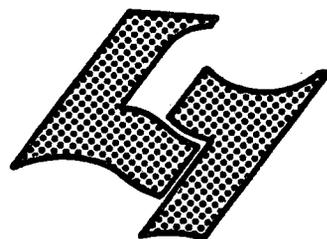


UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON-I  
43, Boulevard du 11 novembre 1918  
69621 VILLEURBANNE



*Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées*

**informatique documentaire**

\*

[REDACTED]

\*

**NOTE DE SYNTHÈSE**



MÉTABOLISME DES LIPIDES DANS LE TISSU  
ADIPEUX CHEZ LE LAPIN.

**AUTEUR :** PHILIPPE MARIE CLAUDE

**DATE :** JUIN 1981

Ce mémoire a été réalisé dans le cadre du D.E.S.S. d'Informatique Documentaire sous la responsabilité de Monsieur le Professeur BOUCHE.

Je tiens particulièrement à remercier Madame WORBE, Professeur de Physiologie, qui a bien voulu m'accueillir au sein de son laboratoire de Physiologie Métabolique de LYON I, et m'encourager tout au long de l'exécution de ce travail.

J'exprime également ma gratitude à Monsieur MOTTAZ, Assistant de Physiologie, pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à la recherche.

=====

# P L A N

METHODOLOGIE	p.1
INTRODUCTION	p.5
<u>PREMIERE PARTIE : LA LIPOGENESE</u>	p.8
1 - Aspect biochimique de la synthèse des lipides Généralités.	p.9
2 - Les dépôts adipeux chez le lapin	p.11
2-1 - Localisation	
2-2 - Evolution des dépôts adipeux	p.12
2-3 - Comparaison des tissus adipeux	p.12
2-4 - Effet de l'hypophysectomie	p.13
3 - Utilisation de l'acétate et du glucose par le tissu adipeux des Mammifères	p.13
3-1 - Les Monogastriques	p.13
3-2 - Les Ruminants	p.15
3-2-1) Influence de l'âge	p.15
3-2-2) Influence du nombre et de la taille des cellules	
3-2-3) Enzymes et substrats	p.16
3-3 - Le Lapin	
3-3-1) Le lapin adulte	p.16
3-3-2) Le lapin en cours de gestation	p.18
3-3-3) Le lapin en cours de croissance	p.18
3331 - Incorporation de l'acétate et du glucose	p.19
3332 - Influence de l'âge sur la lipo- gènèse	p.19
3333 - Influence du type du nombre et de la taille des adipocytes.	
4 - Régulation hormonale	p.20
<u>DEUXIEME PARTIE : LA LIPOLYSE</u>	p.22
1 - Généralités concernant la lipolyse pour l'ensemble des Mammifères	p.23
2 - Facteurs influant sur la lipolyse chez le lapin	p.24
2-1 - Effet d'une stimulation du noyau ventromedian de l'hypothalamus (VMH)	p.24

2-2- Action du froid et du jeûne	p.26
2-3- Action de l'exercice	p.27
3 - Régulation hormonale chez le lapin	p.27
3-1- Les catécholamines	p.27
3-1-1) Effets généraux in vivo et in vitro	p.27
3-1-2) Variation de la réponse aux catécholamines en fonction de la localisation anatomique des tissus	p.28
3-1-3) Variation de la réponse en fonction de l'âge des animaux	p.29
3-1-4) Mise en évidence des sites $\alpha$ - adénergiques inhibiteurs de la lipolyse sur l'adipocyte de lapin	p.30
3-1-5) Influence de la surrénalectomie sur l'activation de l'adényl cyclase par les catécholamines	p.32
3-2- A.C.T.H.	
3-2-1) Effets de l'agression sur la mobilisation lipidique	p.33
3-2-3) Effet de la surrénalectomie sur la mobilisation lipidique induite par l'ACTH	p.35
3-2-4) Effet des corticoïdes sur la mobilisation lipidique due à l'ACTH	p.35
3-3 - L'hormone somatotrope - GH -	p.36
3-3-1) Effet lipolytique de l'hormone somatotrope in vivo chez le lapin	p.36
3-3-2) Effet lipolytique de l'hormone somatotrope in vitro chez le lapin	p.38
3-4 - Les Mélanotropines - MSH -	p.39
3-5 - Autres Hormones lipolytiques	p.40
3 - Les prostaglandines	p.41
CONCLUSION	p.43
BIBLIOGRAPHIE	p.47

