

BBA 75975

## MOUVEMENTS DES STEROLS DANS LE TUBE DIGESTIF DU RAT. ABSORPTION DU CHOLESTEROL DE SYNTHESE

F. CHEVALLIER ET CL. LUTTON

*Laboratoire de Physiologie de la Nutrition, Université de Paris XI, 91-Centre d'Orsay (France)*

(Reçu le 25 février, 1972)

---

### SUMMARY

#### *Sterol fluxes in the digestive tract of the rat. Absorption of synthesized cholesterol*

Rats of approximately synchronous alimentary behaviour and known coprophagous cycle were used. During one day they were fed a diet containing [ $4\text{-}^{14}\text{C}$ ]-cholesterol. Sterol composition and radioactivity of the content of each digestive organ (stomach, intestine divided into four fractions, caecum, colon) and of faeces were determined eight times during this 24-h period. Daily fluxes of cholesterol, coprosterol and precursor sterols (mainly lathosterol and methostenol) passing through each digestive organ were calculated.

Following coprophagy, the daily influx into the stomach accounted for 2.1 mg precursor sterols, 2.8 mg coprosterol and 1.2 mg cholesterol. The dietary cholesterol influx was 2.6 mg. In addition to exogenous sterols, the stomach content was rich in endogenous sterols. Their daily influx reached 3.7 mg for precursor sterols and 3.1 mg for cholesterol. The fluxes of endogenous and exogenous sterols were simultaneous.

The mean quantities of sterols and cholesterol in the contents of the intestinal fractions increased approximately as an exponential function of the length of the intestine. Besides the cholesterol from the stomach (exogenous for intestine), their content was rich in endogenous cholesterol. The ratio of endogenous to exogenous cholesterol varied all along the intestine. At the pyloric extremity there was 14 times as much endogenous as exogenous cholesterol. If we consider the intestinal content as a homogeneous mixture of exogenous and endogenous cholesterol, or as divided into two separate compartments, the "axial" and "intermediary", respectively, quantitative deductions are unacceptable. There was in fact, a transfer (11 mg/day) of endogenous cholesterol from the "intermediary" to the "axial" compartment. Consequently, endogenous cholesterol (5 mg/day) was absorbed to a similar extent as exogenous cholesterol (5.5 mg/day).

For the stomach and intestine contents we also determined the origin of endogenous cholesterol accurately. Approximatively half of it came from plasma while the rest resulted from synthesis in the digestive tract. It could be demonstrated that 4.2 mg synthetic cholesterol passed into the plasma per day by means of absorption.

Coprosterol absorption conformed with classical data. In addition, the intestine contained endogenous precursor sterols besides those from the stomach. The precursor sterols were partially absorbed. The caecum and the colon were transit organs, in which only transformation of cholesterol to coprosterol took place.

---

## INTRODUCTION

L'étude des proportions des divers stérols dans les contenus du tube digestif de rats sacrifiés à 9 h du matin a fourni des informations préliminaires<sup>1</sup>. Ce sont à propos des stérols du contenu de l'estomac: (1) l'importance de la coprophagie, (2) le rôle mineur joué par le léchage dans l'apparition de ces stérols, (3) l'existence d'un déversement de stérols endogènes (cholestérol, lathostérol et méthosténol). De même, le contenu intestinal est riche de stérols endogènes, en particulier de cholestérol. Ceci est attesté par la chute du rapport coprostérol-cholestérol entre estomac et intestin. Enfin, le colon s'est révélé être un simple organe de transit.

L'objet de la présente publication est d'évaluer les flux de stérols tout au long du tube digestif durant un cycle nycthéméral. La définition, au cours d'un nycthème, des périodes alimentaires du rat ayant une incidence directe sur ces flux, un travail préliminaire lui a été consacré<sup>2</sup>. Celui-ci s'est appuyé, entre autres données, sur celles fournies par les rats mêmes qui ont servi à la détermination des flux.

## MÉTHODES

On a utilisé huit lots de quatre rats mâles adultes de souche Wistar, âgés de 150 jours et pesant  $440 \pm 20$  g. Leurs conditions de vie ont été décrites<sup>2</sup>. Dès leur sevrage, les rats ont ingéré un milieu nutritif semi-synthétique fabriqué au laboratoire<sup>1</sup>. Sa concentration en stérols est de 0.015 %, dont 85 % de cholestérol, 7 % de  $\beta$ -sitostérol, 4 % de zymostérol et 4 % de divers stérols (ergostérol, lanostérol, dihydrolanostérol).

L'expérience a commencé à 18 h. A cette heure, on a remplacé les mangeoires. Les nouvelles contenait des quantités connues du milieu nutritif auquel on avait incorporé du [4-<sup>14</sup>C]cholestérol selon une procédure décrite<sup>3</sup>. La radioactivité spécifique du cholestérol est de 110000 dpm/mg. Les sept premiers lots de rats ont été sacrifiés aux heures suivantes: 21, 23, 1, 5, 8, 12 et 18. Le 8ème lot, dont la nourriture ne contenait pas de cholestérol radioactif, a été sacrifié à 16 h.

Les rats ont été tués par ponction sanguine au niveau de l'aorte abdominale après anesthésie au nembutal (0.12 ml/100 g de poids corporel). Chaque fragment du tube digestif: estomac, intestin grêle, caecum, colon, a été isolé avec des pinces, puis prélevé. L'intestin a été sectionné en quatre segments égaux: I, II, III, IV, comptés de l'extrémité pylorique à l'extrémité caecale. Les contenus d'un même segment ont été rassemblés dans une même fiole. Les traumatismes tissulaires ont été réduits au minimum. L'entraînement des contenus des fragments de l'intestin grêle en position verticale et le lavage des parois des autres segments du tube digestif ont été effectués avec une solution physiologique à l'aide d'une seringue dans le premier cas, à l'aide d'une pissette dans les autres. On a noté le nombre de crottes contenues dans chaque estomac. Cette opération a été relativement aisée et précise, car plus de la moitié des crottes étaient quasi entières. L'ensemble de ces manipulations a demandé 50 min pour les quatre rats d'un même lot. Par ailleurs, les crottes déposées sur les plateaux ont été dénombrées, débarrassées de toutes traces éventuelles de poils ou de nourriture, et déposées dans une fiole. Tous les échantillons ont été conservés dans de l'éthanol. Enfin, la mangeoire a été pesée.

On s'est intéressé dans ce travail à la somme des stérols libres et estérifiés. Les techniques d'isolement et d'analyse chromatographique en phase gazeuse ont été

précédemment rapportées<sup>4,5</sup>. Le dosage de chaque stérol a été fait directement par chromatographie. La réponse de l'appareil a été périodiquement testée par l'injection de quantités connues de cholestérol. La présence, parmi les stérols animaux des contenus du tube digestif, de phytostérols et de vitamines provenant du régime et leur incidence sur l'analyse chromatographique ont déjà été considérées<sup>1</sup>. Les résultats des analyses ne seront plus reportés en considérant, comme précédemment, la numération des pics, mais la dénomination des composés uniques (cholestérol, coprostérol) ou majoritaires (lathostérol, méthosténol...) auxquels ils correspondent. Enfin, la radioactivité de chaque insaponifiable a été mesurée par scintillation liquide<sup>4</sup>.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les résultats concernant les masses de nourriture et les nombres de crottes ingérées et collectées ont été précédemment analysés<sup>2</sup>. Cela a permis de définir, d'une part, les périodes alimentaires par rapport aux intervalles expérimentaux et, d'autre part, pour chacune de ces périodes, la masse de nourriture ingérée et les nombres de crottes émises et ingérées (Tableau I). De plus, le début d'un cycle nycthéméral digestif du rat se situe non à 18 h (début de l'expérience), mais à 16 h. Enfin, malgré le nombre de prises de nourriture (8 à 12 par jour), on a distingué deux repas. L'un est compris entre 16 et 21 h (7.75 g), l'autre entre 1 et 8 h (12.25 g), seul le second s'accompagnant d'une coprophagie intense. Bien que les répercussions d'un tel cycle sur la composition des crottes et leur appétence pour le rat aient été analysées précédemment, les preuves d'une telle distinction seront fournies ci-après.

Les autres résultats concernent les masses des stérols des contenus et des féces (Fig. 1), les pourcentages des divers stérols dans ces masses (Tableaux II, III, IV, VI) et les radioactivités des contenus (Tableau V). Ces résultats et les déductions qui en découlent seront analysés et discutés pour chaque sujet abordé.

Lorsque l'on parlera de stérols sans aucune spécification, on entend par là l'ensemble des stérols quelles qu'en soient leur nature, leur origine et leur forme chimique (libre ou estérifiée). Il en est de même à propos du cholestérol. On appellera que la fraction estérifiée des stérols est comprise entre 5% (caecum) et 16% (estomac) suivant la nature du contenu digestif<sup>1</sup>. De plus, par simplification, on adoptera le terme de stérols précurseurs pour désigner l'ensemble des stérols autres que le coprostérol et le cholestérol. Cette dénomination s'explique, car, comme on le sait déjà, les deux stérols les plus importants de cette catégorie sont le lathostérol et le méthosténol<sup>1,5</sup>.

### (A) Caecum, colon et excréments

#### (1) Masse des stérols

Durant le nycthémère, le contenu en stérols du caecum, contrairement à celui du 4ème fragment de l'intestin, ne présente pas de variations nettes en relation avec l'horaire des prises de nourriture (Fig. 1). On trouve trois valeurs élevées: à 23 h (4 mg), à 8 h (5.1 mg) et à 16 h (5.1 mg). Il n'y a donc pas de synchronisme rigoureux entre le contenu caecal en stérols et l'horaire des prises de nourriture. Ce défaut de synchronisme s'explique probablement par des variations de débit du contenu caecal. Par ailleurs, le contenu en stérols du contenu colique, c'est-à-dire, en fait, en crottes, est maximal à 18 h. Ces crottes sont celles qui seront émises entre 19 et 21 h (Tableau

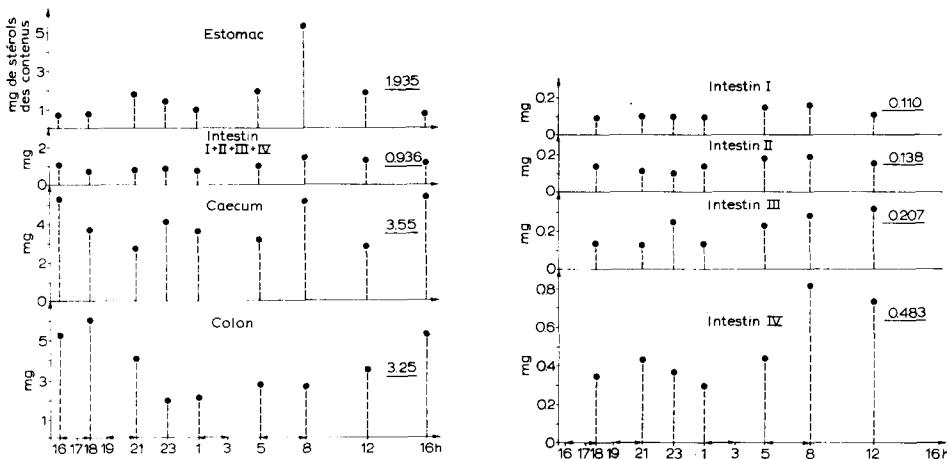


Fig. 1. Masses (mg) de stérols présents dans les contenus des organes digestifs à différents temps d'un nycthémère. Les valeurs reportées à droite des courbes sont les moyennes arithmétiques des différentes valeurs expérimentales.

TABLEAU I

INGESTION DE NOURRITURE ET ÉMISSION DES CROTTE

Moyennes rapportées à un rat de la quantité de nourriture ingérée, du nombre de crottes émises, ingérées ou recueillies sur les plateaux des cages, pendant chaque intervalle de temps expérimental. Définition des périodes alimentaires par rapport aux intervalles expérimentaux.

Intervalle expérimental (h): 18-21	21-23	23-1	1-5	5-8	8-12	12-18	18-18
Régime ingéré (g)	4.5	0	0	7.5	4.75	0	3.25
Nombre de crottes recueillies	8.5	0	3.5	4.5	1.5	0	18
Nombre de crottes ingérées	1	1	0.5	2	8	0	12.5
Nombre de crottes émises	9.5	1	4	6.5	9.5	0	30.5
Période alimentaire (h)	19-21	22 1/2-23 1/2		1-3	5-8		16-18

I). Cette émission de 9.5 crottes ne représente pas la totalité des excréments correspondant au repas du matin. En effet, le contenu caecal en stérols diminue entre 18 et 21 h (Fig. 1). Les crottes correspondantes seront émises aux alentours de 23 h. A cette heure, la quantité de stérols contenus dans le colon a une valeur minimale, puis elle augmente progressivement pour atteindre son maximum à 18 h. Ainsi, le premier repas du cycle digestif ne provoque pas d'accumulation de crottes dans le colon comparable à celle provoquée par le deuxième repas. Certes la moindre abondance du premier repas par rapport au second peut simplement expliquer ce fait. Mais il suggère aussi que la vitesse de transit des crottes dans le colon est plus grande durant la phase d'activité nocturne que durant la phase de repos diurne. Enfin, les quantités de stérols contenus dans les excréments des rats des divers lots sont conformes à celles que laissaient prévoir la numération des crottes. En particulier, les quantités des stérols fécaux des rats des lots 5, 6 et 7 sont voisines, respectivement 8.3, 8.3, 8.9 mg. Ces valeurs définissent, en fait, l'élimination fécale quotidienne en stérols d'un rat

puisque il n'y a pas d'émission de crottes entre 8 et 18 h. La valeur moyenne ainsi calculée, soit 8.5 mg/jour, s'accorde avec nos résultats antérieurs<sup>6</sup>.

