



HAL
open science

Intervention de facteurs humoraux métaboliques dans le mécanisme régulateur de l'ingestion alimentaire du lapin

Yves Soyeux

► To cite this version:

Yves Soyeux. Intervention de facteurs humoraux métaboliques dans le mécanisme régulateur de l'ingestion alimentaire du lapin. Médecine vétérinaire et santé animale. 1972. dumas-04608068

HAL Id: dumas-04608068

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04608068v1>

Submitted on 11 Jun 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

UNIVERSITE DE PARIS VAL-DE-MARNE
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Année 1972

ALFORT T. MÉD. VÉT.
N°
1972 N° 33

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté de Médecine de Créteil le 1972
PAR

Yves SOYEUX

**Intervention de facteurs
humoraux métaboliques
dans le mécanisme régulateur de l'ingestion
alimentaire du lapin**

Jury de Thèse :

Président : M. le Professeur HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membres : MM. les Professeurs LE BARS et FERRANDO

Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

IMPRIMÉE « AU MANUSCRIT », 1 BIS, AVENUE GAMBETTA



F 12 07

ALFORT TH. MÉD. VÉT.
1972 N° 33



UNIVERSITE DE PARIS VAL-DE-MARNE
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Année 1972

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté de Médecine de Créteil le 1972

PAR

Yves SOYEUX

né le 11 janvier 1945 à Morannes (Maine-et-Loire)

**Intervention de facteurs
humoraux métaboliques
dans le mécanisme régulateur de l'ingestion
alimentaire du lapin**

Jury de Thèse :

Président : M. le Professeur HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membres : MM. les Professeurs LE BARS et FERRANDO

Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

IMPRIMÉE « AU MANUSCRIT », 1 BIS, AVENUE GAMBETTA - ALFORT

**MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT**

Directeur honoraire : M. BRESSOU
Professeurs honoraires : MM. BRESSOU, LESBOUYRIES, LETARD
DIRECTEUR : M. A. CHARTON

Chaires

1° Pharmacie - Toxicologie	M. le Professeur MILHAUD M. PINAULT, Maître-Assistant
2° Anatomie	M. le Professeur BLIN M. CUQ, Maître de Conférences Mlle CHATELAIN, Maître-Assistante
3° Physiologie - Thérapeutique	M. le Professeur LE BARS M. le Professeur JONDET M. BRUGERE, Maître-Assistant
4° Histologie - Anatomie Pathologique	M. le Professeur TISSEUR M. le Professeur PARODI Mlle WYERS, Maître-Assistante M. JULIEN, Assistant
5° Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale	M. le Professeur DRIEUX M. le Professeur ROZIER
6° Parasitologie - Maladies Parasitaires	M. le Professeur GUILHON M. le Professeur JOLIVET M. MARCHAND, Maître-Assistant
7° Pathologie Médicale des Equidés, Carnivores, Législation Vétérinaire	M. le Professeur BRION M. l'Agrégé MORAILLON M. CLERC, Assistant Mlle PARODI, Assistante
8° Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de Basse-Cour	M. le Professeur CHARTON M. l'Agrégé LECOANET M. MILLET, Assistant
9° Pathologie Chirurgicale	M. le Professeur BORDET M. SEVESTRE, Maître-Assistant Mme DEBROSSE-GUYON, Assistante
10° Pathologie de la Reproduction	M. le Professeur LAGNEAU M. BADINAND, Maître-Assistant
11° Maladies Contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire	M. le Professeur GORET M. TOMA, Chef de Travaux M. RICHARD, Assistant
12° Zootechnie - Economie Rurale	M. le Professeur THERET M. DENIS, Maître-Assistant M. RONDEAU, Assistant
13° Alimentation	M. le Professeur FERRANDO M. WOLTER, Maître de Conférences M. FROMAGEOT, Maître-Assistant M. TILLON, Assistant
14° Physique et Chimie Biologiques et Médicales	M. le Professeur VUILLAUME M. ANDRE, Assistant
15° Pathologie Générale - Microbiologie - Immunologie	M. le Professeur PILET M. MONTEIL, Maître-Assistant

Chargés d'Enseignement

<i>Chaires</i>	<i>Enseignement</i>	<i>Enseignants</i>
Physique et Chimie	Radiobiologie	M. MICHON
Alimentation	Bromatologie fourragère et toxique	M. RAUD
	Exploitation des prairies	M. CORRIOLS
Pathologie du Bétail	Pathologie Ovine en Elevage intensif	M. FAYE
Physiologie Thérapeutique	Pharmacodynamie du Système nerveux	M. THEVENOT
Pathologie de la Reproduction	Andrologie	M. PAREZ
Zootechnie	— Eléments d'Economie Générale	M. DAVID
	— Mécanismes Economiques	M. LEROUX
	— Application des bases économiques à l'Agriculture	M. GERVAIS

Je dédie cette thèse

A MON FILS

... pour la persévérance dont il a fait preuve pour en retarder la rédaction.

A MA FEMME

... et à tous ceux qui, par leur affection, leur amitié et leurs conseils, m'ont permis d'atteindre cette première étape.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Nationale Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles entendent ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A M. le Professeur HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre jury
de thèse ;*

*Qu'il trouve ici l'assurance de
notre profond respect.*

A M. le Professeur LE BARS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
et à l'Institut National Agronomique

*Dont nous avons eu le plaisir de
suivre l'enseignement dans ces deux
établissements ;*

*Qu'il trouve ici un modeste témoi-
gnage de notre reconnaissance pour
l'amitié et les conseils qu'il nous a
prodigués depuis notre entrée à l'Ecole
d'Alfort.*

A M. le Professeur FERRANDO

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

*Qui nous a fait l'honneur de siéger
à notre jury de thèse.*

Hommage respectueux.

« Exigée de tous, la science ne souffre, de qui accepte de la servir, ni parcimonie dans l'effort, ni à peu près dans la décision. Elle requiert l'homme tout entier. Et, quand, le soir venu, il a retrouvé l'asile inviolable de son foyer, elle vient encore réclamer le service de son esprit. »

Il ne sait pas refuser.»

Adapté de HENRI GUILLOT.

INTRODUCTION

Les régulations métaboliques de l'organisme résultent des interactions entre deux grandes fonctions :

- le contrôle de l'apport des nutriments, c'est-à-dire les phénomènes de l'appétit et de la faim,
- le contrôle de l'utilisation des nutriments, c'est-à-dire le contrôle métabolique proprement dit.

Il est donc permis de penser que les divers métabolismes représentent des agents d'information dont la coordination se traduit par le comportement alimentaire.

D'autre part, la simple observation apporte des arguments en faveur de cette théorie. En effet, on peut penser que si les espèces animales ont pu évoluer et subsister, c'est qu'elles avaient la possibilité de régler la qualité et la quantité de leurs ingesta en fonction de leurs besoins nutritifs.

Par ailleurs, la mise en évidence du rôle des différentes structures du système nerveux central (hypothalamus, formations rhinencéphaliques, néo-cortex) dans les phénomènes de faim, d'appétit ou de satiété, permet de supposer que dans les conditions physiologiques normales, ces structures sont constamment informées des besoins nutritifs de l'organisme.

De nombreux faits ont permis de mettre en évidence l'influence de facteurs humoraux dans le mécanisme régulateur de l'ingestion alimentaire. Les travaux de DAVIS et coll. (35) effectués en 1967 chez le rat en fournissent un bon exemple. Par des expériences de transfusions sanguines croisées entre animaux à jeun et animaux rassasiés, ces auteurs ont pu montrer qu'il existe dans le sang de l'animal rassasié un facteur susceptible d'entraîner une diminution importante et significative de l'ingestion alimentaire de l'animal à jeun ; le processus inverse n'a pu être démontré : il n'existe pas chez l'animal à jeun de facteur humoral entraînant une augmentation de la consommation chez l'animal rassasié. Cette constatation nous montre déjà que la régulation de l'ingestion

alimentaire fait intervenir des facteurs de satiété et non pas des facteurs de faim : l'animal se met à manger lorsqu'un facteur humoral tombe en dessous d'un seuil critique et non pas lorsqu'un facteur de faim s'élève jusqu'à un certain seuil.

Il se pose alors le problème de la nature de ce facteur humoral.

De façon artificielle, on peut en distinguer trois groupes :

— l'osmolarité du plasma sanguin, prise en tant qu'entité physiologique, sans tenir compte de la nature des substances responsables de cette osmolarité ; lorsqu'il y a hypertonicité, l'ingestion diminue ; elle augmente au contraire quand l'osmolarité diminue. C'est ce qu'ont bien montré les travaux de Gutman et Krausz (51) en 1969 et ceux de Kakolewski et Deaux (56) en 1970. D'ailleurs l'intervention de ce type de facteur dans la régulation de l'ingestion alimentaire ne fait que traduire de façon simple les interrelations qui existent dans le comportement alimentaire proprement dit et le comportement d'ingestion d'eau ;

— les différentes hormones circulantes : toutefois la mise en évidence de leur intervention directe entraîne des difficultés d'interprétation du fait des rôles multiples qu'elles jouent dans le métabolisme. Le rôle de ces hormones circulantes ne fait pourtant pas de doute ; il est au moins de deux ordres :

- longtemps, les chercheurs ont accordé une place privilégiée à l'adrénaline ; actuellement, ce sont bien plus la noradrénaline, l'acétyl-choline et, d'une façon générale, les médiateurs chimiques du système nerveux qui font l'objet d'innombrables travaux parmi lesquels nous citerons ceux de Soulairac (102) ;
- en ce qui concerne les hormones proprement dites, certaines d'entre elles ont fait l'objet de nombreuses études dans la mesure où elles ont des répercussions importantes au niveau de divers facteurs métaboliques ; elles constituent alors une voie d'approche particulière dans l'étude de ces facteurs : c'est le cas notamment de l'insuline et du glucagon vis-à-vis du glucose et des acides gras libres ; quant aux autres hormones, on sait encore peu de choses à leur sujet ; il semble pourtant qu'elles interviennent, comme le suggèrent par exemple les variations du comportement alimentaire observées au cours de la gestation ou de la lactation que l'on tente d'expliquer par les variations qui surviennent à ce moment au niveau de l'équilibre endocrinien ; mais Forbes (46) a souligné dans une revue récente à ce sujet le peu d'informations dont on dispose jusqu'à présent dans ce domaine.

— les facteurs métaboliques proprement dits ont donné lieu à d'innombrables travaux. C'est ainsi que différents auteurs, en fonction du nutriment étudié, ont émis des hypothèses pour expliquer l'importance fondamentale de ce nutriment en tant que « régulateur métabolique » de la consommation alimentaire.

Disons d'ores et déjà qu'aucune constante biologique simple ne semble directement responsable de la mise en jeu des centres nerveux supérieurs de faim ou de satiété. Mais qu'aucune de ces hypothèses ne donne entière satisfaction ne doit pas nous étonner : l'état de besoin de l'organisme est complexe et ne dépend pas d'un seul facteur métabolique. Cependant la discussion de ces hypothèses est utile car c'est seulement en connaissant le rôle des divers métabolites en tant qu'agents d'information du système nerveux central qu'on peut se rendre compte du mécanisme général du contrôle nerveux par l'apport de nutriments.

C'est un des facteurs métaboliques, l'acide lactique, envisagé chez le Lapin qui a fait l'objet de notre travail. En effet, il paraît de plus en plus probable que l'acide lactique tient chez le Lapin une place importante dans son métabolisme. Par ailleurs, chez cette même espèce, nos connaissances sont encore réduites quant au contrôle de l'ingestion alimentaire.

Nous rapportons ici notre travail en trois parties successives :

Dans une première partie, nous envisagerons les différentes théories faisant appel à divers facteurs métaboliques humoraux pour expliquer la régulation de l'ingestion alimentaire. Pour la rédaction de cette partie entièrement bibliographique, nous avons fait largement appel à deux ouvrages fondamentaux ainsi qu'à deux revues d'ensemble de ce problème ; il s'agit respectivement :

- des comptes rendus de la conférence sur la régulation nerveuse de l'ingestion d'aliments et d'eau, organisée par l'Académie des Sciences de New-York les 1^{er}, 2 et 3 février 1967 (116) ;
- du volume, paru en 1967, consacré au contrôle de l'ingestion d'aliments et d'eau, appartenant à l'ouvrage intitulé « Handbook of Physiology », publié par la Société Américaine de Physiologie (115) ;
- de la revue réalisée par Peretianu en 1967 (86) ;
- et de celle effectuée par Margone et Jacobs en 1969 (78).

Au cadre construit à partir de ces différentes sources, nous avons ajouté quelques travaux antérieurs à 1967 qui nous paraissent intéressants à divers points de vue ; nous y avons ajouté, bien entendu, les acquisitions les plus marquantes effectuées depuis.

Dans une deuxième partie également bibliographique, nous

rappellerons la place particulière de l'acide lactique dans le métabolisme du Lapin ; puis, une fois énoncés les résultats déjà acquis quant à l'influence de l'acide lactique sur le comportement alimentaire, nous présenterons l'hypothèse d'étude de notre travail.

La troisième partie est expérimentale. Elle a été entièrement réalisée au laboratoire d'Anatomie et de Physiologie Animales de l'Institut National Agronomique.

PREMIERE PARTIE

LES THÉORIES HUMORALES DE LA RÉGULATION DE L'INGESTION ALIMENTAIRE

De nombreux travaux ont montré que l'ingestion alimentaire est étroitement reliée à la dépense énergétique ; dans ces conditions, il devient évident, comme l'a fait remarquer Conrad en 1965 (33) que les mécanismes réglant la consommation alimentaire sont les mêmes que ceux impliqués dans le contrôle des échanges énergétiques. Pour cette raison, on continue à chercher un dénominateur commun à ces deux types de phénomènes.

Ce dénominateur commun comporte au moins deux sortes de facteurs :

- d'une part la chaleur, produit final de toutes les réactions énergétiques ; nous l'étudierons en examinant la théorie thermostatique ;
- d'autre part un ou plusieurs nutriments intimement impliqués dans la dépense énergétique, même dans les conditions de repos : glucose, acides gras libres, etc... chez les monogastriques, acides gras volatils chez les ruminants.

Nous consacrerons un chapitre à l'étude de chacun de ces différents facteurs pour nous interroger ensuite sur leurs interrelations.

CHAPITRE PREMIER

LA THÉORIE THERMOSTATIQUE

Selon cette théorie émise dès 1948 par Brobeck, « les animaux mangent pour maintenir leur température et s'arrêtent de manger pour prévenir l'hyperthermie ». Il existerait une relation étroite entre la régulation de la température de l'organisme et l'ingestion d'aliments.

Le moyen par lequel l'augmentation de température peut entraîner la satiété est très discuté. Selon Brobeck, elle peut agir directement sur les cellules de l'hypothalamus ou bien elle peut entraîner des perturbations dans le gradient de température existant depuis le centre du corps jusqu'à la périphérie. De la sorte peuvent être impliquées dans la régulation de l'ingestion d'aliments soit une augmentation de la température hypothalamique, soit une élévation de la température périphérique, soit encore les deux à la fois. Il suffit que cette augmentation de température soit perçue à la fin ou avant la fin du repas pour que ce système de régulation entre en jeu.

De nombreux travaux depuis ceux de Magoun en 1938 jusqu'à ceux de Poirier en 1963 ou de Hamilton en 1966, ont apporté des arguments qui appuient la théorie thermostatique. En effet, certaines structures hypothalamiques sont sensibles aux modifications de température. Par ailleurs, on a pu mettre en évidence au niveau de l'aire rostro-médiale hypothalamique des structures qui paraissent jouer un rôle aussi bien dans la régulation thermique que dans celle de l'ingestion alimentaire.

Dans cette conception, le facteur essentiel dans la régulation de l'ingestion alimentaire est l'extra-chaleur liée à l'assimilation des facteurs nutritifs, donc l'action dynamique spécifique des

aliments. L'A.D.S. agit en tant que signal pour les « thermo-récepteurs » des centres médians hypothalamiques qui, par la suite, en fonction de l'intensité des stimuli reçus, ajustent quantitativement la consommation de nourriture. Le fait que, pour un même apport calorique, ce sont les protides qui entraînent le plus rapidement la satiété va dans le sens de cette théorie puisque ce sont les protides qui ont l'A.D.S. la plus élevée.

En fait cette intervention de l'A.D.S. dans la régulation thermostatique a été mise en échec par différents travaux. Ainsi Rampone et coll. en 1964 (90) ont procédé sur des rats à l'enregistrement de la température cérébrale au cours du repas : celle-ci augmente de façon sensible dans les cinq secondes qui suivent le début du repas, c'est-à-dire bien avant que l'A.D.S. ne puisse entrer en jeu. Selon ces auteurs, cette augmentation serait due à une réduction du flux sanguin au niveau de l'hypothalamus ; cette hypothèse semble d'ailleurs plausible avec les observations faites sur le chat en 1962 par Mc Cook et coll. (71) ; ils ont effectivement constaté qu'il existait une corrélation négative entre le flux carotidien et la température hypothalamique.

Par ailleurs, un exercice musculaire intense fournit de loin plus de chaleur que l'A.D.S. consécutive à l'assimilation d'un repas ; or le premier phénomène constitue le plus souvent un signal pour la consommation de nourriture. De même l'adjonction à la ration de thyroprotéine ou d'une substance ayant des effets semblables, bien qu'augmentant l'action dynamique spécifique de la ration, ne détermine pas une diminution de la consommation de nourriture, mais un effet contraire.

En résumé, l'A.D.S. ne permet pas d'expliquer parfaitement l'apparition de la satiété mais elle paraît jouer un rôle dans le retard à l'apparition de la faim. En 1970, Booth et coll. (27) ont montré que les protides sont, pour un apport identique de calories, plus efficaces que les glucides et les lipides pour maintenir la sensation de satiété plusieurs heures après le repas ; cet effet serait dû à l'A.D.S. plus élevée des protides.

Dans ces conditions, l'hypothèse de départ mérite d'être réexaminée à l'aide des deux questions suivantes : les structures hypothalamiques sont-elles bien sensibles aux variations de température et cela intervient-il dans la régulation de l'ingestion alimentaire ? Les études effectuées tant chez les monogastriques que chez les ruminants fournissent des réponses contradictoires.

Selon les travaux de Grossman (49) les températures enregistrées au niveau de l'aire préoptique de rats et de chats montrent une augmentation significative au cours du repas. Cependant,

comme ces auteurs le soulignent, cette modification de la température corporelle n'est une condition ni nécessaire ni suffisante pour entraîner la satiété par un mécanisme thermorégulateur. Les animaux continuent souvent de manger après que la température cérébrale ait atteint son maximum et le temps mis par cette valeur pour retrouver le niveau antérieur au repas est souvent court et sans aucune corrélation avec l'importance ou la durée du repas. Pour ces auteurs ces résultats sont dus à l'activité des animaux qui est en effet plus grande au moment du repas.

Les ruminants ont généralement une augmentation de température plus élevée que les monogastriques et, fait remarquable, la température maximum est enregistrée pendant la première heure qui suit le début du repas. C'est pourquoi différents auteurs ont voulu donner à la régulation thermostatique chez les ruminants une importance particulière. Les travaux d'Andersson en 1961 (5) ont paru tout d'abord démontrer le bien-fondé de cette hypothèse ; en refroidissant l'hypothalamus antérieur et l'aire préotique, cet auteur provoque la consommation alimentaire chez la chèvre en état de satiété ; en réchauffant la même zone il empêche l'apparition de ce comportement chez la chèvre affamée. Malheureusement la localisation précise des régions ainsi explorées n'a pas été confirmée à l'examen histologique. De plus, les variations de température appliquée étaient trop importantes et s'éloignaient par conséquent beaucoup trop des conditions physiologiques. Un refroidissement aussi important a pu simplement inactiver les centres hypothalamiques voisins, c'est-à-dire le noyau ventro-médian du centre de la satiété, tandis que le réchauffement exagéré a pu entraîner l'anorexie concomitante de la pyrexie.

Il faut noter que chez le Rat, Spector et coll. en 1967 (103) ont obtenu des résultats tout à fait opposés : l'application de froid au niveau de l'aire préotique médiane entraîne une diminution de la consommation alimentaire tandis que le réchauffement de la même région conduit à une augmentation de l'ingestion d'aliments.

Les travaux de Baile et Mayer, en 1968 (11), puis de Dinius et coll. en 1970 (38) sont venus infirmer les conclusions d'Anderson. La température relevée au niveau de la région médiane de l'hypothalamus n'augmente pas au cours du repas ou, si elle augmente, elle ne peut être attribuée qu'à l'activité plus grande de l'animal au moment du repas et non pas à la consommation alimentaire proprement dite. D'ailleurs, l'animal se remet à manger avant que ne se produise la dernière chute de température au niveau de l'hypothalamus.

Selon ces auteurs, il n'y a donc pas de relation directe entre la température hypothalamique et l'ingestion alimentaire dans les conditions de température normales. Même si les données présentées appuient leur conclusion, on peut tout de même considérer qu'elle est hâtive; en effet, il est possible que leurs conditions d'expérience entraînent d'autres changements physiologiques qui n'ont pas été examinés aussi longtemps que la régulation de l'ingestion alimentaire se trouve concernée. L'un de ces changements peut être la concentration plasmatique en acides gras libres qui joue un rôle important dans la régulation de l'ingestion alimentaire comme nous le verrons dans le chapitre IV; or, depuis les travaux de Gunn et coll. (50) effectués en 1960 sur le rat, on sait que la stimulation électrique de l'hypothalamus latéral provoque une hyperlipémie. Les expériences de Baile (11) ainsi que celles de Dinius (38) ne rendent pas compte de ce type de facteur.

Par ailleurs, ces auteurs, de même qu'Andersson (5) tentent de produire des changements rapides et importants au niveau des quantités d'aliments ingérés par leurs animaux; or, dans la plupart des cas, ces changements se situent en dehors de la moyenne des réactions nutritionnelles normales.

Les travaux de Bhattacharya (24), effectués sur bovins en 1968 échappent à cette dernière critique. C'est pourquoi nous rapportons ici leurs résultats. Une légère chute de la température centrale s'accompagne d'une augmentation de la consommation alimentaire; ces deux variations se produisent à l'intérieur des limites physiologiques normales et permettent d'expliquer, selon l'auteur, la reprise de la consommation alimentaire des animaux dans un environnement froid ou après une nuit de relative inactivité. Inversement, une légère augmentation de la température centrale pendant plusieurs heures n'affecte pas de façon significative la consommation alimentaire bien qu'on observe une tendance à la diminution. Toutefois, du fait que l'auteur a modifié la température centrale en perfusant le rumen à l'aide de solutions de température variable, l'état de réplétion du rumen s'ajoute donc aux facteurs de variation recherchés et interfère sur les résultats.

De l'ensemble de ces travaux, il ressort qu'il est difficile de préciser l'importance réelle de la théorie thermostatique. Prise à la lettre, la formule de Brobeck ne tient pas: les animaux ne se mettent pas à manger au moment où leur température centrale est la plus basse; Bolles et Duncan (26) en 1969, ont montré chez le rat que l'élévation de la température centrale commence généralement une à deux heures avant le début du repas; ce n'est

pas non plus au moment où leur température centrale est la plus élevée que les animaux s'arrêtent de manger pour échapper à l'hyperthermie; comme l'a bien montré Grossmann (49) les animaux continuent souvent de manger après ce moment.

Malgré toutes ces critiques et comme le fait remarquer Baile en 1968 (6), ceci ne veut pas dire pour autant que les monogastriques comme les polygastriques n'ajustent pas leur ingestion alimentaire en relation au moins avec une modification importante de la température ambiante. Cette réponse au niveau de la consommation alimentaire est, selon lui, secondaire à une modification de l'équilibre énergétique ou de l'importance des déperditions de chaleur; nous ajouterons que cette réponse peut être due aussi aux modifications métaboliques liées à une variation de la température hypothalamique.

CHAPITRE II

LA THÉORIE GLUCOSTATIQUE

L'hypothèse connue sous le nom de « théorie glucostatique » n'a été proposée qu'en 1953 par J. Mayer et ses collaborateurs.

Pourtant dès 1940, Mac Kay (72) étudiant les effets de l'injection de protamine insuline sur l'ingestion d'aliments chez le Lapin avait montré qu'il existe une relation très nette qui relie de façon inverse le taux de glucose sanguin à l'ingestion d'aliments. Mais deux explications pouvaient rendre compte de cette relation : la diminution d'appétit qui fait suite à l'administration d'insuline est due ou bien à la chute de la glycémie ou bien à la concentration d'insuline circulant dans l'organisme : les préférences de l'auteur vont à la première hypothèse mais ne sont appuyées d'aucun argument. Néanmoins il se posait déjà la question de savoir si cette action était de nature périphérique, par l'intermédiaire d'une augmentation des contractions de la faim, ou de nature centrale grâce à son influence sur un centre éventuel de l'appétit dans le cerveau.

