

*Bollman & Flock*¹⁾, qui suggèrent une estérification dans la paroi intestinale. Ils sont confirmés par les essais *in vivo* que nous avons effectués au moyen de cholestérol marqué au deutérium²⁾.

RÉSUMÉ.

L'activité cholestérolstérase des villosités intestinales de Rat est étudiée en fonction du temps, du pH, de la composition du substrat et de la concentration en enzyme. Dans toutes les conditions choisies, on observe une hydrolyse des esters du cholestérol et jamais une estérification du cholestérol libre.

Institut de Chimie physiologique de l'Université de Genève.

230. La résorption intestinale du deutério-cholestérol et sa répartition dans l'organisme animal sous forme libre et estérifiée

par P. Favarger et E. F. Metzger.

(21 VII 52)

En étudiant le métabolisme du cholestérol, nous devons considérer que ce corps a deux fonctions distinctes. Il est premièrement le précurseur de toute une série de substances fonctionnelles, sels biliaires, hormones, vitamines. Deuxièmement, il intervient dans la résorption et le transport des graisses. Cette dernière fonction est en rapport avec la synthèse et l'hydrolyse des esters du cholestérol et avec leurs propriétés physico-chimiques.

Ces rôles biologiques du cholestérol peuvent être particulièrement bien étudiés à l'aide d'éléments lourds ou radioactifs. Ainsi la synthèse du cholestérol à partir d'éléments en C₂ fut prouvée par *Bloch & Rittenberg*³⁾ à l'aide d'acide acétique marqué au D. Ces résultats furent confirmés et élargis par des travaux utilisant le ¹⁴C.

Les isotopes ont aussi permis d'étudier les problèmes biologiques du point de vue dynamique. *Pihl, Bloch & Anker*⁴⁾ travaillant avec l'acide acétique au ¹⁴C, ont fixé la demi-durée de vie du cholestérol hépatique du Rat à 6 jours; l'administration d'eau lourde à un homme permit à *London & Rittenberg*⁵⁾ de mesurer la demi-durée de vie du cholestérol sérique, qui est de 8 jours.

¹⁾ *J. L. Bollman & E. V. Flock*, Am. J. Physiol. **164**, 480 (1951).

²⁾ *P. Favarger & E. F. Metzger*, Helv. **35**, 1805 (1952).

³⁾ *K. Bloch & D. Rittenberg*, J. Biol. Chem. **145**, 625 (1942).

⁴⁾ *A. Pihl, K. Bloch & H. J. Anker*, J. Biol. Chem. **183**, 441 (1950).

⁵⁾ *J. M. London & D. Rittenberg*, J. Biol. Chem. **184**, 687 (1950).

*Bloch, Berg & Rittenberg*¹⁾, en travaillant sur le Chien, ont pu montrer en 1943 que l'acide cholique dérive du cholestérol. Après administration de D-cholestérol à une femme enceinte, au 8ème mois, *Bloch*²⁾ a isolé de la progestérone contenant du D, et montré ainsi que l'organisme utilise le cholestérol comme précurseur des stéroïdes. Plus tard, *Goldwater & Stetten*³⁾ travaillèrent avec le D-cholestérol pour étudier le métabolisme lipidique du fœtus.

Grâce au deutérium, on a pu suivre le cholestérol dans l'organisme et mesurer sa distribution dans les différents tissus. C'est ce que firent *Bloch, Berg & Rittenberg*¹⁾ pour un chien ayant reçu le stérol par voie intraveineuse. Nous avons étudié cette distribution après administration per os au même animal, et avons porté notre attention sur la proportion entre le cholestérol libre et le cholestérol estérifié.

Le rôle du cholestérol dans l'étiologie de l'artériosclérose est une des questions les plus discutées de la pathologie. On ne sait pas encore si le cholestérol alimentaire est partiellement responsable de cette affection. On ne s'étonnera pas de cette situation confuse si l'on considère que le mode de résorption du cholestérol est très mal connu. Il nous a paru nécessaire de savoir tout d'abord si le cholestérol s'absorbe comme ester ou sous forme libre, et de connaître son coefficient de résorption réel. Il était important de savoir aussi où il s'oriente et sous quelle forme il le fait, après avoir été admis dans le milieu intérieur. Ces indications ne pouvaient s'obtenir qu'avec du cholestérol marqué par un isotope.