(2) *Pourcentage des divers stérols*

Les pourcentages moyens des divers stérols des contenus caeaux et coliques, et des excréments des animaux de tous les lots sont reportés dans le Tableau II. Ces trois compositions en stérols sont très voisines les unes des autres; en particulier, celle des crottes est pratiquement identique à celle du contenu colique. En fait, les compositions moyennes masquent quelques détails. Les pourcentages individuels propres à chaque lot sont inclus dans les Tableaux III et IV.

Les stérols précurseurs représentent dans le contenu caecal un pourcentage constant quel que soit le lot de rats: 32%. La valeur de ce pourcentage demeure pratiquement inchangée dans le contenu colique. Cette constatation concerne aussi chacun des stérols précurseurs pris individuellement, en particulier le lathostérol et le méthosténol. Ils permettent de conclure qu'aucune absorption, excréition ou sécrétion de stérols ne s'effectue au niveau du colon<sup>1</sup>.

TABLEAU II

## PROPORTIONS DES STÉROL DES CONTENUS DU TUBE DIGESTIF

Pourcentages moyens des divers stérols des contenus de l'estomac, de l'intestin, du caecum et du colon et des excréments des animaux de tous les lots expérimentaux.

	<i>Pourcentage</i>						
	Coprostérol	Cholestérol	Lathostérol	Méthosténol	Dihydro-lanostérol	Lanostérol	$\beta$ -Sitostérol
Estomac	20	52	18	5	2.5	2	
Intestin I	2	90	6.5	2	+		
Intestin II	5	82	9.5	3	+		
Intestin III	7.5	74	12	5	+		
Intestin IV	10.5	64	14	7.5	2	+	
Caecum	44	24.5	14.5	8	5.5	3	+
Colon	48	20	14.5	7.5	5.5	3.5	+
Crottes	48.5	19.5	16.5	6.5	5.5	2.5	+

TABLEAU III

## PROPORTIONS DES STÉROL DES CONTENUS DU CAECUM

Pourcentages des divers stérols des contenus des caecums des animaux à la fin de la durée expérimentale définissant chaque lot.

Lot expérimental:	<i>Pourcentage de stérol</i>						
	1	2	3	4	5	6	7
	Durée expérimentale (h):	18-21	18-23	18-1	18-5	18-8	18-12
Coprostérol	47	47	46	41	38	43	47.5
Cholestérol	20	23	25	27.5	29	27	21.5
Lathostérol	16	11	15	15	15	16	14
Méthosténol	8	9.5	7.5	8	8.5	7.5	7
Dihydrolanostérol	6	4.5	5	5	6	4.5	6.5
Lanostérol	3	3	2	3	4	2.5	4.5
$\beta$ -Sitostérol		2					

## TABLEAU IV

## PROPORTIONS DES STÉROLIS DES CONTENUS DU COLON

Pourcentages des divers stérols des contenus des colons des animaux à la fin de la durée expérimentale définissant chaque lot.

Lot expérimental:	<i>Pourcentage de stérol</i>						
	1	2	3	4	5	6	7
	Durée expérimentale (h):	18-21	18-23	18-1	18-5	18-8	18-12
Coprostérol	53	50	50.5	49	41.5	40	52
Cholestérol	15.5	16.5	17.5	20	22	26	17.5
Lathostérol	12.5	15	14.5	16.5	17.5	15	13
Méthosténol	7	7.5	7.5	7	8.5	9	6.5
Dihydrolanostérol	6	8	3.5	4.5	7	5	7
Lanostérol	4	3.5	3.5	2.5	3.5	3.5	3.5
$\beta$ -Sitostérol	1		1.5			1.5	1

Sur un point, la composition en stérols du contenu colique est différente de celle du contenu caecal. Il s'agit de la proportion du coprostérol par rapport à la somme coprostérol-cholestérol. Pour un même lot, le pourcentage observé dans le contenu colique est supérieur de 7 à 8 unités à celui caractérisant le contenu caecal. La transformation du cholestérol en coprostérol se poursuit donc dans le colon<sup>1</sup>. Par ailleurs, il y a une différence nette entre les valeurs du pourcentage du coprostérol par rapport à la somme coprostérol-cholestérol des Lots 5 et 6 et celles des Lots 1, 2, 3 et 7, qu'il s'agisse du contenu caecal ou colique. Pour ces derniers lots, la valeur moyenne des pourcentages est de 68% pour le contenu caecal, et de 75% pour le contenu colique. Pour les Lots 5 et 6, cette valeur est respectivement de 59% et de 63%. Ces faits s'expliquent puisque les crottes des Lots 5 et 6 correspondent au premier repas qui n'est pratiquement pas accompagné de coprophagie. Par contre, l'intense coprophagie qui est associée au deuxième repas aboutit, dans les crottes des Lots 1, 2, 3 et 7, à un enrichissement en coprostérol par rapport au cholestérol. L'augmentation de la vitesse du transit dans le caecum et le colon entre le premier et le deuxième repas peut aussi aboutir à une réduction de la transformation du cholestérol en coprostérol. De toute façon, il existe bien deux types de crottes.

(3) *Radioactivité du cholestérol*

Un seul fait sera retenu pour le moment. La somme des radioactivités retrouvées dans le caecum, le colon et les excréments des rats du Lot 7 représente 20% de la radioactivité du cholestérol ingéré (Tableau V). Ainsi, la valeur du coefficient d'absorption du cholestérol ainsi calculée (80%) est bien égale à celle déterminée par d'autres méthodes<sup>6</sup>. On remarque, enfin, que seul environ 1 tiers du cholestérol non absorbé a été réellement éliminé dans les excréments, qu'un deuxième tiers se trouve en transit dans le colon, alors que le reste est encore dans le caecum.

(4) *Ingesta excrémentiel et élimination fécale en stérols*

L'ensemble de ces résultats permet de préciser les ingestas excrémentiels en cholestérol et en coprostérol consécutif à la coprophagie. On sait, d'une part, que le rat émet 30.5 crottes par jour et en ingère 12.5 et, d'autre part, que l'élimination quotidienne en stérols, correspondant à 18 crottes, atteint 8-9 mg. Un rat ingère donc

TABLEAU V

## RADIOACTIVITÉS DES INSAPONIFIABLES DES CONTENUS

Radioactivités (dpm) rapportées à un rat des insaponifiables des divers contenus du tube digestif des animaux à la fin de la durée expérimentale définissant chaque lot.

Lot expérimental:	Radioactivité (dpm)						
	1	2	3	4	5	6	7
	Durée expérimentale (h):	18-21	18-23	18-1	18-5	18-8	18-12
Estomac	42 170	27 195	19 410	42 190	63 185	29 685	22 980
Intestin I	166	183	260	317	465	408	317
Intestin II	295	293	756	1 044	1 430	1 086	638
Intestin III	395	906	842	2 160	2 980	3 180	1 258
Intestin IV	1 100	778	1 036	2 400	4 310	5 220	1 980
Caecum	800	3 390	2 520	8 290	17 890	16 114	19 735
Colon	55	964	580	5 410	8 365	14 510	23 750
Crottes	0	180	91	4 800	3 660	6 390	16 000

par coprophagie environ 6 mg de stérols et chaque crotte contient 0.48 mg de stérols dans la mesure où la concentration en stérols des crottes ne varie pas au cours du nycthémère.

Compte tenu des remarques faites à propos des pourcentages des divers stérols en relation avec les prises de nourriture, les crottes fournies à partir du premier repas contiennent chacune 0.197 mg de coprostérol (41%), 0.110 mg de cholestérol (23%), 0.173 mg de stérols divers (36%) dont 0.077 mg de lathostérol (16%) et 0.033 mg de méthosténol (7%). Ce sont celles-ci qui sont ingérées massivement entre 5 et 8 h. Les crottes formées à partir du deuxième repas contiennent 0.250 mg de coprostérol (52%), 0.079 mg de cholestérol (16.5%), 0.151 mg de stérols précurseurs (31.5%) dont 0.067 mg de lathostérol (14%) et 0.033 mg de méthosténol (7%). En prenant en considération le nombre de crottes ingérées des deux types, la coprophagie représente un apport oral de 1.24 mg de cholestérol, 2.80 mg de coprostérol et 2.06 mg de stérols précurseurs.

Il est aussi possible de préciser l'importance de l'émission excrémentielle en stérols. Pour ce dernier calcul, on a considéré les pourcentage moyens fournis par le contenu colique (Tableau II). Tout d'abord, le rat élimine 14.64 mg de stérols par jour. L'élimination quotidienne comprend 2.93 mg de stérols (20%), 7.03 mg de coprostérol (48%) et 4.68 mg de stérols précurseurs (32%). Etant donné la soustraction que constitue la coprophagie, on trouvera dans les crottes collectées par jour 1.62 mg de cholestérol, 4.23 mg de coprostérol et 2.69 mg de stérols précurseurs, soit au total 8.54 mg de stérols.

#### (5) Flux des stérols dans le caecum et le colon

On a vu que le colon n'est le siège ni d'une absorption de stérols, ni d'une excretion ou d'un sécrétion. En conséquence, l'émission excrémentielle de 14.64 mg/jour de stérols correspond aussi au flux d'entrée des stérols dans le colon et au flux de sortie du caecum. Au cours de la traversée du colon, la transformation du cholestérol en coprostérol persiste. Compte tenu des variations des pourcentages de ces stérols entre caecum et colon, cette transformation est estimée à 0.58 mg/jour (Fig. 2).

Pour la commodité de l'analyse, on admettra, de plus, que le caractère passif du colon en regard des stérols est aussi un attribut du caecum. Cette hypothèse sera vérifiée par la suite. Ainsi, les 14.64 mg de stérols qui transitent par le caecum dont 4.68 mg de stérols précurseurs et 9.96 mg d'un mélange de cholestérol et de coprostérol sont déversés quotidiennement par l'intestin.

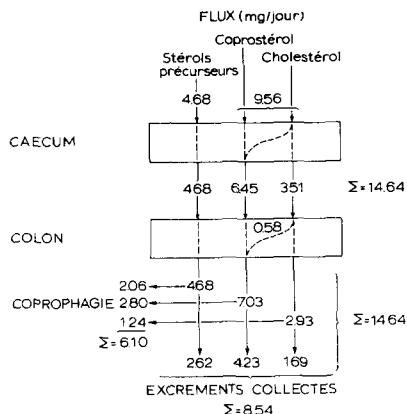


Fig. 2. Flux quotidiens (mg/jour) du cholestérol, du coprostanol et des stérols précurseurs dans le caecum et le colon. Parts respectives de ces stérols ingérés par coprophagie ou trouvés dans les excréments recueillis.

#### (6) Renouvellement des stérols du caecum

Connaissant l'émission excrémentielle quotidienne en stérols (14.64 mg/jour) et la quantité de stérols contenus, en moyenne, durant un nycthémère dans le caecum (3.55 mg), le taux moyen du renouvellement de cet organe est de 4.1 par jour, soit un temps moyen de renouvellement de 6 h.

#### (B) Estomac

##### (1) Résultats bruts et calculés

La quantité de stérols contenus dans l'estomac évolue suivant une courbe

TABLEAU VI

PROPORTIONS DES STÉROL DES CONTENUS DE L'ESTOMAC

Pourcentages des divers stérols des contenus de l'estomac des animaux à la fin de la durée expérimentale définissant chaque lot.

Lot expérimental:	Pourcentage de stérol						
	1	2	3	4	5	6	7
Durée expérimentale (h):	18-21	18-23	18-1	18-5	18-8	18-12	18-18
Coprostanol	11.5	16.5	16.5	12.5	29.5	32	+
Cholestanol	54	54	50	43	32	34.5	69.5
Lathostérol	19	16	22	20.5	18	14	19
Méthostérol	7	7	7	8	8	7	4.5
Dihydrolanostérol	4.5	3	2	1.5	7.5	4.5	+
Lanostérol	6.5	4	2	8.5	4.5	5	4.5

biphasique dont les maxima correspondent aux deux repas précédemment définis. Le deuxième maximum, à 8 h, est très supérieur (5.11 mg) au premier (1.76 mg) situé à 21 h (Fig. 1). C'est à 16 h que l'estomac contient le moins de stérols (0.60 mg). Dans les estomacs des rats sacrifiés à 18 h (Lot 7), il n'y a pratiquement pas de coprostérol (Tableau VI). Le repas qui s'effectue entre 16 et 18 h est, en effet, une simple prise ce régime sans coprophagie (Tableau I). On constate aussi qu'après le dernier repas du cycle digestif entre 5 et 8 h, cholestérol et coprostérol restent dans un rapport constant (1.05 à 8 h, 1.08 à 12 h). La nourriture et les excréments forment, donc, dans l'estomac un tout homogène, ou, en d'autres termes, ils disparaissent de l'estomac avec les mêmes vitesses.

