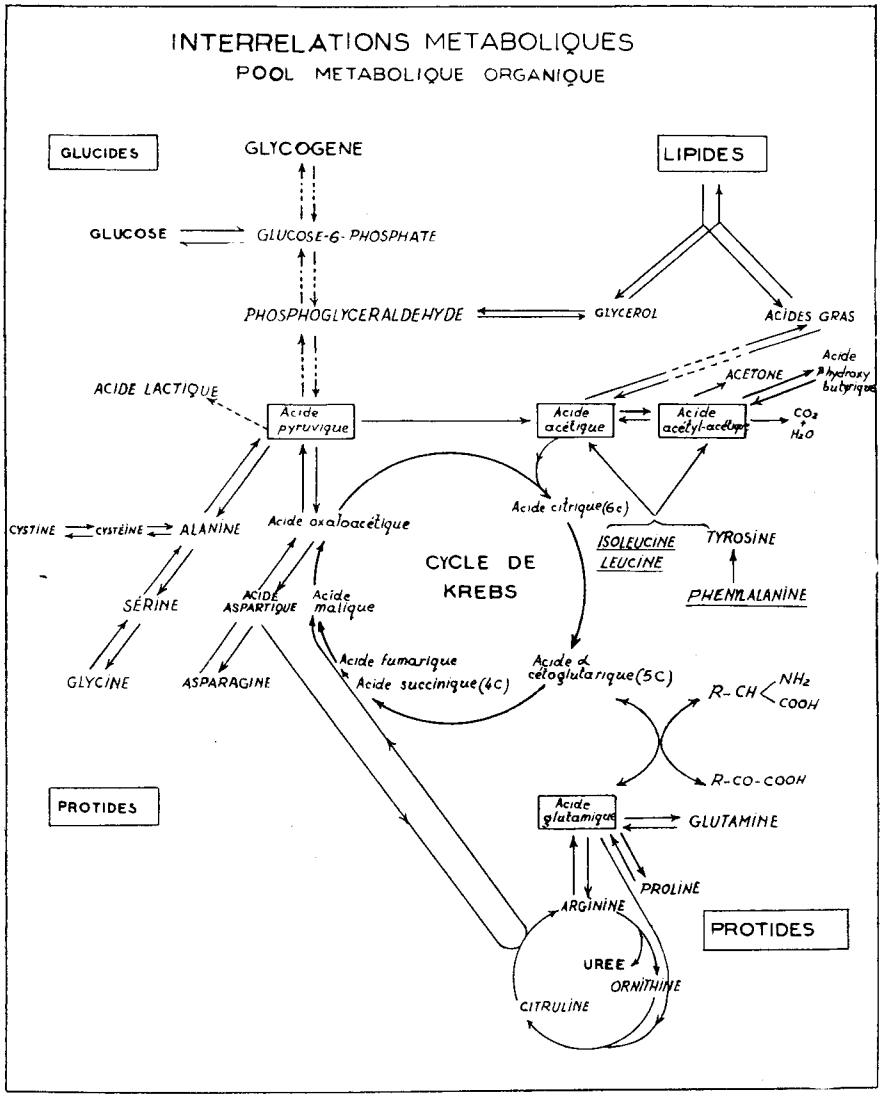

FIG. 1.

Il existe également des interrelations entre les substances minérales : le transit du calcium est lié à celui du phosphore, le sort du chlore dans l'organisme dépend étroitement du transit du sodium, les migrations d'ions CO_3H^- entraînent des perturbations dans la destinée des ions Na^+ et K^+.

D'autre part, les sels minéraux sont également en relation avec les substances organiques : calcium et protéines plasmatiques, iode et hormone thyroïdienne, fer et protéines (apoferritine), etc...

Les relations qui existent entre le phosphore et les substances organiques sont particulièrement importantes car elles conditionnent les échanges d'énergie et, par suite, le travail de l'organisme.

Des échanges d'énergie se produisent dans toutes les réactions chimiques. Certaines libèrent de l'énergie : réactions exothermiques, d'autres nécessitent un apport d'énergie : réactions endothermiques.

L'origine de l'énergie chimique dans l'organisme réside toujours dans l'oxydation d'un substrat. Mais toute l'énergie libérée par cette oxydation n'est pas utilisable pour le travail cellulaire, une fraction se dissipe sous forme de chaleur, le reste est inclus dans une énergie de liaison, presque toujours sous forme d'un *composé phosphorique* qui servira de réservoir d'énergie chimique, immédiatement utilisable pour toutes les synthèses comme pour toutes les réactions endo-énergétiques (1).

Les liaisons à grand pouvoir énergétique jouent un rôle important dans les métabolismes :

— le groupement phosphorique peut être transféré directement sur une autre molécule organique sans que l'énergie soit perdue sous forme de chaleur. Le produit final ne possède pas nécessairement la possibilité de libérer instantanément son énergie potentielle qui dépend de sa structure, mais la molécule phosphorylée a une énergie totale supérieure à la molécule initiale (2).

— le groupement phosphorique peut servir à la reconstitution de composés à liaisons phosphoriques à grand pouvoir énergétique, ex. : ATP. Ces composés représentent la seule source d'énergie utilisable *directement* par les cellules pour les synthèses chimiques, pour le travail musculaire, osmotique ou sécrétoire, pour libérer de la chaleur.

B. — RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

La régulation hormonale du métabolisme glucidique ne constitue qu'un des moyens de cette régulation ; en effet, à côté d'elle ou mieux sous-jacent à elle, il existe des mécanismes généraux sur la réalisation desquels les hormones exercent leur action.

(1) La quantité d'énergie libérée par l'hydrolyse des composés phosphoriques dépend de la nature de la liaison entre la substance organique et l'acide phosphorique. Pour certains, composés de structure R — ph, la liaison est à faible pouvoir énergétique et l'hydrolyse libère 2 000 à 3 000 calories, ex. : glucose-1-phosphate, glucose-6-phosphate, fructose-6-phosphate, phosphoglycéraldéhyde, acide monophosphorique, acide adénosine-monophosphorique. Pour d'autres, symbolisés par LIPMANN (1946), par la formule R ~ ph, l'énergie libérée est d'environ 12 000 calories. Ex. : acide adénosine diphosphorique (adénosine — ph ~ ph), acide adénosine triphosphorique (adénosine — ph ~ ph ~ ph), phosphocréatine (créatine ~ ph).

(2) Exemples de transfert d'énergie :

Le glucose n'est pas directement métabolisé dans l'organisme. Il est d'abord transformé par phosphorylation en un dérivé possédant une énergie potentielle plus élevée : le glucose-6-phosphate.

$$\text{glucose} + \underset{(\text{ATP})}{\text{adénosine} - \text{ph} \sim \text{ph} \sim \text{ph}} \xrightarrow[\textit{Hexokinase}]{} \underset{(\text{gluc.-6-phos.})}{\text{glucose} - \text{ph}} + \text{adénosine} - \text{ph} \sim \text{ph}$$

Le glucose-6-phosphate ayant un potentiel énergétique plus élevé que le glucose, la réaction est irréversible.

Cette réaction est importante car, vraisemblablement, les effets de l'insuline, de l'hormone antéhypophysaire et des glucocorticoïdes s'exercent sur elle.

Le glucose sanguin est régénéré, dans le foie, par hydrolyse, sous l'influence d'un enzyme, la phosphatase :

$$\text{glucose-6-phosphate} + \text{eau} \xrightarrow{\textit{phosphatase}} \text{glucose} + \text{phosphate} + \text{énergie (perdue sous forme de chaleur).}$$

La réaction est également irréversible.

A partir du stade glucose-6-phosphate (ester de ROBISON) le métabolisme du glucose est identique à celui du glycogène. Les potentiels énergétiques du glucose-6-phosphate, du glucose-1-phosphate et du glycogène étant comparables, les réactions enzymatiques entre ces trois substances sont réversibles.

Grâce au jeu de ces mécanismes, la constance relative de la glycémie est maintenue malgré l'existence de facteurs perturbateurs représentés par les fluctuations des apports de glucides et les besoins de l'organisme ; elle résulte de la compensation de la charge glucidique et de la décharge glucidique.

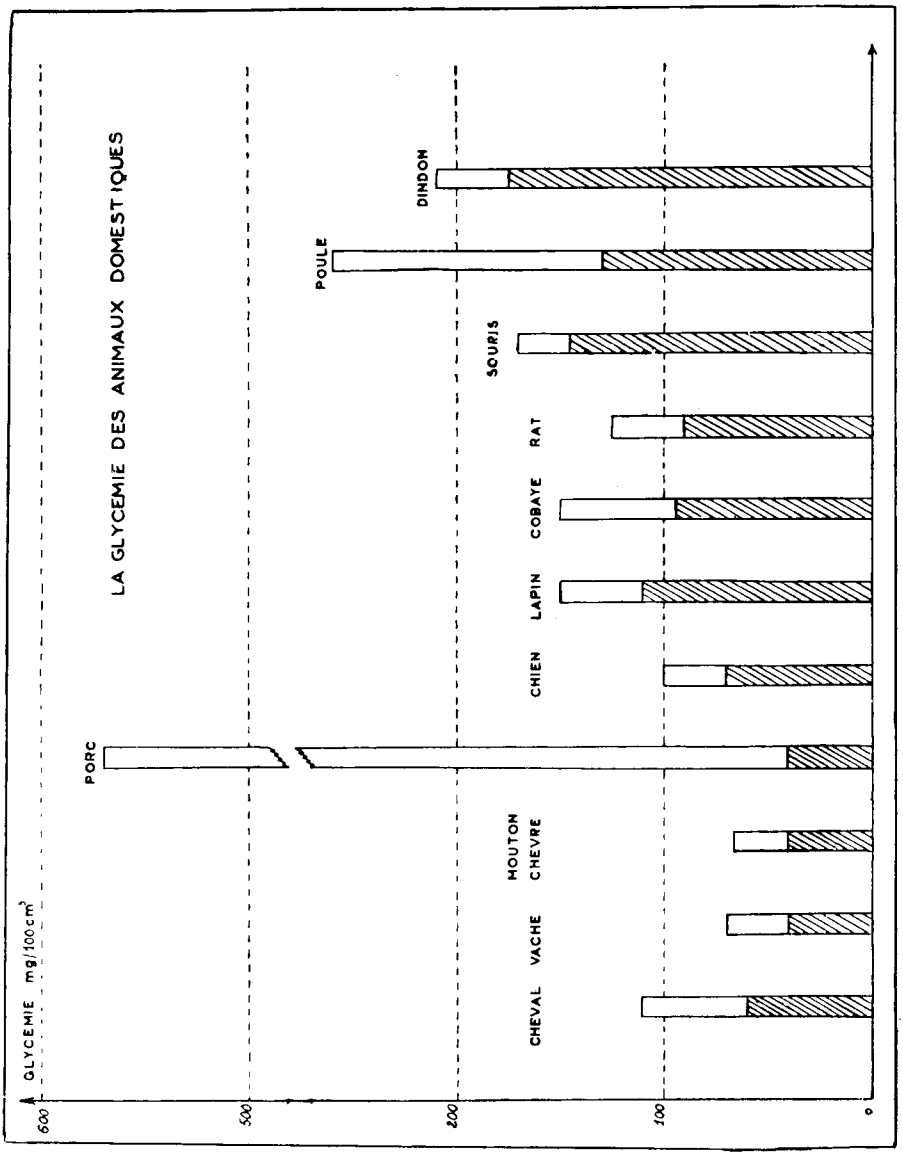

FIG. 2. — (D'après DUKES, 1947 et KOHL, 1950).

1. Témoins du métabolisme glucidique [1]

La mesure de la glycémie — ou plus précisément du taux des substances réductrices du plasma ou du sérum mesuré dans des conditions détermi-

[1] Nous ne parlerons pas de l'élimination urinaire des métabolites d'origine glucidique.

nées — constitue un témoin commode et assez sûr de l'homéostasie glucidique.

En effet, le glucose diffuse facilement à travers l'endothélium des capillaires et les membranes cellulaires, il se répartit donc d'une manière uniforme dans les liquides de l'organisme : sang, lymphe, liquide interstitiel, sauf le liquide céphalo-rachidien, et l'on admet que le taux cellulaire de glucides est généralement égal à son taux dans les humeurs interstitielles.

Le taux moyen de la glycémie est assez différent d'une espèce à l'autre. La glycémie des Oiseaux est de 1,5 g-2,0 g p. 100, celle des Carnivores et Omnivores est de 1 g environ, et celle des Herbivores ruminants se situe à un niveau beaucoup plus bas : 0,6 g, comme s'il existait dans les deux premiers groupes d'espèces une sorte de *glycémie de luxe.*

Chez un sujet d'une espèce donnée le taux de la glycémie présente à l'état normal des variations qui s'installent entre des limites assez étendues (FIG. 2).

Il est certain que les variations des autres constituants glucidiques du plasma : sucre protidique, galactose, glycérol, acide lactique, acide citrique, acide diphosphoglycérique, acide pyruvique, acide ascorbique par exemple, devraient être pris en considération pour avoir une image plus complète de l'état du métabolisme glucidique, mais leur dosage est difficile et n'a encore donné lieu qu'à des recherches fragmentaires, surtout chez les animaux domestiques.

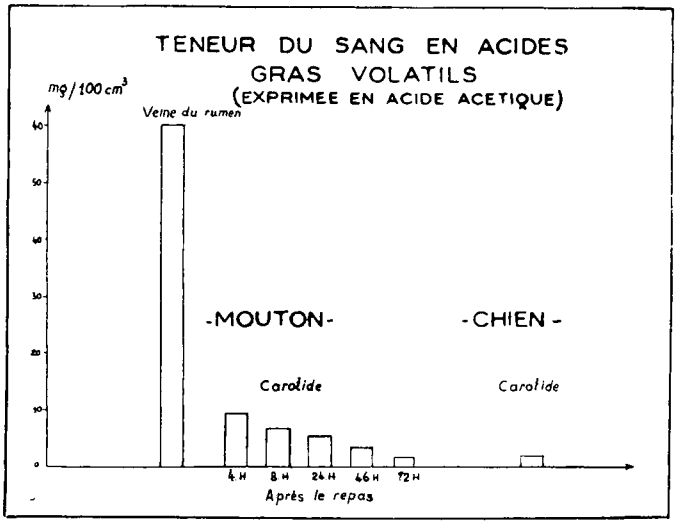

FIG. 3.

D'autre part, si les produits de transformation digestive des glucides sont représentés principalement par des oses chez les Carnivores et les Omnivores, chez les Herbivores les sucres proprement dits ne représentent qu'une partie des nutriments glucidiques. En effet, les fermentations microbiennes libèrent au niveau des réservoirs gastriques chez les Ruminants, et du cœcum chez les Herbivores monogastriques, des acides gras à courte chaîne : acide acétique, acide propionique, acide butyrique, qui sont résorbés sur place et peuvent être utilisés soit directement comme source d'énergie, soit comme précurseurs des autres nutriments organiques.

Chez les Herbivores les acides gras représentent des témoins normaux non seulement du métabolisme lipidique et protidique, mais aussi du métabolisme glucidique.

TABLEAU I

Acides gras volatils

exprimés en acide acétique (mg p. 100 cm³)*

Vache :	
5 h après le repas : carotide	12,5 (1)
jugulaire	8,5 (1)
Mouton :	
veine du rumen	60 (2)
carotide	
2 à 6 h après le repas	7,3-9,2 (1, 3)
8 h «	5-8 (1)
16 h «	2,6 (1)
24 h «	3,9-5,1 (3)
46 h «	2,7-3,3 (3)
72 h «	1,5 (1)
Chèvre :	
jugulaire	
jeune (6 à 66 j)	2,7-3,8 (4)
adulte	4,2-6,1 (4)
Chien :	
carotide	0,6-4,1 (5)
	0,7-1,5 (3)
jugulaire	1,8 (6)

2. Mécanismes généraux de la régulation du métabolisme glucidique

Les facteurs perturbateurs de l'équilibre glycémique sont représentés par les fluctuations des apports de glucides et les besoins de l'organisme.