=====

- METHODOLOGIE -

Le sujet de la bibliographie est le suivant :

"Métabolisme des lipides dans le tissu adipeux chez le lapin"

Dans une première étape et avant d'entreprendre tout travail de recherche bibliographique, il m'a paru utile de lire des ouvrages de généralités. J'ai donc consulté des livres de Biochimie, de Physiologie humaine et animale. Ces premières lectures rapides ont permis de tisser la trame de la recherche. Elles m'ont familiarisée avec un vocabulaire bien précis. Aussi, lorsque j'ai parcouru les listes de références, j'ai réuni, un maximum d'articles susceptibles d'apporter quelque précision au sujet.

Le point de départ de ma bibliographie a été une lecture des bulletins signalétiques du CNRS. J'ai sélectionné deux sections, ceci sur cinq années. Les domaines couverts par ces sections étant :

- pour la section 365 : Zoologie des Vertébrés - Ecologie animale.  
Physiologie appliquée humaine.
- pour la section 361 : Reproduction - Embryologie - Endocrinologie.

La consultation d'un bulletin mensuel a été réalisée de façon méthodique. Tout d'abord, il est nécessaire de se reporter au plan de classement, subdivisé en chapitres, puis rubriques. Chaque rubrique renvoie à un numéro de page de la liste des références bibliographiques. Celle-ci doit être examinée soigneusement. Chaque référence possède : un numéro de signalement (année, section, numéro séquentiel), le titre du document dans sa langue originale, le nom des auteurs, les références du document, un résumé indicatif.

Les références pertinentes sont reportées sur des fiches cartonnées. On procède ensuite à une vérification grâce à un index des matières (index permuté) où l'on trouve les références relatives à chaque mot clef de la recherche. Il est possible de consulter directement l'index des auteurs (ce n'était pas intéressant dans le cas présent). Cette première bibliographie m'a permis de commander les articles dont les références avaient été retenues.

Il existe un Répertoire de périodiques reçus dans le département

du Rhône, concernant les domaines des Sciences et techniques, Médecine et Pharmacie, publié avec le concours de la fondation Mérieux. Pour chaque titre de périodique, le catalogue donne l'état de la collection, précédé du sigle de la bibliothèque où il est disponible. La plupart des articles se trouvaient dans la bibliothèque de la Faculté de Médecine à celle de l'Ecole Vétérinaire ou à la bibliothèque Interuniversitaire de la Doua.

Certains ouvrages comme les thèses, ont été mis à ma disposition à la Bibliothèque de la Doua. J'ai dû commander une thèse à Montpellier par l'intermédiaire du prêt interuniversitaire.

Certaines revues n'étaient pas disponibles à Lyon, j'ai donc commandé les articles au Centre de Documentation Scientifique et Technique du CNRS. La commande s'effectue à l'aide d'un bulletin de commande, les frais sont payables par vignettes.

J'ai aussi consulté les Biological Abstracts des deux dernières années à la bibliothèque de la Doua. J'y ai trouvé des articles déjà sélectionnés, d'autres en langue Russe n'ont pas été retenus. Pour compléter et affiner ma recherche, j'ai pu interroger les bases de données bibliographiques, sous la forme de deux interrogations :

- la première sur la base du CNRS PASCAL, par Telesystème.
- la seconde sur la base Biosis de l'Agence Spatiale Européenne.

J'avais au préalable sélectionné des mots clés.

Je résume brièvement sous la forme d'équation les opérations effectuées en mode conversationnel sur les deux bases :

- première équation posée sur le fichier PASCAL  
 ( Adipocytes ? ou tissu ? adipeux) et lapin ?) et (Lipolyse ou lipogénèse ou lipide).

J'ai obtenu 15 références. Certaines avaient déjà été sélectionnées par la recherche manuelle.

- deuxième équation posée sur le fichier BIOSIS.  
 (Rabbit \* adipose ? tissue) \* (lipid ? + lipogenesis)

J'ai également réuni 15 références. La plupart étaient pertinentes. J'ai commandé les articles comme précédemment. Lors de mes recherches, j'ai feuilleté les tables des périodiques comme les B. B. A - pour trouver éventuellement des articles intéressants, ceci sur les cinq dernières années.

Enfin, des articles de généralités ont été mis à ma disposition au laboratoire de Physiologie métabolique.