Connaissant la masse des stérols dans les contenus stomachaux et les pourcentages de chaque stérol, on a calculé les quantités de cholestérol, de coprostérol et de stérols présents dans les estomacs des rats (Tableau VII). Par ailleurs, à l'aide, d'une

TABLEAU VII

## MASSES DES STÉROLIS DES CONTENUS DE L'ESTOMAC

Masses (mg) des stérols totaux dans les contenus de l'estomac des animaux à la fin de la durée expérimentale définissant chaque lot. Composition de ces masses en cholestérol, coprostérol, lathostérol, méthosténol.

	<i>Masse de stérol (mg)</i>						
<i>Lot expérimental:</i>	1	2	3	4	5	6	7
<i>Durée expérimentale (h):</i>	18-21	18-23	18-1	18-5	18-8	18-12	18-18
Stérols	1.78	1.37	0.95	1.88	5.11	1.74	0.74
Coprostérol	0.202	0.227	0.159	0.237	1.507	0.556	<0.007
Cholestérol	0.952	0.727	0.477	0.806	1.645	0.600	0.515
Stérols précurseurs	0.605	0.415	0.315	0.840	1.960	0.585	0.226
Lathostérol	0.333	0.219	0.209	0.390	0.930	0.242	0.140
Méthosténol	0.120	0.099	0.068	0.149	0.410	0.122	0.033

TABLEAU VIII

## MASSES DES STÉROLIS INGÉRÉS

Masses calculées (mg) de cholestérol alimentaire et de cholestérol, de coprostérol et de divers autres stérols excrémentiels ingérés par un rat durant chaque période alimentaire et durant le nycthémère.

	<i>Masse de stérol (mg)</i>							
<i>Intervalle expérimental (h):</i>	12-18	18-21	21-23	23-1	1-5	5-8	8-12	12-12
<i>Période alimentaire (h):</i>	16-18	19-21	22 1/2-23 1/2		1-3	5-8		16-16
Cholestérol alimentaire	0.423	0.585	0	0	0.975	0.817	0	2.80
Cholestérol excrémentiel	0	0.079	0.079	0.040	0.158	0.880	0	1.236
Somme cholestérol	0.423	0.684	0.079	0.040	0.133	1.497	0	3.836
Coprostérol	0	0.250	0.250	0.125	0.500	1.575	0	2.800
Stérols précurseurs	0	0.151	0.151	0.075	0.302	1.380	0	2.057
Lathostérol	0	0.067	0.067	0.033	0.134	0.615	0	0.950
Méthosténol	0	0.033	0.033	0.017	0.066	0.265	0	0.415

part, des quantités de milieu nutritif ingéré et sa concentration en cholestérol, et, d'autre part, le nombre de crottes ingérées et leur concentration en cholestérol, on a calculé les masses de cholestérol ingéré de ces deux origines durant chacune des périodes alimentaires. Un calcul semblable a été entrepris pour le coprostérol, la somme des stérols précurseurs, le lathostérol et le méthosténol (Tableau VIII). On trouvera, enfin, dans le Tableau V les valeurs des radioactivités en carbone 14 des contenus stomacaux et, dans le Tableau X celles des radioactivités spécifiques du cholestérol.

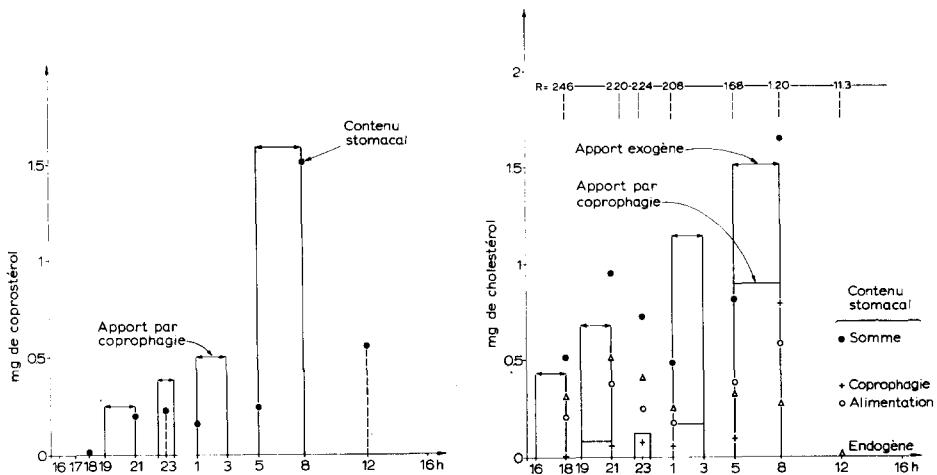


Fig. 3. Masses (mg) de coprostérol présent dans le contenu de l'estomac à différents temps d'un nycthémère. Masses de coprostérol ingéré par coprophagie durant les intervalles alimentaires.

Fig. 4. Masses (mg) de cholestérol (somme), de cholestérol alimentaire, excrémentiel et endogène présent dans le contenu de l'estomac à différents temps d'un nycthémère. Masses de cholestérol exogène (alimentaire et excrémentiel) ingéré durant les intervalles alimentaires (flèche). R = rapport des masses de cholestérol à la somme du cholestérol alimentaire et excrémentiel.

### (2) Coprostérol

Sur la Fig. 3, on voit qu'il y a une bonne concordance entre les masses ingérées et celles retrouvées dans les contenus stomacaux après les prises de nourriture. Si l'on exclut la valeur correspondant au point 12 h qui est manifestement en relation avec la coprophagie qui s'est effectuée avant 8 h, la somme des masses de coprostérol présentes dans les estomacs des autres rats atteint 2.34 mg (Tableau VII). L'apport en coprostérol calculé d'après le nombre de crottes dénombrées et leur concentration en coprostérol aboutit à 2.80 mg (Tableau VIII). Comme les crottes trouvées dans les estomacs n'ont pas toutes été ingérées immédiatement avant le sacrifice, on conçoit que 17% du coprostérol aient été évacués dans l'intestin entre les divers temps d'ingestion et de sacrifice. Cette interprétation est d'autant plus probable qu'un facteur de même ordre de grandeur concerne le cholestérol.

### (3) Cholestérol exogène et endogène

Le cholestérol contenu dans les estomacs a plusieurs origines. En divisant la radioactivité des contenus stomacaux par la radioactivité spécifique du cholestérol du milieu nutritif, on a précisé les quantités d'origine alimentaire. On a aussi calculé celles d'origine excrémentielle connaissant les quantités de coprostérol dans les

estomacs et les rapports cholestérol-coprostérol des contenus coliques. On a ensuite soustrait la somme des quantités de cholestérol alimentaire et excrémentiel de la quantité totale de cholestérol présent dans l'estomac. Cette quantité correspond à du cholestérol que l'on dénommera endogène. Les résultats de ces divers calculs sont reportés sur la Fig. 4. En excluant comme précédemment le point 12 h, la somme des quantités de cholestérol alimentaire contenu dans les estomacs des autres rats est de 1.98 mg. Or, 2.6 mg ont été ingérés. Ainsi, le choix des temps de sacrifice a été tel que l'on retrouve dans les estomacs des rats à 18, 21, 23, 1, 5 et 8 h environ 80% de ce qui a été ingéré en cholestérol ou en coprostérol. Par ailleurs, les rapports de la masse totale de cholestérol dans le contenu stomacal à celle de la somme des masses de cholestérol alimentaire et excrémentiel restent très voisines (2.20 environ) entre 18 et 1 h puis tend vers l'unité, valeur presque atteinte à 12 h (1.13) (Fig. 4). Ceci suggère que le déversement du cholestérol endogène dans l'estomac est un phénomène discontinu, rythmé par les prises de nourriture et dont l'intensité décroît avec la durée du cycle digestif du rat. A l'appui de ces déductions, on considérera l'évolution dans le temps des radioactivités spécifiques du cholestérol alimentaire, du cholestérol des contenus stomacaux (mélange du cholestérol alimentaire, excrémentiel et endogène) et celle calculée du cholestérol exogène (alimentaire plus excrémentiel) (Fig. 5). Premièrement, la différence entre ces deux dernières, se réduit avec la durée du cycle digestif. Cette différence est nulle à 12 h, il n'y a plus de cholestérol endogène dans les estomacs. Ainsi, l'intensité du déversement du cholestérol endogène est nettement plus élevée dans la première partie du cycle digestif que dans la seconde. Deuxièmement, au cours de la première partie du cycle digestif entre 18 et 1 h, la radioactivité

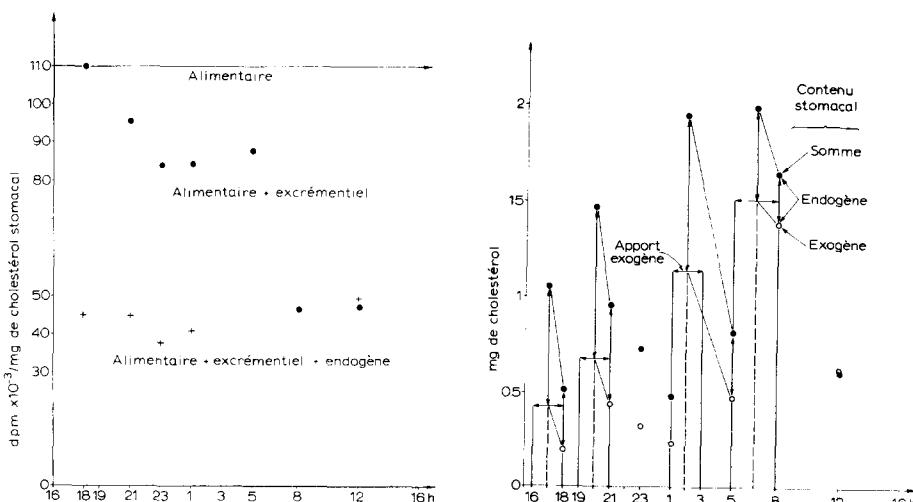


Fig. 5. Radioactivités spécifiques ( $dpm \times 10^{-3}/mg$ ) du cholestérol alimentaire, du cholestérol exogène (alimentaire plus excrémentiel), du cholestérol (exogène plus endogène) présent dans le contenu de l'estomac à différents temps d'un nycthémère.

Fig. 6. Masses (mg) de cholestérol (endogène plus exogène) et de cholestérol exogène présent dans le contenu de l'estomac à différents temps d'un nycthémère. Masse de cholestérol exogène ingéré durant les intervalles alimentaires. Extrapolation au temps milieu de ces intervalles des masses de cholestérol et de cholestérol exogène. Les flèches verticales définissent par différence les masses de cholestérol endogène.

spécifique du cholestérol du contenu stomacal est pratiquement constante malgré l'existence des deux prises de nourriture entre 17 et 18 h, et entre 19 et 21 h. Puis, cette radioactivité spécifique n'est que peu modifiée entre 23 et 1 h, alors qu'il n'y a aucune prise de nourriture. Comme ci-dessus, cette constance ne peut s'expliquer que par un déversement de cholestérol endogène rythmé par la prise de nourriture.

(4) *Calcul du déversement de cholestérol endogène*

Celui-ci repose sur les faits constatés ci-dessus: (1) entre deux prises de nourriture, il n'y a pas de déversement de cholestérol endogène; (2) pendant les périodes nutritionnelles qui précèdent les sacrifices à 18 h et à 1 h, chacun des rapports entre la masse de cholestérol du contenu stomacal et celle du cholestérol exogène est identique à celui défini au moment des sacrifices (soit 2.20 et 2.08). Ce même principe aurait pu être appliqué aux deux autres périodes alimentaires dont les valeurs du rapport ci-dessus au moment du sacrifice sont de 1.68 à 5 h et 1.20 à 8 h (Fig. 4). Mais, étant donnée la décroissance du rapport durant la deuxième période du cycle digestif, il nous a paru plus rigoureux de prendre comme valeur la moyenne des rapports encadrant chacune de ces périodes alimentaires, soit 1.88 entre 1 et 5 h et 1.44 entre 5 et 8 h. En appliquant ce coefficient à la quantité de cholestérol exogène ingéré pendant la période alimentaire correspondante, on détermine ainsi la quantité de chole-

TABLEAU IX

## MASSES DES STÉROLS TRANSITANT PAR L'ESTOMAC

Masses (mg) de cholestérol alimentaire, excrémentiel et endogène ayant transité par l'estomac d'un rat durant chaque période alimentaire. Masses (mg) des stérols divers et du lathostérol et du méthosténol, d'origine excrémentielle et endogène, ayant transité par l'estomac d'un rat durant ces mêmes périodes.