Nous montrerons ici que, chez le Chien et le Rat, les esters du cholestérol tendent à être hydrolysés pendant leur résorption, tandis que le cholestérol libre ne s'estérifie pas dans l'intestin.

Enfin, du D-cholestérol fut administré à des sujets humains et recherché dans le sang et les selles.

Partie expérimentale.

Préparation du deutério-cholestérol. *Bloch & Rittenberg*⁴⁾ ont été les premiers à publier une méthode pour préparer du deutério-cholestérol. Cette synthèse a été légèrement modifiée par *Goldwater & Stetten*³⁾.

Nous avons combiné les deux méthodes et procédé de la façon suivante:

16,2 cm³ de D₂O à 99,5% + 21 cm³ d'anhydride acétique + 1 g d'oxyde de platine sont introduits dans un tube de *Carius*. Le catalyseur est réduit par un courant d'hydrogène ordinaire. L'hydrogène de la phase gazeuse est remplacé par l'azote; on ajoute 10 g de cholestérol pur et on lave les parois en y introduisant encore 6,5 cm³ d'anhydride acétique. Après évacuation, le tube est scellé et secoué 72 h. à 125–128°. Les solvants sont ensuite distillés au vide: le résidu, qui contient passablement d'acétate de cholestéryle, est repris par l'éther, filtré, évaporé et traité par 400 cm³ d'éthanol à 95%, contenant 7 g KOH. On laisse 4 jours à la température de la chambre. Lorsque la solution

¹⁾ K. Bloch, B. N. Berg & D. Rittenberg, J. Biol. Chem. **149**, 511 (1943).

²⁾ K. Bloch, J. Biol. Chem. **157**, 661 (1945).

³⁾ W. H. Goldwater & D. Stetten, J. Biol. Chem. **169**, 723 (1947).

⁴⁾ K. Bloch & D. Rittenberg, J. Biol. Chem. **149**, 505 (1943).

est refroidie à la glacière, le cholestérol cristallise; on le filtre et le recrystallise dans l'acétone. Le rendement est de 39%; la concentration en deutérium de 3,42 atomes %.

Préparation de l'oléate de deutério-cholestéryle. Nous avons suivi les indications que *Page & Rudy*¹⁾ donnent pour la préparation de l'oléate de cholestéryle non marqué.

Analyses. Après avoir sacrifié les rats par un coup sur la nuque, on prélève l'intestin grêle que l'on vide de son contenu. Le contenu intestinal est extrait 4 fois à l'ébullition au moyen d'alcool-acétone 1/1. L'intestin est broyé dans un gobelet mélangeur et extrait de la même façon que le contenu.

Pour doser le D-cholestérol libre, on prend une partie aliquote de chaque extrait, on ajoute une solution de digitonine à 1% dans l'alcool à 70%. On filtre le précipité après l'avoir laissé une nuit, et on le lave à l'alcool-acétone, puis à l'éther.

Pour doser le D-cholestérol total, on saponifie une autre partie aliquote en la chauffant à reflux 1 h. avec une solution de KOH à 50%. On ajoute à la solution alcaline le même volume d'eau et on extrait de cette solution l'insaponifiable total par l'éther de pétrole. On chasse le solvant, reprend par le mélange alcool-acétone et précipite le cholestérol par la digitonine, comme pour la détermination de la fraction libre.

On dose le deutérium dans les digitonides des deux fractions, selon la méthode de *Keston, Rittenberg & Schoenheimer*²⁾, modifiée selon *Favarger, Collet & Cherbuliez*³⁾.

Essais biologiques.

A. Hydrolyse de l'oléate de D-cholestéryle et essai d'estérification du D-cholestérol dans l'intestin de Rat: Nous avons eu l'occasion de constater (voir l'article précédent⁴⁾), que les villosités intestinales de Rat hydrolysent in vitro les esters du cholestérol. Il était nécessaire de vérifier si la réaction se déroule dans le même sens in vivo. C'est ce qui fait l'objet des recherches ci-dessous.