D'après J. Mayer, il existerait, au niveau des centres hypothalamiques, des structures spécialisées sensibles aux variations du taux de glucose sanguin. Ces « gluco-récepteurs » ne sont pas sensibles au taux global de glucose, mais à la quantité de glucose utilisable par l'organisme à un moment donné. Dès 1952, Mayer et Bates observent une corrélation entre l'augmentation de l'ingestion d'aliments et la diminution de l'utilisation de glucose. Mais ce sont Van Itallie et coll., en 1963, qui ont proposé, pour définir la quantité de glucose utilisable par l'organisme, la différence des teneurs en glucose du sang artériel et du sang veineux. Cette différence artério-veineuse ou « index de Δ -glucose » serait l'informateur métabolique qui renseigne les centres hypothala-

miques sur les besoins énergétiques immédiats de l'organisme ; elle assurerait ainsi la régulation à court terme de la consommation alimentaire. Pour ces auteurs, l'état de faim se produit quand le Δ -glucose tend vers zéro ; inversement la satiété correspond à des différences artérioveineuses glycémiques de l'ordre de 10 mg p. 100 ou plus. Ainsi le mécanisme glucostatique agit par l'intermédiaire des centres hypothalamiques en inhibant un mécanisme de prise alimentaire constamment activé. Ce n'est pas la faim mais la satiété qui serait réellement réglée (Anliker et Mayer).

Dans son argumentation, Mayer insiste d'une part sur le fait que les réserves glucidiques de l'organisme sont relativement faibles, d'autre part sur l'importance des glucides dans le métabolisme du système nerveux et sur la nécessité absolue, pour celui-ci, d'être renseigné sur les réserves hydrocarbonées afin de permettre les régulations homéostatiques.

Cette théorie est appuyée par un certain nombre d'arguments histophysiologiques et neurophysiologiques.

Arguments histophysiologiques

Un des arguments histophysiologiques, auquel se réfère J. Mayer pour démontrer l'existence des gluco-récepteurs, est fourni par l'étude de l'hypothalamus de souris rendues hyperphagiques et obèses par l'administration d'auro-thio-glucose. Ce sont Brecher et Waxler en 1949 (29) qui, les premiers, ont décrit l'apparition d'une hyperphagie importante et d'une obésité chez les souris ayant reçu une seule injection d'auro-thio-glucose par voie sous-cutanée ou intra-péritonéale. Marshall et Mayer à partir de 1955 se sont attachés à en étudier les répercussions au niveau de l'hypothalamus. Un à trois jours après l'injection de ce produit on observe une destruction d'un grand nombre de cellules de la région ventro-médiane hypothalamique, les destructions cellulaires ayant une faible densité dès qu'on s'éloigne de ces noyaux. D'autres corps, présentant la même toxicité liée à l'or (auro-thio-sulfate, auro-thio-malate, auro-thio-glycérol, auro-thio-sorbitol, etc.) mais ne contenant pas de glucose, ne produisent ni destruction du centre de la satiété, ni hyperphagie, ni obésité. D'après Mayer l'or est transporté dans les cellules qu'il détruit parce qu'il est attaché au glucose. C'est à ce titre que l'on peut considérer la région hypothalamique ventro-médiane comme intensément gluco-réceptrice. Par ailleurs, en 1954 Forssberg et Larsson ont mis en évidence dans l'hypothalamus médian de

rats affamés, une augmentation du dépôt du ^{32}P par rapport à d'autres zones ; Mayer interprète ce fait comme une confirmation de l'existence de gluco-récepteurs dans la mesure où le déplacement du phosphore dans les cellules se fait en association avec le glucose.

En 1956, Mayer et Marschall montrent que le sodium-thio-glucose empêche, chez les animaux ayant reçu une injection d'auro-thio-glucose, l'apparition de l'hyperphagie et de l'obésité qui devraient normalement en résulter. Selon ces auteurs, ceci s'explique par le fait que le glucose entre en compétition avec l'auro-thio-glucose vis-à-vis des zones critiques de l'hypothalamus et constitue ainsi une preuve manifeste de la nature glucostatique de la régulation de la satiété.

Likuski et coll. (68) ont repris la même idée et ont étudié en 1967 l'effet de certains inhibiteurs du glucose, en particulier le 2-déoxy-D-glucose, sur l'obésité d'origine hypothalamique consécutive à l'injection d'auro-thio-glucose. Lorsque l'on donne cette substance en même temps que l'auro-thio-glucose à des souris, il en résulte une inhibition caractérisée quant au dépôt de l'or dans l'hypothalamus qui prévient l'hyperphagie et l'obésité. Contrairement aux résultats obtenus par Debons en 1962 (37) et que nous avons rapportés plus loin, chez tous les animaux traités à l'auro-thio-glucose, aussi bien chez ceux qui deviennent obèses que chez ceux qui ne le deviennent pas, ils observent des dépôts d'or au niveau des lésions hypothalamiques. Toutefois ces dépôts sont plus importants chez les souris obèses que chez les non obèses. Ces résultats indiquent que le 2-déoxy-D-glucose compétiteur inhibiteur de glucose, intervient dans les cellules du centre de la satiété et protège ainsi l'animal contre les lésions hypothalamiques dues à l'auro-thio-glucose et contre l'obésité qui en résulterait. Dans une autre étude portant sur des animaux de contrôle non traités à l'auro-thio-glucose, les mêmes auteurs apprécient l'effet du déoxyglucose seul, sur l'ingestion d'aliments et le gain de poids pendant la durée de son administration. Ils constatent une hyperphagie transitoire accompagnée d'un gain de poids important, suivie d'une anorexie avec perte de poids puis un retour progressif aux niveaux normaux de consommation alimentaire et de poids vif. Tous ces résultats concordent et montrent que lorsque les cellules du centre de la satiété ne peuvent plus métaboliser le glucose, l'hyperphagie apparaît.

Toutefois les travaux d'Edelman et coll. en 1965 (42) semblent à première vue contredire ces résultats.

En effet, ces auteurs étudient les effets de l'hyperglycémie consécutive à l'administration de glucose sur l'incorporation d'or

par l'hypothalamus et l'hyperphagie de souris traitées à l'auro-thio-glucose. Ils observent que l'importance du dépôt d'or et le degré de l'hyperphagie concomitante varient directement avec la valeur de la glycémie existante au moment où l'on administre l'auro-thio-glucose. Pour ces auteurs, le fait que l'hyperglycémie n'empêche pas, par un mécanisme compétitif, le dépôt d'or dans la zone hypothalamique est un argument contre la théorie glucostatique. Mais Likuski fait remarquer que si l'on examine de plus près les données expérimentales d'Edelman on s'aperçoit que l'auro-thio-glucose est injecté quelque temps après l'administration de glucose à un moment où les différences artério-veineuses sont déjà réalisées. Or les travaux d'Anand, rapportés plus loin, ont montré que l'activité électrique des neurones du centre de la satiété chez les animaux hyperglycémiques étaient en relation, non pas avec l'hyperglycémie proprement dite, mais avec des différences artério-veineuses élevées. Pour Likuski, l'augmentation du dépôt d'or au niveau de l'hypothalamus représente un exemple d'activité hypothalamique exacerbée résultant de différences artério-veineuses élevées en relation avec une hyperglycémie élevée. Envisagés de cette façon, les résultats d'Edelman sont compatibles avec la théorie glucostatique.

En 1962, Debons (37) a montré la localisation sélective de l'or au niveau de l'hypothalamus en bombardant à l'aide de neutrons les coupes de tissus hypothalamiques prélevés sur des souris préalablement traitées à l'auro-thio-glucose : au cours du bombardement neutronique, l'or est activé et sa localisation précise est révélée par technique autoradiographique ; ceci ne s'observe que chez les animaux injectés à l'auro-thio-glucose et qui sont devenus hyperphagiques puis obèses. Il est en effet remarquable que dans les mêmes conditions d'étude l'autoradiographie ne révèle aucune accumulation d'or dans l'hypothalamus tant des animaux traités à l'auro-thio-glucose, mais qui ne sont pas devenus obèses, que des animaux traités à l'auro-thio-malate qui, eux non plus, ne manifestent ni hyperphagie ni obésité. Les études en γ -spectroscopie ont permis à Debons d'effectuer des mesures quantitatives de l'or contenu dans le cerveau des deux groupes d'animaux. Aussi bien ceux traités à l'auro-thio-glucose que ceux traités à l'auro-thio-malate ont des quantités appréciables d'or dans le cerveau tout entier.

Debons dans cette étude insiste sur le fait que les localisations révélées par l'autoradiographie sont bien spécifiques de l'or car le ^{32}P obtenu par bombardement neutronique de la partie soufrée de la molécule d'auro-thio-glucose se trouve en quantité beaucoup trop faible pour qu'on le tienne pour responsable des résultats de l'autoradiographie. Ces résultats autorisent

l'auteur à conclure légitimement que, bien que l'auro-thio-malate et l'auro-thio-glucose aient accès au tissu cérébral, c'est probablement la partie glucose qui est responsable de l'accumulation au niveau d'une région précise de l'hypothalamus d'une quantité d'or suffisante pour provoquer une lésion capable d'entraîner hyperphagie et obésité.

Toutefois Liebelt et Perry, en 1961, ont remarqué que l'administration d'auro-thio-glucose produit des lésions importantes dans des régions cérébrales extra-hypothalamiques telles que le fornix, l'hippocampe, l'aire préoptique et dans les noyaux du vague. Selon ces auteurs, l'existence de ces lésions extra-hypothalamiques montre qu'il existe au niveau de la barrière méningée des zones de perméabilité accrue permettant l'accumulation d'auro-thio-glucose dans les structures avoisinantes ; cette accumulation ne serait donc pas due à l'affinité particulière de ces structures vis-à-vis du glucose. Cependant, la mise en évidence de ces zones extra-hypothalamiques ne constitue pas elle-même une preuve à l'encontre de la théorie glucostatique. En vérité, comme le fait remarquer Debons (37) au vu de la spécificité qui a été démontrée pour la molécule d'auro-thio-glucose, il faudrait plutôt prendre en considération la possibilité pour ces régions extra-hypothalamiques d'être elles-mêmes glucoréceptrices. C'est à nouveau Mayer (76) qui en 1968 a montré le non-fondé de l'objection de Liebelt et Perry en démontrant à nouveau la spécificité d'action de l'auro-thio-glucose. Mayer rappelle tout d'abord le fait souvent démontré que de nombreuses substances telles que colorants, électrolytes ou des molécules plus complexes qui ne pénètrent pas dans le cerveau intact le font promptement à l'endroit de n'importe quelle lésion localisée ; l'auro-thio-glucose n'échappe sans doute pas à cette règle et c'est ce qu'admettent implicitement Liebelt et Perry en formulant leur objection à la théorie glucostatique. Mayer réalise alors l'expérience suivante : il élève volontairement la perméabilité de la barrière méningée en provoquant une lésion électrolytique unilatérale dans le cerveau de rats. Un deuxième groupe d'animaux est lésé par une électrode que l'on abaisse simplement et que l'on relève ensuite. Dans chaque groupe, la moitié des rats reçoivent de l'auro-thio-glucose par voie intra-péritonéale, l'autre moitié servant de témoin. Au bout de 48 heures, tous les animaux sont sacrifiés ; suivant la technique classique, des coupes sériées sont faites tous les 10 microns sur une épaisseur assez importante pour englober la lésion corticale électrolytique. L'examen microscopique des coupes colorées par la méthode de Nissl ne fournit aucune preuve que l'auro-thio-glucose réagit avec le tissu cortical adjacent à la région lésée. Dans les deux groupes d'animaux,

aucune différence n'apparaît entre les coupes des rats injectés à l'auro-thio-glucose et celles des rats témoins. Mayer en conclut que la fixation spécifique d'auro-thio-glucose au niveau du noyau ventro-médian de l'hypothalamus n'est pas due à une augmentation locale de la perméabilité de la barrière méningée dans les régions avoisinantes, mais bien à la nature gluco-réceptrice de cette région. Si toutes ces expériences utilisant l'auro-thio-glucose apportent des arguments en faveur de la théorie gluco-statique, elles ne sont probantes que chez la souris; c'est en effet la seule espèce qui développe de façon régulière des lésions au niveau du noyau ventro-médian de l'hypothalamus à la suite d'injections d'auro-thio-glucose. Comme le rapportent Baile et coll. (17) dans une revue récente consacrée aux effets comparatifs de ce produit chez les différentes espèces, seules certaines lignées de rats y sont sensibles, tandis que les cobayes, les lapins, les chiens, les chèvres et les moutons ne développent pas de lésions hypothalamiques et sont simplement sensibles à l'effet toxique du produit. Le hamster constitue un cas intermédiaire: après une injection d'auro-thio-glucose, il présente des lésions hypothalamiques mais le traitement est presque toujours mortel.

Steffens, en 1969 (105), apporte un autre type d'argument histophysique à la théorie gluco-statique; il suit la glycémie de rats normaux et de rats rendus hyperphagiques par lésions des noyaux ventro-médians en rapport avec l'ingestion d'aliments. Il constate qu'entre les repas, la glycémie des rats normaux est pratiquement constante et qu'elle présente un pic pendant le repas; chez les rats hyperphagiques la glycémie est comparable à celle des animaux normaux, elle est également constante entre les repas, mais la plupart du temps, il n'y a pas d'élévation au moment du repas. Quand on lui enlève la nourriture au moment où il va commencer un repas, le rat normal présente une chute faible mais significative de la glycémie; dans les mêmes conditions une telle diminution ne s'observe pas chez les animaux hyperphagiques. Après 24 h de jeûne, la glycémie des deux catégories d'animaux est basse; elle s'élève rapidement dès qu'on leur redonne à manger. Pour Steffens, les différences du profil glycémique existant entre les rats normaux et les rats hyperphagiques sont des arguments en faveur de la théorie gluco-statique: l'animal normal se comporte comme s'il était averti de la chute imminente de glycémie qui se produirait s'il ne mangeait pas; il commence à manger suffisamment tôt pour éviter cette chute, il anticipe sur la chute de glycémie. Au contraire les animaux hyperphagiques en situation *ad libitum* se mettent à manger alors que, s'ils ne mangeaient pas, il ne se produirait pas de chute de la glycémie, même si on les privait de nourriture

pendant plusieurs heures. Cette consommation particulière peut s'expliquer par le fait que les animaux hyperphagiques sont incapables de prendre en compte les signaux de satiété constitués par la glycémie.

Dans une expérience ultérieure, le même auteur (106) a montré que l'élévation de la glycémie se produit dans les deux minutes qui suivent le début d'un repas riche en glucides, alors qu'elle est absente dans le cas d'un repas à base de graisses et de saccharine. Il ne s'agit pas d'une libération de glucose endogène comme l'avaient suggéré Rupe et Mayer (97), mais d'une absorption de glucose à partir du tractus intestinal comme il l'a vérifié en utilisant du glucose marqué au ^{14}C . Le pic glycémique s'observe d'ailleurs aussi bien que l'animal soit à jeun ou qu'il soit nourri *ad libitum*.

C'est par une voie toute différente que les travaux de Balinska (21) abordent le problème du rôle du glucose dans le passage de l'état d'hypophagie à celui d'hyperphagie et réciproquement. En outre, ces recherches présentent pour nous l'intérêt d'avoir été effectuées sur le Lapin. Dans une première phase, elle fait acquérir à ses lapins une réponse instrumentale conditionnée au repas. A la suite de lésions effectuées au niveau de l'hypothalamus latéral, les animaux traversent une courte période d'aphagie qui s'accompagne de l'abolition de la réponse instrumentale. Une fois cette réponse rétablie, l'injection intraveineuse de glucose provoque une augmentation considérable de la consommation alimentaire; l'ingestion reste normale si elle n'injecte pas de glucose. Selon Balinska, ces injections de glucose ont entraîné une activation excessive du système neuro-hormonal conduisant à une hypoglycémie; il en résulte une accentuation de la sensation de faim, d'où l'ingestion accrue d'aliments de haute valeur énergétique. Au contraire, chez les animaux coagulés au niveau du noyau ventro-médian les injections de glucose entraînent une diminution de la consommation alimentaire que la densité énergétique du régime proposé soit faible ou élevée. Selon cet auteur, par suite de la destruction des glucorécepteurs du centre hypothalamique de la satiété, le taux du glucose sanguin métabolique s'élèverait, ce qui produirait les symptômes typiques de l'hyperglycémie, d'où la diminution de la consommation alimentaire lors d'injections de glucose.

Il est bien certain que la détermination de la structure microscopique des glucorécepteurs apporterait plus de poids encore à la théorie de Mayer. Ce n'est pas encore fait. Mais les caractéristiques métaboliques des récepteurs aussi bien que les résultats histologiques préliminaires rapportés notamment par Luse et coll.

en 1961 (69, 70) suggèrent que les oligodendrocytes peuvent jouer un rôle important comme intermédiaires chémo-sensibles entre le capillaire et le neurone.

Signalons enfin les expériences réalisées par Mayer (76), en 1968, pour explorer, à l'aide de techniques histologiques, les connexions du noyau ventro-médian. Il a pu ainsi démontrer l'existence de voies spécifiques prenant leur origine au niveau des zones glucoréceptrices de la région ventromédiale de l'hypothalamus et gagnant l'aire hypothalamique latérale, le noyau hypothalamique dorso-médian et le faisceau longitudinal dorsal. Cette dernière connection revêt selon Mayer une importance particulière puisqu'elle fournit un support anatomique à l'hypothèse formulée par lui-même en 1959 dans laquelle il proposait d'intégrer le phénomène stomacal dans le schéma général du contrôle de l'ingestion d'aliments.

Arguments neurophysiologiques

Anand et coll., à partir de 1964, ont enregistré sur des chats et des singes l'activité électrique des centres hypothalamiques et du cortex cérébral dans différentes conditions. L'hyperglycémie s'accompagne d'une augmentation de l'activité électrique des centres médians et d'une diminution de celle de l'hypothalamus latéral; les effets de l'hypoglycémie sont opposés. Ces modifications ont un caractère sélectif puisque l'activité d'autres régions hypothalamiques ou corticales ne se modifie pas. D'autre part, l'activité électrique des centres médians ou latéraux est différente chez les animaux normalement nourris ou affamés. Cette activité est en corrélation directe avec l'index de Δ -glucose. Chez les animaux soumis au jeûne, les différences artério-veineuses sont très faibles; de même l'activité électrique des noyaux ventro-médians est de loin moins importante que celle de l'hypothalamus latéral. Les phénomènes sont inverses chez l'animal normalement nourri.

Booth, en 1965, puis Shimazu, en 1966, ont confirmé ces observations. Ces auteurs, en stimulant l'hypothalamus médial, ont observé une augmentation significative de la glycémie; par contre, la stimulation de l'hypothalamus latéral s'accompagnait d'une diminution du taux de glucose sanguin. Par ailleurs, Hoebel, en 1964, a montré chez le rat que l'administration intraveineuse de glucose conduit à une diminution de l'autostimulation de l'aire latérale hypothalamique et ce phénomène cesse dès que les noyaux ventro-médians sont détruits ou anesthésiés.

En 1969, Oomura et coll. (81) ont étudié les effets directs

du glucose au niveau des cellules elles-mêmes du noyau ventro-médian et de l'hypothalamus latéral en réalisant des applications électro-osmotiques de glucose à l'aide de micro-pipettes. Quand une cellule semblait répondre au glucose, les auteurs inversaient la polarité du courant de stimulation; si la même réponse se maintenait, on refaisait les mêmes stimulations sur la cellule mise en présence de sodium seul. Si alors la cellule ne répondait pas au sodium, les auteurs en concluaient que l'effet observé était spécifique du glucose. Les cellules qui répondaient à la fois au sodium et au glucose étaient probablement des osmorécepteurs. Un certain nombre des cellules ainsi explorées répondent de façon spécifique vis-à-vis du glucose; certains neurones de l'hypothalamus latéral répondent au glucose apparemment soit par une augmentation soit par une diminution dans la fréquence des décharges, tandis qu'au niveau du noyau ventro-médian toutes les réponses obtenues sont des augmentations de la fréquence. L'augmentation de l'activité provoquée par le glucose est bien connue dans la fonction gustative, mais la diminution de l'activité était plutôt inattendue. Toutefois, des unités gluco-sensibles ont été trouvées récemment dans la branche hépatique du nerf vague du rat, et la fréquence de l'activité spontanée de ces axones ne diminue que lorsque la concentration en glucose dans l'artère hépatique augmente. Par ailleurs Oomura a enregistré les activités unitaires spontanées des cellules corticales et thalamiques au cours de la descente de la micro-électrode jusque dans l'hypothalamus. Aucune d'entre elles ne s'est révélée spécifiquement sensible à l'application directe de glucose.

Le problème de l'hyperphagie au cours du diabète ou après l'administration d'insuline

Une des objections majeures faites à la théorie de Mayer réside dans l'explication de l'hyperphagie observée au cours du diabète sucré et de celle qu'on observe après administration d'insuline.

On sait que le diabète sucré est une maladie métabolique complexe au cours de laquelle on observe notamment une hyperglycémie. Dès lors on pourrait s'attendre à observer une consommation alimentaire réduite ou normale. Or on observe de l'hyperphagie. De celle-ci Mayer donne l'interprétation suivante: il rappelle que, selon lui, l'hypothalamus réagit non pas à la glycémie elle-même mais à la consommation périphérique de glucose; chez le diabétique, les tissus périphériques consomment

peu de glucose ce qui explique en partie l'hyperglycémie; pour Mayer l'hypothalamus lui aussi consomme peu de glucose, le Δ -glucose est donc faible, ce qui entraîne la réaction alimentaire. En fait le métabolisme cellulaire du glucose dans le cerveau est assez différent de celui du muscle; la consommation du glucose est la même au niveau du système nerveux chez l'individu normal et chez l'individu diabétique. Il ne devrait donc pas y avoir hyperphagie. Mais Debons et coll., en 1968(36) ont étudié la capacité d'utilisation du glucose par l'hypothalamus de l'animal diabétique. Lorsqu'on rend l'animal diabétique par l'alloxane ou par sérum anti-insuline, il devient insensible à l'auro-thio-glucose: il n'y a pas de fixation d'or au niveau de l'hypothalamus, ni apparition d'hyperphagie et d'obésité. Dans le cas des animaux rendus diabétiques par injection de sérum anti-insuline le diabète est à la fois très pur et transitoire; dès que l'on cesse les injections d'anticorps, la guérison survient, mais l'animal devient alors sensible à l'auro-thio-glucose. Debons en conclut qu'au cours du diabète l'hypothalamus ne peut pas utiliser le glucose, ce qui induit l'hyperphagie.

Dans le deuxième cas, Van Itallie fournit l'explication suivante: après l'administration d'insuline on peut mettre en évidence deux phases: il y a tout d'abord une meilleure utilisation périphérique du glucose et par conséquent un Δ -glucose plus élevé; par la suite, lors de la phase de récupération de l'état d'hypoglycémie, les différences artérioveineuses tendent vers zéro; c'est dans ce stade qu'on observe les sensations de faim. Cette explication tombe sous la même critique que l'explication fournie par Mayer sur le diabète. En effet, Park et coll. ont montré que l'insuline n'accélère pas la consommation de glucose par le cerveau. Toutefois Anand répond partiellement à cette dernière critique en étudiant l'activité électrique des noyaux ventro-médians après injection d'insuline. Il observe une réponse diphasique: une augmentation d'activité tout d'abord pendant quelques minutes, suivie d'une diminution importante et prolongée. Pour Anand la première phase traduit une action directe de l'insuline sur le centre de la satiété qui augmente son activité, la deuxième phase correspond à l'installation d'une hypoglycémie récupératrice qui rend le centre de la satiété inactif. Autrement dit, l'insuline agirait directement au niveau de l'hypothalamus.

Conclusion

Toutes ces expériences étayent la théorie glucostatique, tout au moins chez les mammifères. Car, chez les oiseaux, si les

noyaux de l'hypothalamus latéral et ventro-médian interviennent bien dans la régulation de l'ingestion d'aliments, toutes les tentatives pour démontrer le rôle du glucose dans cette régulation ont échoué; c'est ce qui ressort des travaux de Lepkovsky et coll.(65) sur le poulet, d'Evans(44) sur le canard et de Richardson(91) sur la poule pondeuse.

Sans aucun doute, comme le signale Mayer lui-même en 1968(76) il subsiste des difficultés vis-à-vis de la théorie glucostatique. En particulier, les différences dans le mode d'action du glucose selon son origine (absorption intestinale, libération par le foie ou injection d'une solution de glucose) soulèvent le problème d'une dépendance possible des gluco-récepteurs vis-à-vis d'un glucose d'une configuration stérique définie.