Une première lecture rapide des résumés indicatifs m'a permis de classer les articles par thèmes et d'élaborer le plan de mon mémoire. J'ai ensuite procédé à des lectures approfondies, par thèmes, en essayant de regrouper les idées essentielles. Au cours de ce travail, il m'a été nécessaire de me procurer des articles cités par les auteurs, dont la lecture m'a été indispensable pour une meilleure progression de la synthèse. Enfin, des auteurs largement cités par d'autres et dont je ne me suis pas procuré les articles ont été reportés dans la bibliographie avec la mention "cité par".

Quant à la bibliographie, je me suis efforcée de la rendre logique et d'accès facile. Il m'a paru préférable, plutôt que de mentionner un numéro, de citer le nom de l'auteur dans le texte, car il donne, au lecteur avisé, un aperçu du contenu de l'article.

La recherche que j'ai effectuée n'est pas exhaustive, car certains articles retenus n'ont pas été examinés (notamment des articles en langue russe), d'autres n'ont pas été réunis.

J'ai cependant essayé de réaliser un ensemble cohérent avec un maximum de références, éliminant les articles trop peu exploitables ou d'intérêt secondaire.

- INTRODUCTION -

Le métabolisme des lipides dans le tissu adipeux blanc du lapin a été envisagé sous deux aspects essentiels. L'un concerne le rôle reconnu depuis fort longtemps au tissu adipeux, sa fonction de stockage d'énergie, c'est la lipogénèse. L'autre intéresse la mobilisation de ses réserves en réponse aux exigences diverses de l'organisme c'est la lipolyse. La fonction de réserve, loin d'être passive tient une place de choix dans les métabolismes intermédiaires, grâce à l'étroite implication du métabolisme des glucides dans ce phénomène. Quant à la lipolyse, elle se révèle être un processus très complexe car elle implique l'apparition de facteurs innombrables agissant sur un véritable système lipolytique.

Le métabolisme des lipides a fait l'objet de travaux intensifs, surtout chez les monogastriques. Il est courant de distinguer monogastrique et ruminant. La régulation hormonale dans la mobilisation lipidique a contribué à l'élaboration de nombreuses études. Les recherches concernant le métabolisme des lipides chez le lapin sont, à notre connaissance encore peu nombreuses, si on les compare à l'abondance des résultats obtenus chez le rat. Les études se rapportant à la lipolyse se sont révélées beaucoup plus abondantes que celles ayant trait à la lipogénèse. Le lapin est un herbivore monogastrique, animal couramment employé en laboratoire, pour des raisons d'ordre pratique. De ce fait, les études effectuées sur cet animal, sont à étendre à d'autres herbivores monogastriques comme le poney et le cheval, sur lesquels l'expérimentation est beaucoup moins aisée.

La comparaison du comportement du tissu adipeux du lapin avec ceux du rat et des ruminants a paru nécessaire, puisqu'il semble s'apparenter aux deux espèces de par ses caractéristiques. Il a été ainsi plus facile de mettre en valeur la spécialisation qui existe au niveau du métabolisme considéré chez le lapin. Le lapin est capable d'utiliser la cellulose car le caecum, comme le rumen des ruminants, possède une flore bactérienne active permettant sa transformation en acides gras volatils. Ceux-ci rejoignent le tissu adipeux et le foie par le biais de la circulation. Ceci conduit à étudier l'incorporation respective de l'acétate et du glucose dans le tissu adipeux du lapin, à considérer le phénomène au cours de

L'évolution du tissu adipeux chez cet animal. Ainsi, un intérêt particulier est porté aux variations du métabolisme liées à l'âge et à la localisation des tissus. Les auteurs ont tenté d'expliquer les analogies et les différences existant entre la lipogénèse chez le lapin et chez les autres espèces. Les recherches se sont portées sur l'assimilation de différents substrats. L'utilisation d'agents pharmacologiques aide à déterminer la ou les spécificités, à les localiser dans le déroulement des chaînes métaboliques.