L'*apport alimentaire de glucides* (source exogène) est en effet intermittent et dépend de la fréquence, de l'importance et de la nature des repas. Cette dépendance, très manifeste chez les espèces monogastriques, l'est beaucoup moins chez les Herbivores à estomac composé (Ruminants), chez lesquels une première régulation est assurée par l'emmagasinement des aliments dans le rumen, le réseau et le feuillet.

Les *besoins glucidiques* de l'organisme varient principalement en fonction du travail musculaire et des exigences de la thermogénèse, ils sont également influencés par certaines productions, la sécrétion lactée en particulier.

Dans les conditions physiologiques ces facteurs perturbateurs n'exercent qu'une faible répercussion sur la glycémie grâce à des mécanismes régulateurs représentés par le stockage des glucides en nature ou sous forme de glycogène, la formation de glucides à partir de substances non glucidiques et — dans le cas où les glucides sont en excès — par leur élimination en nature.

Le *système lacunaire* qui représente la masse liquidienne la plus impor-

(*) 75 à 95 p. 100 des acides gras sont constitués par de l'acide acétique (REID, 1950 ; Mc CLYMONT, 1949-1951 ; CRAINE et HANSEN, 1952, etc.).

(1) Mc CLYMONT, 1951.

(2) Mc ANALLY et PHILLIPSON, 1942 ; BARCROFT, Mc ANALLY et PHILLIPSON, 1944.

(3) REID, 1950.

(4) CRAINE et HANSEN, 1952.

(5) PHILLIPSON, 1947.

(6) Mc CLENDON, 1944.

tante de l'organisme constitue le premier facteur régulateur de la teneur du sang en glucose : toute élévation brusque de la glycémie est immédiatement corrigée par le passage du glucose dans le système lacunaire et vice-versa. Grâce à cette sorte de tampon, dans le fonctionnement duquel jouent seulement des phénomènes de diffusion, l'absorption de glucose qui suit les repas est étalée sur la période interprandiale.

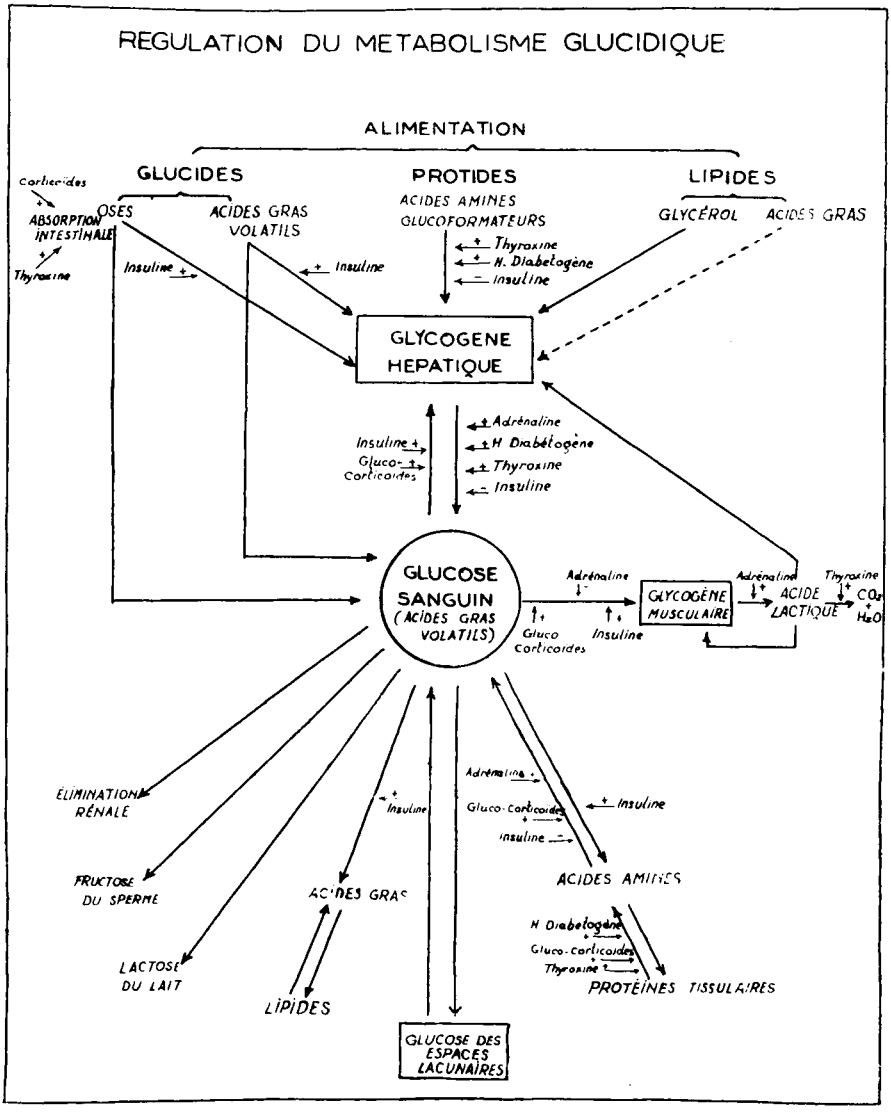

FIG. 4.

Les sources non glucidiques sont représentées par les protides. On estime en moyenne à 60 p. 100 la quantité de glucides qui peut provenir des protéines. Cette transformation : *néoglucogénèse*, s'opère à partir de certains acides aminés dits *glucoformateurs* : glycocolle, alanine, sérine, cystine, acides aspar-

tique et glutamique, arginine, proline, qui peuvent être d'origine exogène ou endogène.

La formation de glucides à partir des lipides n'a pas été démontrée d'une manière indiscutable. Si l'organisme est capable d'élaborer du glycogène à partir du glycérol provenant du dédoublement des lipides, on ne peut affirmer qu'il en soit de même à partir des acides gras. Sans doute lorsque l'alimentation est insuffisante pour satisfaire aux besoins énergétiques (inanition) ou que des conditions pathologiques rendent le glucose inutilisable (diabète sucré), l'organisme fait appel aux lipides alimentaires ou de réserve, mais, dans ce cas, les acides gras sont utilisés directement pour les besoins énergétiques, jouant ainsi un rôle d'épargne vis-à-vis du glucose.

Les sucres, de toute origine, peuvent être mis en réserve sous forme de glycogène (glycogénogénèse) par le foie et les muscles et, accessoirement, par les autres tissus. Mais la signification de ces réserves est différente suivant leur localisation. Le glycogène hépatique constitue une réserve générale, par glycogénolyse il retourne à l'état de glucose circulant qui contribue au maintien de l'homéostasie glycémique et qui est mis à lad isposition de tous les tissus.

Le glycogène des divers tissus, au contraire, constitue une réserve locale, utilisable seulement pour les besoins énergétiques *in situ* et qui ne contribue qu'indirectement au maintien du taux normal de la glycémie.

Quand les apports glucidiques dépassent les possibilités de stockage sous forme de glycogène, l'excédent de sucres est transformé en lipides de réserve accumulés dans les cellules du tissu adipeux.

Enfin, le glucose peut être éliminé en nature par l'urine lorsque la glycémie dépasse les capacités de réabsorption de l'épithélium rénal ; le seuil rénal joue le rôle d'une sorte de soupape de sûreté en cas d'hyperglycémie.

Les enzymes, agents des processus de mise en réserve, de transformation et d'utilisation sont stimulés ou inhibés par le système nerveux végétatif ou par le système endocrinien.

Ce dernier intervient principalement par les sécrétions des glandes suivantes :

Hypophyse antérieure,
Thyroïde,
Pancréas insulaire,
Surrénales,
Gonades,

dont les actions se groupent sous deux chefs :

Actions hyperglycémiantes :
- h. diabétogène de l'hypophyse,
- h. hyperglycémiante du pancréas,
- glucocorticoïdes de la cortico-surrénale,
- adrénaline de la médullo-surrénale (tissu chromaffine),
- thyroxine de la thyroïde,
- œstrogènes de l'ovaire.

Actions hypoglycémiantes :
- insuline du pancréas,
- androgènes du testicule,
- incrétine du duodénum.

Ces sécrétions sont coordonnées par trois mécanismes différents :

un *mécanisme humoral* : le taux de la glycémie règle la sécrétion d'insu-

line ; un *mécanisme nerveux* : le système nerveux végétatif règle la sécrétion de certaines hormones : adrénaline, insuline, h. diabétogène ; un *mécanisme hormonal* : h. adrénocorticotrope, h. thyrotrope, h. pancréatotrope, h. gonadotrope.

Nous n'étudierons que les mécanismes hormonaux.

3. Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Hypophyse

L'intervention de l'hypophyse dans la régulation du métabolisme glucidique est mise en évidence par les effets de l'ablation de la glande et par l'action des extraits hypophysaires.

Après *hypophysectomie* limitée au lobe antérieur, la glycémie reste normale, mais son homéostasie n'est plus assurée. Les effets d'un degré d'inanition qui seraient facilement compensés chez l'animal normal ne le sont plus chez l'animal hypophysoprive, une hypoglycémie marquée s'installe et la mort peut survenir ; les protéines, les lipides de l'organisme ne sont plus utilisés à des fins énergétiques.

L'animal hypophysectomisé montre une grande sensibilité aux effets de l'insuline ; de très faibles doses peuvent être mortelles, comme si l'extirpation de l'hypophyse livrait l'organisme à l'influence endopancréatique.

HOUSSAY a montré que l'hypophysectomie diminue les effets du diabète sucré pancréatoprive : l'hyperglycémie et la glycosurie disparaissent, le métabolisme basal est normal, le sujet utilise les sucres, les plaies se cicatrisent, la survie est prolongée. Le « Chien HOUSSAY » (sans pancréas et sans hypophyse) peut vivre plusieurs mois, certains ont vécu 9 mois, mais l'animal dépérit : son équilibre glycémique et sa vie sont précaires, il est *esclave de l'alimentation* et des conditions extérieures. L'inanition provoque chez lui le même degré d'hypoglycémie que chez l'animal simplement hypophysectomisé. Après le repas, la glycémie monte à 200-300 mg p. 100 et on observe la glycosurie. De faibles doses d'insuline déterminent une hypoglycémie mortelle, son homéostasie glycémique est instable.

Ces faits ont été établis chez le Chien, le Lapin, le Rat, le Crapaud. On ne possède pas de renseignements concernant les autres espèces animales.

Action des extraits hypophysaires

L'existence d'*un facteur diabétogène* a été mise en évidence par HOUSSAY et BIASOTTI (1930). L'injection quotidienne d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse détermine chez le Chien intact, après 2 à 3 jours de latence, l'hyperglycémie, la glycosurie, la cétonurie ; l'animal devient résistant à l'insuline. Ces extraits compensent l'hypoglycémie hypophysoprive, ils corrigent aussi l'hypersensibilité à l'insuline des animaux hypophysectomisés ; ils font réapparaître le diabète chez les animaux dépancréatés chez lesquels le syndrome diabétique avait été compensé par l'hypophysectomie.

L'effet diabétogène a été obtenu avec des extraits d'hypophyse provenant de diverses espèces animales ; le lobe antérieur de l'homme est le plus riche, viennent ensuite par ordre de concentration décroissante, les glandes de Chien, de Crapaud, de Rat blanc, de Cobaye, de Poulet, de Bœuf, de Serpent, de Poissons.

L'effet diabétogène ne se produit pas chez l'animal en état d'hypoglycémie quelle qu'en soit son origine : hypoglycémie d'inanition, hypoglycémie insulinique, hypoglycémie phloridzosique ; il se produit au contraire facilement chez l'animal recevant un régime hyperprotidique et hyperglucidique.

Le pancréas endocrine est stimulé chez le Rat et le Lapin : les îlots de Langerhans hypertrophiés sont riches en insuline. Chez le Chien, cette stimulation ne dure qu'une trentaine d'heures ; elle est suivie d'un hypofonctionnement résultant de la fatigue de l'appareil insulinien ; les cellules β sont le siège de lésions : dégranulation, vacuolisation, tuméfaction trouble, pycnose. La teneur en insuline diminue fortement. Ces lésions, d'abord réversibles, s'accentuent et deviennent irréversibles. A ce moment, malgré la suppression du traitement, les animaux restent diabétiques : le diabète métahypophysaire ou diabète de Yonng, s'est installé par suite de la suppression de la production d'insuline consécutive aux lésions pancréatiques. Cette forme de diabète, facile à obtenir chez le Chien, est plus difficile à réaliser chez le Chat, le Cobaye, le Rat, la Souris.

Chez les Ruminants, les résultats obtenus sont variables suivant l'espèce. La Chèvre réagit comme les animaux de laboratoire et la glycémie, après injection d'extrait hypophysaire, peut s'élever jusqu'à 180 mg p. 100 cm^3. Chez le Mouton, l'hyperglycémie est peu accusée et la glycémie n'est pas modifiée chez la Vache (Mc CLYMONT, 1949).

Chez le Chat, l'hormone diabétogène agit partiellement par l'intermédiaire du cortex surrénal. En effet, l'action des extraits est réduite après surrénalectomie. Par contre, HOUSSAY (1942) a démontré que l'action diabétogène pouvait être obtenue chez le Chien presque complètement dépancréaté et surrénalectomisé dont la survie est assurée par un apport approprié de ClNa.

Les recherches de COTES, REID et YOUNG (1949) montrent que l'hormone somatotrope est diabétogène chez le Chat normal. Le diabète hypophysaire ne serait que le résultat d'une stimulation physiologique excessive. Il en est probablement de même dans le cas du diabète provoqué par l'adrénocorticotrophine et le principe diabétogène hypophysaire pourrait être de nature complexe et exercer au moins les deux actions somatotrope et adrénocorticotrope.

La séparation des deux facteurs : hormone somatotrope et facteur hypophysaire hyperglycémiant, annoncée par RABEN et WESTERMEYER (1952), n'a pas été confirmée (REID, 1952-1953 ; YOUNG, 1953).

Mode d'action du facteur diabétogène. — Le facteur diabétogène détermine au niveau du foie des effets opposés à ceux de l'insuline : augmentation de la glycogénolyse et de la production de corps cétoniques. Au niveau des tissus, il inhibe la transformation du glucose en hexose-6-phosphate ; il stimule en outre la dégradation des protéines tissulaires en amino-acides et la mobilisation des graisses. Enfin, il détermine des lésions pancréatiques.

Dans les conditions normales, les actions opposées de l'insuline et du facteur diabétogène assurent l'équilibre glycémique :

$$\text{Glycogène hépatique} \underset{\text{insuline}}{\overset{\text{h. diabétogène}}{\rightleftarrows}} \text{glucose sanguin}$$

$$\text{Glucose tissulaire} \underset{\text{h. diabétogène}}{\overset{\text{insuline}}{\rightleftarrows}} \text{hexose-6-phosphate.}$$

L'hormone diabétogène se comporterait comme un inhibiteur de l'action stimulante de l'insuline sur l'hexokinase (CORI et CORI), enzyme qui catalyse la réaction :

glucose + ATP → acide glucose-6-phosphorique (ester de ROBISON) + ADP.

D'autres hormones antéhypophysaires peuvent influencer le métabolisme glucidique. C'est le cas de la thyrotrophine par l'intermédiaire du relai thyroïdien, de l'adrénocorticotrophine par celui du cortex surrénal.

Cette action est purement régulatrice, elle n'est pas nécessaire à l'élaboration proprement dite des hormones.

Ainsi l'acétate de sodium, le glycérol, l'acétylacétate de sodium augmentent, *in vitro*, la production de stéroïdes par la surrénale du Rat. Ce phénomène n'est pas modifié par la présence d'adrénocorticotrophine, qui, cependant, en l'absence de ces précurseurs, stimule la synthèse des stéroïdes (HOFFMANN et DAVIDSON, 1953).

L'existence d'une *pancréatotrophine* (ANSELMINO et HOFFMANN, 1953) est discutée mais n'est pas invraisemblable.