Mayer a fondé sa théorie glucostatique sur l'existence de gluco-récepteurs au niveau hypothalamique. Il n'est pas certain que ce relais soit indispensable; c'est du moins ce qui ressort des expériences récentes de Russek(98): chez des chiens à jeun depuis 22 heures qui auraient dû manger d'un trait 500 g de nourriture, l'injection intraportale de glucose entraîne une anorexie d'environ une heure, alors que si l'on injecte la même quantité de glucose par voie intra-jugulaire, les animaux se mettent à manger. Autrement dit, l'effet de satiété n'est obtenu que lorsque le glucose est injecté directement vers le foie et non pas lorsqu'il est distribué dans tout l'organisme.

En dehors de l'intérêt qu'elle présente dans la compréhension du mécanisme régulateur de la prise d'aliments, la théorie glucostatique présente en outre le mérite de s'être montrée fertile sur le plan expérimental.

Toutes les observations que nous avons rapportées constituent en effet non seulement autant de preuves à l'appui de la théorie glucostatique mais représentent autant d'arguments en faveur de la conception dualiste du mécanisme hypothalamique de la régulation alimentaire.

CHAPITRE III

LA RÉGULATION AMINO-ACIDÉMIQUE

De très nombreux travaux(115) ont montré qu'il existe une régulation propre de l'ingestion des protides en tant que constituants du régime. Les expériences de Rozin(94) ont montré que placé dans des conditions de libre choix, le rat règle son niveau d'ingestion de protides mais non pas celui des glucides.

Par ailleurs, ainsi que nous l'avons déjà signalé au chapitre premier, les protides sont plus efficaces que les glucides ou les lipides pour retarder l'apparition de la faim(page 6).

Ainsi l'hypothèse d'une régulation amino-acidémique de l'ingestion alimentaire apparaît-elle de plus en plus plausible. De nombreux auteurs se sont donc attachés à montrer l'existence de relations réciproques entre les concentrations sériques en acides aminés et l'appétit.

Chez l'homme l'administration rapide par voie intra-veineuse de solutions d'acides aminés s'accompagne généralement d'anorexie, de nausées et de la suspension du péristaltisme gastrique.

Les expériences successives ont conduit à l'idée que toute élévation de la concentration des amino-acides, dans le plasma ou le sang, qui ne peut pas être dirigée vers la synthèse protéique, peut servir de signal de satiété vis-à-vis du mécanisme régulateur de l'ingestion d'aliments et aboutir de cette façon à une diminution de la consommation alimentaire. De nombreuses conditions alimentaires entraînent une telle augmentation de la concentration sérique en amino-acides ; c'est le cas notamment des régimes riches en protéines ou encore des régimes pauvres en protéines et déséquilibrés sur le plan des amino-acides. Selon cette théorie, l'anorexie que l'on observe dans ces conditions serait

un phénomène primaire et non pas secondaire comme on l'avait supposé pendant longtemps.

Nous relatons ici les expériences les plus récentes faites à ce sujet.

Adair et coll. (1) en 1968 ont réalisé sur le rat des perfusions intraveineuses lentes et continues, 24 heures sur 24 pendant sept jours de suite, de différentes substances nutritives et non nutritives. De l'analyse des résultats obtenus au cours des différentes séquences de périodes de perfusion, il ressort qu'une élévation de la glycémie ne diminue pas l'ingestion d'un régime complet, mais diminue de façon sélective la consommation d'une ration composée uniquement de glucides, alors que l'élévation de l'acido-acidémie diminue l'ingestion de toutes les rations utilisées, par un mécanisme direct.

Andersson et coll. (4) ont étudié les effets du remplacement d'un régime à niveau protéique normal par un régime à niveau protéique élevé; ils constatent une diminution de l'ingestion alimentaire globale; cependant, en raison de la concentration protéique plus élevée de ce nouveau régime, l'ingestion propre de protéines se trouve augmentée; il en résulte une augmentation des concentrations plasmatiques des différents acides aminés et, parallèlement, celle des activités des enzymes de leur catabolisme; par la suite, les concentrations plasmatiques des acides aminés diminuent et l'ingestion alimentaire revient à sa valeur normale.

Peng et coll. (83, 84) ont perfusé des rats nourris avec un régime pauvre en acides aminés, soit avec un mélange équilibré en acides aminés, soit avec le même mélange dépourvu d'histidine. En comparant les résultats obtenus dans les deux cas, ils observent que, chez les animaux recevant le mélange dépourvu d'histidine, la concentration plasmatique en histidine et en acides aminés non indispensables diminue alors que celle en acides aminés indispensables s'élève; parallèlement l'ingestion alimentaire diminue; la sévérité de cette diminution est davantage en rapport avec la différence de concentration plasmatique en acides aminés indispensables et en histidine qu'avec la baisse proprement dite de la concentration plasmatique en histidine. D'autre part, la diminution de l'ingestion d'aliments est inversement proportionnelle à la capacité métabolique de l'animal. Enfin, lorsqu'ils nourrissent les rats avec un régime pauvre en protéines contenant le mélange dépourvu d'histidine, ils rétablissent l'ingestion à sa valeur normale en perfusant les animaux avec de l'histidine.

Les mêmes auteurs ont confirmé, en 1970 (85), les résultats

obtenus par Andersson. Ils ont montré que l'ingestion d'un excès d'un mélange déséquilibré en acides aminés indispensables par des rats nourris avec un régime pauvre en protéines entraîne une élévation plus forte de la concentration plasmatique en acides aminés que l'ingestion d'un excès d'acides aminés non indispensables et conduit ainsi à une diminution plus sévère de l'ingestion d'aliments. Le coefficient de corrélation observé entre l'ingestion d'aliments et la concentration plasmatique en acides aminés indispensables ($-0,68$) indique que l'hypothèse est valable dans certaines limites seulement. De plus, l'intensité de la réponse alimentaire varie avec la nature des acides aminés en cause.

L'ensemble de ces travaux rend plausible l'hypothèse selon laquelle toute élévation de l'acido-acidémie non dirigée vers la synthèse protéique déclenche l'apparition de la satiété. Le problème se pose de savoir à quel niveau intervient ce signal.

Un certain nombre de travaux tendent à montrer par des voies différentes que les centres hypothalamiques ne sont pas impliqués dans ce type de mécanisme.

Anand et coll. en 1961, puis 1965 (3), grâce à l'utilisation de microélectrodes implantées par voie stéréotaxique, ont montré que ni l'activité électrique des centres hypothalamiques de la satiété et de la faim, ni l'activité unitaire des neurones de ces centres ne sont modifiées par la perfusion intraveineuse de l'hydrolysate de protéines qui, pourtant, élève de façon significative la concentration plasmatique en amino-acides. Malheureusement, les états nutritionnels des chats et des chiens ayant servi à l'expérience ne sont pas précisés par l'auteur et n'étaient probablement pas définis; ainsi, on ne sait pas si les animaux étaient rassasiés ou à jeun au moment de l'expérience, de même que l'on ne sait pas si la perfusion de l'hydrolysate de protéines dans les conditions expérimentales a modifié la consommation alimentaire des animaux.

Krauss et Mayer en 1965 (59) ont montré que la diminution d'ingestion des aliments, survenant chez les rats nourris avec des régimes riches en protéines ou avec des régimes pauvres en azote et contenant un excès de leucine, est la même chez les rats normaux et chez ceux rendus au préalable hyperphagiques par coagulation du noyau ventro-médian.

Scharrer et coll. en 1970 (100) ont mesuré l'ingestion alimentaire de trois groupes d'animaux: des rats témoins, des rats rendus aphagiques par la coagulation de l'hypothalamus latéral et se trouvant dans la phase finale de récupération et des rats rendus hyperphagiques par la coagulation du noyau ventro-médian. Ces trois groupes de rats reçoivent successivement les régimes

alimentaires suivants : régime témoin à 6 p. 100 de caséine, puis régime à 6 p. 100 de caséine supplémenté en leucine (6 p. 100), puis régime à 6 p. 100 de caséine supplémenté à 6 p. 100 d'amino-acides ne comprenant pas de thréonine (déséquilibre en thréonine), enfin régime à 80 p. 100 de caséine. L'ingestion alimentaire est mesurée chaque jour.

Les résultats obtenus amènent les auteurs à formuler les conclusions suivantes :

— du fait que les trois groupes d'animaux (témoins, aphasiques et hyperphagiques) diminuent leur ingestion alimentaire lorsqu'ils reçoivent le régime riche en leucine, le régime déséquilibré en thréonine et le régime riche en protéines, c'est que les structures du système nerveux central responsables de cette diminution sont encore intactes chez les trois types d'animaux ; l'intervention de l'hypothalamus se trouve donc exclue ;

— il apparaît une hyperphagie transitoire chez les rats témoins lorsqu'on remplace le régime riche en leucine par le régime témoin ; cette hyperphagie n'apparaît pas chez les rats aphasiques ; puisque, au cours de la période où ils reçoivent le régime riche en leucine, les animaux mangent moins et perdent du poids, l'hyperphagie transitoire observée chez les rats témoins peut être considérée comme un des mécanismes de régulation du poids corporel ; les auteurs concluent que ce mécanisme est détérioré chez les rats dont les zones hypothalamiques latérales sont lésées ;

— les rats hyperphagiques présentent une diminution plus accentuée que les rats témoins devant les régimes expérimentaux, contrairement aux observations de Krauss (59). Les auteurs ne fournissent pas d'explication à ce phénomène ; ils envisagent l'intervention possible de modifications au niveau de l'affectivité des animaux, comme le suggèrent les travaux de Grossman (48).

La conclusion selon laquelle le noyau ventro-médian n'est pas impliqué dans ce phénomène de diminution de l'ingestion alimentaire est quelque peu contestable. Elle s'appuie sur le fait que les animaux hyperphagiques présentent la même réaction que les animaux témoins. Or les animaux « hyperphagiques » de cette expérience le sont-ils réellement ? s'agit-il effectivement d'animaux dont la coagulation du noyau ventro-médian a été parfaite ? Les conditions expérimentales décrites par les auteurs ne permettent pas de l'affirmer. Il n'y a pas eu de contrôle histologique effectué. Les animaux ont été choisis sur la base du gain de poids (en moyenne 8 g/jour) au cours des deux semaines qui ont suivi l'opération et non pas sur leur consommation alimen-

taire. Or la consommation de ces animaux au cours de la période de contrôle est de 21 à 24 g par jour du régime témoin contre 15 à 19 g pour les animaux témoins au cours de la même période. Cette quantité n'est pas caractéristique d'animaux hyperphagiques, excepté peut-être au cours de la phase d'état de l'hyperphagie. Les rats doublent pratiquement leur ingestion alimentaire lorsqu'ils sont dans la phase dynamique de leur hyperphagie. La seule prise en considération du gain de poids des animaux sans tenir compte de leur consommation alimentaire au cours des deux semaines qui suivent la coagulation du noyau ventro-médian n'est pas un critère suffisant pour présumer du succès de l'opération ; on sait en effet que des lésions effectuées dans des régions autres que celles impliquées dans la satiété peuvent modifier l'importance du métabolisme, diminuer l'activité des animaux et augmenter leur gain de poids avec pourtant de faibles augmentations dans la consommation alimentaire.

Toutefois, d'autres auteurs, Nasset et coll. (80), Leung et coll. (67) ont réalisé des expériences similaires sur des rats hyperphagiques au cours de la phase dynamique de leur hyperphagie. Leurs résultats sont apparemment contradictoires ; les premiers n'observent pas de diminution de l'ingestion lorsque les animaux reçoivent un régime déséquilibré en histidine ; les seconds observent au contraire une diminution de la consommation lorsque le régime administré est déséquilibré en thréonine ou en isoleucine. En fait la sévérité des deux types de régime n'est pas comparable. Au total il apparaît que la réalisation de lésions au niveau de l'hypothalamus ventro-médian aboutit à empêcher la diminution de la consommation alimentaire provoquée par un régime déséquilibré en amino-acides seulement si le déséquilibre est très léger ; mais les mécanismes neurologiques impliqués dans la diminution de la consommation alimentaire due à un régime déficient en un amino-acide ou à un régime riche en protéines sont encore intacts chez les animaux présentant des lésions du noyau ventro-médian.

Bien qu'il apparaisse maintenant que l'hypothalamus ne soit pas impliqué dans le mécanisme d'influence des amino-acides sur l'ingestion alimentaire et sa régulation, la région responsable est encore inconnue.

L'existence d'un mécanisme central paraît pourtant de plus en plus vraisemblable. Larsson (115) en 1967, signale que, chez l'animal à jeun, la perméabilité de la barrière méningée vis-à-vis des acides aminés est plus élevée. Par ailleurs, Leung et Rogers en 1969 (66) réussissent, chez le rat, à empêcher l'apparition de

la diminution de la consommation alimentaire due à un régime déséquilibré en amino-acides en perfusant ces amino-acides à petite quantité dans la carotide, alors que les animaux perfusés au niveau de la veine jugulaire ont une consommation qui diminue.

CHAPITRE IV

LA THÉORIE LIPOSTATIQUE

C'est Kennedy, en 1950, qui a suggéré que le mécanisme de la satiété assure l'équilibre entre la consommation alimentaire et la dépense d'énergie pour éviter qu'un éventuel excès d'aliments ingérés ne se transforme en graisses. Pour lui, ce sont les graisses de dépôt qui contrôlent, par l'intermédiaire de certains métabolites du sang, l'activité des centres hypothalamiques.

La plupart des travaux effectués vis-à-vis de cette théorie ont conduit à penser que, par opposition à la régulation glucostatique, le mécanisme lipostatique assure la régulation à long terme de la consommation alimentaire. Ainsi, Bates a-t-il pu montrer que, dans des conditions normales d'alimentation *ad libitum*, la quantité de graisse endogène utilisée quotidiennement, grâce à la lipolyse, est proportionnelle pour chaque espèce à l'importance des réserves adipeuses.

Deux problèmes vont nous retenir particulièrement : on sait qu'au cours de la lipolyse, le tissu adipeux libère dans le sang des acides gras libres (AGL) ; ces AGL jouent un rôle énergétique important puisque tous les tissus les utilisent à des fins énergétiques, sauf le tissu nerveux, et que ces AGL constituent la principale source d'énergie au cours de l'exercice musculaire. Ces AGL constituent-ils le métabolite intermédiaire envisagé par Kennedy intervenant dans la région lipostatique ? Par ailleurs, les structures hypothalamiques sont-elles réellement intéressées dans cette régulation ?

Van Itallie et coll. ont mis en évidence, chez des sujets en libre choix consommant des repas riches en glucides, une corrélation inverse entre les glycémies artériovoineuses et le taux sanguin des AGL, et ceci par rapport aux sensations de faim ou

de satiété. Avec des régimes pauvres en glucides, le taux des AGL dans le sang est davantage en relation avec l'état de faim et de satiété que ne l'est l'index de Δ -glucose. Pour cet auteur, ceci s'explique par le fait que les taux plasmatiques des AGL reflètent quantitativement l'utilisation des dépôts adipeux à des fins énergétiques.

Chez les ruminants, il semble en être de même. Thye et coll. (109) ont montré que chez la brebis en lactation, il n'existe pas de relation nette entre les taux plasmatiques de glucose, d'acétate ou de propionate et la consommation alimentaire alors qu'au contraire il y aurait une corrélation étroite entre les concentrations sanguines en butyrate et en AGL à un moment donné et l'importance du repas à venir. Chez le jeune agneau, Mears et Mendel (77) ont montré que l'ingestion alimentaire n'est pas en rapport avec la glycémie, mais qu'elle est en relation directe avec le taux plasmatique d'insuline et en relation inversement proportionnelle avec celui des AGL.

Dans un article récent, Walker et Remley (113) montrent que le taux plasmatique des AGL joue un rôle plus important dans le mécanisme de régulation de l'ingestion alimentaire que ne le laissent supposer certains auteurs étudiant d'autres métabolites parce que les conclusions qu'ils tirent de leurs résultats ne tiennent pas compte des AGL et se réfèrent simplement à un métabolite particulier. Nous en donnerons deux exemples.

Steffens, en 1969 (105) compare la glycémie et le taux plasmatique des AGL chez les rats normaux et chez les rats rendus hyperphagiques par lésion des ventro-médians, par rapport à l'ingestion d'aliments. Chez ces deux types d'animaux, la glycémie est pratiquement constante entre les repas; elle présente un pic au moment du repas chez les rats normaux, ce qui ne se produit généralement pas chez les rats hyperphagiques. Les taux plasmatiques d'AGL sont pratiquement les mêmes chez les animaux intacts que chez les animaux lésés et présentent *grosso modo* les caractères opposés de ceux de la glycémie dans les deux types d'animaux. Lorsqu'on lui enlève la nourriture au moment où il va commencer son repas, l'animal normal présente une chute faible mais significative de la glycémie, alors qu'une telle diminution ne s'observe pas chez les animaux hyperphagiques. Après vingt-quatre heures de jeûne, chez les deux catégories d'animaux, la glycémie est basse, le taux plasmatique des AGL est élevé; quand on leur redonne à manger, la glycémie s'élève rapidement alors que le taux des AGL diminue. Pour Steffens, les points importants concernent la glycémie et sont des arguments en faveur de la théorie glucostatique: nous les avons exposés au chapitre II.

Or, pour Walker, le fait de ne considérer que la glycémie ne se justifie pas: on pourrait aussi bien s'attacher aux taux plasmatiques des AGL. De plus, il estime que les résultats sont difficiles à interpréter dans la mesure où Steffens remplace le sang prélevé pour analyse par du sang total de rat, mais dont les concentrations en glucose et en AGL ne sont pas connues. Or il se peut très bien que cette transfusion modifie dans un sens ou dans l'autre la glycémie et la concentration des AGL.

De la même façon, Walker refuse la conclusion tirée par Adair (1) des travaux que nous avons rapportés au sujet de la régulation amino-acidémique. Selon ce dernier le facteur responsable en premier lieu de l'hypophagie est l'élévation de la concentration sanguine des amino-acides.

Or, Hashim et Van Itallie, en 1959, ont montré qu'il existait une forte corrélation entre cette élévation et la diminution de la concentration plasmatique des AGL. Dès lors, l'hypophagie observée par ADAIR peut aussi bien être rapportée à ce dernier phénomène. D'ailleurs ce dernier auteur a constaté au cours de la même expérimentation que les rats perfusés avec des acides gras semblaient montrer une augmentation de leur consommation alimentaire et un gain de poids plus élevé que les témoins. Walker reprend alors le problème et suit l'évolution de la concentration des AGL dans le sang en fonction de la consommation alimentaire des rats. Les résultats obtenus l'amènent à conclure que l'augmentation de cette concentration peut être reliée à l'état de faim et que sa diminution peut l'être à celui de satiété. C'est d'ailleurs ce qu'avait déjà constaté Steffens sans y attacher d'importance particulière.

Là encore se pose le problème du niveau auquel intervient ce signal métabolique.

On sait que le tissu adipeux est richement vascularisé et directement innervé par des fibres sympathiques. Correll (34) en 1963 a montré que la stimulation électrique des fibres innervant le tissu adipeux chez le rat et le lapin entraîne une libération d'AGL plus importante que celle qu'on observe dans les conditions normales. Il a également montré que la privation de nourriture augmente cette réponse à la stimulation. Ces résultats suggèrent la possibilité d'un mécanisme en feed-back entre le métabolisme du tissu adipeux et le système nerveux central aussi bien par la voie de l'innervation directe que par la voie vasculaire. La possibilité d'un tel mécanisme a été démontrée par plusieurs auteurs. Haessler et Crawford (52, 104) ont montré à partir de 1966 que la lipolyse au niveau des coussinets adipeux du rat est quatre fois moins importante chez les animaux rendus hyperphagiques

par lésions des ventro-médians que chez les animaux normaux. Ils ont également constaté que dans le tissu adipeux des hyperphagiques, la répartition des acides gras est modifiée. Les travaux effectués en 1966 par Hoebel et Teitelbaum et surtout par May et Beaton ont montré certaines relations entre le métabolisme des lipides et les centres hypothalamiques. Selon ces derniers auteurs, la phase hyperphagique dynamique s'accompagne d'une augmentation de la lipogénèse et d'une baisse de la lipolyse; pendant cette phase la fonction thyroïdienne est normale. Dans le stade d'obésité statique, le métabolisme lipidique garde les mêmes caractéristiques; par contre l'incorporation et la libération de l'iode 131 sont diminuées, ce qui témoigne de l'altération de la fonction thyroïdienne. Dans le même temps, on observe l'augmentation de la zone fasciculaire du cortex surrénalien et de la taille des noyaux des cellules β du pancréas. Or de nombreux faits cliniques ont mis en évidence que l'obésité s'accompagne souvent de trouble thyroïdiens et surrénaliens.

Il existe également une élévation du taux des AGL plasmatiques aussi bien chez les rats rendus hyperphagiques par coagulation du noyau ventro-médian que chez les souris rendues obèses par injection d'auro-thio-glucose ainsi que chez les rats et les souris génétiquement obèses, comme l'ont montré respectivement les travaux de Zucker (114) et Kamioka (57).

Par ailleurs, Hervey, en 1959, en utilisant des rats parabiotiques, a observé que si on détruit l'hypothalamus médial de l'un des animaux, celui-ci devient hyperphagique et obèse; par contre son partenaire présente de l'hypophagie, perd du poids et finit par mourir. La diminution de sa consommation alimentaire était d'autant plus importante que l'obésité de l'animal porteur de lésions était plus accentuée. Les communications s'établissant entre les deux parabiontes se faisant par l'intermédiaire de capillaires néoformés, l'auteur en conclut qu'un métabolite circulant, vraisemblablement les AGL, part du tissu adipeux de l'obèse pour aller influencer par voie vasculaire l'hypothalamus de l'autre animal. Han et coll. refont cette expérience en 1963 et ne confirment que partiellement ces résultats; mais leurs conditions expérimentales sont différentes de celles d'Hervey; l'expérience est beaucoup plus courte et ils ne contrôlent que la prise alimentaire. Par contre Coleman et coll. confirment en 1969 les observations d'Hervey: ils réalisent la parabiose entre une souris normale et une souris génétiquement obèse et diabétique; une fois que l'obésité de cette dernière est bien développée, l'autre s'amaigrit.

En fait, les travaux concernant la théorie lipostatique n'en

sont qu'à leur début. Les AGL ne sont pas les seuls témoins à prendre en considération vis-à-vis du métabolisme lipidique; il faut aussi envisager l'intervention des chylomicrons et des lipoprotéines; jusqu'ici rien de bien net n'a été dégagé.

Par contre, un très grand nombre de travaux ont été consacrés à l'étude du rôle que jouerait dans la régulation du comportement alimentaire les hormones intervenant à des titres divers dans le métabolisme lipidique; Baile (7) récemment a récapitulé nos connaissances à ce sujet en ce qui concerne l'insuline, l'hormone de croissance, l'adrénaline, les glucocorticoïdes, la progesterone et les prostaglandines.

Les résultats de tous ces travaux sont encore insuffisants pour démontrer définitivement la valeur de la théorie lipostatique et de son témoin métabolique principal, les AGL. Il en est de même pour la théorie glucostatique comme nous l'avons déjà indiqué.

Nous nous étonnons d'ailleurs de voir s'affronter les partisans de chacune de ces théories; le fait de vouloir réfuter la régulation glucostatique par la régulation lipostatique, et réciproquement, nous paraît pour le moins surprenant si l'on se souvient des interrelations qui existent entre métabolismes glucidique et lipidique; on doit au contraire tenir compte des liens qui existent entre la quantité totale du tissu adipeux, l'importance de la mobilisation des lipides, la vitesse à laquelle les glucides sont utilisés et, par conséquent, le niveau de la glycémie. Les récents travaux de Le Magnen et coll. (64) chez le rat nous confirment dans cette idée. Leurs résultats confirment partiellement la théorie glucostatique, mais la complètent par la mise en évidence du rôle joué dans la régulation alimentaire par un cycle nyctéméral de lipogénèse-lipolyse; ils démontrent d'ailleurs que la lipolyse physiologique diurne est la cause primaire de la réduction de la prise alimentaire et non sa conséquence.

CHAPITRE V

INTERVENTION DES ACIDES GRAS VOLATILS DANS LA RÉGULATION DE L'INGESTION D'ALIMENTS CHEZ LES RUMINANTS

Notre travail expérimental portant sur le Lapin, il nous a semblé intéressant de rappeler ce que l'on sait des théories humorales de la régulation de la consommation alimentaire chez les ruminants ; en effet, ces deux types d'herbivores présentent en commun certaines particularités métaboliques, notamment en ce qui concerne la production et l'absorption d'acides gras volatils.

On a montré qu'il existe une régulation de l'équilibre énergétique chez les ruminants placés dans différentes conditions si, toutefois, ils reçoivent des régimes équilibrés ou suffisamment variés.