Cinq rats albinos mâles (poids global: 1050 g) ingèrent chacun librement — après un jeûne de 24 h. — 0,2 g d'oléate de D-cholestérol marqué à 1,1 at.-% D + 0,2 g de saindoux + des pommes de terre. Trois h. après, les animaux sont tués. On prélève les intestins grêles que l'on analyse comme indiqué ci-dessus.

Cette expérience est répétée avec un groupe de 5 rats femelles, pesant au total 1120 g; puis avec 3 rats mâles, dont le poids total était de 810 g.

Tableau 1.

Hydrolyse de l'oléate de D-cholestéryle dans l'intestin du Rat.

Série	Contenu de l'intestin grêle			Paroi de l'intestin grêle		
	1	2	3	1	2	3
Cholestérol libre	10,6 mg	39,4 mg	41,8 mg	45 mg	69,5 mg	71,8 mg
Cholestérol total	18 mg	84,5 mg	76,3 mg	52 mg	80,3 mg	80,3 mg
Proportion d'esters	40%	53%	45%	13%	12%	10,5%
At.-%-D dans:						
cholestérol libre	0,91%	0,76%	0,9 %	0,24%	0,28%	0,24%
cholestérol total	1,05%	0,94%	1,08%	0,3 %	0,40%	0,3 %
Chol. libre marqué	8,8 mg	27,2 mg	34,2 mg	9,8 mg	18 mg	15,7 mg
Chol. total marqué	17,2 mg	72,5 mg	64,2 mg	14,2 mg	29,6 mg	21,9 mg
Proportion d'esters marqués .	49%	62,5%	47%	31%	39%	35%

Atomes %-D de l'oléate administré = 1,1.

¹⁾ *J. H. Page & H. Rudy*, Bioch. Z. **220**, 304 (1930).

²⁾ *A. S. Keston, D. Rittenberg & R. Schoenheimer*, J. Biol. Chem. **122**, 227 (1937).

³⁾ *P. Favarger, R. A. Collet & E. Cherbuliez*, Helv. **34**, 1641 (1951).

⁴⁾ *E. F. Metzger & P. Favarger*, Helv. **35**, 1805 (1952).

Les résultats des ces trois séries (voir tableau 1) montrent que l'oléate est déjà partiellement hydrolysé dans la lumière intestinale et que l'hydrolyse se poursuit dans la paroi intestinale de rat. Cependant, il devrait exister un équilibre entre les proportions de cholestérol libre et estérifié.

Pour vérifier si une estérification notable du cholestérol libre se produit lorsque les conditions sont favorables, nous avons réalisé l'expérience inverse de la précédente.

Des essais préliminaires ayant montré que le cholestérol ne s'estérifie pas dans l'intestin, nous avons pensé qu'en donnant un régime d'orientation, les rats y parviendraient. Dans ce but, nous avons ajouté à la nourriture 1% de cholestérol pendant une semaine. Un groupe de 5 rats mâles et un même groupe de rats femelles sont mis à jeun 12 h., puis chaque rat ingère librement 0,1 g de D-cholestérol à 1,54 at.-% D + 0,2 g de saindoux + des pommes de terre.

3 h. plus tard, les animaux sont sacrifiés. Après prélèvement de l'intestin grêle, on analyse — comme pour l'essai ci-dessus — le contenu intestinal et la paroi intestinale.

On ne constate aucune estérification du cholestérol administré, ni dans la lumière, ni dans la paroi intestinale.

B. Distribution du cholestérol alimentaire dans les organes du Chien. Pour étudier le passage du deutério-cholestérol dans le sérum, il faut disposer d'une quantité de sang plus grande que celle que peut donner le Rat; nous avons alors choisi le Chien. Il était indiqué de comparer le sort du cholestérol à celui d'une graisse neutre ingérée en même temps.

Nous avons utilisé deux chiens. Le premier, un bâtard mâle, pesant 12 kg, mange librement, après avoir passé une nuit à jeun: 1,5 g de deutério-cholestérol marqué à 2,83 at.-% D, dissous dans 12 g d'huile d'arachide, + 5 g de palmitine dont les acides gras sont marqués à 2,3 at.-% D + 100 g de viande maigre hâchée. Cette viande contient au total 96 mg de cholestérol et 705 mg d'acides gras. Ceci porte la concentration en D de nos produits marqués à 2,65 at.-% D pour le deutério-cholestérol, et 0,64 at.-% D pour la graisse.