		Masse de stérol (mg)							
Intervalle expérimental (h):		12-18	18-21	21-23	23-1	1-5	5-8	8-12	12-12
Période alimentaire (h):		16-18	19-21	22 1/2-23 1/2		1-3	5-8		16-16
<b>Cholestérol:</b>									
alimentaire	0.422	0.585	0	0	0.975	0.617	0	2.80	
excrémentiel	0	0.079	0.079	0.040	0.158	0.880	0	1.24	
endogène	0.63	0.80	0	0	1.00	0.670	0	3.10	
toute origine	1.05	1.46	0.079	0.040	2.133	2.167	0	6.94	
<b>Stérols divers:</b>									
excrémentiel	0	0.151	0.121	0.075	0.302	1.380	0	2.06	
endogène	0.46	0.78	0	0	1.42	1.03	0	3.69	
toute origine	0.46	0.931	0.151	0.075	1.722	2.41		5.75	
<b>Lathostérol:</b>									
excrémentiel	0	0.067	0.067	0.033	0.134	0.615	0	0.92	
endogène	0.266	0.445	0	0	0.846	0.515	0	2.09	
toute origine	0.286	0.512	0.067	0.033	0.980	1.130	0	3.01	
<b>Méthosténol:</b>									
excrémentiel	0	0.033	0.033	0.017	0.086	0.265	0	0.41	
endogène	0.067	0.151	0	0	0.201	0.196	0	0.68	
toute origine	0.067	0.184	0.033	0.017	0.327	0.461	0	1.09	

stérol stomacal de toute origine ayant transité par l'estomac durant cette période. La Fig. 6 constitue une représentation graphique de ce calcul. La soustraction entre la masse totale de cholestérol ayant transité par l'estomac et la somme des masses du cholestérol exogène ingéré pendant chaque période alimentaire fournit la masse de cholestérol endogène déversé pendant cette même période. Les résultats numériques sont reportés dans le Tableau IX. Ainsi, la masse totale de cholestérol qui transite par l'estomac durant un nycthémère, atteint, dans nos conditions expérimentales, 6.94 mg, soit presque trois fois la quantité provenant du seul régime (2.60 mg). Le déversement du cholestérol endogène atteint à lui seul 3.10 mg/jour.

#### (5) Stérols précurseurs

Les quantités de stérols précurseurs trouvés dans les estomacs aux sacrifices des rats sont reportés dans le Tableau VII, celles des stérols précurseurs ingérés par coprophagie dans le Tableau VIII. Leur comparaison (Fig. 7) montre que, dans l'estomac, existe une quantité notable de stérols précurseurs endogènes. Pour déterminer le réel transit de ces stérols pendant chaque période alimentaire, on a effectué un calcul comparable à celui concernant le cholestérol. On connaît au sacrifice des animaux le rapport de la masse des stérols précurseurs à la masse du cholestérol. On applique ce coefficient à la masse de cholestérol ayant transité par l'estomac pendant la période alimentaire précédent la sacrifice. Les résultats de ce calcul sont reportés dans le Tableau IX. Il a aussi été entrepris pour le lathostérol et le méthosténol. Dans une précédente publication, on a fourni des preuves permettant d'exclure le léchage comme source majeure des stérols précurseurs dans l'estomac. L'abondance du déversement des stérols endogènes dans l'estomac en constitue un argument supplémentaire. Compte tenu de la concentration des stérols dans les poils, un rat devrait en ingérer environ un demi gramme par jour ce qui n'est manifestement pas le cas<sup>5</sup>.

#### (6) Flux des stérols

Le transit des stérols dans l'estomac au cours d'un nycthémère, dans nos condi-

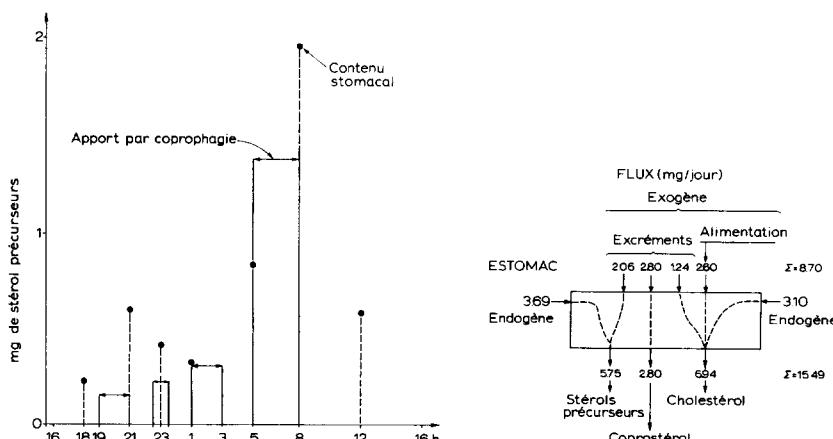


Fig. 7. Masses (mg) de stérols précurseurs présents dans le contenu de l'estomac à différents temps d'un nycthémère. Masses de stérols précurseurs ingérés par coprophagie durant les intervalles alimentaires.

Fig. 8. Flux quotidiens (mg/jour) dans l'estomac du cholestérol, du coprostanol et des stérols précurseurs, en fonction de leurs origines alimentaire, excrémentielle et endogène.

tions expérimentales, est symbolisé par la Fig. 8. La somme des stérols exogènes atteint 8.70 mg/jour, celle des stérols endogènes 6.79 mg/jour. Ainsi, la quantité totale de stérols de toute nature et de toute origine transitant par l'estomac (15.49 mg/jour) est 6 fois supérieure au seul cholestérol alimentaire ingéré (2.60 mg/jour).

### (C) *Intestin*

La radioactivité spécifique du cholestérol du contenu de l'estomac ne faisant l'objet que de faible variations, on considérera en regard du contenu intestinal qu'elle est constante et égale à sa valeur moyenne durant le nycthémère, soit 43 880 dpm/mg. Cette constatation a une conséquence pratique importante: la radioactivité spécifique du cholestérol du contenu intestinal tendra vers une valeur d'équilibre. On admettra, par ailleurs, que le cholestérol du contenu stomacal quelle qu'en soit l'origine a les mêmes destinées. En d'autres termes, le cholestérol endogène, le cholestérol excrémentiel et le cholestérol alimentaire du contenu stomacal constituent un mélange homogène et leur ensemble représente, vis-à-vis du contenu intestinal le cholestérol exogène. Enfin, le flux d'entrée des stérols dans l'intestin est de 15.5 mg/jour. Il comprend 45 % de cholestérol, 18% de coprostanol et 37% de stérols précurseurs.

#### (1) *Proportions des stérols*

Les pourcentages des divers stérols sont, pour les contenus de chaque segment, peu différents les uns des autres selon l'heure du sacrifice des rats. Seules les valeurs moyennes durant le nycthémère sont reportées (Tableau II). Par contre, en suivant l'ordre des segments, les variations sont importantes. Le pourcentage du cholestérol décroît de 90.1 à 64.1, celui du coprostanol s'accroît de 2 à 10.7, celui des stérols précurseurs de 8.2 à 23.2. Ces résultats seront pris en considération dans la suite.

#### (2) *Masses et concentration linéaires des stérols*

Les quantités de stérols des contenus des Segments I et II ne sont pas influencées par le premier repas, alors que le second provoque une augmentation d'environ 50% (Fig. 1). Dans les Segments III et IV, l'influence des deux repas est manifeste mais elle est plus marquée pour le dernier. Ainsi, à 8 h, la quantité des stérols du contenu du Segment IV est presque 3 fois plus élevée qu'à 1 h.

La richesse en stérols des contenus croît du 1<sup>er</sup> au 4<sup>ème</sup> segment. Pour mieux mettre en valeur ce fait, on a calculé la quantité moyenne des stérols des contenus de chaque segment durant le nycthémère (Fig. 1). La validité de ce calcul exige que la répartition des points expérimentaux au cours du nycthémère fournisse une image fidèle de l'évolution dans le temps de la masse des stérols. Par ailleurs, on s'est assuré que la moyenne arithmétique des valeurs expérimentales est égale, à quelques pour cent près, à celle fournie par l'intégration de la courbe. Les quantités moyennes de stérols des contenus intestinaux ont été ensuite corrélées à la longueur de l'intestin qui, chez nos rats adultes, atteint en moyenne 100 cm. On a défini la quantité de stérols du contenu d'un segment divisé par 25 comme étant la "concentration linéaire" en stérols au point milieu du segment considéré (Fig. 9). La disposition des quatre points expérimentaux suggère qu'ils s'inscrivent sur un segment d'une courbe exponentielle dont l'origine correspond à la valvule caecale et qui est asymptotique du côté stomacal à une quantité de stérols dont la valeur ne peut être comprise que dans une gamme très réduite. (Ceci explique que sur la Fig. 9 et les suivantes, l'axe positif de l'abscisse est présenté en sens inverse du sens conventionnel.) Pour 4 µg/cm, la courbe est effectivement assimilable à une exponentielle comme en témoigne sa représentation en

ordonnée logarithmique (Fig. 10). Le choix de cette valeur a été fait après calcul des coefficients de corrélation des droites de régression liant les quatre valeurs expérimentales portées en ordonnée logarithmique et soustraîtes de diverses valeurs d'asymptote. Ainsi, il existe dans l'intestin un gradient de concentration en stérols et, en première approximation, leur concentration linéaire s'exprime par une fonction exponentielle de la longueur de cet organe. Son coefficient est de  $0.0478 \text{ cm}^{-1}$ . Par extrapolation, on en déduit que la concentration linéaire à l'extrémité pylorique est de  $4.23 \mu\text{g}/\text{cm}$  et de  $33 \mu\text{g}/\text{cm}$  à l'extrémité caecale. La courbe théorique correspondante est tracée en trait plein sur la Fig. 9.

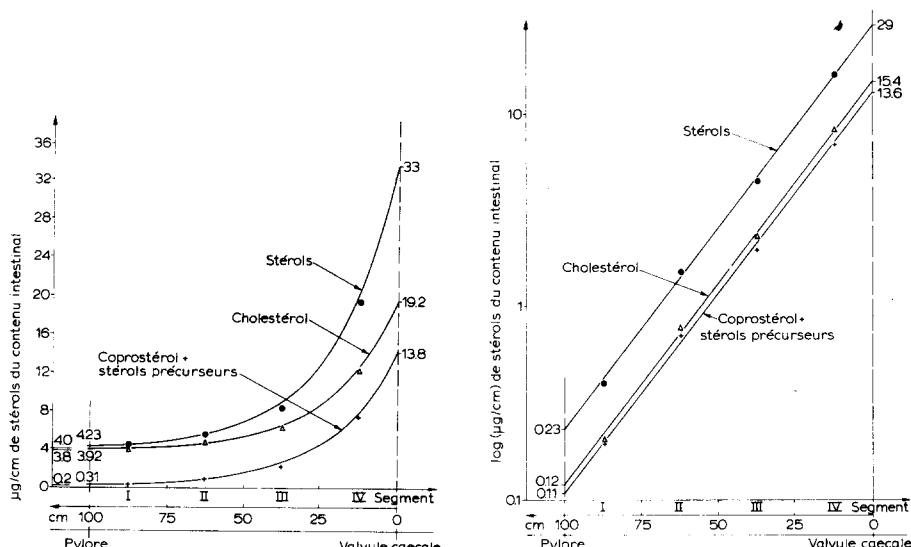


Fig. 9. Valeurs expérimentales des concentrations linéaires ( $\mu\text{g}/\text{cm}$ ) des stérols, du cholestérol et des autres stérols (*i.e.* stérols précurseurs plus coprostérol) présents dans les contenus au point milieu des quatre segments intestinaux. Les courbes en trait plein sont des courbes exponentielles théoriques. On a inscrit en deçà de l'extrémité pylorique les valeurs des asymptotes, au niveau du pylore et du caecum, les valeurs des concentrations linéaires calculées après extrapolation des courbes en ordonnée logarithmique (Fig. 10).

Fig. 10. Valeurs expérimentales en ordonnée logarithmique des concentrations linéaires ( $\mu\text{g}/\text{cm}$ ) des stérols, du cholestérol et des autres stérols (*i.e.* stérols précurseurs plus coprostérol) présents dans les contenus au point milieu des quatre segments intestinaux, les valeurs des asymptotes au niveau pylorique étant respectivement de 4, 3.8 et  $0.2 \mu\text{g}/\text{cm}$ . Valeurs extrapolées aux extrémités pylorique et caecale.