Toute une série d'autres principes ont été proposés pour rendre compte d'effets observés avec les extraits hypophysaires : *facteur glycotrope* ou *anti-insulinien* (YOUNG, 1937), *facteur glycostatique* (J. RUSSEL, 1938), *facteur contra-insulaire* (RAAB, 1930 ; LUCKE, 1937), *facteur adrénotrope* (KEPINOV, 1939-41), *facteur glycogénolytique* (ANSELMINO et HOFFMANN, 1941). Ces effets pharmacodynamiques peuvent être expliqués par l'action des diverses hormones actuellement connues qui règlent le métabolisme glucidique, leur existence est très problématique.

Thyroïde

La *thyroïdectomie* accroît la tolérance aux glucides, elle diminue la glycogénèse hépatique et s'oppose aux manifestations du diabète.

La *thyroxine* stimule la glycogénolyse hépatique et la néo-glucogénèse, provoquant un diabète sucré transitoire : diabète thyroïdien. A doses fortes et répétées elle détermine des lésions des cellules β des îlots de Langerhans qui provoquent un diabète permanent : diabète métathyroïdien (HOUSSAY, 1944).

L'intensité du fonctionnement endocrine de la thyroïde proportionne le besoin des diverses vitamines du groupe B.

Pancréas insulaire

Le pancréas insulaire met en jeu deux hormones qui exercent des actions opposées :

Une action hypoglycémiante due à l'insuline élaborée par les cellules β des îlots de Langerhans, une action hyperglycémiante qui tire son origine de la sécrétion des cellules α ([1], [2]).

([1]) *Teneur du pancréas en insuline.* — L'élaboration de l'insuline est influencée par divers facteurs physiologiques :

Espèce. — La teneur du pancréas est relativement faible chez les oiseaux : 0,5 à 0,7 U.I. par g ; elle est élevée chez le Lapin : 0,5 à 5,2 U.I. et chez le Chimpanzé : 11,2 U.I. ; elle est remarquablement faible chez le Cobaye : 0,08 à 0,23 ; dans toutes les autres espèces animales, elle se tient aux environs de 2 à 5 U.I.

Age. — La teneur du tissu pancréatique en insuline varie aussi avec l'âge. Chez le fœtus de Veau de 5 mois, on trouve 33,2 U.I./g ; chez le Veau de 6-8 semaines : 11,4 ; chez la Génisse : 4,8 ; chez la Vache de 9 ans ou plus : 1,8. Toutefois, dans certaines espèces (Rat) la teneur du pancréas en insuline croît jusqu'à un maximum qui est atteint à l'âge adulte.

Alimentation. — L'alimentation est un facteur important de la teneur du pancréas en insuline : le jeûne entraîne sa réduction, il en est de même d'un régime riche en graisse ; par contre, un régime très riche en glucides paraît être sans influence.

([2]) Pour la cytologie du pancréas endocrine et les variations suivant les espèces animales, consulter Cl. THÉRET (1953).

L'action hypoglycémiante du pancréas est mise en évidence par les effets de la pancréatectomie et par ceux de l'alloxane.

Ces deux interventions entraînent rapidement l'hyperglycémie par la privation d'insuline qui laisse le champ libre à une glycogénolyse excessive.

Classiquement, on admet que, chez tous les Mammifères, ainsi que chez les Oiseaux et la Grenouille maintenue à 30°C, la pancréatectomie provoque la glycosurie et entraîne la mort dans un délai plus ou moins bref. Mais c'est surtout chez le Chien que l'ablation du pancréas a été réalisée, la disposition anatomique de l'organe chez cette espèce facilitant la réussite de l'intervention.

On observe des signes généraux rappelant ceux du diabète grave de l'homme : polyphagie, polydipsie, polyurie, amaigrissement progressif et rapide, hyperglycémie et glycosurie, hyperlipémie, cétonémie et cétonurie ; la survie est en moyenne de 20 à 30 jours.

Mais les conséquences de la pancréatectomie ne sont pas identiques dans toutes les espèces animales.

Les Carnivores et les Omnivores sont beaucoup plus sensibles que les Herbivores. Si l'ablation du pancréas est rapidement mortelle chez le Chien, le Porc (LUCKENS, 1937), le Hibou (NELSON, 1942), elle est beaucoup mieux supportée et compatible avec une très longue survie chez la Chèvre (LUCKENS, 1938) qui peut se maintenir en bonne santé sans injection d'insuline (GREELEY, 1947), chez le Canard (survie de 41 à 163 jours d'après SPRAGUE et FULLON, 1938), chez le Rat (survie de 8 à 12 mois d'après PINCUS, 1936 ; RICHTER, 1939). La pancréatectomie totale n'est d'ailleurs plus considérée comme mortelle chez l'Homme (GREENFIELD et SANDERS, 1949).

Le diabète pancréatique ne présente pas les mêmes caractères chez les Ruminants que chez le Chien.

Chez le Chien l'inanition n'inhibe pas l'hyperglycémie et la glycosurie ; chez le Veau dépancréaté, au contraire, le jeûne provoque une hypoglycémie plus précoce et plus intense que chez l'animal normal :

Avant pancréatectomie		Après pancréatectomie	
durée de l'inanition h	glycémie mg/100 cm³	durée de l'inanition h	glycémie mg/100 cm³
—	—	—	—
0	81	0	250
48	49	10	170
67	58	24	40
91	58	37	36
139	41	67	27

Chez le Veau, opéré à l'âge de 5 à 7 semaines, la glycémie et la glycosurie dépendent essentiellement des repas : l'hyperglycémie post-prandiale est manifeste et peut atteindre 378 mg p. 100 cm³ ; la glycémie inter-prandiale est fonction de l'intervalle de temps qui sépare les deux repas (COOK, DYE et Mc CANDLESS, 1949).

Les caractères du *diabète alloxanique* (1) sont également différents chez le Rat, le Chien ou le Lapin et chez les Ruminants.

Dans les premières espèces, par exemple *chez le Rat*, l'alloxane, administrée par voie veineuse à la dose de 40 mg/kg provoque des modifications, ordinairement triphasiques, de la glycémie : une phase d'hyperglycémie entre la 3e et la 10e heure, une phase d'hypoglycémie pouvant donner lieu à des convul-

(1) Consulter HOET et DE MOOR (1951).

sions et une seconde phase d'hyperglycémie qui s'installe après le 2e jour ; cette phase transitoire ou permanente, selon le degré et l'étendue des lésions pancréatiques.

L'hyperglycémie initiale résulte d'une glycogénolyse hépatique accélérée ; l'hypoglycémie transitoire provient soit d'un épuisement des réserves hépatiques, soit d'un blocage de la glycogénolyse (BRATTCHARYA, 1950) ; le diabète alloxanique s'installe lorsque à la suite de lésion des cellules β des îlots de Langerhans, la sécrétion d'insuline est suffisamment réduite. L'action directe de l'alloxane sur le pancréas est démontrée par le fait que cette substance est encore active chez l'animal hypophysectomisé ou surrénalectomisé, mais, dans ce cas, l'animal ne présente pas d'hyperglycémie initiale.

Chez les Ruminants les manifestations du diabète alloxanique diffèrent suivant l'âge.

Chez le Veau de 2 à 3 semaines, l'injection intra-veineuse unique ou répétée d'alloxane à des doses de 65 à 175 mg/kg et des doses totales de 150 à 700 mg/kg (Mc CANDLESS et DYE, 1949) ne provoque pas l'hyperglycémie initiale et, par la suite, il ne se développe qu'une légère hyperglycémie *post-prandiale* avec diminution de la tolérance au glucose.

Chez la *Chèvre adulte*, l'alloxane ne détermine qu'un diabète modéré (SAVIANO et DE FRANCISOIS, 1946). Par contre, les effets sont plus nets chez le Mouton. Après injection intra-veineuse d'alloxane à des doses de 75, 100 et 125 mg/kg sur 8 moutons dont les glycémies étaient de 35 à 65 mg/100 cm³, Mc CANDLESS et coll. (1948) observent la réponse triphasique classique :

1° hyperglycémie à 92 de 217 mg de la 4e à la 8e heure ;

2° hypoglycémie de 14 à 31 mg, 9 à 14 h après l'injection, sans signes cliniques d'hypoglycémie ;

3° hyperglycémie permanente, 24 h après l'injection.

Ces résultats confirment ceux de JARRETT (1946) qui, chez le Mouton, avait également constaté un diabète accusé après injection d'alloxane.

Mais l'origine de cette hyperglycémie permanente est surtout *alimentaire*, comme le montre l'influence du jeûne :

Durée de l'inanition jours	Glycémie (mg/100 cm³) avant le jeûne	après le jeûne
6	206	173
6	165	54
5	173	103
5	154	136
8	167	147
4	281	178
5	156	33
5	222	167

(Mc CANDLESS, WOODWARD et DYE, 1948).

L'influence du repas sur la glycémie est encore mise en évidence par le fait que chez le Mouton diabétique, le traitement par l'insuline fait passer la glycémie de 187 à 281 mg/100 cm³ par suite de l'augmentation de l'appétit.

L'injection d'insuline par voie parentérale détermine l'abaissement du taux de la glycémie tant chez l'animal normal que chez l'animal hyperglycémique.

Chez l'*animal normal* porteur de son système endopancréatique, l'hypoglycémie s'installe rapidement en 20-30 minutes et dure 2-3 heures, elle s'accompagne d'accidents comateux ou convulsifs.

Chez le Lapin on observe dans l'heure qui suit l'injection, la prostration et l'apathie, une faim intense et une abondante sécrétion de salive ; puis la respiration s'accélère, des convulsions surviennent, entrecoupées de troubles parétiques ; enfin, après une série de mouvements désordonnés, le coma s'installe, accompagné de relâchement des sphincters. La mort survient en hyperthermie au bout de 3 à 4 heures.

Des accidents de même nature sont observés chez le Chien. Ils s'accompagnent d'anxiété, de contraction des mâchoires, les convulsions, moins accentuées que chez le Lapin, alternant avec des phases de coma jusqu'à l'issue fatale.

Tous ces signes disparaissent sous l'influence de l'injection de glucose ou de lévulose. Ils sont en rapport avec la diminution en glycogène des centres nerveux qui se ferait progressivement dans l'ordre suivant : noyau caudé, cortex, thalamus, cervelet, tandis que la moelle serait peu touchée ; la cellule nerveuse, privée de glucose, perdrait sa capacité d'utiliser l'oxygène et se trouverait en état d'anoxie. Une autre interprétation de l'action de l'insuline pourrait être trouvée dans l'abaissement de la teneur du tissu cérébral en acide glutamique (DAWSON, 1949) [1].

Dans ces espèces, ainsi que chez l'Homme, les accidents apparaissent quand la glycémie tombe à 20-40 mg p. 100.

Chez le Rat et chez la Souris les accidents comato-convulsifs se produisent seulement pour des taux glycémiques beaucoup plus bas, de l'ordre de 16 mg.

Les Ruminants sont plus résistants à l'insuline que les Monogastriques : la glycémie diminue plus lentement et, en général, se maintient à 5-10 mg p. 100 cm^3 sans que l'animal manifeste de troubles (FISH, 1928 ; BODANSKY, 1923-24 ; PETERSEN, 1931 ; CULTER, 1934 ; STRAND et coll., 1934 ; BROWN, PETERSEN et GORTNER, 1936 ; HITCHCOCK et PHILLIPSON, 1946 ; REID, 1951). Parfois, on observe une légère asthénie et quelques contractions musculaires de courte durée.

REID (1951), administrant chez le Mouton de fortes doses d'insuline, jusqu'à 10 unités/kg, observe l'asthénie, la salivation et des mouvements continus de mastication lorsque le taux glycémique s'abaisse à 4 à 6 mg p. 100 cm^3. Les contractions musculaires avec troubles de l'équilibre, polypnée, salivation abondante, apparaissent lorsque la glycémie atteint 3 mg p. 100 cm^3 ; quand la valeur est inférieure à 1 mg, l'animal est en décubitus permanent et le stade des convulsions n'a été observé qu'une seule fois par l'auteur, la glycémie étant indosable.

Chez les espèces sensibles, les signes caractéristiques de l'hypoglycémie se produisent, en général, après administration de doses correspondant à 1 à 2 unités par kg ; les doses de 2 à 3 unités/kg déterminent des convulsions (LUCK et coll., 1928 ; BROOKS, 1934 ; DOTTI, 1936 ; KERR et BEST, 1937 ; LIEBEL et HALL, 1938 ; GRATTAN et coll., 1941 ; PASCHKIS et CANTAROW, 1943). Cependant, d'après certains auteurs, les convulsions ne s'observent chez le Chien et le Chat qu'après l'injection de 3 à 5 unités/kg (CANNON et coll., 1924 ; BRITTON et coll., 1928 ; ZUCKER et BERG, 1937 ; DWORKIN, 1931).

Le Rat et la Souris sont rendus plus sensibles s'ils sont maintenus à une température ambiante élevée : 23-25°C ; il en est de même de la Grenouille.

La mesure de l'abaissement de la glycémie chez le Lapin permet de définir une unité d'activité représentée par la plus petite quantité d'insuline qui, administrée par voie sous-cutanée au Lapin de 2 kg, maintenu avant

[1] Consulter également BOULANGER (1951).

l'essai dans des conditions déterminées d'alimentation et de température extérieure et à jeun depuis 24 h, abaisse en 2 à 4 h la glycémie à un taux inférieur à 45 mg p. 100 cm^3. La production des accidents comato-convulsifs peut également être prise comme critère d'activité. L'unité internationale correspond à l'action de 0,125 mg d'insuline étalon.

L'insuline exerce également son action hypoglycémiante chez l'animal rendu hyperglycémique par quelque moyen que ce soit : il en est ainsi vis-à-vis de l'hyperglycémie provoquée par l'injection de glucose ou par l'anoxémie.

L'insuline, injectée à l'animal dépancréaté ou au sujet spontanément diabétique, réduit rapidement l'hyperglycémie et la glycosurie, abaisse la lipémie, relève la réserve alcaline, supprime l'acidocétose et permet à nouveau l'enrichissement glycogénique des cellules hépatiques et la mise en réserve des lipides.

Cette propriété est utilisée dans le traitement du diabète spontané.

Hormone pancréatique hyperglycémiante

Les extraits pancréatiques, outre l'insuline, contiendraient une substance se comportant comme une contre-insuline (HEARD, 1948), le glucagon ou facteur H-g hyperglycémiant et glucogénolytique (DE DUVE et VUYLSTEKE, 1953). Ce principe, de nature protéique (SUTHERLAND et CORI, 1948), particulièrement abondant chez les Oiseaux, qui serait élaboré par les cellules α, stimule la glycogénolyse et accroît le taux du foie et des muscles en lipides (ZIMMERMANN et DONOVAN, 1948) ; l'administration simultanée de glucose ne provoque pas le dépôt de glycogène (de WAALE, 1947).

Surrénale

L'animal surrénalectomisé, maintenu en survie par administration de sels de sodium ou d'acétate de désoxycorticostérone, ne présente pas d'hypoglycémie tant que son alimentation contient des glucides ou qu'il n'est pas placé dans des conditions exigeant une consommation importante de glucides ; par contre, le jeûne entraîne une hypoglycémie pouvant être mortelle.

L'injection d'insuline, l'exercice physique ou l'exposition au froid déterminent facilement l'hypoglycémie chez l'animal surrénalectomisé. Ces réactions résultent de la diminution de l'appétit, du ralentissement de l'absorption digestive des glucides (CORI et CORI, VERZAR) et surtout de la réduction de la néoglucogénèse hépatique à partir des protides (HARTMAN et BROWNELL, 1934 ; LONG et LUKENS, 1936 ; LONG, 1937).

L'insuffisance surrénale relève à la fois de la carence d'adrénaline et de celle de cortico-stéroïdes.

1) L'ADRÉNALINE

L'adrénaline exerce une action hyperglycémiante (BLUM). On sait aujourd'hui que cette hormone est à l'origine du phénomène décrit par Cl. BERNARD : la piqûre du plancher du 4e ventricule provoque l'hyperglycémie par adrénalino-sécrétion. Elle est à l'origine de nombreuses hyperglycémies passagères dues au travail musculaire, aux émotions, à la douleur, etc., mais elle n'entre pas en ligne de compte dans l'établissement du syndrome diabétique.