En partant d'observations et de situations diverses bien connues comme le stress, le jeûne ou l'exposition au froid, il est possible de remarquer l'abondance des agents capables de stimuler la mobilisation des lipides *in vitro*. Non seulement les agents sont différents mais l'activité d'un même agent varie d'une espèce à l'autre, d'un individu à l'autre et chez un même individu selon la localisation du tissu, l'âge de l'animal et la saison. Des grands groupes de facteurs lipolytiques proviennent d'une part des stimulations du système nerveux autonome, d'autre part, de l'hypothalamus ou de l'hypophyse. A ces deux groupes s'ajoutent des facteurs divers qui seront étudiés d'une manière moins détaillée. Les expériences de base, de surrénalectomie, de sympathectomie, d'hypophysectomie, permettent de supposer l'existence de peptides hypophysaires ayant un rôle primordial dans les hyperlipémies chez le lapin. Des expériences nombreuses mentionnées dans ce travail ont permis d'éclaircir certains mécanismes clés de la mobilisation lipidique chez le lapin.

Nous n'aborderons pas en détail les influences exercées par les facteurs nutritionnels sur le métabolisme des lipides. Les travaux de Lafontan 1979 apportent de plus amples précisions sur cet aspect particulier. L'abondance des travaux concernant les lipides circulants nous a conduit à limiter le sujet aux lipides du tissu adipeux uniquement.

**PREMIÈRE PARTIE**

**LA LIPOGENESE**

## 1 - ASPECT BIOCHIMIQUE DE LA SYNTHÈSE DES LIPIDES - GÉNÉRALITÉS.

La synthèse des lipides s'effectue en deux étapes : la synthèse d'acides gras, l'estérification de ces acides gras par l' $\alpha$ -glycérophosphate pour constituer le stock des triglycérides neutres. La synthèse des acides gras regroupe deux voies de synthèse différentes : une voie mitochondriale, une voie extramitochondriale (Harold.A.Harper, 1977).

La voie mitochondriale utilise le mécanisme de la  $\beta$ oxydation. Elle est responsable de l'élongation d'acides gras existant déjà dans la cellule adipose. Ce système s'effectue en anaérobiose et catalyse l'addition d'acétylCOA aux acides gras à longue chaîne comme l'acide stéarique en  $C_{18}$ , l'acide palmitique en  $C_{16}$ . Cette voie nécessite ATP, NADH et NADPH.

La voie extramitochondriale réalise la synthèse des acides gras de novo. Le palmitate est le produit principal de cette voie de synthèse. Il y a carboxylation de l'acétyl COA en malonyl COA en présence d'ATP et d'acétylCOA carboxylase. Le cytosol contient chez les mammifères un complexe multienzymatique, le système synthétase, pour la synthèse des acides gras. Le palmitate est libéré du complexe enzymatique par hydrolyse. En général, la synthèse s'effectue à partir du malonyl COA et de l'acétyl COA. Si l'amorceur de la réaction est le propionyl COA, les acides gras synthétisés ont un nombre impair de carbones, c'est le cas des ruminants. Le système microsomal est aussi un système d'élongation d'acides gras.

La plus grande partie de l'hydrogène utile à la synthèse des acides gras provient des réactions d'oxydation propres à la voie des pentoses. On connaît d'autres sources de NADPH : la réaction catalysée par l'isocitrate deshydrogénase extramitochondriale et la réaction catalysée par l'enzyme malique. L'acétyl COA provient des glucides, il ne diffuse pas facilement dans le compartiment extramitochondrial. L'utilisation du pyruvate par l'intermédiaire du citrate implique sa décarboxylation oxydative en acétyl COA et sa condensation avec l'oxaloacétate pour former le citrate dans la mitochondrie. Ce citrate diffuse dans l'espace extramitochondrial où il sera décomposé en acétyl COA et oxaloacétate. L'acétyl COA est utilisé pour fournir le malonyl COA et la synthèse du palmitate. L'oxaloacétate redonne du malate pour l'action de la NADH malate deshydrogénase. La NADPH est régénérée par l'action de l'enzyme malique. Le malate peut être utilisé dans la mitochondrie. L'oxaloacétate