Comme chez les monogastriques, cette régulation présente deux aspects ; l'un à court terme, l'autre à long terme. La régulation à long terme dépendrait de l'importance des réserves lipidiques de l'organisme qui constituent une part importante de l'énergie corporelle de l'animal adulte. Sur ce point, les processus responsables semblent les mêmes chez les ruminants que chez les monogastriques, comme le constate Baile (7) dans une revue récente.

Par contre, en ce qui concerne la régulation à court terme, les ruminants se singularisent : aucun des signaux qui paraissent intervenir en feed-back chez les monogastriques ne semblent jouer ce rôle chez les ruminants. Nous avons déjà soulevé le problème de la théorie thermostatique en envisageant les résultats apparemment contradictoires obtenus par Andersson (5) et Baile (11). Bien que les taux de glucose et d'insuline varient légèrement

au cours du repas comme l'ont montré les travaux de Manns et Boda (74), ce que nous savons de la régulation de la glycémie chez les ruminants laisse prévoir que la théorie glucostatique a peu de chances de jouer un rôle important : c'est ce que de très nombreux travaux ont confirmé ; dans une revue de synthèse parue en 1970, Baile et Mayer (16) en font l'analyse détaillée : on n'a observé aucune diminution de l'ingestion à la suite de perfusion de glucose dans le rumen, par voie intrapéritonéale, dans la veine jugulaire, la veine ruminale, la carotide ou encore dans le troisième ventricule. Les mêmes auteurs (13) ont montré qu'il en est de même au cours de l'hypoglycémie induite par l'injection d'insuline.

La régulation amino-acidémique est sujette à la même conspéction du fait du rôle tampon joué par la microflore face aux besoins azotés ; toutefois, nous n'avons pas vu de travaux effectués à ce propos. En ce qui concerne la théorie lipostatique, peu d'auteurs ont étudié les variations des concentrations plasmatiques en AGL par rapport à l'ingestion d'aliments : cependant, Radloff (88) a montré que le taux des AGL plasmatiques, bien qu'inférieur à celui observé chez les monogastriques, suit la même évolution : diminution après le repas et augmentation au cours du jeûne. Il est bien évident que d'autres travaux sont nécessaires pour insérer ces résultats dans la théorie lipostatique.

En fait, chez les ruminants, la majeure partie des apports énergétiques s'effectue par l'intermédiaire des acides gras volatils produits par la microflore du rumen et absorbés à ce niveau ; l'intensité de cette production et de cette absorption est d'ailleurs en relation avec l'ingestion d'aliments. C'est pourquoi différents auteurs ont émis l'hypothèse que les AGV jouaient un rôle dans le contrôle de l'ingestion alimentaire.

Pour apprécier les effets respectifs de chacun des AGV, de très nombreuses expériences de perfusions intra-ruminales ont été effectuées notamment par Rook (92), Emery (43), Thomas (108), Montgomery (79), Ulyatt (110, 111), Senel (101) : de l'ensemble de ces travaux, il ressort que l'injection d'acide acétique dans le rumen diminue l'ingestion alimentaire davantage que l'acide butyrique tandis que, pour l'acide propionique, les résultats sont variables.

Est-ce à dire pour autant que les AGV sont les signaux métaboliques de la satiété chez les ruminants ? Bines (25) a suivi l'évolution des concentrations plasmatiques en acétate, propionate, β -hydroxy-butyrate, lactate et glucose chez une vache nourrie entièrement avec du foin ; dans ces conditions, toutes ces substances ont une concentration constante, exception faite du glu-

cose qui présente une diminution marquée après le repas ; l'auteur en conclut que ces métabolites ne sont pas responsables de l'arrêt de la consommation alimentaire. Ceci rejoint la conclusion qu'avait faite Balch et Camping (20) en 1962, selon laquelle le contrôle de la consommation spontanée d'aliments grossiers fait intervenir principalement des mécanismes d'ordre physique. Par contre, lorsque l'animal reçoit un régime concentré, les taux des acides acétique, propionique, butyrique et lactique s'élèvent tandis que simultanément la glycémie s'abaisse. Dans ce cas, les mécanismes d'ordre physique ne pouvant jouer, il est vraisemblable qu'un ou plusieurs de ces acides organiques joue le rôle de signal de satiété.

C'est pour essayer de prouver le bien-fondé de cette hypothèse que des expériences de perfusion intra-veineuse ont été réalisées. Dowden et Jacobson, en 1960 (40) ont montré qu'en perfusant une quantité importante d'acides acétique ou propionique ou de leurs sels de sodium dans la veine jugulaire pendant une période de 8 heures, l'ingestion alimentaire est presque complètement inhibée. Une autre expérience, probablement plus physiologique, effectuée par Holder (55) sur le mouton, montre qu'une perfusion d'acide acétique reproduisant les taux physiologiques post-prandiaux de cet acide n'affecte pas la consommation alimentaire. Steger et coll. (107) ont observé, à la suite de perfusions intraveineuses d'acétate ou de propionate, une augmentation considérable de la concentration plasmatique des AGV, alors que la diminution correspondante de la consommation alimentaire était très faible.

Baile et Mayer en 1968 (12) ont comparé les effets obtenus à la suite d'injection d'acétate de sodium dans le rumen à ceux qu'on observe avec des injections intraveineuses de la même quantité d'acétate vis-à-vis des repas spontanés des animaux : seule l'injection intra-ruminale diminue l'ingestion alimentaire chez des chèvres nourries *ad libitum* avec une ration à base de céréales. Or les injections intraveineuses augmentent beaucoup plus le taux sanguin d'acétate que ne le font les injections intra-ruminales : ce n'est donc pas la variation du taux sanguin d'acétate qui peut expliquer la diminution de l'ingestion. On est ainsi conduit à envisager l'existence de chémorécepteurs, vraisemblablement situés sur la face interne de la paroi du rumen et qui seraient sensibles à l'acétate contenu dans le rumen.

Ainsi se trouve posé le problème du niveau auquel interviennent les AGV. L'hypothalamus ne semble pas impliqué. En effet, Baile et Mahoney (9) n'ont obtenu aucune diminution de l'ingestion d'aliments chez les chèvres affamées dont ils perfusaient le

troisième ventricule avec 50 mM d'acétate de sodium, soit approximativement cinquante fois le taux sanguin. Ils en concluent que les noyaux ventro-médians adjacents au troisième ventricule ne contiennent pas de récepteurs sensibles à l'acétate. Baile et ses collaborateurs ont cherché à préciser par quel mécanisme l'acétate pouvait intervenir au niveau du rumen. Ils ont apporté de nombreux arguments en faveur de l'existence de chémo-récepteurs à ce niveau. En 1966 (8) ils montrent que l'injection intra-ruminale d'acétate en continu est moins efficace pour diminuer la consommation alimentaire que l'injection au moment des repas. En 1967 (10) ils observent que l'acétate n'agit que s'il est injecté au niveau du rumen ; en effet l'injection au niveau de la caillette n'affecte pas l'ingestion alimentaire. En 1969, ils montrent tout d'abord (15) que ce n'est pas la distension du rumen-réseau à la suite des perfusions d'acétate qui détermine la réduction de l'ingestion puisque la dilution des ingesta dans le rumen avec des quantités importantes d'eau augmente l'ingestion. Les récepteurs dont ils soupçonnent l'existence ne sont donc pas des mécanorécepteurs ; ce sont au contraire des chémo-récepteurs puisque la réduction de l'ingestion est moins en rapport avec la quantité d'acétate elle-même qu'avec l'augmentation de la concentration en acétate du rumen. Ces chémo-récepteurs sont situés dans la paroi du rumen (12) et semblent plus nombreux ou plus actifs au niveau du sac dorsal (18). Ils semblent être de nature nerveuse puisque les injections d'anesthésiques locaux dans le liquide de perfusion (7) ou au voisinage des nerfs du rumen (75) atténuent l'effet propre de l'acétate.

En ce qui concerne le propionate, le mécanisme de son intervention semble totalement différent. Baile (14) a montré que l'injection de propionate dans la veine jugulaire au cours du repas spontané a un effet dépresseur sur l'ingestion, plus marqué que les injections intraruminales, contrairement à ce qu'il avait observé auparavant avec l'acétate. Il faut cependant remarquer que les injections de propionate dans la veine ruminale entraînent une diminution plus importante que des injections comparables dans la veine jugulaire. D'après l'auteur ceci laisse entrevoir l'existence de récepteurs sensibles au propionate situés ailleurs que dans la paroi du rumen, peut-être au niveau du foie. Bien qu'il soit un précurseur du glucose, le propionate semble bien intervenir lui-même puisque, ainsi que nous l'avons rapporté plus haut, l'injection intraveineuse de glucose, dans la veine jugulaire comme dans la veine ruminale, reste sans effet.

Par ailleurs, dans la même expérience, Baile confirme une fois de plus l'inefficacité du butyrate comme dépresseur de l'ingestion, quelle que soit la voie d'administration.

L'ensemble de ces travaux montrent l'intervention de l'acétate et du propionate dans le contrôle de l'ingestion alimentaire. Bien qu'ils jouent dans cette régulation les mêmes rôles que chez les monogastriques les centres hypothalamiques des ruminants ne sont pas directement sensibles à ces AGV. Par contre, il existe des chémo-récepteurs périphériques qui renseigneraient l'hypothalamus par voie nerveuse sans faire intervenir de facteur humoral.

Nous n'avons envisagé ici que le problème des AGV eux-mêmes pris chacun isolément. Cette démarche est discutable : en effet, comme l'ont souligné Barnett et Reid (22), il existe d'une part les interrelations entre les différents AGV et d'autre part d'autres produits du métabolisme microbien qui conduisent eux-mêmes à la production d'AGV. C'est notamment le cas de l'acide lactique qui occupe une place importante dans le métabolisme des ruminants ; Walker (112) y a consacré une revue récente. Nous étudierons l'action de cet acide sur l'ingestion alimentaire dans la deuxième partie de notre travail.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS

La participation des facteurs humoraux dans le mécanisme régulateur de l'ingestion alimentaire est à l'heure actuelle bien démontrée.

Nous avons passé en revue les différents signaux métaboliques connus : chaleur, Δ -glucose, acides aminés, acides gras libres, acides gras volatils, etc. Il faut y ajouter les hormones pouvant intervenir directement ou par leurs influences sur ces différents métabolites. La liste ainsi constituée n'est peut-être pas complète, puisque Baile et Mayer (7) viennent de mettre en évidence chez les ruminants un facteur humoral ne pouvant être identifié à aucun des métabolites intermédiaires : en effet ce facteur subsiste encore au niveau du plasma soumis à une ultra-filtration.

Au cours de l'étude de chacun de ces facteurs métaboliques, nous avons souligné que la prise en considération d'un seul facteur ne peut rendre compte du mécanisme de régulation de l'ingestion alimentaire. Nous insistons à nouveau sur ce point en rapportant les résultats de quelques travaux. Collier et coll. (32) ont montré que si, chez l'animal à jeun et affamé, l'apport énergétique considéré isolément est le déterminant principal de l'ingestion, il n'en va pas de même chez l'animal nourri *ad libitum* : en effet, chez ce dernier, l'équilibre entre les protides et les glucides de la ration est un déterminant primaire de la consommation alimentaire, au même titre que l'apport énergétique. Nous avons déjà signalé les interrelations qui existent entre les métabolismes lipidiques et glucidiques et les conséquences que cela comporte au niveau des

théories lipostatique et glucostatique, ainsi que les interrelations entre les différents acides gras volatils chez les ruminants. Par ailleurs, selon les travaux de Halfpenny et coll. (53), les perfusions intra-ruminales d'acide propionique entraînent des variations dans les concentrations plasmatiques des acides aminés. Il est permis de penser que ces modifications interfèrent avec l'action propre de l'acide propionique sur l'ingestion alimentaire.

Les critères permettant d'attribuer à un facteur métabolique donné, un rôle dans le contrôle de la consommation alimentaire sont très divers :

- les uns procèdent d'un inventaire des modifications métaboliques post-prandiales dont l'examen permet alors d'exclure ou de retenir l'hypothèse de leur intervention dans le mécanisme étudié ;
- d'autres attribuent un rôle à tel ou tel facteur métabolique lorsque son administration modifie l'ingestion alimentaire spontanée ;
- d'autres s'attachent au rôle de ces différents facteurs vis-à-vis de l'apparition de la satiété.

Par ailleurs, toutes les expériences rapportées ont fait appel à des animaux placés dans des conditions variables, bien souvent difficilement comparables, ce qui vient compliquer encore l'interprétation *in fine* des résultats. Des biochimistes, des nutritionnistes, des électro-physiologistes s'intéressent au comportement alimentaire ; dans bien des cas, une collaboration plus étroite entre ces différentes branches serait souhaitable.

Ces moyens d'approche, très différents, d'un même problème expliquent sans doute les difficultés rencontrées pour élaborer une théorie cohérente du contrôle de l'ingestion alimentaire.

Le rôle fondamental que joue l'hypothalamus dans le déclenchement comme dans l'inhibition du comportement alimentaire le désigne au premier chef comme cible des facteurs humoraux métaboliques. Certes, il existe à ce niveau des chémo-récepteurs spécialisés, mais l'hypothalamus peut être également informé par voie nerveuse à partir de récepteurs périphériques ; localisés au niveau du tractus digestif ou du foie. De plus, quelle que soit la voie utilisée, l'hypothalamus n'est certainement pas le relais exclusif des différents signaux métaboliques. D'autres formations nerveuses interviennent également : amygdale, hippocampe, septum, cortex prépiriforme (58).

Ce serait une erreur de considérer les mécanismes humoraux métaboliques comme les seuls stimuli parvenant aux centres régulateurs de l'ingestion alimentaire. A ces stimuli intéroceptifs, il convient d'ajouter les stimuli extéroceptifs, tels que l'odeur, le

goût, la texture des aliments, etc. Dans les conditions physiologiques, l'intervention successive des deux types de stimuli conduit à l'établissement des réflexes caractérisant le comportement alimentaire.

La multiplicité des facteurs influençant les mécanismes régulateurs de l'ingestion alimentaire permet de comprendre combien le comportement de recherche et d'ingestion d'aliments contribue de façon essentielle aux régulations homéostasiques.

DEUXIEME PARTIE

INTERVENTION DE L'ACIDE LACTIQUE

CHAPITRE VII

La place particulière de l'acide lactique dans le métabolisme du Lapin

La coprophagie est un phénomène général chez les rongeurs et les oiseaux, mais elle revêt chez le Lapin une importance et des caractères particuliers. En effet, cet animal exonère deux types de fèces : le premier de consistance ferme, le second appelé « cæcotrophes » ou « fèces molles », plus aqueux et plus mou que l'animal absorbe directement à l'anous, le plus souvent pendant la nuit : cette coprophagie particulière porte le nom de cæcotrophie. Après leur réingestion, les fèces molles séjournent plusieurs heures dans la région fundique de l'estomac, mais leur devenir ultérieur n'est pas encore complètement élucidé.

Chez les ruminants comme chez le Lapin, le comportement alimentaire comprend deux aspects : ingestion alimentaire et rumination pour les premiers, ingestion alimentaire et cæcotrophie pour le second. La rumination et la cæcotrophie possèdent, chacune vis-à-vis de l'espèce concernée, une signification métabolique particulière ; en raison de cette analogie, on donne parfois le nom de « pseudo-rumination » à la cæcotrophie.

Les modes de formation des cæcotrophes et les apports digestifs ainsi réalisées sont actuellement mal connus. Toutefois il apparaît que le cæcum doit jouer dans cette formation un rôle important mais ni unique ni obligatoire et que le second cycle digestif réalise un apport d'azote important sur le double plan quantitatif et qualitatif, ainsi qu'un apport de vitamines.

Il paraît de plus en plus probable que la cæcotrophie joue un rôle important dans la couverture des besoins énergétiques. En effet, le cæcum est le siège de fermentations microbiennes au cours desquelles se forment des acides gras volatils et de l'acide lactique qui sont absorbés à ce niveau.

Par ailleurs, Alexander et coll. ont montré, en 1958 (2) que l'estomac contient une quantité appréciable d'acide lactique qui diminue quand on prive l'animal de nourriture et qui augmente quand on le nourrit. Ils ont également montré l'absorption de lactate au niveau de l'estomac et de l'intestin. Ces auteurs avaient pressenti l'origine microbienne de cette production d'acide lactique puisqu'ils mettent en évidence son apparition au cours d'une incubation d'homogénats alimentaires avec le contenu gastrique, tandis que cette production disparaît si on ajoute au milieu de la pénicilline ou du chloramphénicol. Ce sont Griffith et Davies, en 1963, (47) qui ont démontré l'intervention directe des bactéries dans ce phénomène. Ils ont observé une production importante d'acide lactique dans les cæcotropes durant leur séjour dans l'estomac et, paradoxalement, une augmentation parallèle du pH stomacal qui s'explique par le pouvoir tampon des cæcotrophes. Les bactéries en cause sont principalement des streptocoques et des lactobacilles ; à partir d'un substrat essentiellement composé de glucides elles transforment jusqu'à 90 p. 100 des glucides du milieu en acide lactique.

Les travaux réalisés au laboratoire de physiologie animale de l'Institut National Agronomique (61, 73) ont permis de mettre en évidence ou de confirmer :

- l'action de l'acide lactique sur la motricité du tube digestif;
- l'absorption de cet acide par le tube digestif, ainsi que le montrent les expériences d'administration intra-gastrique et intra-duodénale ;
- l'existence probable d'un cycle entéro-hépatique de l'acide lactique absorbé.

Ces premiers résultats laissent entrevoir un rôle important de l'acide lactique tant sur la régulation des phénomènes digestifs, moteurs et sécrétoires, que sur l'absorption intestinale.

Par ailleurs, les données apportées par différents travaux (60, 54, 28, 82, 30) montrent que la lactacidémie chez le Lapin

apparaît extrêmement variable, de 6 à 128 mg pour 100 ml. Ainsi le Lapin semble pouvoir supporter une élévation importante de sa lactacidémie sans manifester de troubles. Il faut cependant tenir compte, dans l'appréciation de ces résultats, de l'ancienneté des travaux et de la grande sensibilité au stress de ces animaux : la décharge d'adrénaline entraîne en effet une augmentation sensible de la lactacidémie. De plus ces données ont été établies, le plus souvent, sans tenir compte des conditions d'alimentation ni du moment où elles étaient établies par rapport aux différentes circonstances du comportement alimentaire du Lapin : ingestion d'aliments, cæcotrophie, jeûne alimentaire, jeûne stercoral (*) ou les deux. Il serait intéressant d'avoir une idée précise d'une part du bilan quantitatif de l'absorption de l'acide lactique au niveau du tube digestif, d'autre part de l'évolution de la lactacidémie au cours du nyctémère.

Un point important du métabolisme de l'acide lactique chez le Lapin est souligné par les travaux de Drury et Wick en 1956 (41). Ces auteurs utilisent le lactate L(+) marqué au ^{14}C ; ils constatent que le lactate circulant est utilisé et renouvelé rapidement : le turn-over est de trente minutes environ. La majeure partie du lactate, 80 à 90 p. 100 est utilisée par oxydation directe, notamment au niveau des tissus cérébraux et cardiaques. Le faible pourcentage qui reste conduit au glycogène.

De tout ceci il ressort que l'on sait peu de choses sur le métabolisme de l'acide lactique en rapport avec les différentes étapes des processus de la nutrition.

Que sait-on de son influence sur la consommation alimentaire ?

(*) On appelle jeûne stercoral l'état dans lequel se trouve l'animal lorsque, par un procédé expérimental quelconque, on l'empêche de pratiquer la cæcotrophie.

CHAPITRE VIII

L'INFLUENCE DE L'ACIDE LACTIQUE SUR L'INGESTION D'ALIMENTS

Le problème a été presque exclusivement étudié chez les ruminants. En effet, avec le développement des méthodes modernes d'élevage, l'alimentation intensive fait appel d'une part à des aliments tels que les céréales qui donnent naissance à des taux élevés d'acide lactique dans le rumen, d'autre part à des aliments qui, par eux-mêmes, apportent beaucoup d'acide lactique : c'est le cas des ensilages.

Les expériences de Montgomery et coll. en 1963 (79) montrent que l'on observe une légère diminution dans l'ingestion volontaire de foin comme seul aliment lorsqu'on administre directement dans le rumen l'acide lactique à un taux de 340 g par 700 kg de poids vif ; toutefois on ne relève aucun effet significatif quand, avant l'administration, on neutralise partiellement l'acide jusqu'à un pH de 5 ou encore lorsqu'on utilise un sel de sodium.

Des expériences similaires effectuées par Thomas et coll. en 1961 (108) sur deux génisses en croissance montrent que 288 g d'acide lactique à pH 5,0 introduits dans le rumen avant le repas ne modifient pas l'ingestion d'un aliment quelconque ; par contre 576 g d'acide lactique ajoutés à 252 g d'acide acétique diminuent la consommation de foin de luzerne d'environ 20 p. 100 ; si on ajoute à ces deux acides 100 g d'acide propionique, la diminution de la consommation d'ensilage de luzerne atteint environ 30 p. 100.

Dans d'autres expériences effectuées par Emery et coll. en 1961 (43) l'ingestion spontanée de matière sèche chez les génisses diminue au fur et à mesure que la quantité d'acide lactique ingéré avec les aliments augmente, mais elle n'est pas affectée de façon significative lorsqu'on utilise les sels de sodium et de calcium.

Bhattacharya et coll. en 1967 (23) ont étudié le rôle du pH

du rumen en temps que facteur intervenant dans le contrôle de l'ingestion alimentaire chez les ruminants. A cette occasion, ils ont pu observer l'influence de l'injection dans le rumen de différents acides : phosphorique, lactique et citrique, sur l'ingestion d'une ration de foin. C'est avec les deux premiers acides que la diminution est la plus forte puisque la consommation quotidienne passe de 12,4 kg pour les animaux témoins à 6,0, 6,3 et 8,0 kg pour les animaux recevant respectivement les acides phosphorique, lactique et citrique ; les doses respectives utilisées, exprimées en ml par 200 kg de poids vif sont de 101, 216 et 396 : elles sont diluées dans une solution de 18 litres. Avec les acides lactiques et phosphorique, il faut attendre 48 heures après une seule perfusion pour que la consommation alimentaire revienne à la normale. La teneur du sang en acides gras volatils est diminuée, tandis que celle en glucose n'est pas modifiée.

Senel et Owen en 1966 (101) ont réalisé l'expérience suivante : ils utilisent une ration de base constituée pour deux tiers d'ensilage de sorgho fourrager et pour un tiers d'un mélange concentré de pulpe de betterave et de tourteau de soja. Ils rajoutent à cette ration un mélange de lactate de sodium et de lactate de calcium : ils réalisent deux rations, l'une à 7,5 p. 100 de lactate, soit 5,9 p. 100 d'acide lactique, l'autre à 17,5 p. 100 de lactate, soit 9 p. 100 d'acide lactique. Quand on donne les rations à 5 génisses, seul le régime à taux élevé de lactate augmente de façon significative la consommation de matière sèche de 19 p. 100. Les gains de poids vif et l'efficacité de l'utilisation de la matière sèche sont également plus élevés mais non de façon significative. Les auteurs ont constaté qu'avec l'apport de lactate par la ration, la proportion d'acide acétique dans le rumen diminue, tandis que celle de l'acide propionique augmente ; simultanément les taux sanguins des acides acétique, propionique et butyrique sont plus élevés, tandis que ceux concernant le glucose et les cétones ne sont pas affectés. Ces résultats sont apparemment en contradiction avec ceux de Bhat-tacharya. Toutefois, il faut remarquer que ce dernier utilisait de l'acide lactique et non pas du lactate, tandis que les concentrations utilisées dans les deux expériences sont similaires. La diminution de la concentration des AGV dans le sang telle que l'observe Bhat-tacharya peut tenir d'une part à la diminution de l'ingestion elle-même, d'autre part au ralentissement de la motricité du rumen ou à l'inhibition des fermentations microbiennes qui s'y déroulent.

Les résultats de ces expériences semblent donc montrer que l'apport d'acide lactique diminue l'ingestion alimentaire tandis que celui de lactate entraîne une consommation inchangée ou même augmentée.

Les expériences effectuées en laboratoire dans des conditions plus rigoureuses et surtout mieux définies ont apporté quelques précisions.

Tout d'abord les expériences de Dowden et Jacobsson en 1960 (40) ont montré que la perfusion lente d'acide lactique par voie intraveineuse pendant une durée de 8 heures n'entraîne aucune diminution de l'ingestion d'aliments ni dans la période de l'injection ni dans les heures qui suivent ; c'est du moins la conclusion tirée de l'exploitation statistique des résultats, car les auteurs soulignent que les résultats sont variables et ne montrent pas de direction précise.

Il est regrettable que les auteurs qui ont repris cette expérience en ce qui concerne l'action des AGV ne l'aient pas fait quant au lactate. Ce désintérêt semble signifier qu'on suppose que l'acide lactique n'agit pas par sa concentration sanguine, mais il nous semble que cette affirmation aurait mérité d'être discutée par des expériences du même type que celles qui ont été réalisées vis-à-vis des AGV.