### (3) Masses et concentrations linéaires du cholestérol

A l'aide des résultats relatés dans les deux précédents paragraphes, on peut calculer les masses de cholestérol de chaque contenu. Les courbes de la Fig. 11 ressemblent fort à celles concernant les stérols (Fig. 1). Les variations consécutives aux repas sont aussi nettes. Les quantités moyennes durant le nyctémère ont été aussi inscrites sur la même figure. On a ensuite calculé la "concentration linéaire" en cholestérol au point milieu de chaque segment. On constate que ces valeurs s'inscrivent sur une courbe similaire à celle des stérols (Fig. 9). Pour une valeur d'asymptote de  $3.8 \mu\text{g}/\text{cm}$  la représentation mathématique de la fonction est aussi assimilée à une expo-

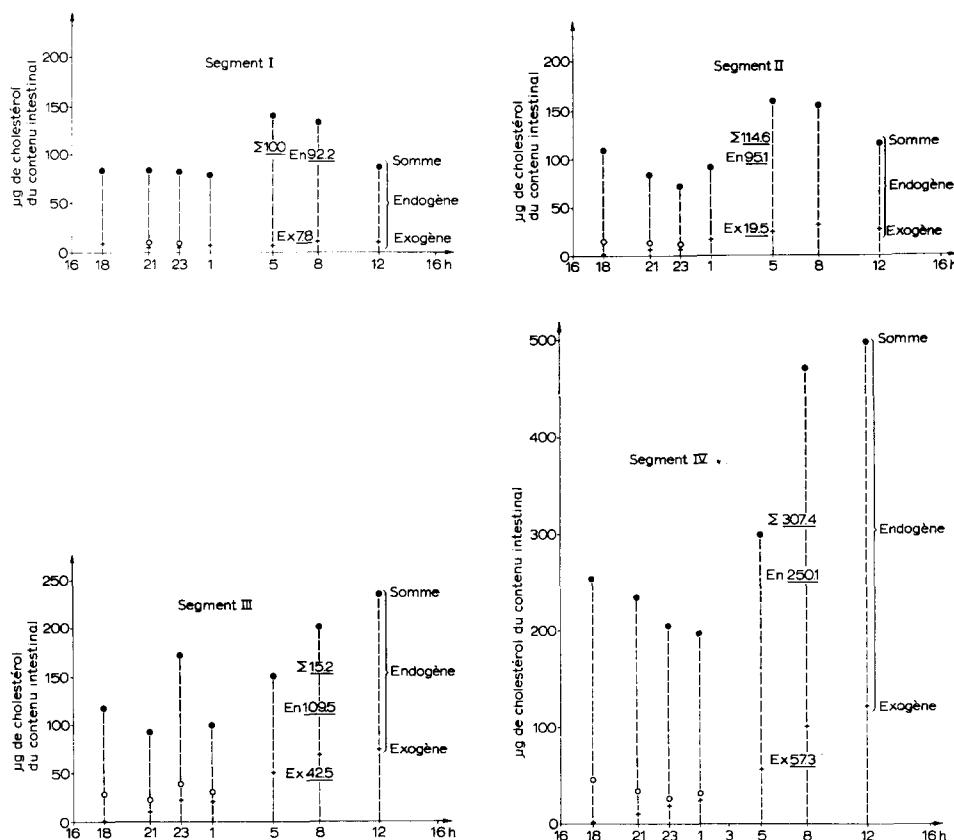


Fig. 11. Masses ( $\mu\text{g}$ ) de cholestérol (*i.e.* endogène *plus* exogène) et de cholestérol exogène présents dans le contenu des différents segments (I, II, III et IV) de l'intestin à différents temps d'un nychtémère. Les valeurs reportées au centre des figures sont les moyennes arithmétiques des différentes valeurs expérimentales concernant le cholestérol. Celles annotées Ex sont les valeurs arithmétiques des différentes valeurs expérimentales concernant le cholestérol exogène. Celles relatives au cholestérol endogène (En) sont calculées par différence. Les cercles creux correspondent à des valeurs corrigées des quantités de cholestérol exogène (voir texte).

nentielle de  $0.0478 \text{ cm}^{-1}$  (Fig. 10). La concentration linéaire extrapolée à l'extrémité pylorique est de  $3.92 \mu\text{g}/\text{cm}$ , et de  $19.2 \mu\text{g}/\text{cm}$  à l'extrémité caecale.

#### (4) Masses du cholestérol exogène et endogène

Les quantités de cholestérol exogène en provenance de l'estomac sont calculées en divisant la radioactivité des contenus intestinaux (Tableau V) par la radioactivité spécifique moyenne du cholestérol du contenu stomacal soit  $43\,880 \text{ dmp/mg}$ . Les valeurs correspondantes ont été reportées sur la Fig. 11. Trois conclusions s'imposent:

(a) Le cholestérol des contenus intestinaux est essentiellement constitué de cholestérol endogène.

(b) Le rapport du cholestérol endogène sur le cholestérol exogène décroît du Segment I au Segment III. Ce fait sera analysé dans le paragraphe suivant.

(c) Les variations du cholestérol dans un segment quelconque en rapport avec les prises de nourriture ne s'expliquent que très partiellement par les variations con-

comitantes du cholestérol exogène. Il existe des variations simultanées du cholestérol endogène. Ce synchronisme est comparable à celui observé pour l'estomac.

On remarque enfin que les quantités de cholestérol exogène à 21 et 23 h pour tous les segments, mais aussi à 1 h pour les Segments III et IV sont inférieures à celles de 18 h. Ce fait s'explique pour la raison suivante : le calcul fournit sans ambiguïté les quantités de cholestérol exogène marqué provenant de l'estomac depuis le temps zéro de l'expérience, c'est-à-dire, depuis 18 h, moment où l'on a fourni à l'animal une alimentation contenant du [ $4^{-14}\text{C}$ ]cholestérol. Ces quantités sont égales à celles du cholestérol exogène réellement présent dans les divers contenus dans la mesure où s'effectue un renouvellement suffisamment rapide pour éliminer le cholestérol exogène non marqué initialement présent dans ces contenus. Si l'on admet les conditions suivantes : (a) le cholestérol du contenu intestinal constitue un mélange homogène de cholestérol exogène et endogène, (b) la vidange gastrique s'effectue à vitesse constante ( $4.83 \mu\text{g}/\text{min}$ ) (c) l'absence d'absorption intestinale, les temps de renouvellement moyen du cholestérol des quatre segments seraient successivement de 20, 24, 32 et 64 min. Les équilibres isotopiques propres à chacun segment ne sont donc atteints que progressivement. Les quantités de cholestérol exogène réellement présentes dans les contenus sont, donc, à 21 et 23 h pour tous les segments, mais aussi à 1 h pour le Segment III et surtout le Segment IV, supérieure à celles que fournit le calcul. Sur la Fig. 11, on a estimé, compte tenu de l'évolution générale des courbes, les valeurs des quantités de cholestérol exogène présentes dans chaque contenu pour les temps 21 et 23 h, et éventuellement 1 h. Ces corrections modifient de 4 à 11%, suivant les cas, les valeurs expérimentales. Seules les nouvelles valeurs "corrigées" seront utilisées par la suite.

#### (5) Concentrations linéaires du cholestérol exogène et endogène

Suivant le principe du calcul détaillé précédemment, on a déterminé les concentrations linéaires en cholestérol exogène et endogène (Fig. 12). Il apparaît que, dans la première partie de l'intestin, le rapport cholestérol endogène sur cholestérol exogène décroît régulièrement. Aux points milieux des trois premiers segments, les valeurs de ce rapport sont successivement de 11.9, 4.85 et 2.56. Puis la concentration linéaire en cholestérol endogène s'accroît, alors que celle du cholestérol exogène se stabilise, leur rapport est alors de 4.35 au milieu du 4ème segment. La forme de la courbe relative au cholestérol exogène est telle que l'on peut définir sans ambiguïté la concentration linéaire extrapolée à l'extrémité caecale :  $2.5 \mu\text{g}/\text{cm}$ . Cette valeur permet par différence avec celle du cholestérol ( $19.2 \mu\text{g}/\text{cm}$ ) de préciser la concentration linéaire du cholestérol endogène à l'extrémité caecale, soit  $16.7 \mu\text{g}/\text{cm}$ .

Pour mieux mettre en évidence les problèmes que soulèvent ces observations et les discuter, on a précisé quelles auraient été les concentrations linéaires en cholestérol des deux types si celles-ci avaient évolué selon des fonctions exponentielles comparables à celle qui caractérise leur somme. Le coefficient est de  $0.0478 \text{ cm}^{-1}$ . La valeur de l'asymptote relative au cholestérol exogène a été choisie en admettant que les valeurs des asymptotes propres au cholestérol, au coprostérol et aux stérols précurseurs sont dans des rapports égaux à ceux qui caractérisent leur mélange stomacal quotidien. Ainsi, l'asymptote de la somme coprostérol-stérols précurseurs étant de  $0.20 \mu\text{g}/\text{cm}$ , celle du cholestérol est de  $0.16 \mu\text{g}/\text{cm}$  (45% de leur somme). En conséquence, l'asymptote, pour le cholestérol endogène, est de  $3.64 \mu\text{g}/\text{cm}$ . La représentation en ordonnée logarithmique montre alors que dans la première partie de l'intestin,

les concentrations linéaires expérimentales s'inscrivent effectivement sur ces courbes théoriques (Figs 12 et 13). Dans la deuxième moitié, par rapport à la croissance exponentielle théorique, les quantités de cholestérol exogène décroissent et celles du cholestérol endogène augmentent.

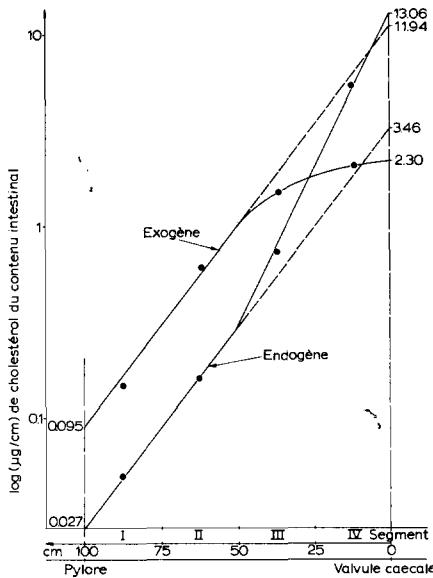
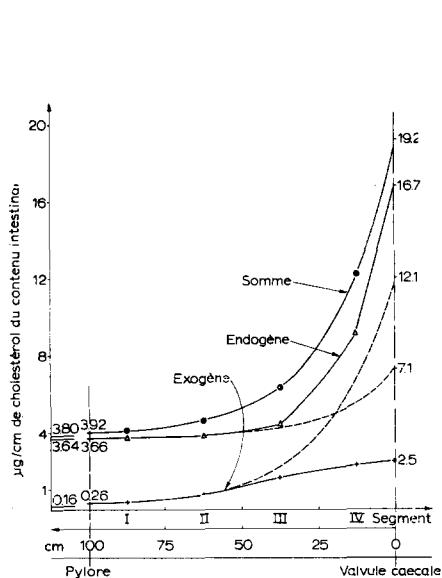


Fig. 12. Valeurs expérimentales des concentrations linéaires ( $\mu\text{g}/\text{cm}$ ) du cholestérol, du cholestérol exogène et du cholestérol endogène au point milieu des quatre segments intestinaux. Les fragments de courbe en pointillé correspondent aux évolutions en fonction de la longueur de l'intestin des concentrations linéaires en cholestérol exogène et endogène, si celles-ci avaient subi une croissance exponentielle semblable à celle qui caractérise leur somme. On a inscrit en deçà de l'extrémité pylorique les valeurs des asymptotes, au niveau du pylore et du caecum les valeurs extrapolées.

Fig. 13. Valeurs expérimentales en ordonnée logarithmique des concentrations linéaires ( $\mu\text{g}/\text{cm}$ ) du cholestérol, du cholestérol exogène et du cholestérol endogène présents dans les contenus au point milieu des quatre segments intestinaux, les valeurs des asymptotes au niveau caecal et pylorique étant respectivement de  $3.64$  et  $0.16 \mu\text{g}/\text{cm}$ . Les fragments des droites en pointillé correspondent au cas où les évolutions en fonction de la longueur de l'intestin des concentrations linéaires en cholestérol exogène et endogène auraient suivi la croissance exponentielle qui caractérise leur somme. Valeurs extrapolées aux extrémités pylorique et caeca.

En résumé, à l'extrémité pylorique, les concentrations linéaires en cholestérol endogène et exogène sont, respectivement de  $0.26$  et  $3.66 \mu\text{g}/\text{cm}$ . Leur rapport est de  $14.3$ . A l'extrémité caeca, les concentrations linéaires sont respectivement de  $16.7$  et  $2.5 \mu\text{g}/\text{cm}$  (rapport  $6.6$ ). Elles auraient été de  $7.1$  et  $12.1 \mu\text{g}/\text{cm}$  (rapport  $0.59$ ) dans le contexte de l'hypothèse envisagée ci-dessus.

#### (6) Organisation topologique du cholestérol

Pour mieux poursuivre l'analyse des derniers résultats, il a paru utile d'insérer ici cette discussion théorique. Etant données les relations de masse, analysées ci-dessus entre les deux types de cholestérol, endogène et exogène, comment peut-on concevoir leur mouvements respectifs? Trois solutions sont envisagées:

(a) Le compartiment cholestérol du contenu intestinal est unique et homogène. En d'autres termes, les molécules de cholestérol exogène et endogène qui y pénètrent

ont d'emblée les mêmes destinées. Les conséquences d'un tel état de fait sont les suivantes: (i) Il existe un flux primaire de cholestérol endogène à l'extrémité pylorique de l'intestin. Les flux de cholestérol exogène et endogène sont dans le rapport de leurs masses respectives à cette extrémité. Ainsi pour un apport stomacal de 6.9 mg/jour de cholestérol exogène, le flux primaire de cholestérol endogène est de 99 mg/jour. (ii) Il existe des flux secondaires de cholestérol endogène dans l'intestin venant augmenter la proportion du cholestérol endogène par rapport au cholestérol exogène. (iii) L'absorption intestinale et l'évacuation caecale sont les destinées du cholestérol des deux origines. Il y a, donc, un déversement massif de cholestérol endogène dans le milieu intérieur par la voie de l'absorption, puisque l'évacuation fécale du cholestérol est limitée à 9.96 mg/jour. (iv) Le cholestérol absorbé à un niveau déterminé a pour radioactivité celle du cholestérol du contenu intestinal correspondant à ce niveau. La radioactivité du cholestérol parvenant au caecum est égale à celle du cholestérol de l'extrémité caecale.

Cette solution conduit à des valeurs du flux de cholestérol endogène déversé dans le contenu intestinal puis absorbé dont les ordres de grandeur (100 mg/jour) sont peu compatibles avec nos connaissances actuelles sur ce sujet. Cette solution suspecte est de toute façon à écarter. Comme nous le verrons dans la suite, la radioactivité spécifique du cholestérol du caecum serait nettement supérieure à celle du cholestérol à l'extrémité caecale de l'intestin.