L'action hyperglycémiante s'explique par une augmentation de la charge glycémique du sang qui dépend de trois mécanismes :

1° stimulation de la glycogénolyse hépatique ;

2° stimulation de la néoglucogénèse ;

3° stimulation de la conversion du glycogène musculaire en acide lactique. L'acide lactique repris par le sang est transformé en glycogène dans le foie. Cette action de l'adrénaline s'exerce par stimulation de la phosphorylase.

$$\text{glycogène} + \text{phosphate} \underset{}{\overset{\textit{phosphorylase}}{\rightleftharpoons}} \text{ester glucose-1-phosphorique}$$

dans le sens de l'estérification.

D'autre part, par suite de cette action l'adrénaline s'oppose à la glycogénopexie musculaire. Mise au contact de coupes de diaphragme de Rat plongées dans une solution de glucose, l'adrénaline diminue l'utilisation de cet ose en même temps qu'elle s'oppose à la fixation de glycogène dans les cellules musculaires (WALAAS et WALAAS, 1950) ; cette action ne s'observe qu'en présence de cellules intactes et non sur l'enzyme isolé.

Ces effets de l'adrénaline ont été observés *in vitro* sur des coupes de foie, de muscle de Rat ou de Lapin. L'action hyperglycémiante s'observe chez le Chien et les animaux de laboratoire. Chez le Mouton, l'adrénaline, administrée par voie veineuse à la dose de 10 μg/kg, détermine une hyperglycémie qui persiste pendant environ quatre heures (LE BARS, NITESCU et SIMONNET, 1953). L'action de la nor-adrénaline est comparable (LE BARS et SIMONNET, 1953 ; travaux inédits).

2) LES CORTICOSTÉROÏDES

Les extraits corticaux n'ont pas d'effet sensible sur la glycémie de l'animal normal mais ils provoquent l'hyperglycémie et la glycosurie chez l'animal surrénalectomisé. Ils favorisent le dépôt de glycogène dans le foie et les muscles, en stimulant la *néoglucogénèse*, c'est-à-dire l'élaboration des glucides à partir des acides aminés gluco-formateurs.

Parmi les corticostéroïdes, les désoxycorticoïdes (non oxygénés en C_{11}) : 11-désoxycorticostérone, 17-hydroxy 11-désoxycorticostérone n'agissent pas sur le métabolisme glucidique ; ce sont des minéralocorticoïdes dont l'action s'exerce sur le métabolisme hydro-minéral.

Les corticostéroïdes oxygénés en C_{11} au contraire modifient le métabolisme glucidique, gluco-corticoïdes, et se comportent comme des antagonistes de l'insuline.

Parmi les gluco-corticoïdes, c'est la cortisone (17-hydroxy 11-déhydrocorticostérone) qui exerce l'action la plus marquée sur la glycogénopexie des rats surrénalectomisés. Les injections de corticostérone et de 11-déhydrocorticostérone ont le même effet, mais il est moins accusé.

Chez le *Chien*, l'administration de cortisone à la dose quotidienne de 50 à 300 mg pendant 14 jours ne détermine pas d'augmentation importante de la glycémie (SIREK et BEST, 1952).

Par contre, chez le *Mouton* normal, l'injection de 200 mg d'acétate de cortisone provoque en 3 h 1/2 une hyperglycémie qui se prolonge pendant 24 heures (HOLM et coll., 1951). Si les injections sont répétées pendant plusieurs jours, l'hyperglycémie persiste en général, mais il existe des variations individuelles et chez certains sujets on ne constate aucune modification du glucose sanguin.

Gonades

La castration provoque, chez le Coq, une augmentation de la glycémie et des modifications acido-insulaires dans le pancréas ; réciproquement, l'injection de testostérone abaisse la glycémie du chapon (MIALHE et SAUTIER, 1951).

L'administration d'œstrogènes naturels à doses faibles (500 U.I.) augmente la glycémie de 30 à 60 p. 100, mais les doses fortes (5.000 U.I.) déterminent l'hypoglycémie (KOCSAR et KESZTYLS, 1951-52). Dans les deux cas on observe une diminution du taux du glycogène hépatique (STARK et NIKODEMUSZ, 1951-52). L'hypoglycémie provoquée par de fortes doses d'œstrogènes s'expliquerait par une oxydation accentuée des glucides et par un enrichissement en glycogène des organes génitaux. Les œstrogènes de synthèse (dérivés du stilbœstrol) exercent à haute dose (250-5.000 U I.) une action hypoglycémiante.

Duodénum

L'introduction d'acide chlorhydrique dilué dans le duodénum détermine non seulement un accroissement de la sécrétion pancréatique, par l'intermédiaire de la sécrétine, mais encore une hypoglycémie proportionnelle à la stimulation sécrétoire (FREUD et SAADI-NAZIM, 1926 ; TAKACS, 1927 ; LAUGHTON et coll., 1931 ; HELLER, 1934 ; LA BARRE, 1936).

Le principe actif, *incrétine*, isolé de la sécrétine, agit en stimulant la fonction endocrine du pancréas et en exerçant une action propre sur la fixation tissulaire des glucides. L'incrétine est active, par voie buccale, chez le Chien et le Lapin (LA BARRE, 1936).

Hiérarchie des facteurs hormonaux régulateurs du métabolisme glucidique

L'équilibre glycémique du sang et des lipides tissulaires résulte du conflit de deux mécanismes antagonistes : la charge glycémique et la décharge g y-cémique : dans les conditions normales, la charge est égale à la décharge.

La *diminution de la charge glycémique* s'effectue par inhibition de la glycogénolyse hépatique et de la néoglucogénèse ;

l'*augmentation de la décharge glycémique* résulte de trois mécanismes : augmentation de la glycogénèse hépatique, augmentation de l'utilisation tissulaire du glucose, augmentation de la conversion du glucose en acides gras dans le foie et facilitation du dépôt de lipides dans le tissu adipeux.

Dans ces processus, l'effet direct de l'*adrénaline* est fugace, son effet hyperglycémiant s'accompagne d'autres modifications vasculaires (hypertension, tachycardie) ou motrices (stimulation des muscles arrecteurs des poils) qui font partie de l'ensemble des réactions dues à la stimulation des effecteurs ortho-sympathiques. Elle peut intervenir indirectement par la stimulation de la sécrétion d'adréno-corticotrophine qu'elle provoque.

La *thyroxine*, par son action stimulante générale sur les combustions, accroît la consommation de glucose.

Les *gluco-corticoïdes* au contraire, en stimulant la néoglucogénèse, assurent le ravitaillement de l'organisme en glucides à partir des protides (acides aminés gluco-formateurs) et freinent l'action de l'insuline.

Les deux hormones qui jouent le rôle principal dans la régulation du métabolisme glucidique sont l'insuline et la somatotrophine (h. diabétogène).

L'*insuline* stimule la consommation de glucose et facilite la formation de glycogène ; elle intervient aussi comme l'hormone de la faim.

L'*hormone diabétogène* se comporte comme antagoniste de l'insuline et c'est l'interaction de ces deux hormones qui assure principalement l'équilibre glycémique ou provoque son déséquilibre.

C. — RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE

La régulation du métabolisme lipidique peut être appréciée par la mesure de divers constituants plasmatiques.

1. Les témoins du métabolisme lipidique

Le taux des lipides sanguins constitue un reflet plus complexe et moins sûr de la régulation du métabolisme lipidique que le taux des glucides dans le cas du métabolisme glucidique.

La *lipémie* totale (6 g chez le Chien, 4-10 g chez le Bœuf, 2-50 g chez le Mouton et la Chèvre, 6-30 g chez le Cheval) est fortement influencée par la digestion, surtout chez les Omnivores.

Les lipides phosphorés (lécithines, céphalines) se trouvent surtout dans les globules : leur taux est faible chez les Herbivores : 90 mg chez les Bovins, 70 mg chez le Mouton, 60 mg chez la Chèvre, 70 mg chez le Cheval, 57 mg chez le Lapin, sensiblement plus élevé chez les Omnivores : 120 mg chez le Porc, 115 à 180 mg chez l'Homme et chez les Carnivores, 160 mg chez le Chien ; ils représentent principalement une forme de transport des lipides des lieux de stockage aux lieux d'élaboration (foie) ou d'utilisation.

Le taux du *cholestérol* est assez variable suivant les espèces animales (fig. 5).

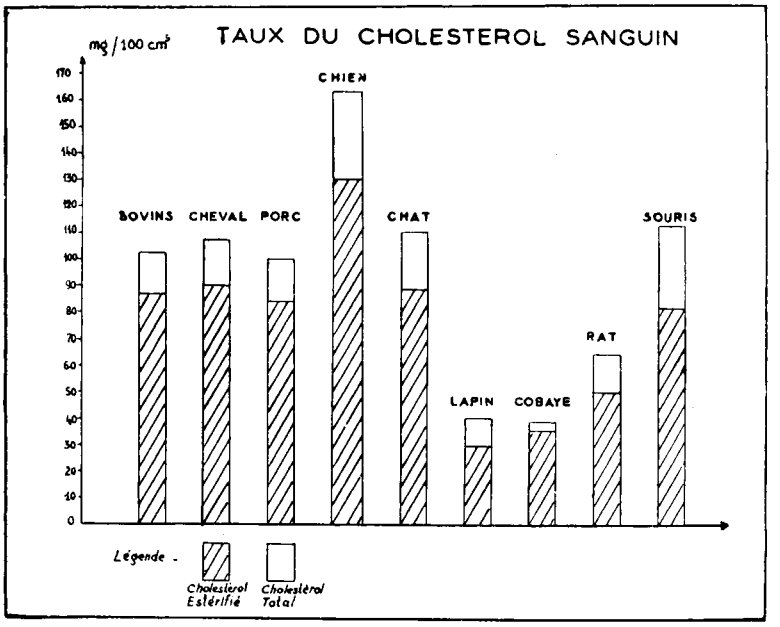

FIG. 5. — (D'après KOHL, 1950).

Chez les Herbivores Ruminants on trouve une quantité assez élevée d'*acides gras volatils* (tableau n° 1).

Le taux des *corps cétoniques* exprimés en acétone est, chez la Vache normale, de 3-7 mg p. 100. Faisons remarquer que les précurseurs de l'acétone ne constituent pas des substances de déchet présentant un caractère pathologique, mais des métabolites constamment produits par le jeu normal des réactions cellulaires aux dépens des glucides, des lipides ou des protides par l'intermédiaire soit de l'acide citrique ou de l'acide acétylacétique, soit du cholestérol ou de la leucine et qu'ils peuvent être introduits dans le cycle isocitrique. Ce phénomène est stimulé par les corticostéroïdes (POLONOWSKI, 1948).

Nous n'avons que peu de renseignements sur le taux des *savons* (40-50 mg chez le Cheval, 20-30 mg chez l'Homme) et sur l'*insaponifiable X* qui représente le quart ou le tiers de l'insaponifiable total chez l'Homme, le Bœuf et le Porc, et qui est constitué d'hydrocarbures du type squalène, d'alcool aliphatique et de substances non déterminées.

La régulation du métabolisme lipidique comporte un aspect non hormonal et un aspect hormonal.

1. Régulation non hormonale

Cette régulation met en compétition les apports exogènes et les lipides de réserve d'une part, les besoins tissulaires d'autre part.

Les *apports exogènes*, d'importance variable, sont particulièrement réduits chez les Herbivores.

Les *lipides endogènes* ont une origine triple : lipidique, protidique (a. aminés cétogènes) et glucidique.

Si l'alimentation est surabondante, les besoins de l'organisme étant couverts, les lipides sont stockés sous forme de graisses de réserve dans le tissu adipeux proprement dit et dans divers organes. Ces lipides de réserve pourront être mobilisés et utilisés en cas de besoin : sous-alimentation, inanition, diabète sucré. On constate dans ces conditions une augmentation de la lipémie, les acides gras sont repris par le foie et complètement dégradés en CO_2 et H_2O ou transformés en corps cétoniques ; ces derniers sont oxydés, complètement ou partiellement, par les autres tissus et éliminés par l'urine ou par l'air expiré (acétone).

Mais les lipides constituent une sorte d'impasse car leur conversion en protides et surtout en glucides est problématique ; ce phénomène est à la base de l'engraissement des animaux domestiques qui est une forme alimentaire d'obésité.

2. Régulation hormonale du métabolisme lipidique

Les influences hormonales s'exercent soit sur la lipogénèse : insuline, testostérone, œstrogènes, soit sur le stockage ou la mobilisation des graisses de réserve : hormones hypophysaires, adrénaline et cortico-stéroïdes, insuline, œstrogènes, soit sur l'utilisation tissulaire des lipides : thyroxine. Le métabolisme du cholestérol serait influencé par la rate (SOULA).

Hypophyse

L'existence d'un contrôle hypophysaire du métabolisme lipidique est connue depuis longtemps. Dès 1909, CUSHING observe, à la suite de l'ablation

du lobe antérieur, l'apparition du syndrome adiposo-génital. Les travaux de CAMUS et ROUSSY, de HOUSSAY sur le Chien, de SMITH sur le Rat, ont montré que le développement exagéré du tissu adipeux à la suite de l'hypophysectomie provient de lésions accidentelles de l'hypothalamus.

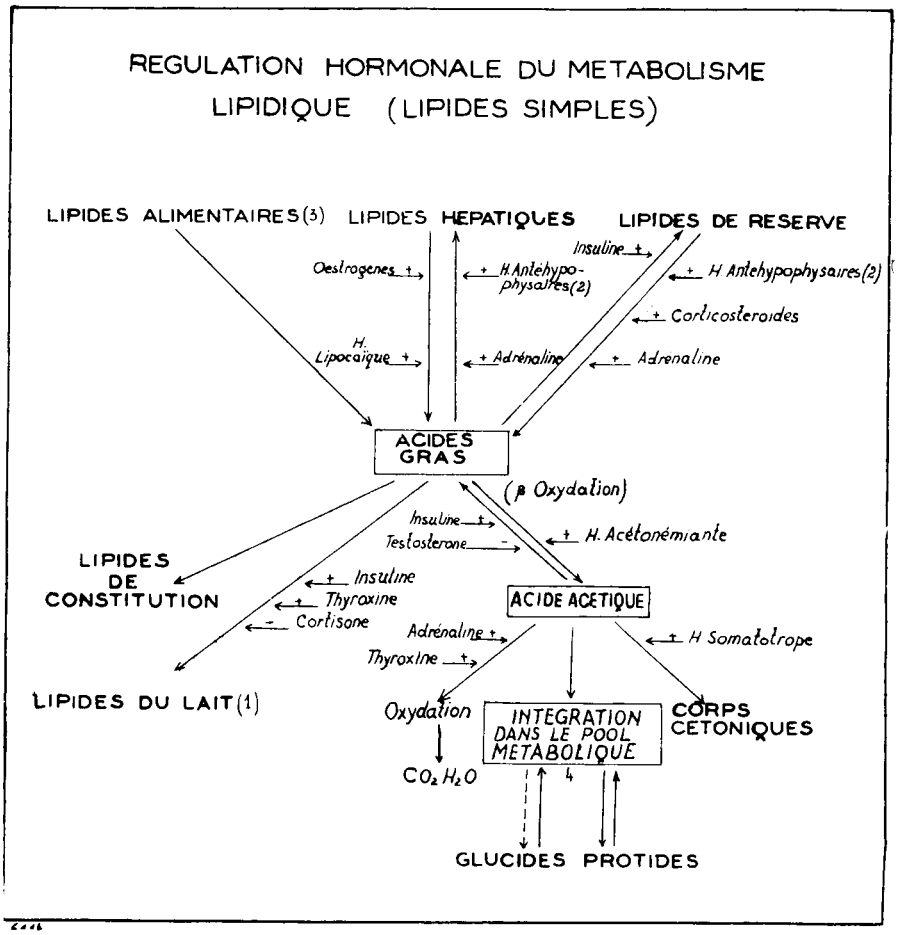

FIG. 6. — (1) Pris comme type de production lipidique. — (2) Complexe comprenant vraisemblablement l'adrénocorticotrophine et l'hormone somatotrope. — (3) Lipides simples. — (4) Se reporter à la figure 1.