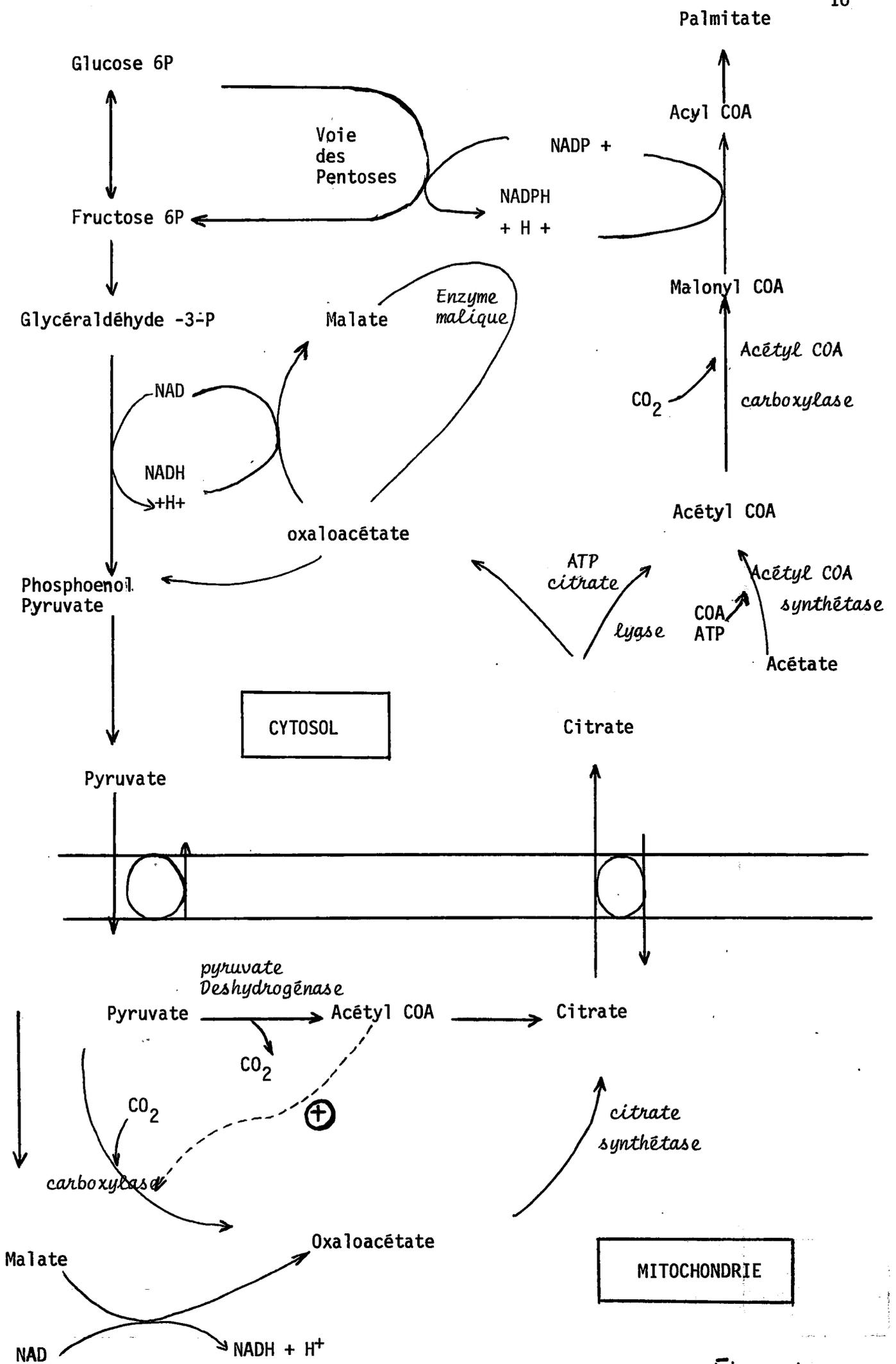


Figure 1

peut donner du pyruvate qui sera récupéré par la mitochondrie. La synthèse des acides gras est schématisée dans la figure 1 (d'après Harold A. Harper, 1977

L'adipocyte capte les acides gras d'origine exogène et endogène. La synthèse des triglycérides se fait à partir des acides gras et de l' $\alpha$ -glycérophosphate. L' $\alpha$ -glycérophosphate provient d'un intermédiaire du cycle de la glycolyse, la phosphodihydroxyacétone (après réduction par l' $\alpha$ -glycérophosphate déshydrogénase). Les acides gras sont activés par la thiokinase en présence d'ATP et du coenzyme A et forment des dérivés acylCOA. Deux molécules d'acylCOA réagissent avec un  $\alpha$ -glycérophosphate pour donner un acide phosphatidique lui-même transformé en 1-2 diacylglycérol, par un phosphate. Une autre molécule d'acylCOA estérifiée par ce 1-2 diacylglycérol forme un triacylglycérol (Harold A Harper 1977).