(b) Le cholestérol exogène constitue un compartiment distinct de celui du cholestérol endogène, tout au long de la lumière intestinale. Le compartiment cholestérol exogène est branché sur le contenu stomacal et fournit le cholestérol d'absorption et d'élimination caecale. Le compartiment "cholestérol endogène" serait en contact, d'une part, avec les villosités intestinales et, d'autre part, le compartiment "cholestérol exogène". Le cholestérol endogène serait en perpétuel renouvellement par échange avec le cholestérol cellulaire. La conséquence majeure de l'existence de deux compartiments indépendants est la suivante: la radioactivité spécifique du cholestérol qui parvient au caecum est égale à celle du cholestérol du contenu stomacal. C'est cette conséquence impérative qui permettra d'écarter cette deuxième solution.

(c) Une infinité de solution admettant un mélange partiel du cholestérol endogène au cholestérol exogène et vice versa peut être imaginée. Mais les résultats analysés ci-dessus en suggèrent une particulière qui va être énoncée maintenant et testée par la suite. Il existe deux compartiments qui restent distincts tout au long de l'intestin et leurs concentrations linéaires évoluent suivant les fonctions exponentielles définies ci-dessus (Fig. 14). Pour qu'il en soit ainsi, dès que la concentration linéaire en cholestérol exogène s'écarte de sa valeur théorique, il s'y effectue un transfert compensateur de cholestérol endogène. Dans la deuxième partie de l'intestin, ce dernier compartiment comprend, donc, du cholestérol exogène et du cholestérol endogène qui ont, dès lors, les mêmes destinées. Car s'il n'en était pas ainsi cette troisième solution ne se distinguerait pas de la seconde. Pour des raisons pratiques, on dénommera le compartiment contenant du cholestérol exogène et endogène: le compartiment "axial", le compartiment ne contenant que du cholestérol endogène: le compartiment "intermédiaire". Une conséquence du système envisagé est le déversement partiel de cholestérol endogène dans le milieu intérieur par la voie de l'absorption. Par ailleurs, le cholestérol qui pénètre dans le caecum est un mélange de cholestérol endogène et de cholestérol exogène dans un rapport égal à celui de leur concentration linéaire à

l'extrémité caecale. Le mélange comprend 20.7 % de cholestérol exogène pour 79.3 % de cholestérol endogène (Fig. 12).

Pour vérifier le bien-fondé de cette solution, il est nécessaire de calculer avec précision la radioactivité spécifique du cholestérol dans le caecum. Ceci implique que l'on étudie au préalable le devenir du coprostérol et des stérols précurseurs.

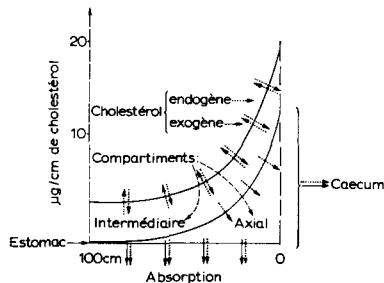


Fig. 14. Modèle figurant la grandeur du compartiment cholestérol du contenu intestinal exprimée par sa concentration linéaire et correspondant à la solution No. 3 (voir texte). Le compartiment cholestérol est subdivisé en deux compartiments interdépendants. Le compartiment "axial" comprend le cholestérol d'origine stomacale et du cholestérol endogène en provenance du compartiment "intermédiaire". Le compartiment "axial" fournit le cholestérol d'absorption et d'élimination. Le compartiment "intermédiaire" est en relation d'échange avec la muqueuse intestinale.

#### (7) Coprostérol et stérols précurseurs

La somme de leurs masses évolue suivant une fonction exponentielle de la longueur de l'intestin, comme cela est le cas pour le cholestérol et les stérols (Figs 9 et 10). Le coefficient de l'exponentielle est aussi de  $0.0478 \text{ cm}^{-1}$ , l'asymptote de  $0.2 \mu\text{g}/\text{cm}$ . Les valeurs extrapolées aux extrémités pylorique et caecale sont respectivement de 0.31 et  $13.8 \mu\text{g}/\text{cm}$ . Mais l'évolution des concentrations linéaires, soit du coprostérol, soit des stérols précurseurs, en fonction de la longueur de l'intestin ne se prête plus à une représentation mathématique similaire à celle qui caractérise leur somme. Aussi, pour dégager les relations quantitatives qui lient cholestérol, coprostérol et stérols précurseurs, s'est-on contenté de l'étude de leurs pourcentages. Ces calculs ont été effectués pour la seule solution No. 3, c'est-à-dire que l'on considère le cholestérol du seul "compartiment axial". Les valeurs des pourcentages aux deux extrémités de l'intestin ont été précisées par extrapolation (Fig. 15).

Les pourcentages du cholestérol et du coprostérol dans le contenu stomacal et le contenu intestinal à son extrémité pylorique passent respectivement de 44.5 à 39 % et de 19 à 10 %. Celui relatif aux stérols précurseurs croît de 36.5 à 51 %. Il est donc clair qu'il existe aussi un compartiment de "stérols précurseurs endogènes" mais de faible taille. A l'extrémité caecale, les pourcentages extrapolés sont très proches de ceux observés dans le contenu caecal. Pour les stérols précurseurs, on a respectivement 34 et 31 %; pour la somme cholestérol-coprostérol 66 et 69 %. Ces résultats sont en faveur d'un rôle purement passif du caecum. En d'autres termes, les processus d'excrétion et de sécrétion externe de cholestérol ou d'autres stérols, s'ils existent au niveau du caecum, ont une intensité mineure par rapport à celle qui caractérise ces processus dans l'estomac comme on l'a vu, et dans l'intestin comme on va le voir.

### (8) Flux des stérols

Puisque le caecum est un organe de transit pour les stérols provenant de l'intestin, le flux de stérols excrémentiels est égal au flux de sortie des stérols du contenu intestinal, soit 14.64 mg/jour. Celui-ci est de peu inférieur au flux d'entrée des stérols dans l'intestin (15.49 mg/jour). Dans nos conditions expérimentales, diététiques en particulier, le bilan de transit intestinal des stérols est ainsi légèrement négatif (0.85 mg/jour) (Fig. 16).

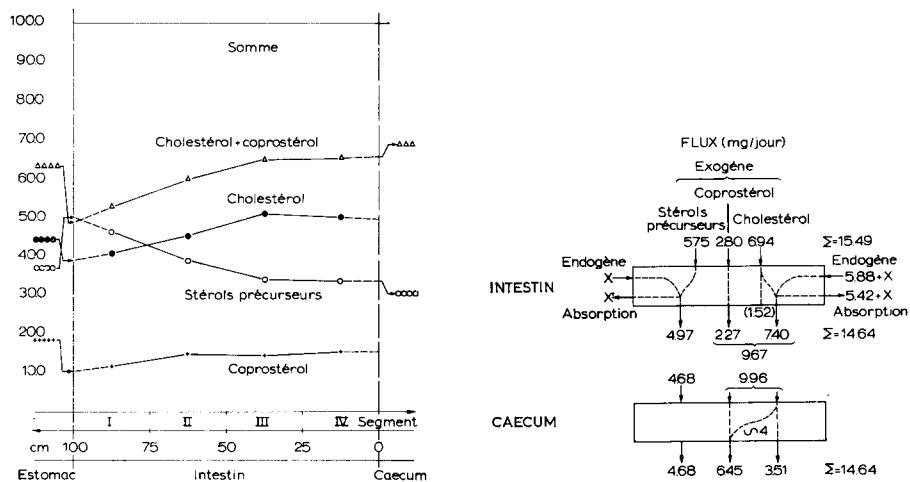


Fig. 15. Variations des proportions de cholestérol, de stérols précurseurs, de coprostanol et de la somme cholestérol plus coprostanol par rapport aux stérols présents dans les contenus au point milieu des quatre segments intestinaux dans le cadre du modèle No. 3 (Fig. 14).

Fig. 16. Flux quotidiens (mg/jour) dans l'intestin, du cholestérol, du coprostanol et des stérols précurseurs en fonction de leurs origines exogène (i.e. stomacale) et endogène, dans le cas du modèle No. 3 (Fig. 14). Comparaison de la répartition du flux de sortie intestinale et du flux d'entrée caeca.

Compte tenu du flux de sortie des stérols de l'intestin et des proportions de chacun d'eux correspondant à la solution No. 3, on a calculé les flux de sortie intestinale de chaque type de stérol.

En ce qui concerne les stérols précurseurs, le flux de sortie est supérieur à celui calculé précédemment comme flux d'entrée dans le caecum, 4.97 mg/jour pour 4.68 mg/jour. Mais, de toute façon, ces valeurs sont inférieures au flux de sortie de l'estomac 5.75 mg/jour. Il est donc probable qu'il y a absorption de stérols précurseurs au cours de leur transit intestinal. Cette conclusion est d'autant plus justifiée qu'il y a dans le contenu intestinal des stérols précurseurs endogènes.

Etant donnée la transformation du cholestérol en coprostanol dans le caecum, on avait simplement calculé le flux d'entrée de leur somme en additionnant leurs flux respectifs de sortie; soit 9.96 mg/jour. Cette valeur est supérieure à celle calculée pour le flux de sortie intestinale (9.67 mg/jour). Si l'on considère maintenant le seul coprostanol, on constate que le flux de sortie intestinale est inférieur au flux de sortie stomacale: 2.27 mg/jour pour 2.80 mg/jour. Ainsi, 19 % du coprostanol a été réabsorbé. Cette valeur est proche de celle fournie par d'autres auteurs<sup>7,8</sup>. Quant au flux d'entrée

intestinale du cholestérol (6.94 mg/jour), il est inférieur à son flux de sortie: 7.40 mg/jour. En fait, il faut considérer séparément dans ce bilan le cholestérol exogène et le cholestérol endogène. Si le flux d'entrée du cholestérol exogène est, en fait, de 6.94 mg/jour, son flux de sortie atteint 1.52 mg/jour. Le coefficient d'absorption est 78 %, valeur très proche de celle calculée précédemment (80 %) en considérant la radioactivité retrouvée dans le caecum, le colon et les excréments. Les concordances relevées à propos des coefficients d'absorption du coprostérol et du cholestérol exogène constituent des arguments en faveur de la validité de l'ensemble des calculs élaborés dans ce travail. De même la concordance entre flux de sortie de l'intestin et flux d'entrée dans le caecum est excellente, bien qu'elle ne soit pas rigoureuse. Pour simplifier les calculs qui suivront, on a égalé leur valeur: 4.7 mg/jour pour les stérols précurseurs, 2.3 mg/jour le coprostérol et 7.6 mg/jour pour le cholestérol.

Le transit intestinal conduit donc à une réduction du flux d'entrée, par absorption, du coprostérol, du cholestérol exogène et des stérols précurseurs. Le flux de sortie intestinale du cholestérol endogène est, en contre partie, de 5,88 mg/jour. De plus, le flux d'entrée intestinale du cholestérol endogène ne peut être précisé à l'aide de ces seuls résultats. Mais, il est obligatoirement supérieur au flux de sortie puisque la solution No. 3 implique une absorption de ce cholestérol.

Cette analyse faite, il est, enfin, possible de calculer la masse de cholestérol transformé en coprostérol dans le caecum. Ceci complète le schéma tracé à son propos (Fig. 2). Ce calcul ne peut être qu'approximatif, car il n'y a pas identité entre le flux de sortie de la somme cholestérol-coprostérol de l'intestin et leur flux d'entrée dans le caecum. Néanmoins, on peut estimer à environ 4 mg/jour la quantité de cholestérol transformé en coprostérol.

TABLEAU X

## RADIOACTIVITÉ SPÉCIFIQUE DU CHOLESTÉROL DES CONTENUS

Radioactivité spécifique (dpm/mg) du cholestérol des divers contenus du tube digestif et des excréments des animaux à la fin de la durée expérimentale définissant chaque lot.