Toutefois, Baile et coll. ont étudié l'influence de l'acide lactique sur l'ingestion alimentaire en utilisant leur méthode habituelle : perfusion automatique du substrat dans le rumen, déclenchée par l'ingestion spontanée d'aliments par le mouton.

Dans une première expérience conduite en 1966 (8), Baile et coll. constatent que l'injection d'une solution d'acide lactique 0,85 M entraîne une diminution de 25 p. 100 dans la consommation alimentaire par rapport à celle observée chez les moutons qui reçoivent une perfusion d'eau dans les mêmes conditions. Toutefois cette diminution ne peut pas être attribuée de façon spécifique à l'acide lactique puisque l'injection de sérum physiologique entraîne la même diminution.

Dans une seconde expérience effectuée en 1969 (14), Baile et coll. constatent que l'ingestion alimentaire est diminuée d'environ 20 p. 100 quand 0,70 moles par jour en moyenne de lactate de sodium (pH = 6,5) sont injectées à raison de 10 moles/mn au cours du repas. Là encore, les auteurs soulignent que les résultats sont variables ; dans quelques cas, l'acide lactique s'est révélé toxique. Par ailleurs, contrairement à ce que l'on observe avec les injections d'acétate, de propionate ou de butyrate, le retour à la consommation normale est beaucoup plus lent dans le cas de l'injection de lactate.

Par ailleurs, certains auteurs, en particulier Ryan en 1964 (99) font jouer à l'acide lactique un rôle primordial pour expliquer

les anorexies observées dans certains types de désordres pathologiques du rumen.

Tous les travaux précédemment relatés concernent les ruminants. Toutefois, on possède quelques données sur les Monogastriques.

Tout récemment (1970), chez des singes rhésus, Baile et coll. (19) ont étudié les effets sur l'ingestion alimentaire de la variation de la lactacidémie. La perfusion intraveineuse de DL-lactate de sodium diminue la prise alimentaire de façon significative par rapport à des injections équimoléculaires de chlorure de sodium, de glyco-colle, d'alanine, de lysine ou de glucose. Selon ces auteurs, cet effet du lactate permettrait d'expliquer l'hypophagie transitoire observée chez l'Homme et de nombreuses espèces animales à la suite d'un exercice musculaire important. Cette hypothèse n'est valable que dans la mesure où les glucides constituent le substrat énergétique majeur du muscle au cours de la contraction. Si, à la suite des travaux classiques effectués sur le muscle de grenouille isolé, on a longtemps considéré les glucides comme le combustible presque exclusif de la contraction, les travaux modernes ont ramené l'attention sur le rôle important des lipides et des acides gras. Il apparaît de plus en plus qu'en régime stationnaire les muscles striés des Mammifères, l'Homme y compris, utilisent les acides gras non estérifiés de préférence aux glucides.

Les travaux de Rowe et coll. en 1959 (93) réalisés chez l'homme ont montré les variations des taux sanguins, au niveau du cerveau, en glucose, lactate et pyruvate avant et après le repas. Ils ont confirmé tout d'abord que, chez l'individu à jeun, le cerveau consomme du glucose, tandis que, parallèlement, le sang veineux s'enrichit en lactate et en pyruvate. Après le repas, les taux sanguins artériels de ces trois substances sont plus élevés et le cerveau utilise ces trois métabolites mais de façon différentes; pour le pyruvate, la consommation observée est directement liée au taux sanguin artériel; pour le glucose et le lactate, il n'en va pas de même, ce qui signifie que ce n'est pas le taux artériel de ces métabolites qui contrôle le taux de leur utilisation par le cerveau. Des travaux ultérieurs ont précisé le phénomène au niveau de différentes régions du cerveau: Chain et coll. (31) ont pu montrer chez le lapin que le centre de la satiété ne métabolise pas le glucose en quantité identique suivant que l'animal est nourri ou à jeun depuis 24 heures. Mais, en ce qui concerne l'acide lactique, rien n'a été fait dans ce sens.

De l'ensemble de ces travaux nous pensons pouvoir conclure qu'en ce qui concerne l'influence sur l'ingestion alimentaire, l'action de l'acide lactique n'est pas nettement définie.

De plus, il faut faire un certain nombre de réserves en ce qui concerne les expériences de perfusion intra-ruminale.

Tout d'abord l'acide lactique est un précurseur d'AGV, surtout d'acétate et de propionate; comme en plus il existe des interconversions entre les différents AGV, l'action propre de l'acide lactique devient plus difficile à dégager.

D'autre part, certaines des perfusions réalisées modifient le pH dans des limites qui n'ont pas toujours été appréciées. Or, les variations de pH du rumen influencent le développement des micro-organismes et leurs métabolismes, dans leur intensité comme dans leur orientation, ainsi que l'ont rappelé Le Bars et Vaillant en 1966 (63). Outre cette influence directe du pH sur la population microbienne, une influence indirecte peut également se manifester par l'intermédiaire de la motricité du rumen. En effet, une chute de pH détermine une augmentation de l'absorption des AGV comme l'ont montré Dobson et Phillipson en 1956 (39); ces AGV passent dans le sang et vont agir sur la motricité des réservoirs gastriques. On sait en effet depuis les travaux de Le Bars et coll. en 1954 (62), que l'injection par voie veineuse de solutions d'acétate, de propionate ou de butyrate de sodium entraîne une inhibition de longue durée de la motricité des réservoirs gastriques et de la rumination, ce qui entraîne une diminution de la consommation alimentaire.

Par ailleurs, la plupart des perfusions réalisées mettent en jeu les processus de régulation de l'équilibre acido-basique et de transit de l'eau et des électrolytes; elles peuvent par conséquent, modifier le comportement de la soif; or la soif et le comportement alimentaire sont deux phénomènes qui s'influencent mutuellement. Certaines des expériences réalisées, ne comportant pas la mesure de la consommation hydrique en même temps que l'ingestion d'aliments, il devient plus difficile encore de préciser l'action spécifique de l'acide lactique sur la consommation alimentaire.

Enfin, en ce qui concerne le comportement alimentaire proprement dit et non plus seulement l'ingestion d'aliments, Ruckebusch en 1963 (95) apporte une critique importante. Il constate que les injections intra-ruminales d'A.G.V. diminuent la durée de l'ingestion alimentaire et celle de la rumination; il constate qu'à chaque fois il y a augmentation de 30 à 40 p. 100 des périodes de repos ou de sommeil lent chez les sujets; en raison de la non-augmentation corrélative du temps de rumination (celle-ci étant habituellement associée à un repos psychosensoriel du sujet) Ruckebusch estime qu'il faut faire les plus grandes réserves sur la signification des résultats obtenus.

CHAPITRE IX

HYPOTHÈSE D'ÉTUDE

Nous venons de rappeler ce que l'on sait de l'influence de l'acide lactique sur l'ingestion d'aliments. A notre connaissance, aucun auteur n'a proposé de théorie « lactostatique » ; aucun non plus n'a véritablement intégré l'acide lactique dans l'une ou l'autre des théories humorales de la régulation de l'ingestion alimentaire.

Par ailleurs, nous avons vu dans le chapitre VII que, chez le Lapin, l'acide lactique joue vraisemblablement un rôle énergétique important, en rapport notamment avec sa production massive au cours du séjour stomacal des cæcotrophes.

Nous avons émis l'hypothèse de l'existence d'un rôle de l'acide lactique dans le comportement alimentaire du Lapin vis-à-vis soit de l'ingestion alimentaire soit de la cæcotrophie, soit des deux.

C'est dans le cadre du premier volet de cette hypothèse que s'inscrit notre travail expérimental.

TROISIEME PARTIE : EXPERIMENTATION

CHAPITRE X

PROCOLE D'ÉTUDE

Nous nous sommes proposés d'étudier l'influence de la perfusion lente de lactate de sodium sur la consommation alimentaire du Lapin. Afin de pouvoir apprécier la spécificité de cette influence, il importe de comparer les résultats obtenus avec ceux que l'on observe après une perfusion lente de la même quantité de sérum physiologique sur le même animal.

Pour nous permettre d'utiliser les résultats, il fallait s'éloigner le moins possible des conditions de vie habituelles des animaux. Nous nous sommes efforcés de laisser les animaux dans leur cage, ce qui fut possible par la mise en place d'un cathéter à demeure au niveau de la veine jugulaire et par l'adaptation du matériel de perfusion à la cage des animaux.

CHAPITRE XI

RÉALISATION DU PROTOCOLE

Douze lapins mâles, de race néozélandaise, pesant de 2,0 kg à 4,6 kg sont placés en cage à métabolisme ce qui nous permet de relever quotidiennement leur consommation alimentaire et leur exonération fécale. Une mise en observation préalable d'une semaine suffit à déterminer approximativement les niveaux moyens de consommation et d'exonération de chaque lapin.

Les animaux sont alimentés à l'aide d'un aliment complet vitaminisé pour Lapin, répondant aux garanties suivantes :

Au maximum :

humidité	14 p. 100
matières minérales	9 p. 100
matières cellulosiques	12 p. 100

Au minimum :

matières protéiques brutes	17 p. 100
matières grasses	2,5 p. 100

Cet aliment est distribué à volonté sous forme de granulés ; les animaux disposent également d'eau à volonté.

Après quoi, nous procédons à la mise en place sur les douze animaux d'un cathéter intraveineux permanent.

Ce cathéter, tel qu'il est représenté sur la figure I a est constitué de trois parties :

— une aiguille pour injections hypodermiques, Gentile, 30-12 ; on en coupe l'extrémité effilée pour la rendre mousse, on la coupe et on coule du ciment dentaire tout autour de l'angle ainsi formé ;

— un cathéter rigide en polyéthylène, Biotrol, n° 8, qui vient s'adapter intimement sur la partie effilée de l'aiguille préalablement enduite de colle Cyanolit ;

— une fois l'extrémité de ce cathéter enduite de la même colle, on y enfle tout d'abord deux petits anneaux pratiqués dans du cathéter souple Silastic 602-265, puis une petite longueur de ce même cathéter; c'est cette extrémité libre souple qui, une fois taillée en pointe mousse, sera introduite dans la jugulaire, comme le montre la figure I b.

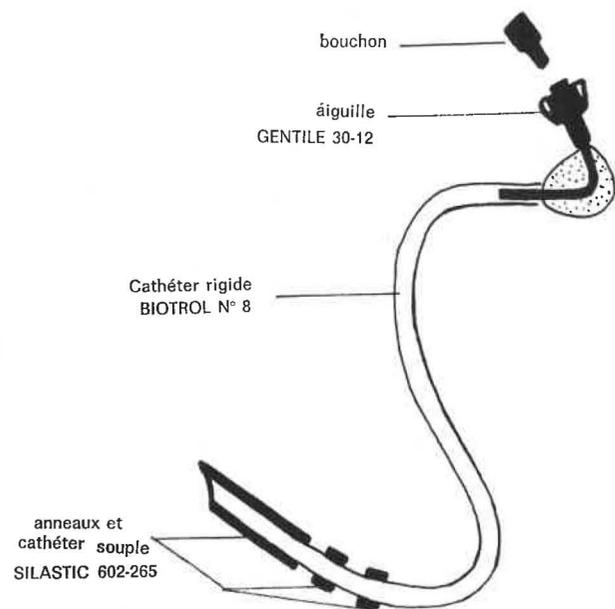


Figure Ia. — Vue globale du cathéter.

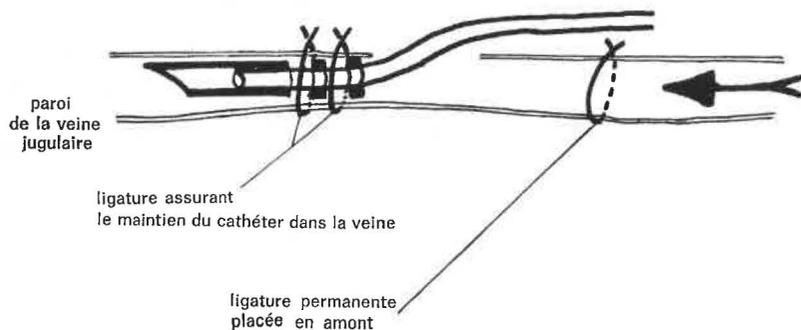


Figure Ib. — Cathéter en place au niveau de la veine jugulaire.

La mise en place du cathéter est simple en elle-même. L'animal est tranquilisé au Nozinan, 1/2 ml en intra-musculaire, puis anesthésié par voie intra-veineuse à l'aide de 15 mg/kg P.V. de pentobarbital sodique dilués dans 10 ml d'eau distillée. On incise la peau du crâne sur une ligne médiane qui va de l'espace inter-auriculaire à l'espace interorbitaire; on débride le tissu conjonctif sous-cutané. On incise la peau du cou pour dégager la veine jugulaire sur une longueur de 1 à 2 cm. On introduit alors l'extrémité souple du cathéter au niveau de l'incision céphalique pour l'amener par un trajet sous-cutané à proximité de la veine jugulaire. On remplit le cathéter de sérum hépariné. On délimite la partie de la jugulaire qui a été dégagée au moyen d'une ligature au fil de nylon 000 qui restera à demeure et par une pince à vaisseau; sur la portion isolée, on pratique une incision en sifflet qui permet d'introduire l'extrémité souple du cathéter; on l'enfoncé suffisamment loin dans le vaisseau de façon que la paroi veineuse recouvre les deux anneaux souples; les espaces laissés entre les anneaux permettent de ligaturer solidement le cathéter sur la jugulaire au moyen de fils de nylon 000, comme le montre la figure I b. Le plan musculaire est suturé au catgut 00, la peau au lin 000. L'autre extrémité du cathéter est fixée sur le dessus de la tête; nous n'avons pas réussi à le noyer dans du ciment dentaire solidement ancré sur le crâne; c'est pourquoi nous avons fixé l'aiguille à la peau du crâne au moyen de fils de lin: c'est ce qui est représenté sur la figure II. On injecte de nouveau du sérum hépariné dans le cathéter pour s'assurer de son étanchéité et on le bouche hermétiquement à l'aide d'un bouchon en plastique.

On laisse l'animal récupérer de l'opération et retrouver son niveau alimentaire — ce qui demande de 3 à 7 jours suivant les animaux. On peut alors procéder aux injections proprement dites. Un cathéter en polyvinyl, qui passe dans le corps d'une pompe péristaltique, est raccordé à l'extrémité craniale du cathéter permanent de l'animal; le débit de perfusion est d'environ 10 à 15 ml par heure. L'animal est laissé dans sa cage; on en relève le toit et on rehausse les parois latérales et la paroi antérieure à l'aide d'un cadre métallique extérieur grillagé. On peut ainsi faire passer le cathéter par-dessus ce cadre, sans que l'animal soit gêné dans ses mouvements. La résistance à la torsion du cathéter est suffisamment grande pour compenser les mouvements de rotation de l'animal. L'ensemble du dispositif est représenté sur la figure III.

Les perfusions sont réalisées en respectant autant que possible les deux principes suivants: premièrement, du fait des grandes variations individuelles quant à la quantité ingérée par

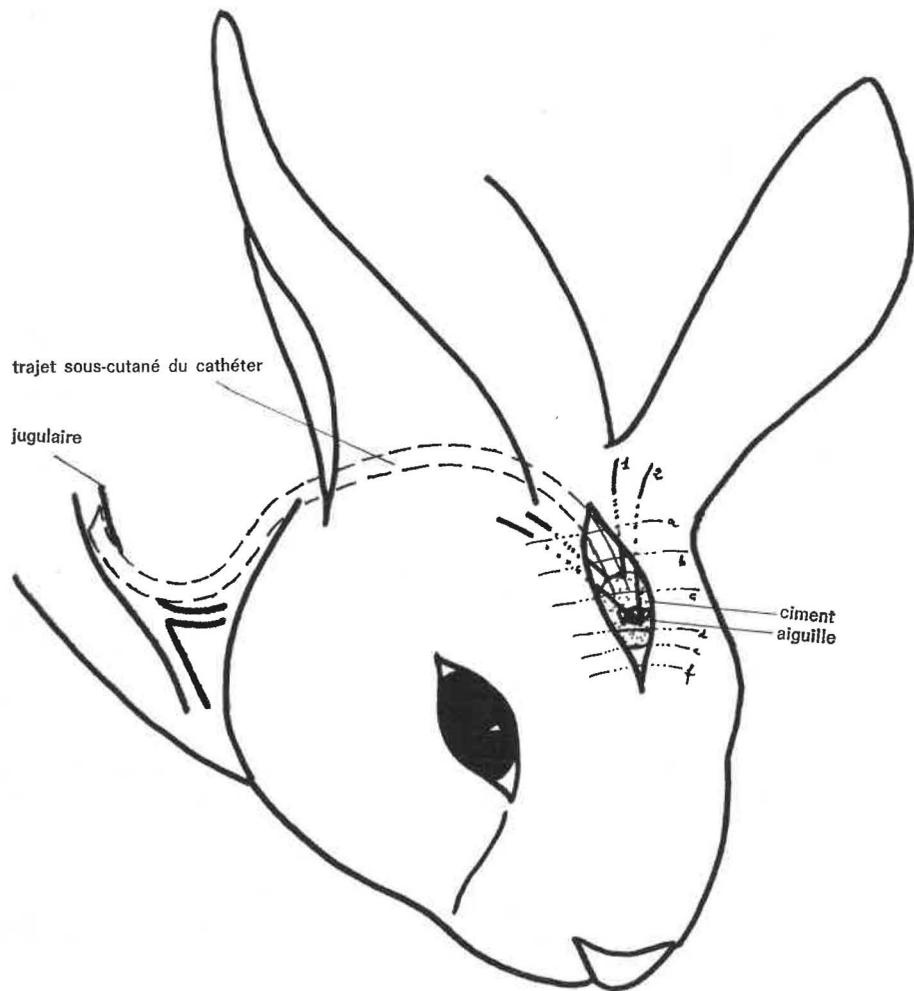


Figure IIa. — *Fixation du cathéter - Schéma général.*

- les brins 1 et 2 noués deux à deux permettent de solidariser le cathéter et la peau.
- les brins a, b, c, d, e, f sont des points de suture au fil de lin.

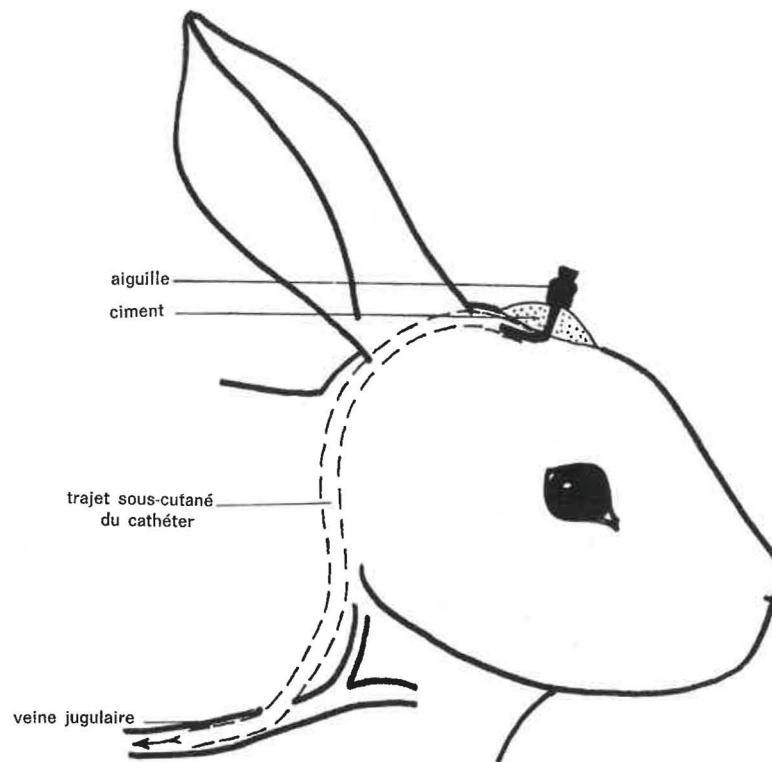


Figure IIb. — *Vue latérale.*

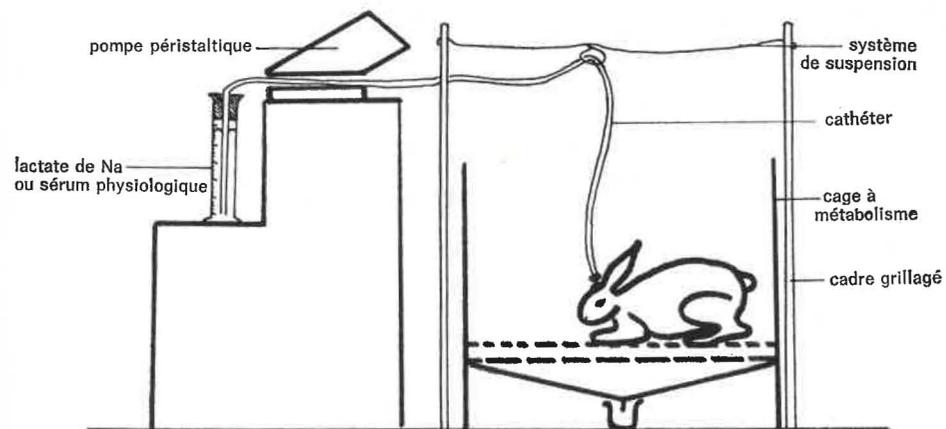


Figure IIIa. — *Dispositif expérimental : vue latérale en coupe.*

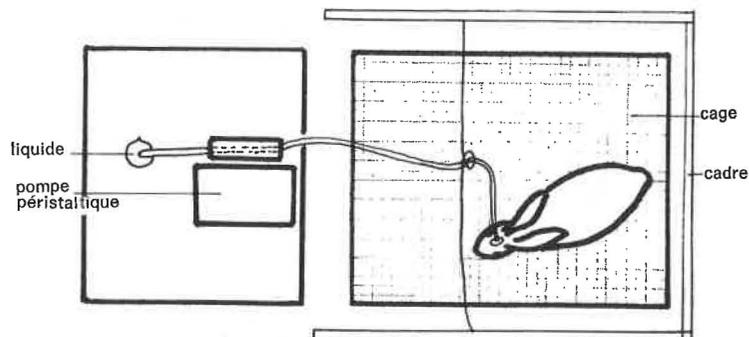


Figure IIIb. — Dispositif expérimental: vue en plan.

jour, chaque lapin est son propre témoin, autrement dit chaque animal est perfusé alternativement au lactate et au sérum physiologique; deuxièmement, après chaque perfusion on laisse l'animal récupérer sa consommation alimentaire normale. Toutefois, ceci entraîne un allongement considérable de la période expérimentale, car il existe de grandes variations individuelles quant à la durée de cette récupération: de 1 à 6 jours par exemple après une perfusion de lactate. Pour cette raison, nous avons introduit à la fin de notre travail expérimental la variante suivante: nous avons réalisé des séquences de perfusions alternées de deux types:

- un jour sérum physiologique, le lendemain lactate, le sur-lendemain sérum physiologique;
- un jour lactate, le lendemain sérum physiologique, le sur-lendemain lactate.

La dose de lactate que nous avons utilisée est de 200 mg par kilo de poids vif: c'est une dose relativement faible qui n'agit pas sur la motricité intestinale comme l'avaient montré antérieurement les travaux effectués au laboratoire de physiologie animale de l'Institut National Agronomique (61).

Le lactate de sodium est dissous dans un volume d'eau distillée qui variait suivant la durée de la perfusion entre 40 et 55 ml. Le pH de la solution obtenue oscille entre 7,10 et 7,20.

L'ensemble des perfusions réalisées est récapitulé dans le tableau 1 pour le sérum physiologique et dans le tableau 2 pour le lactate.

Perfusions n°	Jours n°	Lapins n°	Volume perfusé (ml)	Durée de la perfusion (h)	Moment de la journée où l'on effectue la perfusion.		
					matin	midi	soir.
1	5	257	50	4			H 4 - H 8
2	7	214	10	1	H 1 - H 2		
3	7	228	55	5 H 15		H 2 - H 6	
4	9	182	40	2 H 30	H 0 - H 3		
5	9	213	55	3	H 0 - H 3		
6	10	263	50	4 H 30	H 0 - H 4		
7 *	12	209	55	4	H 0 - H 4		
8	13	228	40	2 H 30	H 0 - H 3		
9	14	213	40	2 H 30	H 0 - H 3		
10	15	213	40	2 H 30			H 5 - H 8
11	15	260	50	4			H 4 - H 8
12	16	210	50	4	H 0 - H 4		
13	20	213	40	2 H 30			H 5 - H 8
14	21	227	40	2 H 30	H 0 - H 3		
15	21	263	50	4 H 30	H 0 - H 4		
16	22	213	40	2 H 30			H 5 - H 8
17	23	209	40	2 H 30			H 5 - H 8
18	23	256	40	4 H	H 0 - H 4		
19	25	209	40	2 H 30			H 5 - H 8
20	26	213	40	2 H 30	H 0 - H 3		
21**	26	214	50	1			H 7 - H 8
22	29	256	50	4			H 4 - H 8
23	31	209	40	2 H 30	H 0 - H 3		
23 PERFUSIONS SOIT					13	1	9
Remarques: * 1'animal subit, le même jour, un point de suture							
** 1'animal étant très nerveux, il a fallu perfuser plus vite que prévu.							