On a longtemps attribué un rôle de stockage, de maintien, au tissu adipeux. On sait qu'il intervient dans le métabolisme intermédiaire en assurant les interconversions entre les métabolismes glucidique, lipidique et protéidique. Il peut synthétiser des protéines, hydrolyser ou synthétiser du glycogène, assurer la glycolyse, la  $\beta$ -oxydation, le cycle de Krebs. Sa fonction essentielle est cependant le métabolisme des lipides (Veziñhet 1976).

## 2 - LES DÉPÔTS ADIPEUX CHEZ LE LAPIN -

### 2 - 1 - LOCALISATION

Veziñhet (1976) rapporte que selon Vague et Fenasse (1965), les tissus adipeux chez les mammifères sont classés de la façon suivante :

- les tissus adipeux profonds ou internes : tissus périrénal, péristomacal, mésentérique
- les tissussous-cutanés
- les tissus intermusculaires
- le tissu adipeux de la moelle osseuse.

Le lapin possède un tissu adipeux abondant, peu de travaux cependant ont été effectués sur ce sujet. Le rapport de Veziñhet concerne des lapins

en croissance, l'évolution des dépôts adipeux entre un jour et un an chez le lapin nouveau-né.

## 2 - 2 - EVOLUTION DES DEPOTS ADIPEUX.

Veizinhel a étudié l'évolution sur une période courte postnatale. Expriment en pourcentage de la masse adipeuse totale, l'importance des différents dépôts, il remarque que les dépôts sous-cutanés diminuent entre 10 et 180 jours de 53 p.100 à 27 p.100, les dépôts internes augmentent en passant de 23 à 50 p.100 de la masse totale. Les dépôts intermusculaires conservent une croissance constante, le tissu omental évolue peu, le "ratis" augmente très rapidement. Quant au tissu périrénal il double entre le 40ème et le 180ème jour. Une stabilisation précoce des dépôts diminue le risque d'une surcharge adipeuse.

## 2 - 3 - COMPARAISON DES TISSUS ADIPEUX.

NOUGUES, chez le lapin, étudie deux types de dépôts adipeux : un sous cutané (l'interscapulaire), un interne (le périrénal). Dans l'interscapulaire, le nombre et la taille des cellules se fixent à 180 jours. Dans le périrénal, la taille se stabilise à 180 jours, le nombre à l'âge de un an. Des études récentes menées par Trubowitz en 1977 comparent la structure et les paramètres fonctionnels des adipocytes de la moelle avec les adipocytes des sites extramédullaires (sous-cutané, périrénal) chez le lapin. Les auteurs isolent les cellules par la méthode de Rodbell et mesurent leurs diamètres. L'incorporation du palmitate marqué au  $^{14}\text{C}$  dans les triglycérides est étudiée ainsi que la décomposition des acides gras par chromatographie. Ils remarquent que l'incorporation du  $^{14}\text{C}$  Palmitate est cinq fois plus importante dans la moelle alors que le diamètre moyen d'une cellule est de 46  $\mu\text{m}$  et celui d'une cellule extramédullaire de 70  $\mu\text{m}$ . Le calcul de l'incorporation du palmitate par cellule fait disparaître l'écart précédent. La composition des acides gras de la moelle et des cellules extracellulaires est presque semblable. La petite cellule de la moelle est lipolytiquement plus active que les cellules périrénales et stocke moins de graisses. La fonction de stockage serait plutôt réservée au tissu adipeux extramédullaire, le tissu adipeux de la moelle intervient dans l'hématopoïèse (Trubowitz 1977).

## 2 - 4 - EFFET DE L'HYPOPHYSECTOMIE.

Le tissu adipeux du lapin échappe à l'effet de l'hypophysectomie jusqu'à l'âge de 105 jours. Ce n'est qu'après ce délai que l'on observe un ralentissement de la croissance et des remaniements du tissu adipeux suite à une hypophysectomie. Chez un lapin normal, le gain de poids vif vide est de l'ordre de 20 p.100 entre le 105ème et le 140ème jour. Pour la masse adipeuse ce gain est de 70 p.100. Sur un lapin hypophysectomisé, le gain de poids vif vide est de 2 p.100, la masse adipeuse croît toujours de 70 p.100. En appliquant entre le 105ème et le 140ème jour, la relation d'allométrie aux lapins normaux et hypophysectomisés, Vezinhet montre que le rapport des vitesses de croissance spécifiques de la masse adipeuse totale par rapport au poids vif vide se traduit par un coefficient d'allométrie  $b = 3,1$  chez les lapins normaux et  $b = 30,52$  chez les lapins hypophysectomisés. L'état d'engraissement extrême résultant de l'hypophysectomie tient au fait que la croissance de toutes les autres composantes corporelles (masse musculaire, masse osseuse) sont arrêtées. Le rôle d'accumulation de réserve du tissu adipeux se développerait surtout lorsque les exigences métaboliques de la croissance des tissus nobles ont été satisfaites.