Vingt-trois h. plus tard, le chien est sacrifié; on prélève immédiatement le sang, la paroi et le contenu de l'intestin grêle, le contenu du gros intestin et les fèces, le foie, le poumon, la rate et les surrénales.

Tableau 2.

Répartition du deutério-cholestérol alimentaire dans les organes du Chien.

Les chiens ont été sacrifiés 23 h. (I) et 13 h. (II) après ingestion de 1,6 g de D-cholestérol à 2,65 at.-% D.

		Sérum	Foie	Fèces	Poumon	Rate	Intestin grêle Paroi	Intestin grêle Contenu	Surrénale	Muscle	Graisse
Cholestérol total en mg.-% de tissu	I	143	226	—	350	160	240	—	—	—	—
	II	130	77	—	374	446	220	—	—	60	107
Cholestérol total de l'organe en mg	I	570	1080	500	1050	96	1020	30	68	—	—
	II	454	345	1210	580	156	712	69	72	—	—
% d'esters	I	71	5	0	20	27	0	0	74	0	0
	II	70	18	0	5	12	2	0	85	0	0
Cholestérol libre at.-% D	I	0,3	0,3	1,51	0,13	0,25	—	—	0	—	—
	II	0,18	0,23	1,76	0,09	0,12	—	—	—	—	—
Cholestérol total at.-% D	I	0,19	0,28	1,49	0,16	0,24	0,21	0,17	0,1	—	—
	II	0,12	0,19	1,77	1,77	0,08	0,19	0,25	0,65	0,06	0,07
Cholestérol marqué total, en mg	I	42	115	282	64	8	80	2	2	—	—
	II	21	25	808	17	11	67	17	2	1	3

Une partie aliquote de chaque tissu est broyée dans l'alcool-acétone 1/1 à l'aide d'un mélangeur. L'analyse du cholestérol et du deutérium se fait comme pour les essais précédents. L'analyse des graisses est effectuée selon *Favarger, Collet & Cherbuliez*¹⁾.

Le deuxième chien, aussi un bâtard mâle, d'un poids de 10 kg, mange après avoir jeuné 12 h.: 1,5 g de deutério-cholestérol à 2,83 at.-% D + 5 g de palmitine à 2,3 at.-% D + 100 g de viande maigre hachée.

Cette viande contient 100 mg de cholestérol et 3,4 g d'acides gras totaux, ce qui dilue le cholestérol administré à 2,65 at.-% D et la graisse à 1,37 at.-% D.

Le chien est tué après 13 h.; on fait les mêmes prélèvements que pour le chien précédent, et on analyse en outre un échantillon de muscle (pris sur la cage thoracique) et de graisse périrénale.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2.

Coefficient de digestibilité vrai: l'administration de deutério-cholestérol et sa recherche dans le contenu du gros intestin et dans les fèces nous permet de calculer le coefficient de digestibilité vrai:

$$\frac{\text{D-cholestérol administré} - \text{D-cholestérol excrété}}{\text{D-cholestérol administré}}$$

Ce coefficient est aussi calculé pour la palmitine administrée.

Coefficient de digestibilité vrai.

	Chien I	Chien II
Deutério-cholestérol administré	1,6 g	1,6 g
Deutério-cholestérol excrété	0,282 g	0,82 g
Coefficient de digestibilité vrai	82%	49%
Deutério-palmitine administrée	18 g	8,4 g
Deutério-palmitine excrétée	2,66 g	4,3 g
Coefficient de digestibilité vrai	85%	49%

C. *Essais sur des sujets humains*: Un sujet masculin en bonne santé (*P.F.*, homme de 42 ans) ingère 4 g de deutério-cholestérol dissous dans 25 g de beurre fondu, en même temps qu'un repas léger, pauvre en protéines (100 g de pain, 200 cm³ de café au lait maigre, 10 g de confiture) (graisses totales 27 g). 4 h., 10 h. et 26 h. plus tard, on prélève chaque fois 150 cm³ de sang par ponction intraveineuse, ce qui donne chaque fois environ 65 cm³ de sérum.