Tableau 1. — Tableau récapitulatif des perfusions effectuées avec du sérum physiologique.

N.B. — Heure 0 = 10 h. Heure 8 = 18 h.

Perfusion n°	Jour n°	Lapin n°	Volume perfusé (ml)	Durée de perfusion (h)	Moment de la journée où l'on effectue la perfusion.		
					matin	midi	soir
1	3	210	50	4 H 00			H 4 - H 8
2	8	182	40	2 H 30	H 0 - H 3		
3	9	228	55	5 H 15			H 3 - H 8
4	9	260	50	5 H 00	H 0 - H 5		
5*	13	210	40	4 H 00		H 2 - H 6	
6	13	227	40	2 H 30		H 4 - H 7	
7	13	263	50	4 H 30	H 0 - H 4		
8	14	257	50	4 H 00			H 4 - H 8
9	17	209	40	2 H 30		H 4 - H 7	
10	17	256	50	4 H 00			H 4 - H 8
11	17	258	40	4 H 00	H 0 - H 4		
12	16	213	40	2 H 30	H 0 - H 3		
13	20	214	50	4 H 00			H 4 - H 8
14	20	227	40	2 H 30	H 0 - H 3		
15	20	228	40	2 H 30			H 5 - H 8
16	21	209	40	2 H 30	H 0 - H 3		
17	21	213	40	2 H 30			H 5 - H 8
18	21	260	50	4 H 30			H 4 - H 8
19	24	209	40	2 H 30			H 5 - H 8
20	25	213	40	2 H 30	H 0 - H 3		
21	27	213	40	2 H 30	H 0 - H 3		
22	30	209	40	2 H 30	H 0 - H 3		
23	31	257	50	4 H 00	-		H 4 - H 8
24	32	209	40	2 H 30	H 0 - H 3		
24 PERFUSIONS SOIT					11	3	10
Remarque : * La veille, l'animal a subi un point de suture ; le jour même, nous ne pouvons perfuser qu'une partie de la solution : la dose perfusée est alors de 135 mg/Kg p.v. contre 200 mg/Kg dans tous les autres cas.							

Tableau 2. — *Tableau récapitulatif des perfusions effectuées avec du lactate de Sodium.*

N.B. — *Heure 0 = 10 h. Heure 8 = 18 h.*

CHAPITRE XII

PRÉSENTATION ET DISCUSSION DES RÉSULTATS

Les consommations alimentaires journalières des 12 lapins utilisés sont rapportées dans le tableau 3 et représentées graphiquement dans les figures IV et X.

Tout incident, même minime, tel que la perte du bouchon obstruant le cathéter ou la réalisation d'un point de suture abaisse immédiatement le niveau de consommation. Il était donc nécessaire pour évaluer l'effet propre du lactate de pratiquer des perfusions de sérum physiologique réalisées dans les mêmes conditions expérimentales.

L'examen d'ensemble des résultats montre que, pour chaque animal, la perfusion de lactate entraîne une diminution, parfois très importante, de la consommation alimentaire ; cette dernière reste pratiquement inchangée à la suite de la perfusion de sérum physiologique.

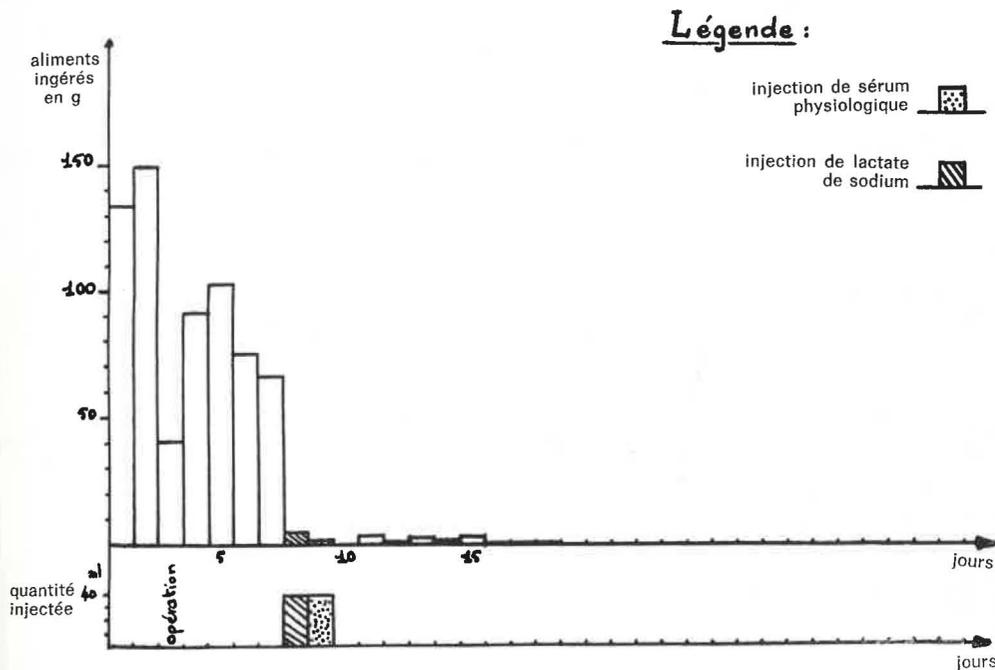
Toutefois, cet examen d'ensemble ne suffit pas pour attribuer au lactate un rôle certain vis-à-vis de cette diminution. Nous avons donc comparé les effets respectifs des perfusions de lactate et de sérum physiologique. Dans ce but, nous avons utilisé les mesures de consommation alimentaire journalière correspondant aux deux jours précédant la perfusion (J-2 et J-1), au jour où l'on réalise la perfusion (J) et aux deux jours suivants (J+1 et J+2) ; nous avons calculé la moyenne d'ingestion pour chacun de ces jours, l'écart-type et le coefficient de variation correspondants. L'ensemble de ces données est rapporté au tableau 4 pour le sérum physiologique et au tableau 5 pour le lactate. Une représentation graphique en est donnée aux figures XI et XII.

Afin de mettre en évidence d'éventuelles différences significatives entre les trois périodes définies, l'ensemble de ces données

Jours	182	209	210	213	214	227	228	256	257	258	260	263	J.
1	134	117	180	150	110	107	171	74	170	183	140	106	1
2	150	110	176	150	105	104	192	91	107	184	140	U-op	2
3	41-op-	20-op-	3-x	73-op	15-op-	102	46-op-	114	107	148	140	72	3
4	91	2	93	72	22	108	66	105	217	206	182	63	4
5	102	15	127	92	43	110	90	34-op	136-o	162-	130	188	5
6	75	27	138	113	96	116	172	57	155	177	165	21	6
7	67	66	157	150	91-o-	6-op-	150-o-	38	164	178	166	171	7
8	5-x-	78	182	146	86	19	168	47	129	165	161	143	8
9	1-o-	100	183	146-o-	90	30	122-x-	88	194	20-op-	13-x-	155	9
10	0	118	176	142	101	41	174	100	195	3	32	127-o-	10
11	2	104	179	143	133	55	175	137	182	3	94	182	11
12	0	79-o	94	160	142	81	180	143	188	12	155	180	12
13	1	99	0-x	164	164	66-x	156-o	144	170	42	157	116-x	13
14	0	110	21	169-o	103	78	160	138	48-x	64	166	131	14
15	3	112	35	148-o	78	149	149	143	88	114	93-o	152	15
16	0	115	53-o	145	21	151	188	97	151	106	121	149	16
17	0	73-x	80	149	75	75	186	59-x	152	111	170	132	17
18	0	110	118	128-x	80	80	185	127	161	134	164	174	18
19	0	112	145	167	140	82	185	120	181	111	166	171	19
20	108	108	112	116-o-	66-x	20-x	114-x	120	138-op-	118	157	163	20
21	25-x	82	118	72-x	88	64-o	156	120	102	122	84-x	146-o	21
22	62	49-o	104	109-o	140	26	26	114	23	123	145	44	22
23	32-x	32-x	113	113	120	79	79	173	79	87-o	96	124	23
24	43-x	41-o	135	135	131	88	88	88	79	115	149	144	24
25	51	51	63-o	63-o	134	155	155	155	155	124	172	122	25
26	56	56	29-x	29-x	112	225	225	135	138	130	146	121	26
27	92	92	28	28	110	125	125	135	138	114	170	160	27
28	100	100	53	73	110	115-o	115-o	125	163	151	143	143	28
29	35-x	35-x	73	73	123	137	137	137	163	119	63	63	29
30	72-o	72-o	85	85	112	157	157	157	34-x	130	151	151	30
31	86	86	110	110	112	130	130	130	151	180	180	180	31
32													32
33													33

Tableau 3. — Consommation alimentaire journalière relevée sur douze lapins soumis à des perfusions lentes de sérum physiologique ou de lactate de sodium (en g).

a été étudié statistiquement par analyse de variance suivant la méthode des blocs ; les traitements sont représentés par les résultats d'ingestion des 5 jours, les blocs étant constitués par les animaux. Les résultats de cette analyse sont rapportés au tableau 6 pour le sérum physiologique et au tableau 7 pour le lactate. Ils nous conduisent à énoncer les conclusions suivantes.



LAPIN 182

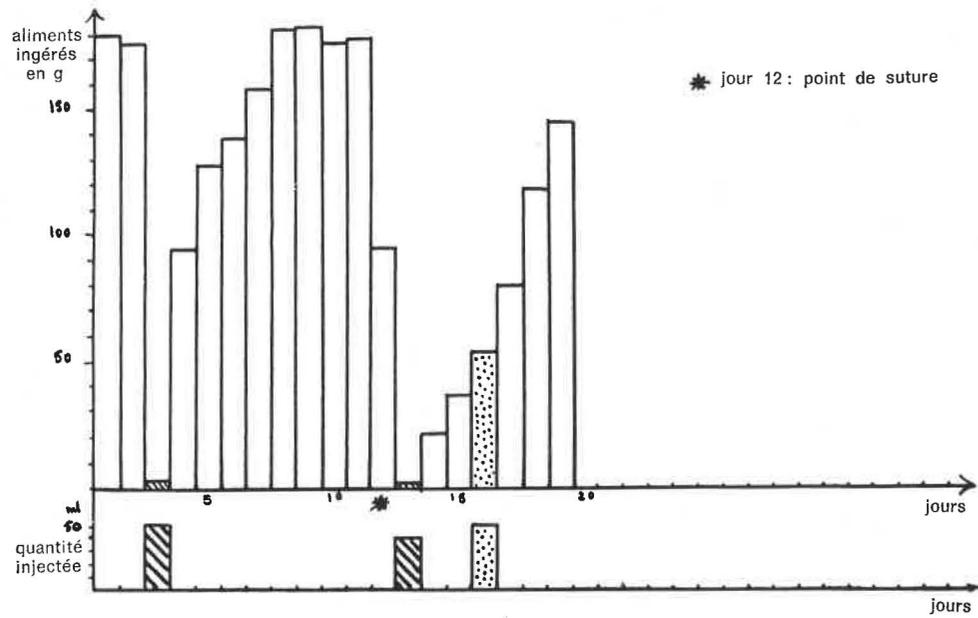
Figure IV

Influence de la perfusion lente de sérum physiologique ou de lactate sur la consommation alimentaire journalière du lapin n° 182.

Pour rendre le graphique plus lisible, le rectangle représentant la consommation alimentaire le jour d'une perfusion :

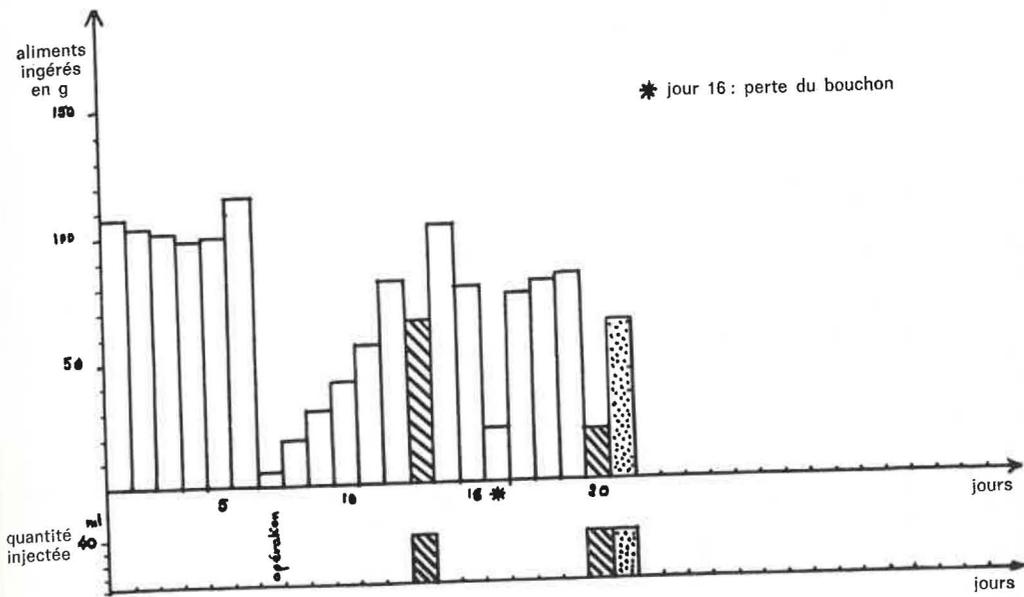
- a été pointillé dans le cas d'une perfusion de sérum physiologique.
- a été hachuré dans le cas d'une perfusion de lactate de sodium.

N.B. — Le même principe a été adopté pour les figures V à XIII.



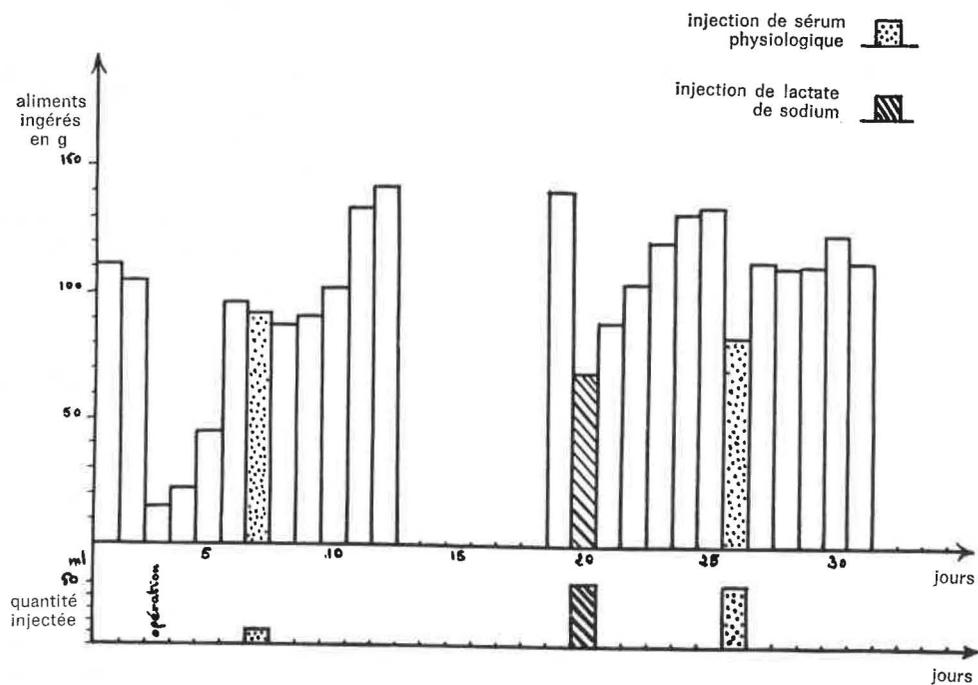
LAPIN 210

Figure V



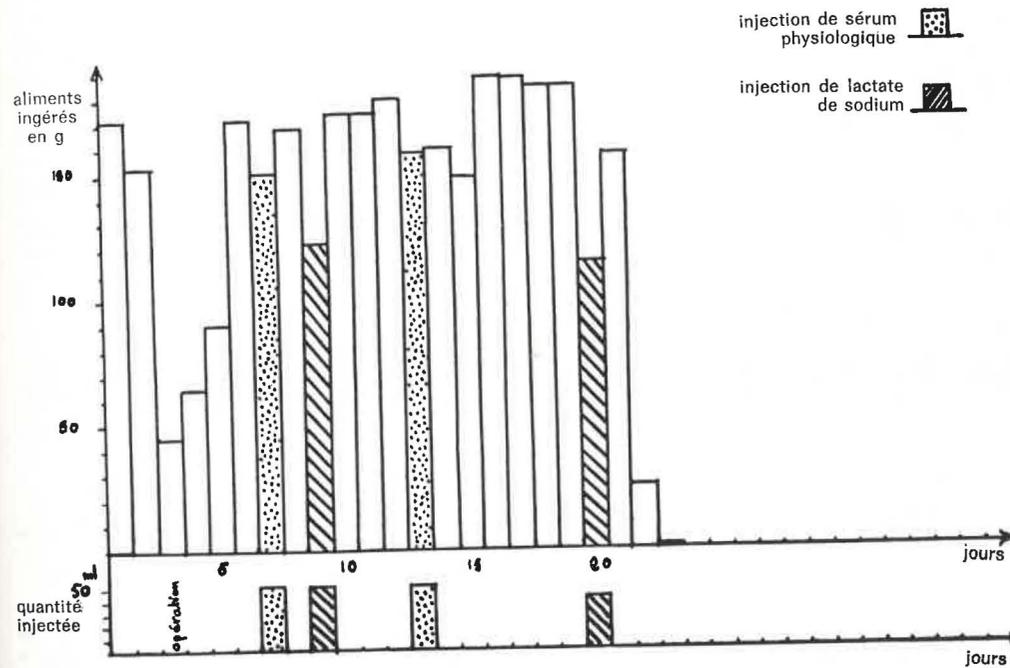
LAPIN 227

Figure VII



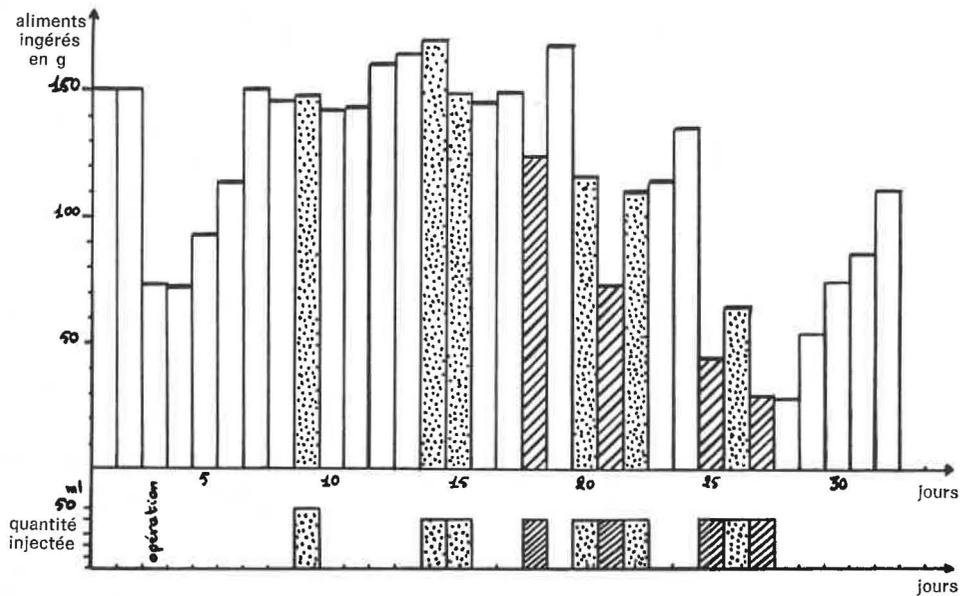
LAPIN 214

Figure VI



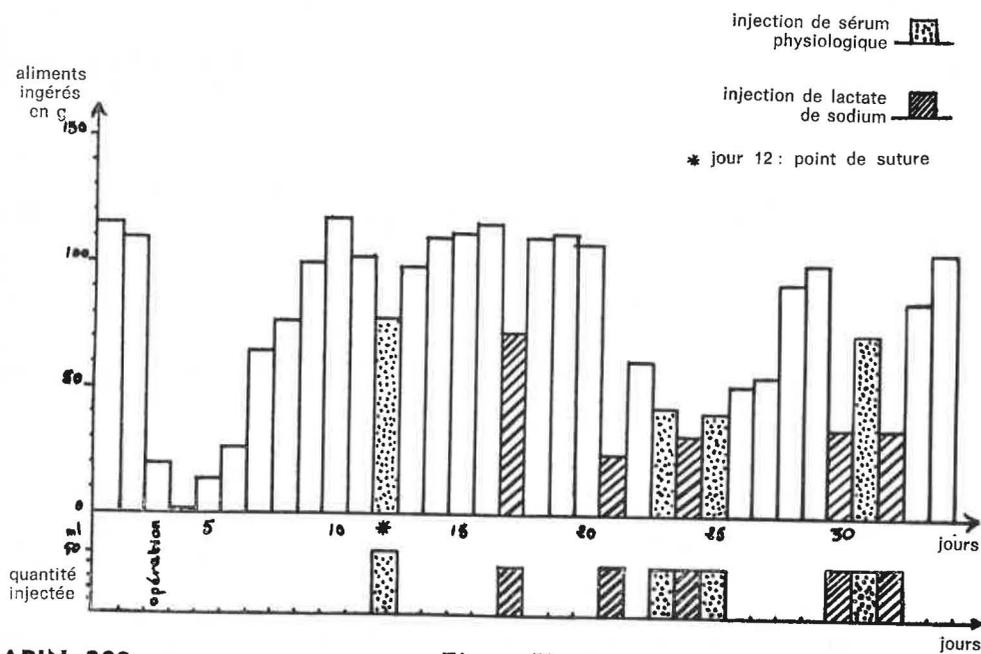
LAPIN 228

Figure VIII



LAPIN 213

Figure IX



LAPIN 209

Figure X

Lapin n°	J - 2	J - 1	J	J + 1	J + 2
209	118	104	79	99	110
210	21	35	53	80	118
213	150	146	148	142	143
213	160	164	158	145	149
214	43	96	91	86	90
214	131	134	83	112	110
228	90	172	150	168	
228	175	180	158	160	149
256	135	125	115	137	157
257	107	217	136	155	164
258	122	123	87	115	124
260	157	166	93	121	170
263	171	163	146	44	124
263	143	155	127	192	180
14 Perfusions					
Moyenne	123,07 [±] 45,61	141,43 [±] 44,18	116,07 [±] 34,68	125,43 [±] 39,57	139,71 [±] 27,19
Coefficient de variation en %	37,06	31,24	29,88	31,55	19,46

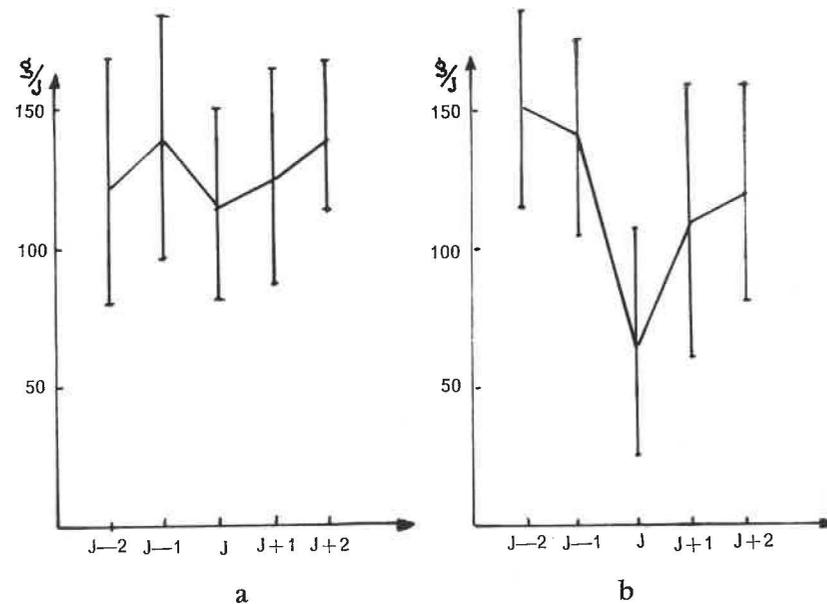
Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes.