Lot expérimental:	Radioactivité spécifique (dpm/mg)						
	1	2	3	4	5	6	7
Durée expérimentale (h):	18-21	18-23	18-1	18-5	18-8	18-12	18-18
Estomac	44 300	37 400	40 690	52 300	38 410	49 470	44 620
Intestin I	2 000	2 250	3 510	2 265	3 480	4 660	3 805
Intestin II	3 540	4 120	6 810	6 565	9 275	9 330	5 910
Intestin III	4 270	5 330	8 560	14 490	14 900	13 420	10 735
Intestin IV	4 700	3 800	5 260	8 080	9 180	10 925	7 825
Caecum	1 545	3 605	2 805	9 760	12 000	21 230	25 730
Colon	86	3 040	1 645	10 300	15 210	16 120	22 405

## (9) Radioactivité spécifique du cholestérol de transit intestinal

Connaissant les radioactivités des contenus intestinaux et leur masse en cholestérol, on a calculé les radioactivités spécifiques du cholestérol (Tableau X). On a aussi calculé les radioactivités spécifiques "corrigées" en multipliant les concentrations linéaires "corrigées" du cholestérol exogène par la radioactivité spécifique moyenne du

cholestérol du contenu stomacal (43880 dpm/mg). Ce sont ces dernières, pratiquement identiques aux précédentes, qui sont reportées sur la Fig. 17. Enfin, connaissant les concentrations linéaires du cholestérol extrapolées aux deux extrémités (Fig. 12), on a calculé leur radioactivité spécifique respective. A l'extrémité pylorique, la valeur 2890 dpm/mg reflète la présence d'une masse 14.3 fois plus grande de cholestérol

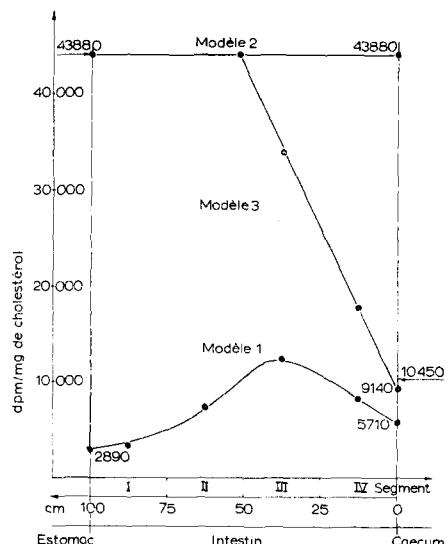


Fig. 17. Radioactivités spécifiques (dpm/mg) du cholestérol présent dans les contenus au point milieu des quatre segments intestinaux (solution No. 1) ou dans le compartiment "axial" de ces contenus (solutions Nos 2 et 3). Comparaison des valeurs aux extrémités pylorique et caecale avec celles observées dans l'estomac et le caecum.

endogène non marqué que de cholestérol exogène. Entre les deux extrémités, les variations de la radioactivité spécifique traduisent celles du rapport cholestérol endogène sur cholestérol exogène. A l'extrémité caecale, la radioactivité spécifique est de 5710 dpm/mg. Ces calculs tiennent compte de la totalité du cholestérol quelle qu'en soit l'origine. Ils correspondent donc au cas de la solution No. 1. Les résultats des calculs relatifs aux solutions Nos 2 et 3 sont aussi reportés sur la Fig. 17. Jusqu'à l'extrémité caecale pour la solution No. 2 et jusqu'à la moitié de l'intestin pour la solution No. 3, la radioactivité spécifique du cholestérol du bol alimentaire est égale à celle du cholestérol exogène. Après le milieu de l'intestin dans le cas de la solution No. 3, l'introduction dans le compartiment "axial" de cholestérol endogène conduit à une diminution de la radioactivité spécifique du cholestérol exogène. A l'extrémité caecale, sa valeur est de 9140 dpm/mg.

Pour comparer les valeurs des radioactivités spécifiques du cholestérol à l'extrémité caecale de l'intestin à celle du cholestérol caecal, on fera deux remarques. Tout d'abord, le problème du renouvellement du caecum se pose, cette fois-ci, d'une façon impérative. Le temps moyen de renouvellement des stérols caeaux est de 6 h. En conséquence, seules les valeurs des radioactivités spécifiques fournies par les rats sacrifiés à 12 et 18 h peuvent être prises en considération. De plus, la simple division des radioactivités en carbone 14 des contenus caeaux par les masses de cholestérol

qu'ils contiennent aboutirait à un résultat erroné. La radioactivité en carbone 14 correspond aussi au [<sup>14</sup>C]coprostérol transformé dans le caecum à partir du [<sup>14</sup>C]cholestérol, à l'exclusion du coprostérol non absorbé provenant de la coprophagie. Ainsi, dans le cas de la solution No. 3, 2,27 mg de coprostérol pénètre dans le caecum alors qu'il en sort 6,45 mg. Seuls 65 % du coprostérol présent dans le caecum provient de la transformation *in situ* du cholestérol. Ces corrections faites, les radioactivités spécifiques du cholestérol du contenu caecal sont de 10450 dpm/mg à 12 et à 18 h. Cette concordance témoigne de l'existence d'un réel équilibre isotopique. Des trois solutions envisagées, c'est donc effectivement la troisième qui convient. Dans ce cas, les radioactivités spécifiques du cholestérol du contenu caecal et du cholestérol à l'extrémité caecale de l'intestin sont égales à 10 % près environ.

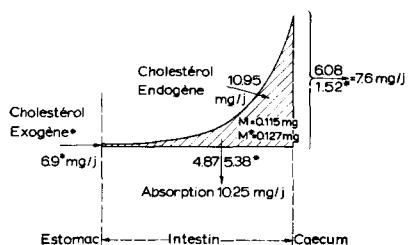


Fig. 18. Caractéristiques fonctionnelles: masses (M) et flux (mg/jour), du compartiment "axial" du contenu intestinal.

#### (10) Absorption du cholestérol endogène

Les caractéristiques fonctionnelles du compartiment "axial" dans le cadre de la solution No. 3 adoptée sont reportées sur la Fig. 18. La masse de cholestérol (exogène plus endogène) qui y est contenu, est calculée connaissant sa concentration linéaire (Fig. 12). Cette masse est de 0.242 mg. La participation du cholestérol exogène, somme des valeurs reportées sur la Fig. 11, est de 0.127 mg. La masse du cholestérol endogène est donc de 0.115 mg. Le flux d'entrée du cholestérol exogène est de 6.9 mg/jour, celui de sortie de 7.6 mg/jour. On a augmenté le flux de sortie du cholestérol intestinal de 0.2 mg/jour pour l'égaliser à son flux d'entrée dans le caecum (Fig. 16). A l'extrémité caecale, 20 % du cholestérol correspondent à du cholestérol exogène, le reste à du cholestérol endogène (Fig. 12). Leurs flux respectifs de sortie sont ainsi de 1.52 et 6.08 mg/jour. Enfin, 78 % du cholestérol exogène est absorbé, soit 5.38 mg/jour.

Puisque le cholestérol endogène et le cholestérol exogène ont, dans ce compartiment, les mêmes destinées, on s'est intéressé à préciser la quantité de cholestérol endogène absorbé. Ignorant quelles sont les caractéristiques cinétiques de l'absorption intestinale du cholestérol, on a admis, jusqu'à preuve du contraire, qu'elles s'exprimaient par une réaction de premier ordre. En d'autres termes, par hypothèse, l'absorption à chaque niveau (dl) de l'intestin serait proportionnelle à la quantité de cholestérol (exogène ou endogène) du "compartiment axial" (M(l)) présente à ce niveau. On écrira donc

$$m_A = \int_0^L K_A M(l) dl$$

$m_A$  étant la quantité de cholestérol absorbée par jour et  $K_A$  la constante de vitesse de

la réaction. Cette équation, appliquée au cholestérol exogène, permet de définir  $K_A$ , soit  $K_A = 42.4 \text{ jour}^{-1}$ . Cette même équation appliquée au cholestérol endogène permet alors de calculer  $m_A$ , c'est-à-dire la quantité de cholestérol endogène absorbé par jour. On trouve 4.87 mg/jour. En conséquence, le flux de cholestérol endogène dans le "compartiment axial" est de 10.95 mg/jour et son coefficient d'absorption de 44 %.

L'analyse des résultats relatifs à l'intestin a été faite en admettant que le cholestérol du contenu de l'estomac constituait un ensemble homogène, c'est-à-dire que le cholestérol excrémentiel et le cholestérol endogène du contenu stomacal avaient les mêmes destinées que le cholestérol alimentaire. On soulignera que si cette hypothèse n'était pas correcte, la somme des flux d'absorption intestinale du cholestérol exogène et du cholestérol endogène ne serait que peu modifiée. En effet, le cholestérol exogène du "compartiment axial" ne comprend plus que le cholestérol alimentaire, mais la participation du cholestérol endogène augmente d'autant. La constante de vitesse de la réaction demeurant inchangée, l'augmentation de l'absorption du cholestérol endogène compense la diminution de la masse du cholestérol exogène absorbé.

#### (D) *Tractus digestif in extenso*

##### (1) *Transit des stérols*

La Fig. 19 fournit un schéma d'ensemble de ce transit. Il ne tient pas compte de l'existence dans l'intestin du "compartiment intermédiaire" de cholestérol endogène. Les vitesses de son renouvellement ne peuvent être définies par ce travail, à l'exclusion de son flux net dans le "compartiment axial". Une autre inconnue est la valeur du flux de stérols précurseurs endogènes dans le contenu intestinal.

Ainsi, compte tenu de l'absorption intestinale et de la transformation du cholestérol en coprosterol, on trouve dans les excréments 0.2 mg/jour de cholestérol

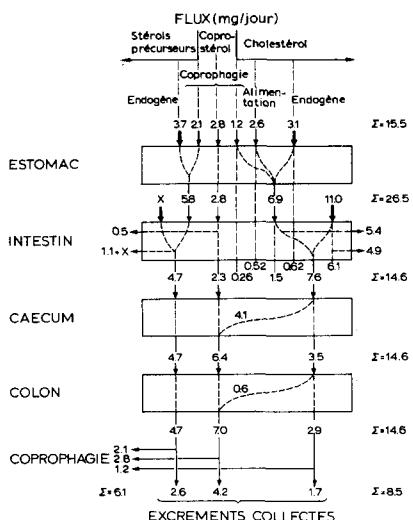


Fig. 19. Flux quotidiens (mg/jour), dans les divers organes du tractus digestif, du cholestérol, du coprostérol et des stérols précurseurs en fonction de leur origine: alimentaire, excrémentielle, endogène (trait épais).

alimentaire, pour une ingestion de 2.6 mg/jour. Ce cholestérol d'origine alimentaire représente 7 % du cholestérol fécal et 1.35 % des stérols fécaux. De plus, dans la fraction des excréments ingérés par coprophagie, il y a 0.08 mg/jour de cholestérol alimentaire. Ainsi par rapport aux 2.6 mg de cholestérol alimentaire ingéré par jour par un rat, la coprophagie aboutit à augmenter cette quantité seulement de 3 %. Le cholestérol fécal est, en effet, essentiellement constitué de cholestérol endogène. Sur les 1.2 mg/jour de cholestérol ingéré par coprophagie, 1.12 mg sont d'origine endogène. L'absorption intestinale de ce cholestérol (80 %) atteint 0.9 mg par jour. Le même calcul est appliqué au cholestérol endogène du contenu stomacal. Il y a 2.5 mg de cholestérol de cette origine absorbée par jour. Enfin, si l'on tient compte de l'absorption du cholestérol endogène d'origine intestinale (4.9 mg/jour), on constate que sur les 10.3 mg de cholestérol absorbé par jour, 8.3 mg sont d'origine endogène et seulement 2 mg d'origine alimentaire.

### (2) *Processus physiologiques à l'origine des stérols endogènes*

Le flux quotidien de stérols précurseurs dans les excréments collectés (2.6 mg/jour) défini dans le présent travail concorde avec celui obtenu par la méthode d'équilibre isotopique. De plus, l'excrétion et la sécrétion interviennent approximativement à parts égales dans l'origine du cholestérol fécal<sup>10</sup>. Ceci suggère que le cholestérol endogène des contenus stomacal et intestinal est lui-même un mélange de cholestérol de synthèse et d'origine plasmatique.

Nous avons vérifié cette hypothèse à l'aide d'une expérience complémentaire d'équilibre isotopique par voie parentérale<sup>6,9</sup>. Dans les contenus digestifs, seul le cholestérol d'excrétion est marqué. Il a, à l'équilibre isotopique, la radioactivité spécifique du cholestérol du plasma. Un seul rat a été utilisé et celui-ci a été sacrifié à 10 h. En d'autres termes, aussi bien vis-à-vis du nycthémère, que sur un plan expérimental, les résultats n'ont pas la valeur d'une moyenne. On remarquera qu'à l'équilibre isotopique, le coprostérol et le cholestérol ingérés par coprophagie ont une radioactivité spécifique constante. Les seuls stérols non marqués sont le cholestérol alimentaire et les stérols précurseurs. Sauf dans le contenu de l'estomac, le cholestérol alimentaire ne représente dans les autres contenus qu'une fraction mineure de la somme cholestérol-coprostérol. Compte tenu des pourcentages du Tableau II, on a calculé la radioactivité spécifique du cholestérol endogène. On a respectivement 1950, 2100, 2560, 2500, 1630 et 1860 dpm/mg pour les contenus de l'estomac des Segments I, II + III, IV de l'intestin, du caecum et du colon alors que la radioactivité spécifique du cholestérol sanguin est de 4760 dpm/mg. Ainsi, en première approximation, le rapport 1:1 entre excrétion et sécrétion peut être effectivement retenu.

### (3) *Participation de l'absorption intestinale dans la sécrétion interne de cholestérol*

L'absorption de 8.3 mg de cholestérol endogène par l'intestin se décompose donc approximativement en 4.2 mg de cholestérol d'excrétion et autant de cholestérol de sécrétion. Dans le premier cas, vis-à-vis de l'équilibre dynamique du cholestérol mobile de l'espace de transfert, cela correspond à un cycle fermé. Dans le deuxième cas, cela revient à déverser dans le plasma 4.2 mg de cholestérol de synthèse. Or, il existe un déversement continu de cholestérol de synthèse dans le plasma ou plus exactement dans l'espace de transfert du cholestérol<sup>6,9</sup>. Chez des rats soumis à des conditions expérimentales identiques à celles indiquées ici, la sécrétion interne de cholestérol est de 14 mg/jour<sup>6</sup>. Ainsi, environ le tiers de la sécrétion interne de cholestérol emprunterait la voie de l'absorption intestinale. Cette conclusion n'est que

relative puisque la relation qui définit la vitesse d'absorption du cholestérol est à vérifier.