Le sérum est extrait 3 à 4 fois à chaud par le mélange alcool-acétone 1/1. Dans des fractions aliquotes, on précipite par la digitonine le cholestérol libre et le cholestérol total, comme décrit plus haut.

Les résultats sont résumés dans le tableau 3 (essai I) (p. 1816).

Coefficient de digestibilité vrai: Pour pouvoir calculer le coefficient de digestibilité vrai, nous avons récolté les fèces pendant 3 jours. Pour l'analyse, une partie aliquote (1/10) est séchée au vide; ensuite on humidifie avec H₂SO₄ 50% pour faire une pâte (ce qui décompose les sels organiques et les savons); on ajoute du Na₂SO₄ sec, et extrait à l'éther dans un Soxhlet.

L'éther est évaporé, le résidu repris par l'alcool-acétone et saponifié avec du KOH 50%. Après la saponification, on étend avec de l'eau, et on extrait l'insaponifiable par l'éther de pétrole. Ce dernier solvant est évaporé, le résidu repris par l'éther de pétrole, et le cholestérol dosé comme ci-dessus.

Un autre sujet (*E.F.M.*, homme de 30 ans; essai II) ingère 3 g de deutério-cholestérol dissous dans 30 cm³ d'huile d'arachide. Le reste du repas est composé de 150 g de charcuterie, de pain, de salade verte, et 3 dl de vin rouge (graisses totales 60 g).

¹⁾ *P. Favarger, R. A. Collet & E. Cherbuliez, Helv. 34, 1641 (1951).*

Les prélèvements de sang se font après 4, 8 et 28 h.; la technique des dosages est la même que pour le premier essai.

Tableau 3.

Concentrations du deutério-cholestérol alimentaire dans le sang humain.

	Essai I (PF)			Essai II (EFM)		
	après			après		
	4 h.	10 h.	26 h.	3 h.	6 h.	28 h.
Dans 100 cm ³ sérum:						
Cholestérol libre mg	56	57	56	46	47	46
Cholestérol total mg	194	201	200	143	142	147
At.-% D chol. libre	0,06	0,06	0,08	0,06	0,05	0,1
chol. total	0,04	0,06	0,06	0,04	0,04	0,08
D-cholestérol libre mg	24	24	32	20	18	32
D-cholestérol total mg	62	85	85	45	45	88

Quantité de D-cholestérol administrée: Essai I: 4 g à 2,83 at.-% D

Essai II: 3 g à 2,83 at.-% D

Coefficient de digestibilité vrai.

	Essai I	Essai II
Deutério-cholestérol administré	4 g	3 g
Deutério-cholestérol excrété	1,735 g	0,74 g
Coefficient de digestibilité vrai	57%	75%

Discussion.

La connaissance aussi exacte que possible du mode de résorption du cholestérol présente un intérêt majeur en relation avec la genèse de l'artériosclérose. En effet, malgré de nombreuses présomptions, on ne dispose d'aucun élément certain permettant d'affirmer que le cholestérol alimentaire puisse être rendu responsable de cette affection.

On a pensé longtemps que le cholestérol devait s'estérifier dans la lumière intestinale pour pouvoir être résorbé¹⁾. Mlle *Le Breton*²⁾ met ce phénomène en rapport avec la présence d'une cholestérol-estérase dans le suc pancréatique. D'autres chercheurs ont étudié la résorption du cholestérol en analysant le contenu de la lymphe intestinale. *Froehlicher & Süllmann*³⁾, *Bollman & Flock*⁴⁾, *Chaikoff* et coll.⁵⁾, ont tous trouvé des esters du cholestérol dans la lymphe après avoir administré du cholestérol libre. Ils admettent que le cholestérol s'estérifie soit dans la lumière, soit dans la muqueuse intestinale.

¹⁾ *P. Favarger*, Arch. intern. Pharmacodyn. **68**, 409 (1942).

²⁾ *E. Le Breton & J. Pantaleon*, Arch. Sci. physiol. **1**, 63 (1947).

³⁾ *E. Froehlicher & H. Süllmann*, Bioch. Z. **274**, 21 (1934).

⁴⁾ *J. L. Bollman & E. V. Flock*, Am. J. Physiol. **164**, 480 (1951).