Tableau 4. — Relevés des consommations alimentaires avant, pendant, et après les perfusions de sérum physiologique.

Lapin n°	J - 2	J - 1	J	J + 1	J + 2
210	180	176	3	93	127
210	179	94	0	21	35
214		140	68	86	104
227	55	81	66	103	78
228		168	122	174	175
228	185	185	114	158	
213	145	149	128	167	
209	112	115	73	110	112
209	112	108	25	62	
256	143	97	59	127	120
257	166	170	48	88	151
257	183	176	34	151	180
258	114	106	80	134	111
260	186	161	13	32	94
260	168	157	84	145	96
263		180	116	131	152
16 Perfusions					
Moyenne	151,00 ⁺ 37,00	141,44 ⁺ 35,55 A	64,56 ⁺ 42,06 [*] B	111,87 ⁺ 46,15	120,06 ⁺ 41,90 ^{**} C
Coefficient de variation en %	24,5 %	25,11	65,15	41,25	34,90

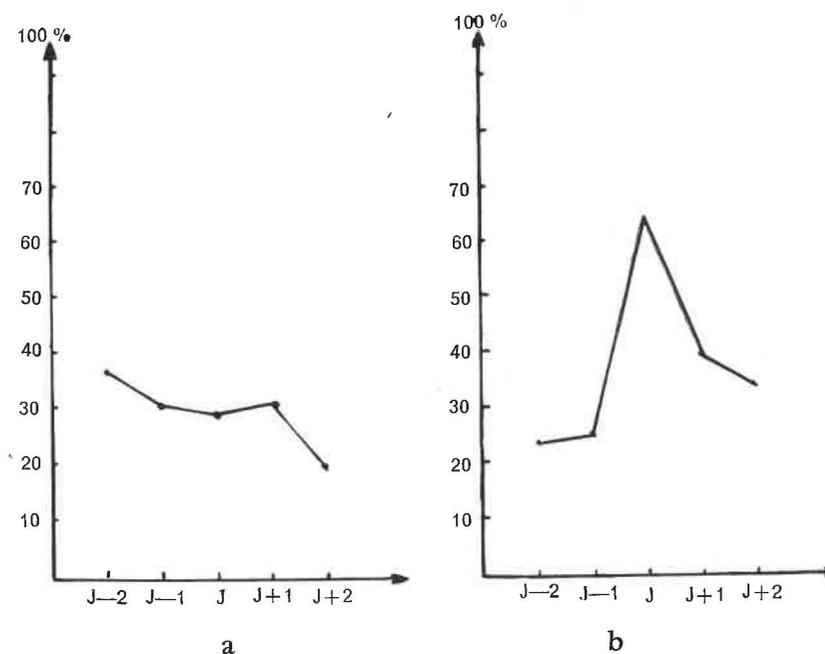
* Différence significative au niveau 0,1% entre A et B
** Différence significative au niveau 10 % entre A et C

Tableau 5. — Relevé des consommations alimentaires avant, pendant et après les perfusions de lactate.



a. Perfusion de sérum physiologique.
b. Perfusion de lactate de Na.

FIGURE XI. — Représentation graphique des consommations alimentaires et des écarts-types correspondants observés avant, pendant et après les perfusions.



a. Perfusion de sérum physiologique.
b. Perfusion de lactate de Na.

FIGURE XII. — Représentation graphique des coefficients de variations de la consommation alimentaire avant, pendant et après les perfusions.

FACTEURS DE VARIATION	DISPERSION	DEGRES DE LIBERTE.	VARIANCE	VARIABLE F DE FISCHER.	SIGNIFICATION
EFFET JOURS	67,79	4	16,95	2,48	N.S. à 5%
EFFET INDIVIDUEL	625,18	13	48,09	7,04	S. à 0,1%
EFFET RESIDUEL	355,13	52	6,83		
TOTAL	1048,11	69			

Tableau 6. — Analyse de variance effectuée sur les consommations alimentaires en rapport avec les perfusions de sérum physiologique.

N.S. : non significatif. S. : significatif.

Effet jours : variation des moyennes de consommation alimentaire en relation avec le moment où l'on enregistre par rapport à la date de perfusion.

Effet individuel : variations de réponse à la perfusion dues aux particularités du lapin lui-même.

FACTEURS DE VARIATION	DISPERSION	DEGRES DE LIBERTE	VARIANCE	VARIABLE F DE FISCHER.	SIGNIFICATION
EFFET JOURS	725,38	4	181,35	20,38	S. à 0,1 %
EFFET INDIVIDUEL	702,47	15	46,83	5,27	S. à 0,1 %
EFFET RESIDUEL	533,70	60	8,89		
TOTAL	1961,55	79			

Tableau 7. — Analyse de variance effectuée sur les consommations alimentaires en rapport avec les perfusions de lactate.

Dans le cas du sérum physiologique, il n'y a pas de différences significatives entre les trois périodes. La diminution non signifi-

cative de 12 p. 100 du niveau de consommation par rapport aux jours précédents et suivants n'est certainement due qu'au stress que provoque la perfusion chez l'animal.

Dans le cas du lactate, l'effet très hautement significatif du traitement (au niveau 0,1 p. 100) est imputable :

- d'une part à la diminution de la consommation alimentaire le jour de la perfusion : elle est de l'ordre de 56 p. 100 ;
- d'autre part au retour lent au niveau de consommation habituel dans les jours qui suivent la perfusion, puisque deux jours après, l'ingestion est encore inférieure de 18 p. 100 à celle observée avant la perfusion et s'en distingue au niveau 10 p. 100.

La consommation alimentaire, qui a fortement diminué le jour de la perfusion du lactate, n'est donc pas encore compensée les jours suivants ; nous avons observé un phénomène du même ordre en ce qui concerne l'exonération fécale de nos animaux (*).

Cette constatation est également en accord avec ce qui avait été observé auparavant au laboratoire vis-à-vis de la motricité cœcale (61) mais avec des doses plus élevées de lactate (1 g par kilo de poids vif). Chez les ruminants, Bhattacharya (23) a observé le même phénomène que nous après la perfusion d'acide lactique dans le rumen ; Baile et coll. (14) ont observé eux aussi que, contrairement à ce que l'on observe avec les injections d'acétate, de propionate ou de butyrate, le retour à la consommation normale est beaucoup plus lent dans le cas de l'injection de lactate (cf chapitre VIII).

D'autre part, l'étude de ces résultats fait apparaître l'existence d'un effet individuel important en ce qui concerne la réponse alimentaire à l'injection de lactate ; en effet, le coefficient de variation calculé à partir des chiffres de consommation alimentaire rapportés dans le tableau 5 s'élève fortement le jour de perfusion et diminue progressivement les jours suivants, comme le montre la figure XII b.

Par ailleurs, un examen grossier de ces résultats semblait montrer que l'influence du lactate était plus nette quand on le perfusait en fin de journée par rapport aux résultats observés en début de journée. On sait en effet, depuis les travaux de Prud'hon à Montpellier (87) que le Lapin mange surtout la nuit ; pendant cette période couvrant les deux tiers de la journée, les animaux consomment environ les trois quarts des aliments qu'ils ingèrent

(*) Toutefois, nous n'avons pas rapporté ici les chiffres correspondants, c'est-à-dire le poids brut des fèces ; il aurait fallu, en fait, utiliser le poids de matières sèches, car le poids brut est beaucoup trop variable, notamment en fonction de l'hygrométrie ambiante.

en 24 heures. C'est pourquoi nous avons suivi la consommation alimentaire, non plus en une seule fois, mais deux fois par jour : de 10 h à 18 h, période diurne, de 18 h à 10 h le lendemain matin, période nocturne, afin de préciser :

— d'une part l'évolution de la reprise de consommation alimentaire ;

— d'autre part si l'influence du lactate sur la consommation alimentaire varie suivant le moment de la journée auquel on réalise la perfusion : début ou fin de la période diurne. Les résultats de ces observations sont rapportés dans les tableaux 8 à 10 illustrés par les figures XIII à XV. Malheureusement, cette période d'observation n'a pu porter valablement que sur trois lapins et pendant quinze jours seulement ; nous ne pouvons donc rien conclure et une nouvelle expérimentation sera nécessaire pour étudier ces deux phénomènes.

Dans la deuxième partie de notre expérimentation, nous avons introduit la variante suivante : au lieu de pratiquer des perfusions de lactate et de sérum physiologique se succédant les unes les autres à plusieurs jours d'intervalle, nous avons réalisé des séquences de perfusions alternées, de deux types :

— premier type : perfusion un jour de sérum physiologique, le lendemain de lactate, le surlendemain de sérum physiologique ;

— deuxième type : perfusion un jour de lactate, le lendemain de sérum physiologique, le surlendemain de lactate.

Les résultats obtenus, bien visibles sur les figures IX et X confirment les observations précédentes quant à l'influence particulière du lactate sur la consommation alimentaire. Ces résultats n'ont bien sûr, qu'une valeur indicative ; aucune exploitation statistique ne peut en être tirée ; en effet sur les trois consommations concernant les trois jours de perfusion, les deux dernières subissent l'influence de la perfusion du jour même, mais aussi celle des perfusions survenues les jours précédents. Dès lors, l'effet propre d'une perfusion donnée devient quantitativement difficile à apprécier.

Avant de nous interroger sur la signification de ces résultats, remarquons que la quantité de lactate injectée (moins de 1 g par animal) n'apporte pas l'énergie correspondant aux 50 g de matières sèches que l'animal va s'abstenir de consommer après la perfusion. Autrement dit, ce n'est pas à un simple phénomène de compensation que nous assistons.

Il aurait été intéressant de suivre l'évolution de la lactacidémie pendant et après la perfusion et de la comparer à celle de la consommation alimentaire. Cet objectif sera celui d'une expérience ultérieure qui nécessitera la mise en place de deux cathéters

restant à demeure sur l'animal : l'un pour la perfusion en continu de la solution étudiée, l'autre pour prélever des échantillons sanguins à des moments déterminés ; cette dernière modalité impose, à notre avis, la confection d'un joint mobile étanche qui, seul, permettra d'effectuer les prélèvements sans perturber l'animal. Au niveau de l'expérimentation présente, nous pouvons néanmoins rapporter les observations de divers auteurs : Parfentjev (82) en 1931 a constaté qu'en injectant du lactate de sodium à la dose de 1 g/kg par voie intraveineuse, l'acide lactique disparaît rapidement du sang, c'est-à-dire dans les deux heures qui suivent l'injection. Buchwald et coll. (30) réalisant en trente minutes des injections intraveineuses de lactate L(+) à des doses allant de 150 à 850 mg/kg confirment ce résultat : 70 p. 100 du lactate disparaît en une heure. Drury (41) en 1956 a trouvé également un turnover rapide. Enfin Ramachander et coll. (89) en 1968 effectuent des injections intraveineuses de DL lactate de sodium dans du sérum physiologique à raison de 200 mg/kg ; ils constatent que la lactacidémie augmente rapidement : de 25 mg p. 100, elle passe à 50 mg p. 100 en 20 minutes, puis diminue petit à petit pour atteindre, au bout de 24 heures, une valeur inférieure à 25 mg p. 100. Il est difficile d'extrapoler à partir de ces résultats car nous avons choisi des conditions expérimentales toutes différentes de celles adoptées par ces auteurs ; nos perfusions sont beaucoup plus lentes que les leurs.

Ne connaissant pas les modifications que subit la lactacidémie à la suite des perfusions que nous avons réalisées, il est difficile de donner une signification précise à nos résultats et d'en déduire l'importance physiologique de l'acide lactique vis-à-vis de l'ingestion d'aliments chez le Lapin. Il paraît toutefois vraisemblable que la lactacidémie soit peu modifiée par ces perfusions. Dans ces conditions l'explication des phénomènes observés pose des problèmes ; à quoi attribuer la diminution observée du niveau de la consommation alimentaire ; comment expliquer la lenteur du retour de cette consommation alimentaire à son niveau habituel.

A ce stade de l'expérimentation, nous ne pouvons malheureusement que formuler des hypothèses. Celle qui nous paraît la plus vraisemblable est la suivante : la faible dose de lactate perfusée constituerait un stimulus spécifique vis-à-vis d'une structure nerveuse qui se trouverait dès lors mise en jeu pendant toute la durée de la perfusion ; il en résulterait, malgré la rapidité avec laquelle le lactate se trouve habituellement métabolisé, une diminution prolongée de l'ingestion alimentaire. Au contraire, dans les conditions physiologiques les variations de la lactacidémie seraient plus brutales et plus brèves, n'entraînant qu'une excita-

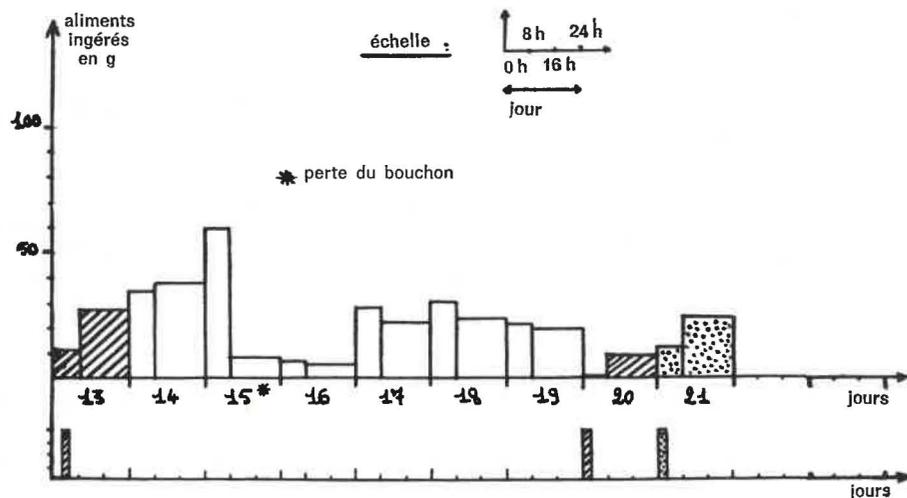
N.B. — Les consommations journalières sont relevées du matin 10 h (= heure 0 du jour 1) au matin 10 h du lendemain (= heure 0 du jour 2); ainsi la période qui va de l'heure 0 à l'heure 8 représente, en fait, la consommation diurne (de 10 h à 18 h); la période qui va de l'heure 8 à l'heure 24 représente la consommation nocturne (de 18 h à 10 h le lendemain matin).

Jours	LAPIN 227 Consommation alimentaire		
	de l'heure 0 à l'heure 8	de l'heure 8 à l'heure 24	Totale
13	× 11 ×	55	66
14	34	69	103
15	60	18	78
16	8	13	21
17	29	46	75
18	31	49	80
19	22	40	62
20	× 0	20	20
21	○ 13	51	64
	matin soir		

TABLEAU 8

Variation de la consommation alimentaire diurne, nocturne et journalière sur un lapin soumis à des perfusions lentes de sérum physiologique ou de lactate de sodium.

- : injection de sérum physiologique.
- × : injection de lactate de sodium.

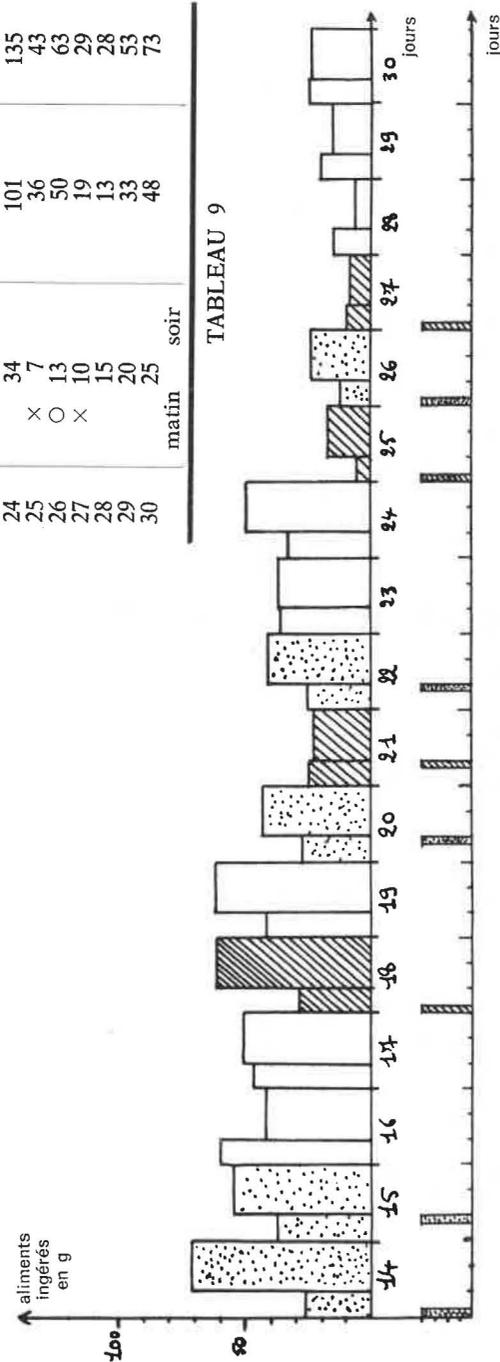


LAPIN 227

Jours	LAPIN 213 Consommation alimentaire		
	de l'heure 0 à l'heure 8	de l'heure 8 à l'heure 24	Totale
14	○ 27	142	169
15	○ 38	110	148
16	○ 60	85	145
17	× 47	102	149
18	○ 29	124	153
19	○ 42	125	167
20	○ 28	88	116
21	○ 25	47	72
22	○ 26	83	109
23	○ 37	76	113
24	○ 34	101	135
25	○ 7	36	43
26	○ 13	50	63
27	○ 10	19	29
28	○ 15	13	28
29	○ 20	33	53
30	○ 25	48	73
	matin soir		

TABLEAU 9

Mêmes titres, même légende, même échelle et même remarque que pour la figure XI et le TABLEAU 4.

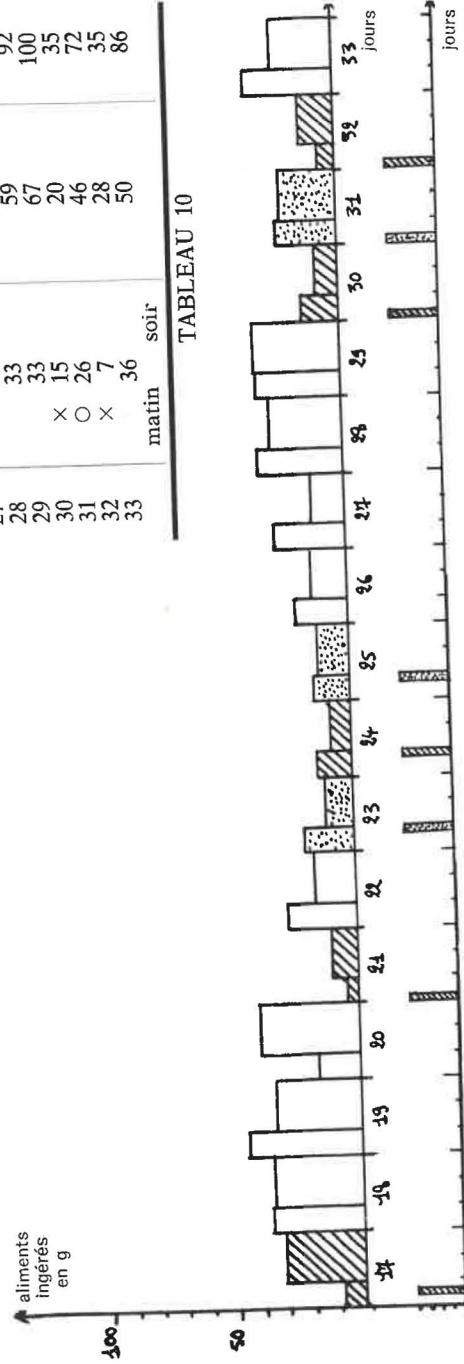


LAPIN 213

Figure XIV

Mêmes titres, même légende, même échelle et même remarque que pour la figure XI et le TABLEAU 4.

Jours	Consommation alimentaire			Totale
	de l'heure 0 à l'heure 8	de l'heure 8 à l'heure 24		
17	9	64		73
18	57	73		110
19	45	67		112
20	17	81		98
21	4	21		25
22	28	34		62
23	20	23	○ × ○	43
24	14	18		32
25	15	26		41
26	21	30		51
27	29	27		56
28	33	59		92
29	33	67		100
30	15	20	× ○ ×	35
31	26	46		72
32	7	28		35
33	36	50		86



LAPIN 209

Figure XV

tion transitoire de la structure nerveuse évoquée, d'où une chute de la consommation alimentaire d'une durée réduite. L'étude comparative de perfusions variables en quantité, durée et rythme devraient permettre d'apporter une réponse au problème.

La nature de la structure nerveuse envisagée peut également faire l'objet d'hypothèses ; il peut s'agir de l'hypothalamus et de ses noyaux spécialisés ou de récepteurs hépatiques, etc. Une expérience du type de celle réalisée par Rogers (66), perfusion soit au niveau de la carotide, soit au niveau de la veine jugulaire, permettrait de préciser s'il existe un relais cérébral à cette action particulière du lactate.

Un autre phénomène nous a frappé au cours de notre expérimentation c'est le calme très net des animaux lorsqu'ils étaient perfusés au lactate, alors qu'ils avaient une activité normale au cours des perfusions de sérum physiologique. Ruckebusch (95) avait constaté le même phénomène chez les ruminants en perfusant des AGV. En 1966, le même auteur (96) a constaté chez le Lapin que les perfusions intraveineuses de propionate et de butyrate de sodium entraînent une diminution du niveau de vigilance. Il n'est pas impossible qu'il en soit de même avec le lactate de sodium. Néanmoins, nous ne pensons pas que cette action soit suffisante pour rendre compte totalement de la diminution de l'ingestion alimentaire. Il n'en est peut-être pas du tout de même en ce qui concerne la cæcotrophie ; nous nous proposons ultérieurement de reprendre toutes ces expériences en étudiant l'influence du lactate vis-à-vis de la cæcotrophie.* Faure et coll. (45) ont montré que celle-ci s'inscrit dans ce qu'ils appellent la post-réaction électro-encéphalographique : P.R.E.E.G. ; la P.R.E.E.G. est constituée de trois stades successifs : sommeil lent, sommeil paradoxal et comportement olfacto-bucco-ano-génito-sexuel ou O.B.A.G.S. qui consiste en la réunion organisée des conduites de flairage, de léchage et de cæcotrophie. Nous pensons qu'au cours de l'investigation de l'influence du lactate sur la cæcotrophie, il sera nécessaire avant de conclure d'étudier les répercussions de la perfusion de lactate au niveau de l'électro-encéphalogramme et de la P.R.E.E.G. Nous pensons intéressant de signaler dès à présent que Faure a obtenu un pourcentage élevé de P.R.E.E.G. en apportant par voie générale un pool-aminé comprenant : acide glutamique, arginine, méthionine, tryptophane, leucine, phénylalanine, glutathion et lysine réunis en proportion déterminée.

(*) Voir à ce sujet : Tournier Frédéric, thèse de Doctorat Vétérinaire, 1972.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nos connaissances quant au rôle des facteurs humoraux vis-à-vis de la régulation de l'ingestion alimentaire sont encore fragmentaires. Des discussions subsistent et subsisteront sans doute encore longtemps, au sujet de la nature des métabolites en cause d'une part, au sujet des différentes structures nerveuses mises en jeu d'autre part. Ce que l'on peut d'ores et déjà affirmer, c'est que plusieurs facteurs humoraux sont à même d'intervenir et que l'hypothalamus n'est pas leur relais exclusif, ni peut-être même obligatoire. En fait, comme nous le soulignons déjà en conclusion de notre première partie, seule la connaissance de l'ensemble des relations existant entre le système nerveux central et les processus métaboliques, leur évolution et leurs régulations par rapport à l'ingestion alimentaire permettra d'envisager une théorie cohérente pour le contrôle nerveux du comportement alimentaire.

En ce qui concerne le Lapin, l'étude de son comportement alimentaire a fait l'objet d'un nombre réduit de travaux ; nos connaissances sont encore plus fragmentaires quant à la régulation de ce comportement. Compte tenu de la place importante que joue l'acide lactique dans le métabolisme énergétique de cet animal, nous nous sommes proposés d'étudier l'influence du lactate de sodium sur l'ingestion alimentaire du Lapin.

Nous avons réalisé des perfusions intra-veineuses lentes, tantôt à l'aide d'une solution de lactate de sodium à la dose de 200 mg/kg p. v. tantôt avec un volume identique de sérum physiologique. Les animaux utilisés provenaient tous du même élevage ; il s'agissait de lapins adultes, de sexe mâle, de race néo-zélandaise ; ils étaient nourris à l'aide d'un aliment complet du commerce, dont la composition est restée stable tout au long de l'expérimentation. Nous avons noté la consommation alimentaire et la quantité de fèces dures produites par les animaux.