## 3 - UTILISATION DE L'ACÉTATE ET DU GLUCOSE PAR LE TISSU ADIPEUX DES MAMMIFÈRES -

Le glucose est le précurseur de la synthèse des acides gras (AG) chez bon nombre d'espèces, mais le substrat varie et s'adapte suivant les besoins des espèces.

### 3 - 1 - LES MONOGASTRIQUES

La lipogénèse a été étudiée chez le rat. L'utilisation des hydrates de carbones par le tissu adipeux est un facteur important de la régulation des triglycérides dans ce tissu. Le glucose pénètre par un transport facilité dans l'adipocyte, il est phosphorylé en glucose - 6 - phosphate. Ce glucose-6 - phosphate est entraîné soit dans la synthèse de glycogène, soit comme producteur de NADPH dans le shunt des pentoses.

Le tissu adipeux peut utiliser d'autres hexoses, comme le fructose, le mannose, ou le galactose. Chez le rat, l'utilisation du fructose est aussi importante que celle du glucose. Le glycogène formé dans l'adipocyte peut être utilisé localement pour la synthèse d'acides gras et d' $\alpha$ -glycérophosphate nécessaire à l'estérification de ces derniers. Le glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides n'est pas réutilisé car l'adipocyte est dépourvu de glycérokinase permettant l'obtention d' $\alpha$ -glycérophosphate à partir de glycérol et d'ATP. Quant aux acides gras libérés, ils peuvent être réestérifiés.

Des expériences effectuées sur le rat montrent qu'après un jeûne de 48 heures, un rat nourri avec un repas non protéique ou équilibré synthétise des AG à partir de glucose, de pyruvate, de lactate et d'aspartate. La seule différence existant chez les rats nourris au régime protéique est une réduction de l'activité de la glucose-6-phosphate deshydrogénase, de la 6 phosphogluconate deshydrogénase, de la NADP malate deshydrogénase et de l'ATP citrate lyase dans l'épidyme et une réduction de la synthèse des acides gras à partir de chacun des substrats. Par contre, la phosphoenol pyruvate carboxykinase est cinq fois plus activé (Jomain et coll 1969). Le glucose stimule l'incorporation, l'oxydation et la lipogénèse à partir de lactate. Si du lactate et du glucose sont présents ensemble dans le milieu, le lactate fournit la plus grande partie du carbone au  $\text{CO}_2$ , et à la synthèse d'acides gras, le glucose fournit presque tout le carbone du glycérol. In vivo, chez le rat, le lactate pourrait être une importante source d'acides gras (Kartz et coll 1973). De nombreuses espèces possèdent les enzymes nécessaires à la conversion du pyruvate en  $\alpha$ -glycérophosphate et le chemin de la glycéronéogénèse a été présenté comme une solution de synthèse des glycérides-glycérol dans l'adipocyte. Chez le rat et le porc, au cours du jeûne cette glycéronéogénèse est très importante

Le schéma de la glycéronéogénèse laisserait supposer que le lactate, la sérine, l'alanine pourraient être des précurseurs du pyruvate. Il n'en est rien pour l'alanine et la sérine, cela serait dû à un défaut de transport des acides aminés dans l'adipocyte ou à l'inexistence de l'enzyme nécessaire à leur conversion en pyruvate. L'addition de glucose dans le milieu facilite l'incorporation de lactate dans les acides gras et les glycérides-glycérol aussi bien chez le rat nourri que chez le rat à jeûn. La concentration d' $\alpha$ -glycérophosphate est plus haute chez le rat nourri. Cette voie apparaîtrait comme une voie de rechange de la glycolyse pour la synthèse d' $\alpha$ -glycérophos-

phate (Shrago et coll 1978). Des auteurs ont constaté in vitro que l'éthanol et non pas ses dérivés (acétaldéhyde ou acétate) diminue la formation de glycérides-glycérol à partir du glucose dans l'épididyme de rat de 29 p.100. L'éthanol sert alors de substrat pour la synthèse d'acides gras (Scheig 1971) Le glucose stimule l'incorporation d'acétoacétate et de D-3-hydroxybutyrate dans le tissu adipeux. Il augmente la conversion des corps cétoniques en acides gras. Ses effets sur le métabolisme de l'acétate par le tissu adipeux sont semblables à ceux exercés sur le métabolisme des corps cétoniques (Soling et coll 1970).