⁵⁾ *J. L. Chaikoff, B. Bloom, M. D. Siperstein, J. Y. Kiyasu, W. O. Reinhardt, W. G. Dauben & J. F. Eastham*, J. Biol. Chem. **194**, 407 (1952).

L'administration d'oléate de deutério-cholestéryle nous a permis de constater que le milieu intestinal a un pouvoir hydrolysant, que les esters administrés sont déjà scindés dans la lumière intestinale et que l'hydrolyse est encore plus prononcée dans la muqueuse. L'ingestion de deutério-cholestérol sous forme libre n'a pas démontré une estérification, ni chez le Rat ni chez le Chien. Il semble donc que dans le milieu intestinal, l'équilibre est favorable à l'hydrolyse plutôt qu'à l'estérification. La présence d'esters dans la lymphe semble être due au fait que ce milieu contient, comme le plasma sanguin, un système enzymatique capable d'estérifier le cholestérol¹). L'estérification du cholestérol dans les milieux extracellulaires est probablement un phénomène plus rapide qu'on ne le croit communément²).

La digestibilité du cholestérol fut étudiée par l'administration de stérol non marqué (*Cook*³)). Les chiffres obtenus de cette manière ne peuvent être précis, puisqu'ils sont faussés par le cholestérol sécrété par l'intestin et par la bile, qui peut être plus abondant que le cholestérol exogène. Le coefficient de digestibilité vrai ne peut être déterminé qu'avec un corps marqué. En outre, de nombreux essais ont montré que le cholestérol n'était bien résorbé qu'en présence d'une quantité adéquate de graisse.

Il est intéressant de constater que dans nos expériences sur le Chien, les coefficients de digestibilité vrais du cholestérol et de la graisse marquée, administrés simultanément, sont très voisins. Les deux chiens ont reçu la même quantité de cholestérol marqué et de graisse marquée, mais furent sacrifiés l'un 23 h., l'autre 13 h. après l'administration. Pour le premier, la graisse marquée était diluée par de l'huile d'arachide; et le coefficient de digestibilité vrai du cholestérol fut de 82 % et celui de la graisse de 85 %. En revanche, le chien sacrifié après 13 h. avait ingéré une quantité moindre de graisse totale (palmitine marquée non diluée par de l'huile). Comme pour le premier chien, son estomac était vide, mais le contenu du gros intestin et les selles renfermaient presque la moitié du cholestérol et de la graisse marqués. Les deux coefficients de digestibilité vrais furent de 49 %. Le contenu et la paroi de l'intestin grêle renfermaient une quantité de cholestérol marqué, proportionnellement plus grande que dans le premier cas.

Les valeurs différentes que nous observons pour les sujets humains (57 et 75 %) proviennent certainement de la composition du repas qui était plus riche en graisse et en protéines dans le second cas.

L'influence nocive du cholestérol sur les parois vasculaires est certaine, même si cette substance n'est pas toujours considérée

¹) *P. Favarger*, Exposés annuels de Biochimie médicale, dir. par *M. Polonovski*, 13e série, 1951.

²) *P. Favarger*, Arch. intern. Pharmacodyn. **72**, 1 (1946).

³) *R. P. Cook & D. C. Edwards*, Biochem. J. **49**, XLI (1951).

comme le facteur primitif de la lésion. Ce n'est cependant pas le cholestérol endogène qui paraît le plus dangereux, mais bien celui qui provient de l'alimentation¹). Ce rôle défavorable du cholestérol alimentaire pourrait être causé par un état physico-chimique différent, un degré de dispersion plasmatique moins grand. Nos expériences sont en faveur de la conception que l'organisme animal ne traite pas le cholestérol exogène de la même manière que l'endogène, même après sa pénétration dans le milieu intérieur.