On admet actuellement l'existence d'un centre nerveux lipido-régulateur. Ce centre contrôle l'absorption des aliments : des lésions bilatérales du noyau ventral de l'hypothalamus provoquent la polyphagie et l'obésité (HETHERINGTON et RANSON, 1939-1944 ; BROBECK, 1946 ; KENNEDY, 1950). D'autre part, le centre agit sur le métabolisme lipidique *par voie nerveuse directe* par l'intermédiaire des centres végétatifs bulbo-médullaires [1] et par *voie neuro-hormo-*

[1] Les sections nerveuses unilatérales de MANSFELD et MULLER (1913) sur le Cobaye, de HAUSBERGER (1934) sur le Rat et le Lapin, de BEZNACK (1934), sur le Chat, de CLÉMENT (1948), sur le Rat, s'accompagnent soit d'une diminution du stockage des lipides, soit d'une diminution de la capacité de mobilisation des graisses du côté énervé.

nale. Dans ce dernier cas, l'hypothalamus exerce son action sur le lobe antérieur de l'hypophyse qui joue un rôle important soit directement : h. acétonémiante, soit indirectement par ses effets thyrotrope et adrénocorticotrope.

L'hypophysectomie détermine l'accroissement de la lipogénèse à partir des glucides et la diminution de la mobilisation des graisses de réserve (SAMUELS, REINECKE et BALL, 1942). La lipémie subit peu de modifications, par contre la cétonurie diminue. L'influence sur la mise en dépôt des lipides est variable suivant les espèces : chez le Chien, jeune ou adulte, l'obésité est fréquente ; chez le Rat, elle ne se produit que s'il existe des lésions tubériennes. Réciproquement, la mobilisation des lipides de réserve et leur dépôt dans le foie sont augmentés par injection d'extraits antéhypophysaires (BARRETT, BEST et RIDOUT, 1938 ; STETTEN et SALCEDO, 1944 ; CLÉMENT, 1948).

L'individualité d'une hormone lipo-mobilisatrice est discutée ; cette action dépendrait, non pas de l'effet thyrotrope car les extraits agissent en l'absence de thyroïde (DOBYNS, 1946), mais elle pourrait être apparentée à l'action de l'adrénocorticotrophine puisque la surrénalectomie empêche l'action hyperlipémiante hypophysaire (REISS, 1947 ; LEVIN et FARBER, 1951). D'autre part, l'hormone somatotrope diminue les réserves de lipides et accroît la production des corps cétoniques à partir des acides gras. Ces faits sont à rapprocher de l'hypothèse selon laquelle le principe diabétogène du lobe antérieur serait de nature complexe et exercerait à la fois l'action somatotrope et l'action adrénocorticotrope.

D'après LEVIN et FARBER (1951), deux hormones hypophysaires seraient libérées au cours de l'inanition, de l'exposition au froid ou d'un travail musculaire intense : tout d'abord l'ACTH qui stimule la production des 11 oxystéroïdes, ceux-ci « conditionnent » l'animal et lui permettent de répondre à une deuxième hormone hypophysaire qui serait peut-être l'hormone somatotrope et qui déclenche la mobilisation des graisses.

L'hypophyse intervient encore dans le métabolisme des lipides par un principe dont l'individualité est douteuse : *l'hormone acétonémiante.* En effet, les extraits alcalins de lobe antérieur accroissent l'élimination urinaire de corps cétoniques chez le Rat (BURN et LING, 1928) et déterminent une hypercétonémie due presque exclusivement à l'augmentation de l'acide β oxy-butyrique (HOFFMANN et ANSELMINO, 1938). Le taux sanguin de ce principe augmente après ingestion de graisses ou au cours du jeûne prolongé. Cependant, l'intervention de la somatotrophine ou de l'adrénocorticotrophine peut à elle seule expliquer cette action cétogène.

Thyroïde

Les troubles du métabolisme lipidique après *thyroïdectomie* sont généralement interprétés comme résultant d'une diminution de l'utilisation des graisses par suite du ralentissement général des métabolismes ; on a signalé également la réduction du pouvoir lipolytique du sang, l'hyperlipidémie et l'hypercholestérolémie.

Les états d'hypothyroïdie s'accompagnent d'un certain degré d'adiposité et les états d'hyperthyroïdie sont fréquemment associés à une maigreur pouvant aller jusqu'à la cachexie, à la diminution de la lipémie, de la cholestérolémie et de la teneur des viscères en lipides. Ces modifications ne résultent pas d'une action directe de l'hormone thyroïdienne, elles dépendent de son action métabolique générale et les effets observés sont variables suivant les individus.

La conversion du carotène en vitamine A exige l'intervention de l'hormone thyroïdienne ; ce phénomène a été mis en évidence, notamment chez la Chèvre.

Pancréas

Le *diabète pancréatique* s'accompagne d'hyperlipémie et d'hypercholestérolémie, de la disparition des réserves lipidiques et de la surcharge graisseuse du foie. En outre, la dégradation des lipides est accrue, ce qui provoque la diminution du quotient respiratoire et l'augmentation de la production de corps cétoniques. L'ablation du pancréas détermine donc une mobilisation des graisses. Cette action est, en partie, indirecte résultant du trouble du métabolisme glucidique. Mais l'insuline exerce, outre son effet hypoglycémiant, une action directe sur le métabolisme lipidique. Les expériences réalisées à l'aide de glucose ou d'acétate marqués par ^{14}C ont montré que l'insuline stimulait la transformation glucose → acides gras et acétate → acides gras. D'autre part, l'injection d'insuline dans le tissu adipeux augmente localement le dépôt de matières grasses. L'ablation du pancréas entraîne aussi la disparition du pouvoir lipodiérétique et cholestérolytique du poumon qui réapparaît par administration d'insuline.

L'insuline stimule la lipogénèse hépatique *in vitro* (BLOCH et KRAMEK, 1948 ; BRADY et GURIN, 1950).

Cependant l'*insuline* ne peut compenser tous les troubles du métabolisme lipidique provoqués par l'ablation du pancréas. La mobilisation des graisses de réserve chez le Chien dépancréaté maintenu longtemps en survie par traitement insulinique, entraîne une surcharge graisseuse considérable du tissu hépatique (FISHER, 1924). Cette formation de « foie gras » peut être prévenue par l'ingestion de pancréas frais (HEDON, 1927). D'après DRAGSTEDT (1937), BROWN et THOMAS (1945) l'intervention du pancréas dépendrait d'une hormone : l'*hormone lipocaïque* sécrétée par les cellules α. Le tissu pancréatique élaborerait deux facteurs : l'un thermostable s'opposant à l'accumulation des lipides dans le foie et qui serait vraisemblablement la choline dont on connaît l'action lipotrope ; l'autre thermolabile, contrôlant le taux des lipides sanguins (CHAIKOFF, 1936-37). Il ne s'agirait pas d'une hormone lipocaïque, mais d'une trypsine qui, par son action sur certaines protéines tissulaires ou sanguines, libérerait de la méthionine ; cet acide aminé interviendrait en tant que donateur de CH_3 donc générateur de choline (CHAIKOFF, 1947). Cette hypothèse n'est pas adoptée par tous les auteurs.

L'insuline augmente, *in vitro*, le taux d'incorporation des acétates dans les acides gras en présence de tissu mammaire et de glucose (BALMAIN, FOLLEY et GLASCOCK, 1952). Cette action ne s'exerçant que sur une glande en lactation, on est conduit à supposer que la prolactine est nécessaire pour sensibiliser la glande à l'action de l'insuline (BALMAIN et FOLLEY, 1951).

Ces faits ont été observés chez la Rate, ils ne se retrouvent pas chez les Ruminants (FOLLEY 1952 ; PEETERS, COUSSENS et SIERENS, 1953). Le tissu mammaire des Monogastriques utilise comme source d'énergie l'oxydation des glucides : l'acétate n'est incorporé qu'en présence de glucose, alors que la glande mammaire des Ruminants est capable d'utiliser l'acétate sans adjuvant (FOLLEY, 1952), mais, dans ce cas encore, la synthèse est accélérée par la présence de glucose.

Comme la lipogénèse consomme de l'énergie et que l'action de l'insuline

s'exerce sur les glucides, on peut supposer que l'effet lipogénétique de l'insuline au niveau de la glande mammaire s'exerce par l'intermédiaire de la dégradation des glucides.

Une autre possibilité a été envisagée : le glycérol, *in vitro*, augmente la lipogénèse à partir d'acétate et de glucose comme le fait l'insuline. L'utilisation du glucose étant accrue par l'insuline et non par le glycérol, on peut penser que l'action de l'insuline est en relation avec la transformation du glucose en glycérol (BALMAIN et FOLLEY, 1951, BALMAIN, FOLLEY et GLASCOCK, 1952).

Surrénale

La *surrénalectomie* provoque une perte de poids due en partie à la réduction du tissu adipeux. Les troubles du métabolisme lipidique ne sont pas liés seulement à ceux du métabolisme glucidique, mais ils peuvent aussi résulter directement de la déficience surrénale, car l'animal surrénalectomisé ne fait pas de réserves lipidiques même quand il reçoit une alimentation très riche en lipides (REISS, 1936).

La résorption intestinale des lipides est réduite et cet effet peut être compensé par l'administration d'extraits de cortex (VERZAR, 1936).

La surrénalectomie prévient la dégénérescence graisseuse du foie provoquée par l'injection d'extraits hypophysaires, la pancréatectomie, le jeûne, l'intoxication phosphorée, ou par des régimes pauvres en protéines ou riches en graisses (VERZAR et LASZT, 1936). Cette suppression du « foie gras » résulte d'un ralentissement du transport des graisses (SAMUELS et CONANT, 1944 ; CLÉMENT, 1951). L'ablation des surrénales réduit également la cétonémie, la cétonurie du diabète et du jeûne, l'action des extraits pituitaires cétogènes.

Le mode d'action des corticoïdes sur le métabolisme lipidique est mal connu. En ce qui concerne le dépôt des lipides, étudié chez la Souris, la cortisone est sans effet, la 11-déhydrocorticostérone et surtout la corticostérone exercent une action nette. D'après CLÉMENT (1951), les injections d'acétate de désoxycorticostérone suffisent à rétablir dans une large mesure la mobilisation des graisses de réserve, ralentie par la surrénalectomie ; toutefois ce traitement ne détermine pas la surcharge graisseuse du foie.

Les hormones corticales exercent un contrôle sur la lipogénèse mammaire ; *in vitro*, la cortisone diminue la synthèse des acides gras à partir des acétates et du glucose (BALMAIN, FOLLEY et GLASCOCK, 1952).

Par contre, l'*adrénaline* provoque les deux effets : mobilisation des graisses et augmentation de la teneur du foie en lipides (HALPERN et COLLAZO, 1923 ; CLÉMENT, 1951). L'adrénaline peut d'ailleurs agir soit en tant qu'hormone surrénalienne, soit en tant que médiateur chimique. Elle accélère en outre l'oxydation des acides gras dans le foie. Toutes les causes qui provoquent une sécrétion exagérée d'adrénaline : froid, travail, frayeur, inquiétude, sont donc contraires à l'engraissement.

Il existerait un antagonisme corticone-insuline, vérifié expérimentalement *in vitro* sur des tranches de glande mammaire (BALMAIN, FOLLEY et GLASCOCK, 1952) ou de foie (BRADY, LUKENS et GURIN, 1951).

Des problèmes très importants mais encore incomplètement élucidés sont posés par les relations entre les corticostéroïdes et le métabolisme des phospholipides et les stérols.

A propos du premier point, on peut rappeler que les phénomènes de

phosphorylation sont considérés comme étant contrôlés par l'activité endocrine du cortex surrénal (VERZAR). Cette influence dépasse singulièrement le cadre du métabolisme lipidique, étant donnée l'importance des processus de phosphorylation dans le métabolisme organique.

En ce qui concerne le second point, le métabolisme lipidique est intimement lié à celui des hormones stéroïdes par le problème de l'origine de ces substances. Elles peuvent dériver des stérols ou constituer une étape de leur métabolisme ; d'autre part, l'origine des stérols a été tracée jusqu'à des composés de structure moléculaire très simple comme les restes acétyle ou la dihydroxyacétone. L'élaboration des hormones stéroïdes est une propriété que possèdent à un degré élevé certaines glandes endocrines : cortex surrénal, gonades, mais ce processus dépend de l'action des stimulines hypophysaires.

De plus, l'élaboration des hormones stéroïdes s'est révélée être en rapport avec l'acide ascorbique dont on ne peut dire avec certitude s'il intervient dans la biogénèse de ces hormones ou s'il est un simple témoin. Une nouvelle liaison apparaît donc entre un métabolisme endogène et une substance d'origine exogène, sauf chez le Rat et les Ruminants, liaison qui révèle une fois de plus la complexité et l'interdépendance des processus métaboliques.

Gonades

Il est de constatation banale que la castration entraîne généralement l'adiposité chez le mâle. Cette modification du métabolisme lipidique résulte directement de la suppression des hormones sexuelles, la testostérone inhibant la transformation des glucides en lipides. D'autre part les répercussions hypophysaires consécutives à la castration et le fait que les animaux sont plus calmes peuvent rendre compte indirectement de la tendance à l'adiposité.

Chez la femelle, les effets de la castration sont beaucoup moins nets (GRAMLICH, 1924 ; GRAMLICH et THALMANN, 1930 ; HART, GUILBERT et COLE, 1940) ; la glycogénolyse et la lipogénèse ne sont pas modifiées par la privation d'œstrogènes. Par contre les œstrogènes provoquent une forte hyperlipémie qui porte principalement sur les graisses neutres et sur les phosphatides résultant de la mobilisation des lipides hépatiques (RANNAY et CHAIKOFF, 1951). Cette action est particulièrement marquée chez les Volailles : la lipémie est augmentée au cours de la période de ponte et l'injection d'œstrogènes naturels ou de synthèse en dehors de cette période exerce la même action (LORENZ, CHAIKOFF et ENTENMAN, 1938 ; ZONDEK et MARX, 1939 ; LAUDAUER et coll., 1939 ; ENTENMAN, LORENZ et CHAIKOFF, 1940). L'incorporation du phosphore aux phospholipides hépatiques est également stimulée (TAUROG et coll., 1944). La castration des Coqs par les œstrogènes de synthèse donne des résultats supérieurs à ceux du chaponnage chirurgical en ce qui concerne le développement pondéral des animaux et l'infiltration du tissu musculaire par la graisse (LORENZ, 1945 ; TRAYER et coll., 1945, etc.).

Chez les Mammifères, de nombreux auteurs ont constaté que le traitement par les œstrogènes en vue de déclencher la lactation améliore la condition des génisses qui augmentent de poids (PARKES et GLOVER, 1944 ; FOLLEY et MALPRESS, 1944 ; FOLLEY, STEWART et YOUNG, 1944 ; SZUMOWSKI et LANGLOIS, 1949). L'action favorable des œstrogènes sur l'engraissement s'observe chez les Bovins, Ovins, Porcins, mâles ou femelles.

D. — RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME PROTIDIQUE

1. Les témoins plasmatiques du métabolisme protidique

Par analogie avec le métabolisme glucidique on peut prendre comme témoins du métabolisme protidique le taux de certains constituants du plasma ; mais, dans ce cas, les substances à étudier sont relativement nombreuses et leurs variations sont moins significatives que dans le cas des constituants glucidiques (tableau II).

Ainsi on peut envisager le taux des *matières protéiques* (fibrinogène, sérum-albumines, sérum-globulines) qui est relativement constant dans les conditions normales, dans une espèce donnée. Les variations du taux de l'*azote total non protéique* (azote résiduel) ou azote restant sont amples et sont dues surtout à l'azote uréique qui est le constituant le plus important de l'azote résiduel. Outre l'azote uréique, on peut doser l'azote de l'ammoniaque, des acides aminés, des polypeptides, de la créatine et de la créatinine, de l'acide urique. Nous sommes peu renseignés sur le taux de ces substances et leurs variations à l'état normal ou dans les états pathologiques ; le taux de l'amino-acidémie est le plus intéressant, car les acides aminés libres forment une sorte de « pool » dans lequel les cellules vont puiser selon leurs besoins ; quant aux protides qui constituent l'azote résiduel, ils sont surtout constitués de produits sur la voie de l'élimination.