La conclusion quantitative émise ci-dessus, bien que n'exprimant qu'un ordre de grandeur, constitue une réponse à un problème que l'on a posé précédemment<sup>11</sup>. L'un de nous avait montré que les chylomicrons véhiculaient du cholestérol synthétisé dans la paroi intestinale, sans pouvoir préciser l'ampleur de ce transfert<sup>12</sup>. D'autres preuves furent ensuite fournies en faveur du rôle de l'intestin dans le déversement dans le plasma de cholestérol de synthèse<sup>13</sup>. Dietschy et Siperstein<sup>14</sup> se fondant sur les capacités des organes de rats à incorporer *in vitro* de l'acétate marqué, arrivent à la conclusion que foie et intestin ont une capacité voisine et dont la somme égale 90 % de la capacité cumulée des organes. Cette observation associée à d'autres effectuées chez l'homme ou le singe ont été résumées par Dietschy et Weis<sup>15</sup>. Elles ont conduit ces auteurs, par déductions successives, à penser que l'intestin est un organe jouant un grand rôle dans le déversement du cholestérol de synthèse dans le plasma, opinion que nous partageons<sup>16</sup>. Le présent travail dévoile un des mécanismes de cette sécrétion interne et en précise l'importance.

#### (4) *Synthèse de cholestérol par le tractus digestif*

Le déversement de cholestérol endogène atteint 3.1 mg/jour dans le contenu stomacal et 11 mg/jour dans le contenu intestinal, soit au total 14 mg/jour. La moitié environ représente du cholestérol de synthèse, soit 7 mg/jour. On vient de voir par ailleurs que 4.2 mg/jour sont absorbés. Ainsi 2.8 mg/jour de cholestérol de synthèse sont éliminés dans les fèces collectés sous forme de cholestérol et de coprostanol. Cette valeur de la sécrétion externe du cholestérol est bien égale à celle déterminée par la méthode d'équilibre isotopique<sup>6,9</sup>. On soulignera tout d'abord que les 7 mg de cholestérol synthétisé par le tractus digestif (et ses annexes) ne représentent qu'une fraction du cholestérol réellement synthétisé par ce tractus. En effet, on a montré qu'il existait au niveau de l'intestin, tout au moins, un transfert de cholestérol de synthèse dans la lymphe<sup>12</sup>. Il est probable que de tels transferts existent vers le plasma lui-même. Par ailleurs, il est intéressant de constater que la fraction de la sécrétion interne de cholestérol qui utilise l'absorption intestinale comme mécanisme de déversement, représente initialement une part de la sécrétion externe. Cette constatation suggère l'existence d'une relation entre les deux processus, relation qui devrait être sous la dépendance de l'absorption intestinale. Une corrélation du même type doit lier sécrétion externe et excrétion.

#### (5) *Origine cellulaire du cholestérol endogène*

Ce problème se pose à deux niveaux puisqu'il y a deux flux de cholestérol endogène. Dans l'intestin, celui-ci est de 11 mg/jour. Or le flux bilaire de cholestérol est d'environ 2 mg/jour<sup>9,17,18</sup>. Il s'agit, du reste, essentiellement de cholestérol d'excrétion<sup>19</sup>. Quoi qu'il en soit, il est exclu que la bile soit, à elle seule, la source du cholestérol endogène. Cette conclusion peut être aussi formulée en remarquant qu'à l'extrémité pylorique de l'intestin, il y a 14 fois plus de cholestérol endogène que de cholestérol d'origine stomacale. Or le rapport du flux de cholestérol biliaire au cholestérol d'origine stomacale est de 2 pour 6.9 mg/jour. La paroi intestinale est donc en cause, en accord avec une conclusion antérieure<sup>9</sup>.

Le problème est, en conséquence, de comprendre comment cette paroi déverse 11 mg/jour dans sa lumière, la moitié étant d'origine plasmatique, l'autre d'origine synthétique. On rappellera, au préalable, les faits anciens suivants:

(a) Il existe des transferts de cholestérol entre plasma et paroi intestinale comme pour l'ensemble des autres organes<sup>9, 12, 20</sup>. 60 % du cholestérol de l'intestin sont ainsi renouvelés. Si l'on exclut l'existence de cholestérol inerte dans cet organe, les 40 autres % du cholestérol sont d'origine synthétique.

(b) L'intestin de rat *in vivo* est le siège d'une synthèse de cholestérol<sup>21, 22</sup>. Dietschy et Siperstein<sup>23</sup> ont montré que celle-ci localisée dans les cellules des glandes.

(c) Dans une théorie récemment émise, on a associé trois processus: le renouvellement cellulaire, la synthèse dans les cellules en division et la mobilité du cholestérol, pour expliquer l'origine du cholestérol de sécrétion interne et le mécanisme de son déversement<sup>16</sup>. L'intensité du renouvellement cellulaire de l'intestin laissant préjuger de l'importance de cet organe à ce sujet.

Il va de soi que cette théorie garde toute sa valeur compte tenu des résultats acquis dans ce présent travail. Mais ces derniers apportent une information complémentaire quant au mécanisme du déversement au niveau de l'intestin. En effet, il faut considérer maintenant les cellules épithéliales de l'intestin comme baignant dans deux milieux cholestérol: leur surface basale étant au contact du "milieu intérieur" à l'organisme, leur surface apicale étant au contact d'un compartiment "cholestérol endogène". L'existence de ce compartiment est à rapprocher de la couche des polysaccharides qui borde les cellules épithéliales de l'intestin en particulier<sup>24</sup>. Ainsi peut-on se demander s'il n'existe pas un milieu de composition complexe, intermédiaire entre la réelle lumière intestinale où migre le bol alimentaire et les cellules de l'épithélium intestinal.

Compte tenu de ce que l'on sait de la mobilité des molécules de cholestérol, il paraît difficile de concevoir qu'il existe un seul transfert unidirectionnel de cholestérol des cellules intestinales dans le compartiment "intermédiaire"<sup>25</sup>. Aussi pensons-nous que le cholestérol de ce compartiment est en perpétuel échange avec celui des cellules. Ce serait par ce biais que du cholestérol de synthèse serait présent dans le contenu intestinal. De plus, les relations entre les compartiments "intermédiaire" et "axial" aboutissent à un flux net de 11 mg/jour qui implique un flux net de même valeur d'origine cellulaire. Indépendamment des échanges, le renouvellement du cholestérol du compartiment "intermédiaire" est très rapide, la masse étant de 0.432 mg. Le temps de renouvellement moyen durant un nycthémère est inférieur à 1 h. On soulignera, en dernier lieu, que la masse de cholestérol endogène du contenu intestinal n'est pas en état stationnaire. En effet, lors des vidanges gastriques, qui aboutissent à augmenter la masse du cholestérol exogène du contenu intestinal, il y a une augmentation simultanée de cholestérol endogène. Enfin, on sait que l'on distingue dans le contenu intestinal deux phases, l'une lipidique, l'autre aqueuse micellaire<sup>26</sup>. Les relations entre ces phases et les compartiments définis ci-dessus sont en cours d'étude.

Quant à l'origine des stérols précurseurs et du cholestérol endogène présents dans le contenu stomachal, elle pose des problèmes similaires. Il existe, en effet, un renouvellement cellulaire des cellules épithéliales de l'estomac et des muqueuses oesophagienne et buccale. Mais les glandes salivaires pourraient aussi constituer une autre source de cholestérol endogène.

#### RÉSUMÉ

On a étudié la composition et la radioactivité des stérols des divers contenus digestifs, celui de l'intestin étant fractionné en quatre, à sept différents temps d'un

nycthémère chez des rats dont le comportement alimentaire est quasi synchrone et dont le régime contient du [4-<sup>14</sup>C]cholestérol. On connaît en particulier l'intensité et le cycle de la coprophagie.

Les flux quotidiens de cholestérol, de coprostérol, de lathostérol et de méthosté-nol (stérols précurseurs) transitant par chaque partie du tube digestif (estomac, intestin, caecum et colon) ont été précisés.

L'apport quotidien par coprophagie de stérols précurseurs, de coprostérol et de cholestérol est respectivement de 2.1, 2.8 et 1.2 mg. L'alimentation apporte de son côté 2.6 mg de cholestérol. Outre ces apports exogènes, le contenu de l'estomac est riche en produits endogènes. Leur flux quotidien atteint 3.7 mg pour les stérols précurseurs et 3.1 mg pour le cholestérol. L'apparition dans le contenu de l'estomac des stérols endogènes est synchrone des prises de nourriture.

Les quantités moyennes durant un nycthémère de stérols mais aussi du cholestérol des contenus des segments successifs de l'intestin croissent selon des fonctions assimilables à des exponentielles de sa longueur. Par ailleurs, le cholestérol des contenus intestinaux comprend outre celui d'origine stomachale (exogène pour l'intestin), du cholestérol endogène. Les rapports de leur masse varient d'une extrémité à l'autre de l'intestin. En particulier, à l'extrémité pylorique, il y a 14 fois plus de cholestérol endogène que de cholestérol d'origine stomachale. Si l'on admet un mélange permanent des deux types de cholestérol ayant les mêmes destinées, on aboutit à des conséquences quantitatives inacceptables. On est ainsi amené à concevoir l'existence de deux compartiments, l'un dénommé compartiment "intermédiaire" (endogène), l'autre compartiment "axial" (exogène). L'indépendance totale de ces deux compartiments est aussi à exclure. En fait, on montre qu'il existe un transfert de cholestérol endogène du compartiment "intermédiaire" dans le compartiment "axial" (11 mg/jour). La grandeur et la composition en cholestérol exogène et endogène de ce dernier compartiment sont aussi définies. En admettant que la vitesse d'absorption du cholestérol du bol alimentaire répond à une réaction du premier ordre, 5 mg/jour de cholestérol endogène et 5.5 mg/jour de cholestérol d'origine stomachale sont absorbés.

Les origines du cholestérol endogène des contenus stomachal et intestinal sont précisées: environ la moitié provient du plasma, l'autre d'une synthèse dans les cellules du tractus digestif. Il est ainsi possible de montrer que dans le cadre de l'hypothèse formulée ci-dessus, 4.2 mg/jour de cholestérol de synthèse sont déversés dans le plasma via l'absorption intestinale.

La fraction du coprostérol absorbé au cours du transit intestinal est conforme aux données classiques. On constate, par ailleurs, la présence de stérols précurseurs dans le contenu intestinal autres que ceux qui proviennent du contenu stomachal et, d'autre part, l'absorption partielle de ces stérols.

Le caecum et le colon sont des organes de simple transit, durant lequel s'effectue la transformation du cholestérol en coprostérol.

#### REMERCIEMENTS

Ce travail a été accompli grâce à une subvention du Commissariat à l'Energie Atomique (contrat No. 11.512).

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Cl. Lutton et F. Chevallier, *Biochim. Biophys. Acta*, 260 (1972) 133.
- 2 F. Chevallier, Cl. Lutton et G. Champarnaud, *Activités d'un Rat durant le Nycthémère*, soumis à un Comité de lecture.
- 3 F. Chevallier, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 48 (1966) 715.
- 4 F. Chevallier et J. P. Maurice, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 43 (1961) 827.
- 5 F. d'Hollander et F. Chevallier, *Biochim. Biophys. Acta*, 176 (1969) 146.
- 6 F. Chevallier et Cl. Lutton, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 48 (1966) 507.
- 7 M. Baldin et P. Faverger, *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 17 (1959) 349.
- 8 C. S. Setty et A. C. Ivy, *Am. J. Physiol.*, 199 (1960) 1008.
- 9 F. Chevallier, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 42 (1960) 623.
- 10 F. Chevallier, *Arch. Sci. Physiol.*, 10 (1956) 249.
- 11 F. Chevallier, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 48 (1966) 715.
- 12 F. Chevallier et M. Vyas, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 44 (1963) 253.
- 13 C. A. Lindsey et J. D. Wilson, *J. Lipid Res.*, 6 (1965) 173.
- 14 J. M. Dietschy et M. D. Siperstein, *J. Lipid. Res.*, 8 (1967) 97.
- 15 J. M. Dietschy et H. J. Weis, *Am. J. Clin. Nutr.*, 24 (1971) 70.
- 16 F. Chevallier et Cl. Lutton, *Rev. Eur. Et. Clin. Biol.*, 16 (1971) 16.
- 17 M. Friedman, S. O. Byers et F. Michaelis, *Am. J. Physiol.*, 162 (1950) 575.
- 18 O. W. Portman, G. V. Mann et A. P. Wysocki, *Arch. Biochim. Biophys.*, 59 (1955) 224.
- 19 F. Chevallier et J. Branco Rodrigues, *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 8 (1963) 903.
- 20 F. Chevallier et F. Giraud, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 48 (1966) 787.
- 21 F. Chevallier, *Arch. Sci. Physiol.*, 10 (1956) 321.
- 22 F. Chevallier, F. d'Hollander et F. Simonnet, *Biochim. Biophys. Acta*, 164 (1968) 339.
- 23 J. M. Dietschy et M. D. Siperstein, *J. Clin. Invest.*, 44 (1965) 1311.
- 24 S. Ito, *Fed. Proc.*, 28 (1969) 12.
- 25 F. Chevallier, *Adv. Lipid Res.*, 5 (1967) 209.
- 26 A. F. Hoffmann, *Fed. Proc.*, 29 (1970) 1317.

*Biochim. Biophys. Acta*, 274 (1972) 382-411