Nous avons constaté que la perfusion lente du lactate de sodium, à une dose trop faible pour représenter une surcharge énergétique ou faire varier la motricité intestinale, entraîne les modifications suivantes :

- diminution importante, de l'ordre de 56 p. 100, de la consommation alimentaire le jour de la perfusion ;
- retour progressif (plusieurs jours) au niveau de consommation habituel ;
- phénomènes de même ordre au niveau de l'exonération fécale.

Ceci est bien le fait du lactate de sodium puisque la perfusion de sérum physiologique dans les mêmes conditions n'entraîne aucune de ces modifications.

Nous avons formulé une hypothèse pour tenter d'expliquer ces constatations mais nous n'avons pu la vérifier à ce stade de l'expérimentation.

D'autres expériences seront nécessaires pour préciser et apprécier l'importance physiologique du phénomène étudié.

Vu, le Rapporteur :

LE BARS

Vu, le Président :

HAZARD

Vu, le Doyen :

RAPIN

Vu, le Directeur :

CHARTON

Vu, et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris :

MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAIR (E.R.), MILLER (N.E.), BOOTH (D.A.). — Effects of continuous intravenous infusion of nutritive substances on consummatory behavior in rats. *Comms. Behav. Biol.* (1968), A, 2, 25-37.
2. ALEXANDER (F.), CHOWDHURY (A.K.). — Digestion in the rabbit's stomach. — *Br. J. Nutr.* (1958), 12, 65-73.
3. ANAND (B.K.), BANERJEE (M.G.), CHHINA (G.S.). — Activity of single neurones in the hypothalamic feeding centers : effect of protein hydrolysate. *Indian J. Med. Res.* (1965), 53, 1172-1179.
4. ANDERSON (H.L.), BENEVENGA (N.J.), HARPER (A.E.). — Associations among food and protein intake, serine dehydratase, and plasma amino acids. *Am. J. of Physiol.* (1968), 214, 1008-1013.
5. ANDERSSON (B.), LARSSON (B.). — Influence of local temperature changes in the preoptic area and rostral hypothalamus on the regulation of food and water intake. *Acta physiol. scand.* (1961), 52, 75-89.
6. BAILE (C.A.). — Regulation of feed intake in ruminants. *Fed. Proc.* (1968), 27, 1361-1366.
7. BAILE (C.A.). — Control of feed intake and the fat depots. *J. Dairy Sci.* (1971), 54, 564-582.
8. BAILE (C.A.), CLIFTON (A.), PFANDER (W.H.). — A possible chemosensitive regulatory of ovine feed intake. *Am. J. of Physiol.* (1966), 210, 1243-1248.
9. BAILE (C.A.), MAHONEY (A.W.). — Hypothalamic function in ruminant food intake regulation. Proc. Seventh Intern. Congr. Nutrition, Hambourg 1966 (1967), 2, 67-72.
10. BAILE (C.A.), MAYER (J.). — Intragastic injections of liquid diet, water and acetate and meal patterns of goats. *Am. J. Physiol.* (1967), 213, 387-392.
11. BAILE (C.A.), MAYER (J.). — Hypothalamic temperature and the regulation of feed intake in goats. *Am. J. of Physiol.* (1968), 214, 677-684.
12. BAILE (C.A.), MAYER (J.). — Effects of intravenous versus intraruminal injections of acetate on feed intake of goats. *J. Dairy Sci.* (1968), 51, 1490-1494.

13. BAILE (C.A.), MAYER (J.). — Effects of insulin-induced hypoglycemia and hypoacetoemia on eating behavior in goats. *J. Dairy Sci.* (1968), 51, 1495-1499.
14. BAILE (C.A.), MAYER (J.). — Depression of feed intake of goats by metabolites injected during meals. *Am. J. of Physiol.* (1969), 217, 1830-1836.
15. BAILE (C.A.), MAYER (J.), McLAUGHIN (C.). — Feeding behavior of goats : ruminants distention, ingesta dilution, and acetate concentration. *Am. J. of Physiol.* (1969), 217, 397-402.
16. BAILE (C.A.), MAYER (J.). — Hypothalamic centres : feedbacks and receptor sites in the short-term control of feed intake. Third International Symposium on the physiology of digestion and metabolism in the ruminant. (1970) *Oriel Press Ltd.* Newcastle, England, 254-263.
17. BAILE (C.A.), MAYER (J.), BAUMGARDT (B.R.), PETERSON (A.). — Comparative goldthiogulcose effects on goats, sheep, dogs, rats and mice. *J. Dairy Sci.* (1970), 53, 801-807.
18. BAILE (C.A.), McLAUGHLIN (C.). — Feed intake of goats during volatile fatty acid injections into four gastric areas. *J. Dairy Sci.* (1970), 53, 1058-1063.
19. BAILE (C.A.), ZINN (W.M.), MAYER (J.). — Effects of lactate and other metabolites on food intake of monkeys. *Am. J. of Physiol.* (1970), 219, 1606-1613.
20. BALCH (C.C.), CAMPLING (R.C.). — Regulation of voluntary food intake in ruminants. *N.A. and R.* (1962), 32, 669-686.
21. BALINSKA (H.). — Studies on feeding behavior in rabbits. *Activ. nerv. sup., Tcheosl.* (1967), 9, 1-18.
22. BARNETT (A.J.G.), REID (R.L.). — Reactions in the rumen (1961), 59-65. Edward Arnold Ltd., London.
23. BHATTACHARYA (A.N.), WARNER (R.G.). — Rumen pH as a factor for controlling feed intake in Ruminants. *J. Dairy Sci.* (1967), 50, 1116-1119.
24. BHATTACHARYA (A.N.), WARNER (R.G.). — Influence of varying rumen temperature on central cooling and on regulation of voluntary feed intake in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* (1968), 51, 1481-1489.
25. BINES (J.A.). — Variation, in relation to feeding, in the levels of certain energy-yielding metabolites in the blood of a cow receiving an all-concentrate or all-hay diet. *Proc. Nutr. Soc.* (1968), 27, 1, 15 A.
26. BOLLES (R.C.), DUNCAN (P.M.). — Daily course of activity and subcutaneous temperature in hungry and thirsty rats. *Physiol. Behav.* (1969), 4, 87-89.
27. BOOTH (D.A.), AILEEN CHASE, CAMPBELL (A.T.). — Relative effectiveness of protein in the late stages of appetite suppression in man. *Physiol. Behav.* (1970), 5, 1299-1302.
28. BOTT (P.A.), WILSON (D.W.). — The concentrations of lactic acid in blood and liver of rabbits. *J. Biol. Chem.* (1935), 109, 463-466.
29. BRECHER (G.), WAXLER (S.H.). — Obesity in albino mice due to single injections of gold thioglucose. *Proc. Soc. Exptl Biol. Med.* (1949), 70, 498-501.
30. BUCHWALD (K.W.), CORI (C.F.), FISCHER (R.E.). — The influence of l-and d-lactate on oxygen consumption of rabbits. *J. Biol. Chem.* (1933), 103, 763-776.
31. CHAIN (E.B.), LARSSON (S.), POCCHIARI (F.). — The fate of glucose in different parts of the rabbit brain. *Proc. Roy. Soc. London, B*, (1960), 152, 283-289.
32. COLLIER (G.), LESHNER (A.I.), SQUIBB (R.L.). — Self-selection of natural and purified dietary protein. *Physiol. Behav.* (1969), 4, 83-86.
33. CONRAD (H.R.). — Symposium on factors influencing the voluntary intake of herbage by Ruminants : physiological and physical factors limiting feed intake. *J. Animal Sci.* (1965), 25, 227-235.
34. CORRELL (J.W.). — Adipose tissue : ability to respond to nerve stimulation *in vitro*. *Science* (1963), 140, 387-388.
35. DAVIS (J.D.), GALLAGHER (R.L.), LADOVE (R.). — Food intake controlled by a blood factor. *Science* (1967), 156, 1247-1248.
36. DEBONS (A.F.), KRIMSKY (I.), LIKUSKI (H.J.), FROM (A), CLOUTIER (R.J.). — Gold thioglucose damage to the satiety center : inhibition in diabetes. *Am. J. of Physiol.* (1968), 214, 652-658.
37. DEBONS (A.F.), LAWRENCE (S.), CRONKITE (E.P.), JOHNSON (H.A.), BRECHER (G.), TENZER (D.), SCHWARTZ (I.L.). — Localisation of gold in mouse brain in relation to gold thioglucose obesity. *Am. J. of Physiol.* (1962), 202, 743-750.
38. DINIUS (D.A.), KAVANAUGH (J.F.), BAUMGARDT (B.R.). — Regulation of food intake in Ruminants. 7. Interrelations between food intake and body temperature. *J. Dairy Sci.* (1970), 53, 438-445.
39. DOBSON (A.), PHILLIPSON (A.T.). — The influence of the contents of the rumen and of adrenaline upon its blood supply. *J. Physiol.* (1956), 133, 76 P.
40. DOWDEN (D.R.), JACOBSON (D.R.). — Inhibition of appetite in dairy cattle by certain intermediate metabolites. *Nature* (1960), 1188, 148-149.
41. DRURY (D.R.), WICK (A.N.). — Metabolism of lactic acid in the intact rabbit. *Am. J. of Physiol.* (1956), 184, 304-308.
42. EDELMAN (P.M.), SCHWARTZ (I.L.), CRONKITE (E.P.), BRECHER (G.), LIVINGSTON (L.). — The effect of hyperglycemia on hypothalamic gold uptake and hyperphagia in gold thioglucose-treated mice. *J. exptl Med.* (1965), 121, 403-413.
43. EMERY (R.S.), BROWN (L.D.), HUFFMAUN (C.F.), LEWIS (T.R.), EVERETT (J.P.), LASSITER (C.A.). — Comparative feeding value of lactic acid and grain for dairy cattle. *J. Anim. Sci.* (1961), 20, 159-162.
44. EVANS (A.J.). — Some effects of protamine zinc insulin on juvenile ducks. *J. Physiol.* (1969), 203, 84 P - 86 P.

45. FAURE (J.), VINCENT (J.D.), BENSCH (C.). — Sur des relations observées entre sommeil, rythmes alimentaires et état hormonal. *Cah. Nutr. Diét.* (1966), 4, 19-32.
46. FORBES (J.M.). — The voluntary food intake of pregnant and lactating Ruminants : a review. *Br. Vet. J.* (1970), 126, 1-10.
47. GRIFFITHS (M.), DAVIES (D.). — The role of the soft pellets in the production of lactic acid in the rabbit stomach. *J. of Nutrition* (1963), 80, 171-180.
48. GROSSMAN (S.P.). — The V.M.H. : a center for affective reactions, satiety or both? *Physiol. Behav.* (1966), 1, 1-10.
49. GROSSMAN (S.P.), RECHTSCHAFFEN (A.). — Variations in brain temperature in relation to food intake. *Physiol. Behav.* (1967), 2, 379-383.
50. GUNN (C.G.). — Intensification of rabbit atherosclerosis by chronic hypothalamic stimulation. *J. Clin. Invest.* (1960), 39, 993-994.
51. GUTMAN Y., KRAUSZ (M.). — Regulation of food and water intake in rats as a relation to plasma osmolarity and volume. *Physiol. Behav.* (1969), 4, 311-313.
52. HAESSLER (H.A.), CRAWFORD (J.D.). — Fatty acid composition and metabolic activity of depot fat in experimental obesity. *Am. J. of Physiol.* (1967), 213, 255-261.
53. HALFPENNY (A.F.), SMITH (G.H.), ROOK (J.A.F.). — The effect of energy nutrition on blood aminoacids levels in the lactating cow. *Proc. Nutr. Soc.* (1969), 20, 1, 29 A.
54. HIRUSHI MIZUNO. — On the quantity of the lactic acid in blood, bile and urine during disturbance of the hepatic functions. *Japan J. Gastroenterol.* (1932), 4, 75-99.
55. HOLDER (J.M.). — Chemostatic regulation of appetite in sheep. *Nature* (1963), 200, 1074-1075.
56. KAKOLEWSKI (J.W.), DEAUX (E.). — Initiation of eating as a function of ingestion of hypoosmotic solutions. *Am. J. of Physiol.* (1970), 218, 590-595.
57. KAMIOKA (T.), OGURA (K.), TANI (E.), MATSUSHITA (H.). — Studies on the carbohydrate and fat metabolic changes of hereditary obese hyperglycemic mice. *Wayakama Med. Rep.* (1968), 12, 173-181.
58. KARLI (P.). — Le système limbique. In *La Physiologie*. Tome II. Système nerveux et muscle, 1110-1113. KAYSER Ch., Editions Médicales Flammarion (1969).
59. KRAUSS (R.M.), MAYER (J.). — Influence of protein and aminoacids on food intake in the rat. *Am. J. of Physiol.* (1965), 209, 479-483.
60. LABORIT (H.), BARON (C.), WEBER (B.). — Variations de la lactacidémie sous l'effet de perfusions de D-L lactate, de pyruvate, de dihydroxyacétone, chez l'animal normal et chez l'animal neuroplégie et mis en hypercapnie. *Aggressologie* (1966), 7, 315-328.
61. LE BARS (H.), DEMAUX (G.), CORTES-MARTINS (L.). — Action du lactate de sodium sur la motricité cœcale du Lapin. *Journée d'Etude sur le Lapin*, Alfort, 28 mai 1969.
62. LE BARS (H.), LEBRUMENT (J.), NITescu (R.), SIMONET (H.). — Recherches sur la motricité du rumen chez les petits Ruminants. IV. Action de l'injection intra-veineuse d'acides gras à courte chaîne. *Bull. Acad. Vet.* (1954), 27, 53-67.
63. LE BARS (H.), VAILLANT (R.). — Biochimie du rumen. Congrès Mondial de l'Alimentation Animale, Madrid, 1966, Tome I ; 19-62.
64. LE MAGNEN (J.), DEVOS (M.). — Metabolic correlates of the meal onset in the free food intake of rats. *Physiol. Behav.* (1970), 5, 805-814.
65. LEPKOWSKY (S.), LEN (R.), KOIKE (T.), BONTHELET (R.). — Effects of protamine zinc insulin on chickens. *Am. J. of Physiol.* (1965), 208, 589-592.
66. LEUNG (P.M.B.), ROGERS (Q.R.). — Food intake : regulation by plasma amino acid pattern. *Life Sci.* (1969), B, 11, 1-9.
67. LEUNG (P.M.B.), ROGERS (Q.R.). — Effect of amino acid imbalance and deficiency on feed intake of rats with hypothalamic lesions. *Nutrit. Rep. int.* (1970), 1, 1-10.
68. LIKUSKI (H.J.), DEBONS (A.F.), CLOUTIER (R.J.). — Inhibition of gold thioglucose induced hypothalamic obesity by glucose analogues. *Am. J. of Physiol.* (1967), 212, 669-676.
69. LUSE (S.A.), HARRIS (B.). — Brain ultrastructure in hydration and dehydration. *Arch. Neurol.* (1961), 4, 139-152.
70. LUSE (S.), HARRIS (B.), STOHR (P.). — Ultrastructural evidence for oligo-dendroglial transport of salt and glucose. *Anat. Rec.* (1961), 139, 250 (Abstract).
71. McCOOK (R.D.), PEISS (C.N.), RANDALL (W.C.). — Hypothalamic temperatures and blood flow. *Proc. Soc. exptl Biol. Med.* (1962), 109, 518-521.
72. McKAY (E.M.), CALLAWAY (J.W.), BARNES (R.H.). — Hyperalimention in normal animals produced by protamine insuline. *J. of Nutrition* (1940), 20, 59-66.
73. MAHBOUB (S.). — Etudes de quelques problèmes posés par la cœcotrophie chez le Lapin. Le cycle entéro-hépatique de l'acide lactique. Th. Doct. Ingénieur, 3^e cycle. Faculté des Sciences de Paris, 1968.
74. MANN'S (J.G.), BODA (J.M.). — Insulin release by acetate, propionate, butyrate, and glucose in lambs and adult sheep. *Am. J. of Physiol.* (1967), 212, 747-755.
75. MARTIN (F.H.), BAILE (C.A.). — Ruminal wall anesthesia and feed intake. *J. Anim. Sci.* (1970), 31, 248, Abstract n° 361.
76. MAYER (J.), AREES (E.A.). — Ventromedial glucireceptor system. *Fed. Proc.* (1968), 27, 1345-1348.
77. MEARS (G.J.), MENDEL (V.E.). — Glucose, Nefa and insulin relations to intake. *J. Anim. Sci.* (1970), 30, 6, 1038, Abst. 37.

78. MORGANE (P.), JACOBS (H.L.). — Hunger and satiety. *World Rev. Nut. Diet.* (1969), 10, 100-213.
79. MONTGOMERY (M.J.), SCHULTZ (L.H.), BAUMGARDT (B.R.). — Effect of intraruminal infusions of volatile fatty acids and lactic acid on voluntary hay intake. *J. Dairy Sci.* (1963), 46, 1380-1384.
80. NASSET (E.S.), RIDLEY (P.I.), SCHENK (E.A.). — Hypothalamic lesions related to ingestion of an imbalanced amino acid diet. *Am. J. of Physiol.* (1967), 213, 645-650.
81. OOMURA (Y.), ONO (T.), OYAMA (H.), WAYNER (M.J.). — Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature* (1969), 222, 282-284.
82. PARFENTJEV (I.A.), SUNTZEFF (V.D.), SOKOLOFF (B.F.). — Lactate concentration in the blood of the rabbit after injection of sodium lactate. *J. Biol. Chem.* (1931), 93, 797-803.
83. PENG (Y.), BENEVENGA (N.J.), HARPER (A.E.). — Amino acid balance and food intake : effect of previous diet on plasma amino acids. *Am. J. of Physiol.* (1969), 216, 1020-1025.
84. PENG (Y.), HARPER (A.E.). — Amino acid balance and food intake : effect of amino acid infusions on plasma amino acids. *Am. J. of Physiol.* (1969), 217, 1441-1445.
85. PENG (Y.), HARPER (A.E.). — Amino acid balance and food intake : effect of different dietary amino acid patterns on the plasma amino acid pattern of Rats. *J. of Nutrition* (1970), 100, 429-437.
86. PERETIANU (J.). — La régulation nerveuse de l'ingestion des aliments. *Ann. Nutr. Alim.* (1968), 22, 1-41.
87. PRUD'HON (M.). — Données non publiées (1971).
88. RADLOFF (H.D.), SCHULTZ (L.H.), HOEKSTRA (W.G.). — Relationship of plasma Free Fatty Acids to other blood components in Ruminants under various physiological conditions. *J. Dairy Sci.* (1966), 49, 179-182.
89. RAMACHANDER (G.), FINKELMAN (F.), LI (H.), GLASSMAN (J.M.), SADOW (H.S.). — Lactic acid tolerance in phenformin-treated animals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1968), 148, 653-661.
90. RAMPONE (A.J.), SHIRASU (M.E.). — Temperature changes in the Rat in response to feeding. *Science* (1964), 144, 317-319.
91. RICHARDSON (A.J.). — Blood glucose levels and food intake in the domestic chicken. *Br. Poul. Sci.* (1970), 11, 501-504.
92. ROOK (J.A.F.), BALCH (C.C.), CAMPLING (R.C.). — The effects of intraruminal infusions of acetic, propionic and butyric acids on nitrogen retention in growing heifers. *Proc. Nutr. Soc.* (1960), 19 : i.
93. ROWE (G.G.), MAXWELL (G.M.), CASTILLO (C.A.), FREEMAN (D.J.), CRUMPTON (C.W.). — A study in man of cerebral blood flow and cerebral glucose, lactate and pyruvate metabolism before and after sating. *J. Clin. Inv.* (1959), 38, 2154-2158.
94. ROZIN (P.). — Are carbohydrate and protein intakes separately regulated? *J. comp. physiol. Psychol.* (1968), 65, 23-29.
95. RUCKEBUSCH (Y.). — Recherches sur la régulation centrale du comportement alimentaire chez les Ruminants. *Thèse Doct. Sci.* (1963), Lyon, 112-113.
96. RUCKEBUSCH (Y.), LAPLACE (J.P.). — Acides gras à courte chaîne et niveau de vigilance chez les Ruminants. *J. Physiol., Paris* (1966), 58, 610.
97. RUPE (B.D.), MAYER (J.). — Endogenous glucose release by oral sucrose administration in rats. *Experientia* (1967), 23, 1009-1010.
98. RUSSEK (M.). — Demonstration of the influence of an hepatic glucose sensitive mechanism on food-intake. *Physiol. Behav.* (1970), 5, 1207-1209.
99. RYAN (R.K.). — Concentrations of glucose and low-molecular weight acids in the rumen of sheep following the addition of large amounts of wheat to the rumen. *Am. J. Vet. Res.* (1964), 25, 106, 646-652.
100. SCHARRER (E.), BAILE (C.A.), MAYER (J.). — Effect of aminoacids and protein on food intake of hyperphagic and recovered aphagic rats. *Am. J. of Physiol.* (1970), 218, 400-404.
101. SENEL (S.H.), OWEN (F.G.). — Relation of dietary acetate and lactates to dry matter intake and volatile fatty acid metabolism. *J. Dairy Sci.* (1966), 49, 1075-1079.
102. SOULAIRAC (A.). — Les régulations psychophysiologiques de la faim. *J. Physiol., Paris* (1958), 50, 663-783.
103. SPECTOR (N.H.), HAMILTON (C.L.), BROBECK (J.R.). — Changes in food and water intake induced by heating and cooling of the preoptic area. *Fed. Proc.* (1967), 26, 555 - Abstract.
104. STARR (S.E.), CRAWFORD (J.D.), HAESSLER (H.A.). — Dynamics of wheat to the rumen. *Am. J. Vet. Res.* (1964), 25, 106, 646-652.
105. STEFFENS (A.B.). — Blood glucose and FFA levels in relation to the meal pattern in the normal rat and the ventromedial hypothalamic lesioned rat. *Physiol. Behav.* (1969), 4, 215-225.
106. STEFFENS (A.B.). — Rapid absorption of glucose in the intestinal tract of the rat after ingestion of a meal. *Physiol. Behav.* (1969), 4, 829-832.
107. STEGER (H.), VOIGT (J.), PIATKOWSKI (B.). — Die Wirkung intraruminaler und intravenöser Dauerinfusionen von flüchtigen fettsäuren auf die Futteraufnahme bei Milchkühen. *Arch. Tierernährung* (1969), 19, 641-649.
108. THOMAS (J.W.), MOORE (L.A.), OKAMOTO (M.), SYKES (J.F.). — A study of factors affecting rate of intake of heifers fed silage. *J. Dairy Sci.* (1961), 44, 1471-1483.



109. THYE (F.W.), WARNER (R.G.), MILLER (P.D.). — Relationship of various blood metabolites to voluntary feed intake in lactating ewes. *J. of Nutrition* (1970), 100, 565-572.
110. ULYATT (M.J.). — Studies on some factors influencing food intake in sheep. *Proc. New Zealand Soc. Animal Prod.* (1964), 24, 43-56.
111. ULYATT (M.J.). — The effects of intraruminal infusion of volatile fatty acids on food intake of sheep. *New Zealand J. Agr. Res.* (1965), 8, 397-408.
112. WALKER (D.J.). — The position of lactic acid and its derivatives in the nutrition and metabolism of ruminants. *N.A. and R.* (1968), 38, 1-11.
113. WALKER (D.W.), REMLEY (N.R.). — The relationships among percentage body weight loss, circulating free fatty acids and consummatory behavior in rats. *Physiol. Behav.* (1970), 5, 301-309.
114. ZUCKER (L.M.). — Hereditary obesity in the rat associated with hyperlipemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1965), 131, 447-458.
115. Control of food and water intake. Handbook of Physiology. Section 6 : Alimentary canal. Volume 1 (1967). Section Editor : CODE C.F.
116. Neural regulation of food and water intake. Consulting Editor : MORGANE P.J. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1969), 157, 531-1216.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
Première partie :	
Les théories humorales de la régulation de l'ingestion alimentaire	13
I. - La théorie thermostatique	15
II. - La théorie glucostatique	21
III. - La régulation amino-acidémique	33
IV. - La théorie lipostatique	39
V. - Intervention des acides gras volatils dans cette régulation chez les herbivores ruminants	45
VI. - Conclusions	51
Deuxième partie : Intervention de l'acide lactique	
VII. - La place particulière de l'acide lactique dans le métabolisme du lapin	55
VIII. - L'influence de l'acide lactique sur l'ingestion alimentaire	59
IX. - Hypothèse d'étude	64
Troisième partie : Expérimentation	
X. - Protocole d'étude	65
XI. - Réalisation du protocole	67
XII. - Présentation et discussion des résultats	75
Conclusions générales	93
Bibliographie	95