TABLEAU II

	Protéines				Substances non protéiques			
	Protides totaux g	Sérum-albumine g	Sérum-globuline g	A/G	N non-protéique mg	N uréique mg	Créatinine mg	N aminé mg
Cheval ..	7,2-10,6	1,9-4,3	3,2-8,3	0,5-0,7	20-40	10 -20	1,2-1,9	5 -12
Bœuf....	7,3- 9,5	3,5-4,3	3,3-5,6	0,9	20-40	6 -27	1,2-2,07	4 -8,5
Mouton..	7,2- 8,1	3,0-3,8	3,0	1,0-1,3	20-38	8 -20	1,2-1,93	4,6-8
Chèvre ..	—	—	—	—	30-44	13 -28	0,9-1,82	—
Porc	7,9-10,3	2 -4,6	3,8-8,2	0,5	20-45	8 -24	1 -2,7	8 -8,5
Chien ...	6,3- 8,1	3,2-4,6	2,1-3,7	1,3	17-44	10 -20	1 -1,7	6,7-8,5
Chat	5,4- 8	3,4-4,2	2 -3,8	1,3	26-51	8,7-34	—	—
Lapin ...	6 - 8,3	4 -5	1,8-3,6	1,4-2,0	28-51	6 -25	—	—
Cobaye ..	5 - 5,6	2,8-3,9	1,7-2,5	1,5	29-51	8 -27	—	—
Rat	6,9- 7,6	2,6-3,5	3,3-5	0,75	30-37	9 -16	—	—
Souris ...	5,2- 5,7	1,6-1,7	3,5-4,1	0,4	36-89	10 -43	—	—
Poule ...	—	—	—	—	20-35	0,4- 1,2	0,7-1,12	3,8-9

Chiffres rapportés à 100 g de plasma
D'après LAUDAT (1934), DUKES (1947), KOHL (1950)

2. Mécanismes généraux de la régulation du métabolisme protidique

La régulation du métabolisme protidique, comme celle des autres métabolismes organiques est commandée par des processus non hormonaux et par des processus hormonaux.

Processus non hormonaux

Les processus non hormonaux sont représentés :
par les apports d'acides aminés,
par les transformations intermétaboliques,
par le stockage, la mise en réserve ou l'élaboration de protéines,
par l'élimination.

Les acides aminés d'origine exogène proviennent de l'hydrolyse digestive des protéines et — dans le cas des Ruminants — de l'élaboration microbienne qui se produit dans le rumen. Les apports endogènes ont pour origine des copules ternaires du pool métabolique : acide pyruvique, acide oxalo-acétique, par des processus de transamination ; ils sont aussi représentés par la dégradation des protéines tissulaires : activité ostéoclasique pendant l'ossification, disparition d'organes vestigiaux, involution utérine du post-partum, fonte musculaire du jeûne.

Les transformations intermétaboliques conduisent les acides aminés vers l'un ou l'autre des deux autres métabolismes de matières organiques : en effet une très forte proportion des acides aminés exogènes ou endogènes est rapidement désaminée, la copule aminée peut être, suivant les besoins, soit utilisée pour la reconstitution d'autres acides aminés, soit éliminée après transformation en urée ou en acide urique suivant les espèces ; la copule ternaire tombe dans le pool métabolique général, et, suivant sa nature, elle est transformée en glucides ou en lipides.

Dans ces processus, les acides aminés dits indispensables occupent une place particulière puisque l'organisme ne peut les élaborer lui-même et doit les trouver en nature dans les protides alimentaires.

La consommation d'acides aminés résulte de l'édification de tissus nouveaux (protéinogénèse) ou de l'entretien des structures protidiques existantes (transpeptidation).

Il en est ainsi dans le premier cas durant la croissance, durant la gestation et la lactation. Le second cas est représenté principalement par la régénération globulaire, le renouvellement des épithelia et la production des phanères (laine), l'élaboration des enzymes digestifs et des hormones protidiques.

La dissimulation d'acides aminés et de protéines résulte aussi, mais à un faible degré, de la formation et l'entretien des réserves protidiques dont l'importance est relativement faible, comparée à celle des réserves de glucides et surtout de lipides. Ces réserves se trouvent dans le foie, le tissu musculaire, le plasma sanguin et les lipides interstitiels.

L'élimination en nature des acides aminés et des protides est toujours minime dans les conditions normales, l'élimination porte sur des substances diversement dégradées dont l'importance relative diffère suivant les espèces : urée chez les Mammifères, acide urique chez les Oiseaux, créatinine, acide hippurique, etc...

D'une manière générale, les organismes animaux tendent à se mettre automatiquement en *équilibre azoté* par variation de l'uréogenèse et de la transformation des acides aminés en glucides et en lipides.

Régulation hormonale du métabolisme protidique

L'intervention du système endocrinien dans la régulation du métabolisme protidique est manifeste durant la croissance, au cours de laquelle interviennent

les deux hormones qui règlent ce phénomène, l'hormone somatotrope et la thyroxine.

D'autre part, du fait des interrelations métaboliques et des phénomènes de néo-glucogénèse, l'insuline et les gluco-corticoïdes sont capables de modifier indirectement le métabolisme protidique.

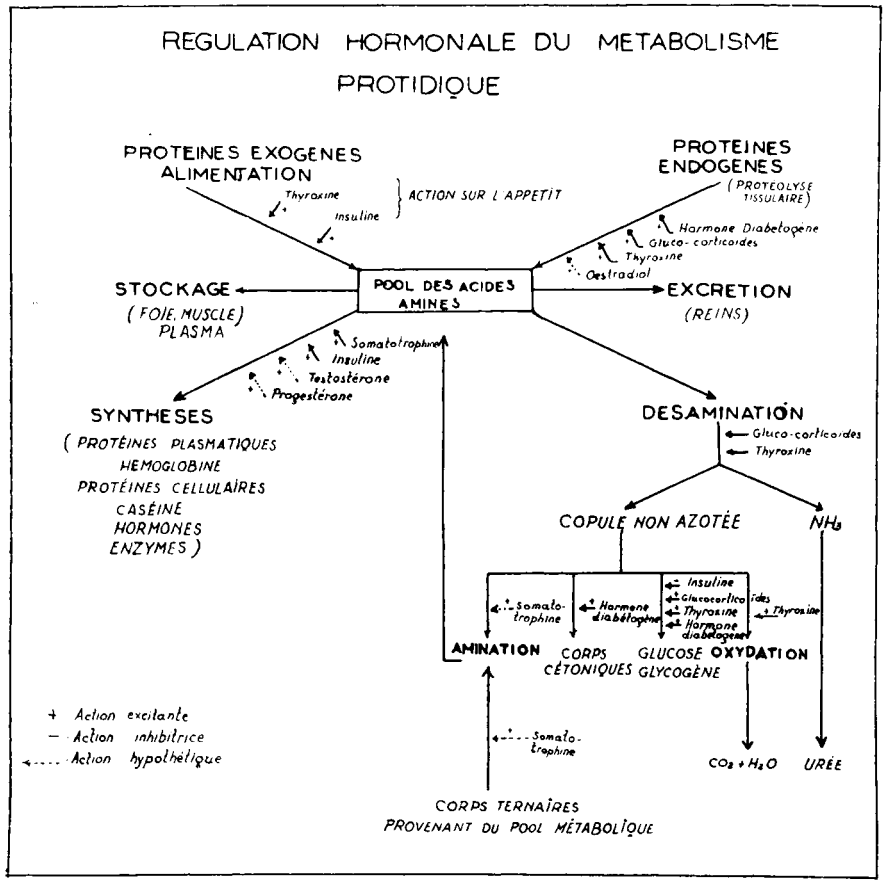

FIG. 7.

Enfin les hormones sexuelles jouent également un rôle important ; la testostérone et la progestérone favorisent l'anabolisme, l'œstradiol favorise le catabolisme (voir schéma général de la régulation hormonale du métabolisme protidique).

Hypophyse

Chez le jeune animal, l'*hypophysectomie* provoque rapidement l'arrêt de la croissance, donc l'inhibition de la synthèse protéique. On observe en outre la réduction du métabolisme de base et de l'action dynamique spécifique des protides. Le métabolisme endogène des protides est diminué : pendant le jeûne, l'élimination d'azote est plus réduite que chez le sujet normal. Ce fait peut

être rapporté à une diminution de la protéolyse tissulaire et il est à rapprocher de la réduction de la néoglucogénèse chez l'animal hypophysectomisé et inanitié. D'autre part, l'excrétion de créatine endogène et de corps puriques, qui est augmentée au cours de la croissance chez l'animal normal, est diminuée après l'hypophysectomie, ce qui traduit un trouble du métabolisme des protéines et des acides nucléiques.

Réciproquement, l'administration parentérale répétée au jeune animal, normal, castré ou hypophysectomisé, d'extraits antéhypophysaires, détermine l'acromégalie. EVANS et LONG (1921) ont ainsi obtenu des rats géants pesant près de 900 g, alors que les témoins ne dépassaient pas 400 g. Le développement des animaux est harmonieux, sans surcharge graisseuse.

Chez le Chien, l'administration d'hormone somatotrope (chondrotrophine), poursuivie pendant six mois, détermine les déformations caractéristiques de l'acromégalie. Le poids des animaux est presque doublé par rapport à celui des témoins de la même portée et l'accroissement du poids des viscères (splanchnomégalie) est proportionnellement encore plus accentué (PUTNAM, BENEDICT et TEEL, 1929 ; EVANS, MEYER et SIMPSON, 1933). Chez le Bull-dog ce traitement provoque une hypertrophie des parties molles ainsi que des modifications squelettiques des extrémités et du crâne comparables à celles qui sont observées dans l'acromégalie spontanée de l'homme. Mais ces résultats ne peuvent pas être reproduits avec la même facilité non seulement chez les autres espèces, mais encore dans les diverses races de Chiens. C'est ainsi que, chez le Chien de Berger, les modifications ne portent que sur les os du crâne et que, chez le Basset, les extrémités restent normales : le corps est épais, les membres qui n'ont pas grandi sont volumineux, la peau de la tête est plissée.

Ces faits montrent l'influence des facteurs constitutionnels héréditaires dans le mécanisme de la croissance, indépendamment des influences hormonales. D'après STOCKARD (1938), chaque race de Chiens aurait un type de répartition cellulaire hypophysaire propre ; chez le Bull-dog, dont la tendance acromégaloïde est évidente, les granulations éosinophiles, supports ou constituants de l'hormone somatotrope, se colorent avec une intensité particulière.

L'action de l'hormone somatotrope sur le métabolisme protidique résulte d'une influence directe sur les tissus, elle est indépendante d'un effet endocrinotrope. L'hormone somatotrope stimule en effet le développement des fibroblastes cultivés *in vitro* sur du suc de tissu embryonnaire (SEMURA, 1931) ; d'autre part, l'action somatotrope se produit en l'absence de surrénale (SIMPSON, 1944), de gonades, de thyroïde, sauf si la thyroïdectomie a été pratiquée à la naissance (SALMON, SCOW, 1945).

La croissance nécessite la rétention de tous les matériaux nécessaires à la formation des tissus nouveaux, aussi l'hormone somatotrope agit-elle sur tous les métabolismes. Nous n'envisagerons dans ce chapitre que son action sur le métabolisme protidique.

L'hormone de croissance diminue l'excrétion azotée urinaire (TEEL et WATKINS, 1929 ; GAEBLER, 1933 ; EVANS, 1942) et le taux d'azote non protéique du sang : urée, acides aminés chez le Chien (TEEL et CUSHING, 1930 ; FARR et ALPERT, 1940), le Lapin (REISS, SCHWARZ et FLEISCHMANN, 1936), le Rat (FRAME et RUSSEL, 1946 ; LI, GESCHWIND et EVANS, 1949). On observe également une chute du taux d'azote non protéique du foie et des muscles (SCHAEFFER et LEE, 1934) ; l'action favorable de l'hormone de croissance sur le bilan azoté a été mise en évidence chez le Rat et le Chien dans des états nutritionnels très variés. On a étudié sur le Rat l'effet de taux variables de

protides : caséine, 12 à 48 p. 100 par exemple ; de rations iso-énergétiques (avec prédominance tantôt des glucides, tantôt des lipides, tantôt des protides) ; de la suralimentation ; de la sous-alimentation ; du bilan énergétique négatif (GAEBLER et PRICE, 1931 ; GAEBLER, 1932-33 ; LEE et SCHAEFFER, 1934 ; GAEBLER et GALBRAITH, 1941 ; CUTHBERTSON, WEBSTER et YOUNG, 1941 ; ARCHER, KRISS et VORIS, 1942 ; LELU, 1943 ; GORDON, BENNETT, LI et EVANS, 1947-48, etc.).

L'ensemble de ces faits (rétention azotée importante, souvent durable, accompagnée d'un gain correspondant du poids déterminé, pour une forte part, par un enrichissement protéique de l'organisme ; chute de la concentration en azote aminé des tissus et du sang sans hausse corrélative de l'urée) montre le rôle important que joue l'hormone somatotrope dans la régulation de la synthèse protéique. De plus, l'emploi de la méthionine marquée par le radio-soufre a montré que l'administration d'hormone de croissance à des Souris normales ou à des Rats hypophysectomisés, provoque un accroissement de 70 p. 100 de l'incorporation de la méthionine aux protéines musculaires (FRIEDBERG et GREENBERG, 1948).

Parmi les autres actions de l'hormone somatotrope, il faut signaler celle qui s'exerce sur la rétention du phosphore. Le parallélisme entre la rétention de l'azote et celle du phosphore est en rapport avec la formation simultanée de protéines, de nucléines et de phosphatides, c'est-à-dire des constituants fondamentaux des cellules.

La composition chimique des tissus néo-formés sous l'effet de l'hormone de croissance est semblable à celle des animaux de croissance normale. Cependant, par rapport aux témoins recevant la même alimentation, les tissus néo-formés des sujets traités sont plus riches en protéines et en eau et plus pauvres en lipides [1] ; parallèlement, il se produit une diminution des lipides de réserve de l'organisme. Finalement, l'énergie totale contenue dans la carcasse d'un animal (Rat, Chat, Chien) traité par l'hormone de croissance est moindre que celle d'un animal témoin recevant la même alimentation (LEE et SCHAEFFER, 1934 ; YOUNG, 1945 ; LI, SIMPSON et EVANS, 1948, 1949). Mais l'administration d'hormone de croissance stimule l'appétit et si l'alimentation n'est pas restreinte, la diminution des réserves lipidiques, par accroissement de la lipolyse, se trouve masquée par l'augmentation de la lipogénèse (YOUNG, 1951).

L'augmentation du catabolisme lipidique permet à l'animal d'épargner ses protéines pour faire face aux besoins énergétiques. L'assimilation protéique peut même être stimulée aux dépens des réserves endogènes : la rétention azotée se produit encore chez l'animal soumis au jeûne ou en état de diabète alloxanique.

L'hormone somatotrope accroît la sécrétion lactée chez la Vache (COTES, CRICHTON, FOLLEY et YOUNG, 1949 ; DONKER et PETERSEN, 1951). Cette action est à rapprocher du fait que le lait peut être considéré comme étant le résultat de l'autolyse partielle d'un tissu : l'épithélium mammaire.

L'influence de l'hypophyse sur le métabolisme protéique ne se limite pas à la seule action de l'hormone somatotrope : le lobe antérieur intervient également par son action endocrinotrope sur la thyroïde, le cortex surrénal et le pancréas. Chez le Porc, on observe une relation étroite entre la teneur de l'hypophyse en hormone thyrotrope et la rapidité de la croissance : la teneur est de 27 p. 100 plus élevée chez l'animal dont la croissance est rapide que

[1] La diminution du taux des lipides porte sur les graisses neutres ; les lipides de constitution : phospholipides, cholestérol, cérébrosides sont au contraire augmentés.

chez l'animal dont la croissance est lente (ELYAH et TURNER, 1942). De même, chez les Bovins, CARROLL, GREGORY et ROLLINS (1951) ont observé que l'hypophyse était déficiente en hormone thyrotrope dans le cas de nanisme.