Quoique la plupart des organes qui entrent en ligne de compte pour la répartition du cholestérol exogène aient été analysés dans un de nos cas, on ne retrouve que 300 mg environ sur les 800 mg de cholestérol résorbé. Ces chiffres sont incompatibles avec ceux qui correspondent à la demi-durée de vie du cholestérol endogène²). Il ne nous est pas possible de calculer la demi-durée de vie du cholestérol exogène, mais nos résultats suggèrent que l'organisme cherche à s'en débarrasser plus activement que du cholestérol endogène. La répartition dans les différents tissus est différente de celle qui fut rapportée par *Bloch, Berg & Rittenberg*³), qui administrèrent par injection intraveineuse du cholestérol émulsionné à un chien. Ils trouvèrent beaucoup plus de deutério-cholestérol dans le poulmon que dans le foie ou la rate, alors que nous avons constaté une concentration plus élevée de deutério-cholestérol alimentaire dans le foie et la rate. Ces tissus sont les seuls où la concentration en deutério-cholestérol dépasse celle du sérum sanguin. Leur fonction dans le métabolisme du cholestérol alimentaire paraît donc plus importante que celle du poulmon. Le renouvellement du cholestérol dans les autres tissus de l'organisme (muscle, tissu adipeux) est du même ordre de grandeur que dans les poulmons. On constate donc que le plasma sanguin se débarrasse très rapidement de son excès de cholestérol exogène. Ce résultat prend une certaine signification, si on le compare à celui de *Biggs & Kritchewsky*⁴) obtenu chez un lapin hypercholestérolémique, animal très sensible à l'artériosclérose. Ces auteurs trouvent après 12 h. sept fois plus de cholestérol dans le sérum sanguin que dans le foie.

Le cholestérol marqué est moins abondant dans la fraction estérifiée que dans la fraction libre du cholestérol sanguin. Cependant, une proportion importante (55 et 43 %) du D-cholestérol alimentaire se trouve déjà sous forme estérifiée. Nous avons montré ci-dessus que l'estérification se produit vraisemblablement dans la lymphe et dans le plasma lui-même plutôt que dans la paroi intestinale. On a

¹) *J. W. Gofman, F. T. Lindgren, H. B. Jones, T. P. Lyon & Beverly Strisower, J. of Gerontology* **6**, 105 (1951).

²) *A. Pihl, K. Bloch & H. J. Anker, J. Biol. Chem.* **183**, 441 (1950).

³) *K. Bloch, B. N. Berg & D. Rittenberg, J. Biol. Chem.* **149**, 511 (1943).

⁴) *M. W. Biggs & D. Kritchewsky, Circulation* **4**, 34 (1951).

longtemps supposé que le foie était aussi responsable de cette estérification. Nos résultats montrent que chez le Chien cet organe ne contient pas une quantité appréciable d'esters marqués. Ils ne permettent en revanche pas d'exclure la rate comme siège d'une estérification éventuelle, puisque pour le chien sacrifié après 13 h., la concentration en deutérium dans les esters de cet organe dépasse celle du cholestérol libre.

La cholestérolémie alimentaire chez l'Homme a fait l'objet d'un grand nombre de recherches, à cause de son intérêt exceptionnel pour l'étiologie de l'artériosclérose. Les variations de la cholestérolémie pendant la résorption sont à peine supérieures à la limite d'erreur, et proviennent surtout de cholestérol non alimentaire (comme par exemple une augmentation de la sécrétion biliaire); une surcharge massive ne provoque pas d'augmentation notable selon la plupart des auteurs¹). L'emploi du deutério-cholestérol permet de mesurer la cholestérolémie alimentaire vraie avec précision. Nos chiffres montrent qu'il n'existe à aucun moment de la digestion un maximum prononcé, comme c'est le cas pour l'hyperlipémie alimentaire. On observe au contraire une légère hausse graduelle pendant 24 h. Il semble de nouveau que l'organisme se défende contre toute augmentation de cholestérol exogène dans le plasma. On constate aussi que le cholestérol exogène s'estérifie pendant ou peu après la résorption chez l'Homme, comme chez le Rat ou le Chien.

RÉSUMÉ.

Du deutério-cholestérol libre ou estérifié est administré à des rats, des chiens et des hommes. On détermine la concentration du cholestérol marqué libre et estérifié dans le contenu intestinal, l'intestin, les selles, le sang et différents organes du Chien, dans l'intestin du Rat, dans les selles et le sang de l'Homme. Les valeurs obtenues permettent d'établir le coefficient de digestibilité vrai chez le Chien et l'Homme, et le rôle des cholestérol estérases intestinales chez le Chien et le Rat. Les résultats sont discutés.

Institut de Chimie physiologique de l'Université de Genève.

¹) K. B. Turner & A. Steiner, J. Clin. Invest. **18**, 45 (1939).