Thyroïde

La thyroxine stimule les métabolismes en général par action directe sur les tissus dont elle augmente la consommation d'oxygène en agissant vraisemblablement sur les systèmes enzymatiques responsables des oxydations. Le métabolisme protidique est donc perturbé au cours de l'insuffisance thyroïdienne et de l'hyperthyroïdie.

La *thyroïdectomie* ralentit la croissance du jeune animal, mais les effets varient suivant l'espèce : le type myxœdémateux est plus particulier au Chien et au Porc, le type atrophique, rappelant le crétinisme, se voit plutôt chez le Lapin, le Rat, le Chevreau [1]. La réduction du métabolisme azoté se traduit par la diminution de l'élimination de l'urée et de la créatine. On note aussi l'accroissement des globulines sériques (α et γ globulines) et la diminution de l'albumine. Les muscles sont atrophiés, mais l'œdème masque souvent leur diminution de volume.

L'administration de *thyroxine* aux jeunes animaux thyroïdectomisés rétablit la croissance et provoque la rétention azotée ; mais cette dernière action résulte surtout d'une augmentation de l'appétit. On peut toutefois penser à un effet direct puisque la thyroxine stimule la culture *in vitro* des fibroblastes de Poulet (SEMURA, 1931).

Nous avons déjà signalé la relation qui existe, chez le Porc et les Bovins, entre la teneur de l'hypophyse en hormone thyrotrope et la rapidité de la croissance. De même des déterminations nombreuses ont montré que, chez les Volailles, la teneur de la glande thyroïde en thyroxine était plus élevée dans les races à croissance rapide que dans les races à croissance lente (SCHULTZE et TURNER, 1945 ; GLAZENER, SHAFFNER et JULL, 1949, chez les Poulets ; HOFMAN, 1950 ; BIELLER et TURNER, 1950, chez les Canards ; SMYTH et FOX, 1951, chez les Dindons) (Tableau III).

TABLEAU III

Activité thyroïdienne chez les animaux domestiques

Espèces	Sécrétion thyroïdienne (γ de thyroxine par 100 g de poids vif et par jour)	Références
Bovins.....	2 à 2,3	SCHULTZE et TURNER (1945)
Chèvre.....	1,8 à 3,4	» »
Rat	à 1°C : 9,5	DEMPSEY et ASTWOOD (1943)
	à 18°C : 5,2	
	à 35°C : 1,7	
	2	TAUROG et CHAIKOFF (1947)
Souris	4 à 8	HURST et TURNER (1948)
Poule.....	1,5 à 1,6	BOONE, DAVIDSON et REINEKE (1950)
Canard.....	2,67 à 2,85 à 3 semaines	BIELLER et TURNER (1950)
	3,8 à 3 semaines	HOFFMANN (1950)
	3,18 à 3,38 à 12 semaines	BIELLER et TURNER (1950)
Dindon	2,7 à 3	SMYTH et FOX (1950)

[1] Les effets de la thyroïdectomie ont été observés chez les animaux domestiques : le Mouton (JEANDELIZE, 1902 ; SIMPSON, 1927 ; MANGOLD, 1932 ; MARSTON et PEIRCE, 1932 ; TODD et WHARTON, 1934-1938) ; la Chèvre (G. MOUSSU, 1892 ; SIMPSON, 1924 ; REINEKE et TURNER, 1941 ; REINEKE, BERGMAN et TURNER, 1941) ; le Cheval (HOUSSAY, 1940) ; la Vache (BRODY et FRANKEN-BACH, 1942 ; SPIELMAN, PETERSEN, FITCH et POMEROY, 1945) ; le Porc (G. MOUSSU, 1892 ; CAYLOR et SCHLOTTHAUER, 1926 ; SCHLOTTHAUER et CAYLOR, 1929).

Par contre, l'hyperthyroïdisation de l'animal normal accentue le catabolisme protidique : il se produit une augmentation rapide de l'excrétion azotée portant sur l'ammoniaque, l'urée, la créatine, l'acide urique et l'azote aminé. Réciproquement, un état d'hypothyroïdie provoqué chez le Porc de plus de 60 kg par administration d'antithyroïdien (thiouracile ajouté à la ration à la dose de 0,15 p. 100) accroît la rétention azotée pendant les trois premières semaines du traitement (TERRILL, HAMILTON, KRIDER et CARROLL, 1950).

L'action de la thyroïde sur le métabolisme azoté ne serait pas spécifique, mais résulterait de l'effet stimulant de la thyroxine sur le métabolisme général.

L'action de la thyroxine sur le catabolisme azoté provient donc d'une stimulation physiologique excessive. Elle se retrouve dans le diabète pancréatique qu'elle aggrave et dans le diabète phloridzique dans lequel elle accroît l'excrétion d'azote et de glucose. Cette action résulte d'une mobilisation des protéines tissulaires (STERNHEIMER, 1939 ; WHITE et DOUGHERTY, 1948). D'autre part, la thyroxine favorise la néo-glucogénèse.

D'après MIGHORST et VEEN (1952) qui ont expérimenté sur des Poulets, le rôle de la thyroïde à l'état physiologique est d'assurer l'équilibre entre l'anabolisme et le catabolisme protidique.

Les iodures accroissent également le métabolisme azoté tandis que la di-iodo-tyrosine est sans effet.

Pancréas

Dans les conditions normales la copule non azotée après désamination des acides aminés peut être transformée suivant sa nature en glucose ou en corps cétoniques. Cette interrelation entre métabolismes glucidique et protidique explique en grande partie l'influence du pancréas sur le métabolisme des protides.

Après ablation du pancréas, l'élimination azotée (urée, acides aminés, créatinine, ammoniaque) est accrue par suite de l'augmentation de la protéolyse tissulaire et de la néoglucogénèse et l'équilibre azoté devient impossible quels que soient les apports protéiques de la ration.

Nous avons déjà signalé que les Ruminants ne possédaient pas cette faculté de néoglucogénèse.

Réciproquement, l'insuline inhibe la néoglucogénèse. L'administration d'insuline à l'animal diabétique améliore nettement le bilan azoté (FITZ, MURPHY et GRANT, 1922), fait baisser l'amino-acidémie et l'amino-acidurie (WIECHMANN, 1924 ; MARTENS, 1932).

L'hormone pancréatique restreint donc, peut-être par action indirecte, le catabolisme protidique. D'autre part, certaines constatations révèlent l'existence d'un effet stimulant sur la synthèse protéique dans le muscle : sous l'influence de l'insuline, le degré de disparition du sang des acides aminés indispensables correspond aux rapports qui existent entre eux dans les protéines musculaires (LOTSPEICH, 1949) ; la rénovation des protéines musculaires, mesurée par l'incorporation de méthionine marquée par le radio-soufre, est très ralentie chez le sujet diabétique et redevient normale lors du traitement insulinique (FORKER, CHAIKOFF, ENTENMAN et TARVER, 1951). D'ailleurs, d'après certains, la présence d'insuline est indispensable pour que l'action anabolisante de l'hormone somatotrope se manifeste (HILMAN et Coll., 1951).

Le mode d'action de l'insuline sur l'anabolisme protidique est encore inconnu, toutefois on peut penser à un effet direct car, *in vitro*, l'adjonction d'insuline au milieu de culture stimule le développement des fibroblastes de poulet (GREY et THALHIMER, 1924).

Surrénale

L'action stimulante des corticoïdes sur le catabolisme protidique est liée, par l'intermédiaire de la néoglucogénèse, à leur effet anabolisant sur le métabolisme glucidique.

L'excrétion azotée urinaire est diminuée chez l'animal surrénalectomisé (EVANS, 1936 ; LONG et coll., 1940, etc.). En outre, la désamination et la conversion des restes carbonés en glucose sont ralenties.

Les glucocorticoïdes stimulent la néoglucogénèse hépatique à partir des acides aminés ; la cortisone augmente la protéolyse tissulaire et l'excrétion azotée urinaire. Cet effet se produit chez l'animal normal (LONG, KATZIN et FREY, 1940 ; SPRAGUE, 1940), chez l'animal surrénalectomisé ou hypophysectomisé (LONG, KATZIN et FREY, 1940 ; INGLE, 1941 ; INGLE et THORN, 1941 ; CLARK, 1953), chez l'animal surrénalectomisé et phloriziné (SWINGLE, 1944). Il s'atténue toutefois dans les expériences de longue durée.

La cortisone stimule la désamination des acides aminés. D'ailleurs les corticoïdes accroissent le taux de l'arginase hépatique qui intervient dans cette réaction (FRAENKEL-CONRAT, SIMPSON et EVANS, 1943). Réciproquement, la surrénalectomie inhibe l'augmentation du taux de l'arginase qui se produit au début de la lactation chez la Rate (FOLLEY et GREENBAUM, 1947). L'arginase mammaire intervient dans la désamination des acides aminés nécessitée par la néoglucogénèse locale.

Chez les Ruminants, le taux de l'arginase mammaire est faible. Cette constatation est à rapprocher du fait que pour réaliser leurs synthèses mammaires les Ruminants n'utilisent pas seulement les acides aminés mais qu'ils emploient largement les acides gras à courte chaîne.

De même, tous les stimuli qui entraînent un accroissement de la fonction corticale ou une hyperplasie corticale accroissent le catabolisme protidique : hyperthyroïdie, jeûne, suralimentation protéique, froid, anoxie, brûlures, choc traumatique, histamine, peptone, œstrogènes, toxines, infections diverses, diabète pancréatique (TEPPERMAN et ENGEL, 1942). Le traitement par l'adrénocorticotrophine provoque les mêmes effets catabolisants : augmentation de l'amino-acidémie (LI, GESCHMIND et EVANS, 1949) et de l'excrétion azotée (INGLE, LI et EVANS, 1946 ; INGLE, PRESTRUD, LI et EVANS, 1947).

L'effet inhibiteur de l'ACTH vis-à-vis de l'action de l'hormone somatotrope (MARX, SIMPSON, LI et EVANS, 1943), s'explique par le rôle des corticoïdes sur la croissance. En effet, s'ils favorisent tous la croissance de l'animal surrénalectomisé, leur action sur le sujet normal est variable. Ainsi la désoxycorticostérone ne modifie pas la croissance de l'animal normal ; au contraire, la 17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone (cortisone) retarde le développement des os longs et celui de tous les éléments du tissu conjonctif (RAGAN, 1950) avec comme corollaire une perte de poids et le ralentissement de la croissance (INGLE, 1940 ; WELLS et KENDALL, 1940) ; il en est de même avec la corticostérone.

A l'opposé de cette action stimulante du catabolisme protidique, il faut signaler l'action de l'hormone endrogéno-protidique (hormone N, nitrogen hormone d'ALBRIGHT), hormone d'anabolisme protidique et androgénique dont l'administration s'accompagne de l'élimination de 17-cétostéroïdes [1]. Les

[1] Cette action s'observe avec les stéroïdes suivants : adrénostérone, androstane 3, 11 diol, 17 one, androstène 3.20 dione.

androgènes exercent une action analogue (voir plus loin) en l'absence de surrénale, alors que les œstrogènes qui accroissent le catabolisme protidique, n'agissent qu'en présence de surrénale.

Rappelons que le développement des phanères n'est pas seulement sous le contrôle des glandes génitales, mais aussi sous celui du cortex surrénal, dans lequel les corticostéroïdes occupent une place aussi importante que les hormones sexuelles.

Gonades

L'étude de l'influence de la castration sur le bilan azoté donne des résultats discordants ; toutefois, il se produit, comme pour les autres métabolismes, une réduction des dépenses.

Testicule

L'administration de testostérone, quel que soit l'état sexuel des sujets (mâles ou femelles normaux, sujets jeunes ou vieux, castrés ou entiers) détermine une rétention azotée souvent marquée [1]. La signification de ce gain azoté est encore discutée. Il est certain que les effecteurs normaux des androgènes sont les premiers bénéficiaires : l'incorporation par les protéines de méthionine marquée par le radio-soufre, fortement accélérée dans la crête du Chapon par un traitement à la testostérone, n'est pas modifiée dans le muscle (GREENBERG et Coll., 1948), tandis que les autres tissus sont touchés : dépôt de protéines dans la carcasse, le foie, le rein (KOCHAKIAN, ROBERTSON et BARTLETT, 1950).

Le mécanisme de l'action anabolisante des androgènes est inconnu. TERROINE (1952) envisage un antagonisme entre l'hormone de croissance et l'hormone testiculaire qui sont anabolisantes et l'adrénocorticotrophine, catabolisante. Il y aurait prépondérance des hormones anabolisantes au cours de la croissance et égalité des deux actions chez l'adulte. HALPERN et COURNOT (1953) ont constaté que la cortisone inhibe l'effet anabolisant de la testostérone.

Ovaire

Les effets des hormones femelles (œstradiol et progestérone) sont opposés. L'œstradiol diminue la rétention azotée et favorise donc le catabolisme, la progestérone augmente la rétention azotée et favorise l'anabolisme (KORENCHEWSKY, 1925 ; LELU, 1943). Toutefois, les études dans ce domaine sont encore peu nombreuses.

E. — VUE GÉNÉRALE SUR LES MÉTABOLISMES ORGANIQUES, LEUR RÉGULATION ET LEURS TROUBLES DANS LES ESPÈCES ANIMALES

Les interactions qui existent entre les transformations des métabolites organiques permettent de présenter sous une forme synthétique l'influence des facteurs hormonaux ; il convient aussi de souligner les particularités que ces

[1] La rétention azotée dépend de l'androgène utilisé. Par ordre d'activité décroissante, les androgènes se classent de la façon suivante : propionate de testostérone, testostérone, méthyl-17-testostérone, androstane 17 α-ol-3-one, androstane 3 α, 17 α-diol, Δ_4-androstène 3.17-dione, androstane 3.17-dione, acétate d'androstérone (KOCHAKIAN, 1950).

métabolismes et cette régulation présentent dans certaines espèces animales et d'indiquer la part que ces perturbations prennent ou sont supposées prendre dans certains états pathologiques observés chez les animaux domestiques.

Les Ruminants occupent une position particulière en ce qui concerne la régulation du métabolisme glucidique. Leur glycémie est basse à l'état normal, elle dépend étroitement de l'alimentation au cours du diabète pancréatique ; leur résistance à l'action hypoglycémiante de l'insuline est élevée.

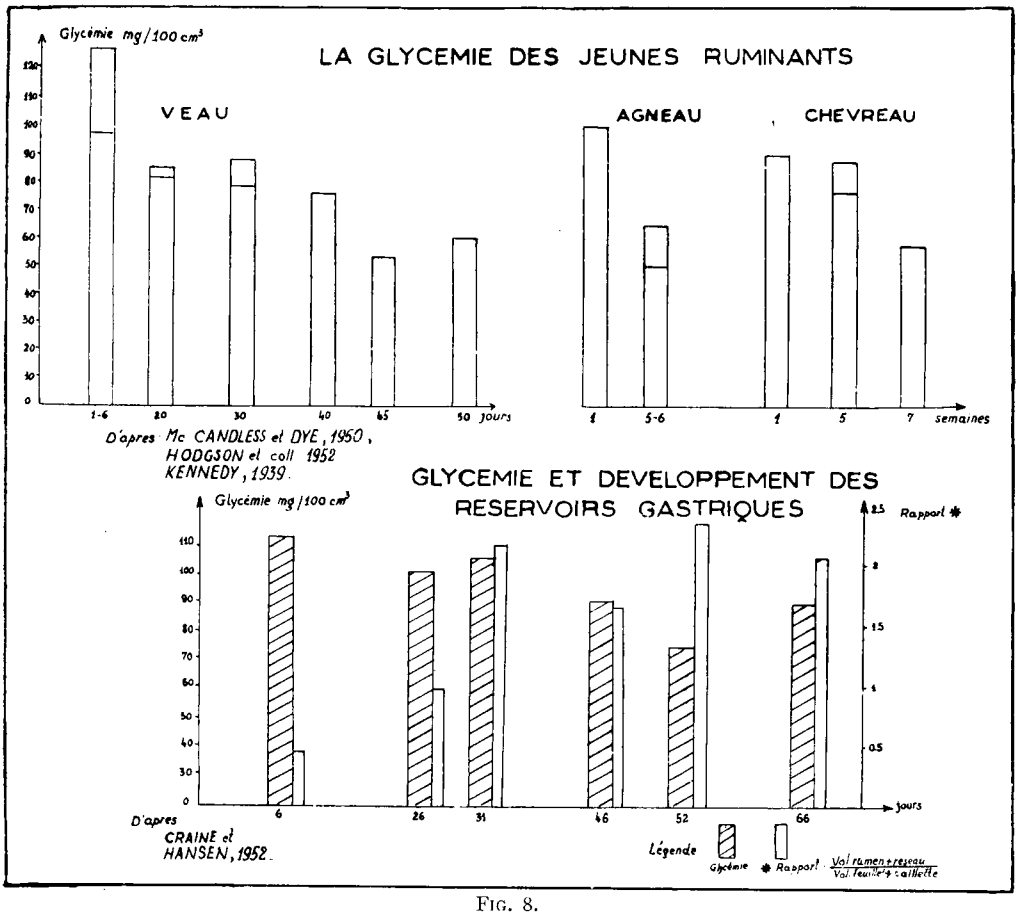

FIG. 8.

Mais, si les Ruminants adultes ont une glycémie moyenne de 40 à 65 mg/100 cm³, chez les jeunes la glycémie est au contraire comparable à celle des Carnivores.

La diminution de la glycémie commence au sevrage, dès l'établissement de la rumination : elle est fonction du développement et de l'activité du rumen.

Glycémie des Ruminants adultes

mg/100 cm³

Vache	40 à 60 (1)	Chèvre naine du Sénégal	57 (3)
Mouton	40 à 65 (1)	Gazelle des Indes	56 (3)
Chèvre	43 à 65 (1, 2)	Chameau	79 à 99 (1) (*)

Glycémie du Veau en fonction de l'âge

Age	mg/100 cm³
1 à 6 jours	97 (2), 100 (4), 125 (5)
20 jours	82 (4), 83 (5), 84 (2)
30 jours	80 (4), 87 (2)
40 jours	77 (2)
45 jours	54 (5)
50 jours	61 (2)

Glycémie de l'Agneau

Premières semaines	99-100 (2)
5-6 semaines	50-65 (2)

Glycémie du Chevreau

Mc CANDLESS et DYE (1950) donnent les chiffres suivant :

Premières semaines	90
5 semaines	78-86
7 semaines	58

GRAINE et HANSEN (1952) comparent le développement relatif du rumen et du réseau à celui du feuillet et de la caillette avec le taux de la glycémie :

Chèvre

Age (j.)	Rapport $\frac{\text{vol. rumen + réseau}}{\text{vol. feuillet + caillette}}$	Glycémie mg/100 cm³
6	0,32	113
26	0,88	103
31	2,17	106
46	1,67	90
52	2,22	73
66	2.09	88

D'autre part, le test de la *tolérance au glucose*, réalisé par injection intraveineuse d'une solution glucosée à la dose de 1 g de glucose par kg donne chez le jeune Ruminant à la mamelle la même réponse que chez un monogastrique, le Chien par exemple. Chez le Veau, la glycémie s'élève à 200-300 mg/100 cm³ et retrouve sa valeur initiale en 2 heures environ ; le Ruminant adulte manifeste au contraire une faible tolérance au glucose et sa glycémie ne revient à son taux normal qu'en 4 à 6 heures (Mc CANDLESS et DYE, 1950),

Les expériences d'*inanition* mettent également en évidence une différence de comportement entre les Monogastriques et les Polygastriques. Au cours du jeûne, le Chien mobilise ses protéines et ses lipides afin de maintenir sa glycémie par néoglucogénèse. Les dosages de glucose et d'azote urinaire montrent que, dans les mêmes conditions, le pouvoir de néoglucogénèse est plus faible chez le Veau et chez le Mouton normal ou diabétique (HODGSON et Coll., 1932 ; Mc CANDLESS et DYE et Coll., 1949, 1949-1950). Une inanition de 9 jours fait tomber la glycémie du Mouton à 28 mg/100 cm³ (Mc CANDLESS et DYE, 1950). Le Ruminant se comporte donc comme un Chien hypophysectomisé qui ne peut maintenir sa glycémie au cours du jeûne.

(1) DUKES, 1947 ; (2) Mc CANDLESS et DYE, 1950 ; (3) URBAIN et PASQUIER, 1941 ; (4) HODGSON et Coll., 1952 ; (5) KENNEDY, 1939.

(*) La glycémie du Chameau adulte est voisine de celle des Monogastriques. D'après Mc CANDLESS et DYE cette constatation serait à rapprocher du fait que cet animal ne possède que 3 réservoirs gastriques.

En résumé, le Ruminant apparaît donc déficient en ce qui concerne la régulation hormonale du métabolisme glucidique. Mais cette déficience n'est qu'apparente car, dans les conditions normales, la glycémie est relativement constante et ne dépend pas du rythme des repas.

Ex : Glycémies post-prandiales (mg/100 cm³).

Temps après le repas (h)

d'après Mc CANDLESS et DYE (1950)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Mouton n° 1.....	45	47	49	46	47	49	52	52	54
Mouton n° 2.....	47	45	39	42	49	47	49	49	54

Cette stabilité peut s'expliquer par le fait que les Polygastriques possèdent un système de régulation supplémentaire. En effet, les Ruminants emmagasinent d'abord les aliments dans les réservoirs gastriques et le véritable repas est, en réalité, constitué par la rumination qui se fait en plusieurs temps durant les périodes interprandiales. Comme le rumen ne se vide jamais complètement, les produits de la digestion passent d'une manière continue soit dans l'intestin soit dans la circulation générale.

Le rôle régulateur du rumen est encore mis en évidence par le fait que le taux de la glycémie modifie la motricité de ce réservoir et le phénomène de la rumination : inhibés par l'élévation de la glycémie, ils sont stimulés par son abaissement (SIMONNET et LE BARS, 1953 ; LE BARS, NITESCU et SIMONNET, 1953). Ces processus sont comparables à ceux qui commandent les contractions de la faim chez les Monogastriques.

En fait, on pourrait dire que le métabolisme organique des Herbivores, et plus spécialement celui des Herbivores à estomac composé (Ruminants), bien que ces animaux reçoivent peu de lipides par l'alimentation, n'est pas dominé par les mutations de glucides, mais bien par celles de lipides. Cette particularité confère aux Ruminants une propension aux troubles liés à des perturbations qui s'inscrivent d'une manière assez nette dans les accidents de la cétose.

La *cétose des Ruminants* est caractérisée par la présence en quantité anormale dans l'organisme de corps cétoniques : acide acétyl-acétique et ses dérivés : acide β hydroxybutyrique et acétone [1] ; elle s'observe à la suite de déséquilibres alimentaires variés s'accompagnant d'une hypoglycémie plus ou moins marquée.

Dans les conditions normales, l'acide acétyl-acétique est dégradé par tous les tissus sauf le foie et le cerveau. Lorsque cette possibilité est dépassée, l'acide acétyl-acétique est transformé en acide acétique. Par suite de l'irréversibilité de la réaction acide pyruvique → acide acétique, l'oxydation de ce dernier métabolite se fait par l'intermédiaire du cycle isocitrique ou cycle de Krebs (voir le tableau des interrelations métaboliques). L'organisme ne pourra donc dégrader rapidement l'acide acétique que s'il a à sa disposition

[1] Corps cétoniques en mg d'acétone :

	Sujet normal	Cétose clinique
Sang p. 100 cm³	3-7	45
Urine p. 100 cm³	7-14	600
Muscle p. 1 000 g.....	< 1 mg	115

des quantités appropriées d'acide pyruvique qui proviennent principalement du catabolisme glucidique.

Trois particularités métaboliques prédisposent les Ruminants à la cétose :

1° Production dans le rumen d'acides gras à courte chaîne : acide acétique, acide butyrique qui sont cétogènes.

2° Production de corps cétoniques (acide acétyl-acétique surtout) par l'épithélium du rumen à partir de l'acide butyrique et, pour une faible part, de l'acide acétique (PENNINGTON, 1951-52).

3° Déficience relative de la régulation hormonale du métabolisme glucidique, l'équilibre glycémique résultant en partie de la motricité des réservoirs gastriques. Ce fait explique les constatations cliniques qui mettent en évidence une relation entre l'apparition de la cétose et les troubles de la motilité du rumen.

D'après SHAW (1947), la cétose des Ruminants présenterait des analogies avec la maladie d'Addison de l'Homme. En faveur de cette hypothèse, il signale les bons résultats obtenus par l'emploi des extraits corticaux, la cortisone ou l'adrénocorticotrophine. La cétose relèverait d'une insuffisance de l'antéhypophyse et de la cortico-surrénale (SHAW, 1941 ; Van de PLAASCHE, 1949 ; SHAW, HATZIOLOS et LEFFIL, 1950 ; SHAW, HATZIOLOS et SHUNE, 1951 ; PUNTRIANO, 1951 ; BRUCKNER, 1952).

PUNTRIANO (1952) dose les corticoïdes urinaires de la Vache d'après leur pouvoir glycogénétique chez la Souris surrénalectomisée et obtient les résultats suivants qui indiquent une insuffisance cortico-surrénale dans les cas de cétose :

Glycogène hépatique de la Souris surrénalectomisée

Urine provenant :	mg/100 g de poids corporel	
	Témoins	Animaux traités par l'extrait urinaire
de vaches normales en lactation	3,0	11,3-13
de vaches normales au 8e mois de la gestation	3,0	18,9-21,3
de vaches en état de cétose	3,0	5 - 6,3

D'autre part, l'examen anatomo-pathologique des animaux atteints de cétose montre souvent des lésions de l'hypophyse : dégénérescence kystique, atrophie et dégénérescence graisseuse du lobe antérieur et des surrénales : hypertrophie avec lésions de dégénérescence dans le cortex. HATZIOLOS et SHAW (1950) assimilent la cétose à une *maladie de l'adaptation* favorisée par la déficience normale du système hypophyse-surrénale des Ruminants et survenant dans un organisme « forcé » par la gestation et surtout par la lactation.

Cependant le traitement hormonal ne serait justifié que dans les cas de cétose chronique, 90 p. 100 des cas de cétose primaire étant curables par la glucothérapie (BLOOD, 1952).

En dehors de ces troubles propres aux Ruminants, il n'y a guère à signaler que le *diabète sucré* qui n'est pas très fréquent chez les animaux domestiques. On l'a observé surtout chez le Chien, le Chat et le Singe, plus rarement chez les Solipèdes et les Ruminants. Chez le Chien, les femelles sont plus souvent atteintes, alors que chez le Chat, le mâle paraît plus sensible (SCHLOTTHAUER et MILLAR, 1951). La glycémie dépasse 1,8 g p. 1 000, l'animal présente de la glycosurie et tous les symptômes classiques du diabète pancréatique : polyurie, polydipsie, acido-cétose, amaigrissement.

Diverses conséquences physio-pathologiques dérivent de la régulation hormonale du métabolisme lipidique.

La relation entre l'*obésité* assez fréquente chez le Chien et un trouble hormonal est mal connue et on ne peut pas assimiler exclusivement à un trouble spontané du métabolisme organique l'engraissement provoqué des animaux domestiques.

L'emploi des protéides iodées afin de *stimuler la lactation ou la croissance* des animaux domestiques diminue l'adiposité des carcasses, mais augmente la teneur du lait en matières grasses.

La thyroïdectomie partielle chez les Bouvillons détermine une augmentation de poids dans les 8 semaines qui suivent l'intervention ; par la suite, l'hypertrophie compensatrice du tissu glandulaire restant fait que les animaux maigrissent et reviennent à leur poids initial (ANDREWS et BULLARD, 1940).

L'*utilisation des anti-thyroïdiens chez les animaux de boucherie* [1] a montré que l'action sur l'adiposité des carcasses était en général faible mais que la diminution des métabolismes entraînait un accroissement du coefficient d'utilisation des aliments.

De nombreux expérimentateurs ont constaté que le traitement par les œstrogènes en vue de déclencher la lactation améliore la condition des génisses qui augmentent de poids (PARKES et GLOVER, 1944 ; FOLLEY et MALPRESS, 1944 ; FOLLEY, STEWART et YOUNG, 1944 ; SZUMOWSKI et LANGLOIS, 1949). L'action favorable des œstrogènes sur l'engraissement s'observe aussi chez les Ovins et les Porcins, mâles ou femelles.

THIERY (1947) attribue à la décharge d'adrénaline provoquée par le froid et le travail musculaire les accidents de la *myoglobinurie paroxystique a frigore du Cheval* : les lipides, mobilisés par l'adrénaline, se déposeraient sur les disques sombres des fibres musculaires et provoqueraient les troubles locomoteurs. Cette action serait favorisée par une insuffisance de facteurs de méthylation (DRIEUX et THIERY, 1950), mais cette hypothèse n'a pas été soumise au contrôle de l'expérience.

En ce qui concerne le métabolisme protéique, il faut signaler l'emploi des protéines iodées et de la thyroxine qui ont été préconisées pour stimuler la croissance des animaux domestiques.

Les résultats sont encore peu satisfaisants. Ils varient suivant l'âge de l'animal et la dose de thyroxine administrée. Ce fait a été bien mis en évidence chez le Porc ; l'état d'hyperthyroïdie légère causé par l'administration répétée (pendant 70 à 100 jours) de doses supraphysiologiques de thyroxine à des Porcs immédiatement après le sevrage stimule la croissance (REINEKE et Mc MILLEN et coll., 1946, 1947, 1948 ; BEESON, ANDREWS, WITZ et PERRY, 1947, 1949 ; PERRY, BEESON et ANDREWS, 1948, 1950, 1951) ; par contre, des doses trop fortes chez le jeune ou un traitement commencé longtemps après le sevrage, provoquent l'amaigrissement et le retard de croissance (Van der NOOT, REECE et SKELLEY, 1948, BRAUDE, 1947).

Des effets du même ordre sont observés chez le Veau (MILLEN, NEVENS et GARDNER, 1948). Chez la Vache, l'hyperthyroïdisation réalisée en vue de stimuler la lactation, détermine également un amaigrissement marqué avec bilan azoté négatif qui ne résulte pas uniquement de l'accroissement de la production de lait. Chez les Volailles, une dose faible de protéines iodées stimule la crois-

[1] Pour plus de détails, consulter H. SIMONNET et H. LE BARS, *C. R. de la Iere Journée d'études de la Fédération européenne de Zootechnie*, 1950 ; et M. BRUNAUD, *Journées scientifiques de la Production de la viande*, Paris, 1951.

sance, mais un léger excès est défavorable (IRWIN, REINEKE et TURNER, 1943).

D'un *point de vue pathologique*, les renseignements sont rares.

Des troubles comparables à la *cachexie hypophysaire de l'adulte* (maladie de Simmonds) ont été signalés chez un Chien de Berger par VERSTRAETE et THOONEN. L'hypophyse de l'animal présentait des lésions de dégénérescence et des foyers hémorragiques atteignant l'hypothalamus. LESBOUYRIES et Coll. ont également observé l'affection chez un Dogue de Bordeaux porteur d'un adénome à cellules chromophobes ; l'existence d'autres signes cliniques : tendance au sommeil, polydipsie, polyurie rend vraisemblable une atteinte du tuber.

Un cas d'*acromégalie* a été décrit par LUKSCH chez un Chien qui présentait des signes de compression cérébrale.

(à suivre).

Le Directeur-Gérant : B. LACLAVIÈRE.

Imprimerie BUSSIÈRE à Saint-Amand (Cher), France. — 3-2-1954.
Dépôt légal : 1er trimestre 1954 *N° d'impression : 243*

I.N.R.A.
BIBLIOTHEQUE UO 35906
DOMAINE DE CROUELLE
63039
CLERMONT-FD CEDEX 2