### 3 - 2 - LES RUMINANTS.

L'acide acétique est préférentiellement utilisé alors que le glucose ne représente qu'une source peu importante de carbones (Ingle 1972) quel que soit l'âge de l'animal, le rôle du foie dans la lipogénèse est faible. Chez l'agneau, la lipogénèse est supérieure dans le tissu adipeux à celle du foie surtout lorsqu'on utilise l'acétate.

#### 3-2-1 Influence de l'âge

La contribution de l'acétate à la lipogénèse croît avec l'âge, celle du glucose diminue. L'acétate participe à la synthèse des lipides d'une manière prédominante. Avec l'âge, l'incorporation de glucose diminue dans les lipides totaux, plus vite dans les acides gras et croît légèrement dans la synthèse du glycérol (Vézinhet 1976). On remarque des variations selon les localisations des tissus. Le tissu adipeux n'apparaît pas comme un tissu homogène (Vézinhet Nougues, 1977).

#### 3-2-2 Influence du nombre et de la taille des cellules

Chez l'agneau, l'activité de la synthèse des acides gras est toujours en corrélation avec le nombre de cellules présentes dans le milieu. La taille n'influence pas l'activité lipogénique qui n'est jamais reliée au diamètre cellulaire, Nougues pense qu'au delà d'un volume critique, les adipocytes perdent en grande partie leur capacité à synthétiser des acides gras.

### 3-2-3 Enzymes et substrats

Chez les ruminants, après le sevrage, les fermentations résultant de l'activité bactérienne dans le rumen sont responsables de la formation à partir des glucides alimentaires, d'acides gras volatils : acides acétique, butyrique et propionique. L'activité de l'enzyme citrate lyase est faible parce que l'acétate constitue la source principale d'acétylCOA. L'activation de l'acétate en acétylCOA est extramitochondriale. L'activité de l'enzyme malique est réduite, le cycle des pentoses a une activité intense. La NADP isocitrate deshydrogénase fournirait le NADPH remplaçant ainsi l'enzyme malique dans cette fonction.

Outre l'acétate, le lactate peut aussi être précurseur chez les bovins (Whitehurst 1978). Les expériences conduites in vitro montrent que le lactate peut-être utilisé pour la synthèse d'acides gras et la glycérogénèse. Les précurseurs in vivo demeurent l'acétate et le glucose.

## 3 3 - LE LAPIN

### 3-3-1 Le lapin adulte

Depuis les travaux de Di Girolamo et Rudman effectués en 1966, on sait que les tissus épидидymaire et périrénal du lapin métabolisent moins bien le glucose que les tissus adipeux du rat. Ces observations ont été confirmées par des expériences plus récentes (Smith 1975). L'auteur reconnaît que le lapin synthétise peu d'acides gras à partir du glucose mais se refuse à admettre que le tissu adipeux ne synthétise pas d'acides gras de novo de façon significative. En effet, les expériences de Smith effectuées in vitro aboutissent à la conclusion suivante : 98,5 p.100 des unités acétyl incorporées dans les acides gras proviennent d'une synthèse de novo.

Le tissu adipeux du lapin a un fort pouvoir de lipogénèse si on lui fournit de l'acétate et non du glucose. L'acétate pourrait être un précurseur des acides gras chez le lapin puisqu'une grande quantité d'acide acétique est produite et absorbée au niveau du colon de ces espèces (Henning et coll. 1972). Le lapin, par un processus adaptatif de la coprophagie utilise les glucides membranaires des végétaux. La présence d'une flore bactérienne active dans le coecum permet la transformation des hydrates de carbone en acides gras volatils (Veziñhet, 1976).

Le caecum et le colon joueraient le rôle du rumen des ruminants. Chez les monogastriques, le précurseur privilégié de la synthèse des AG est le glucose et chez les ruminants c'est l'acétate qui est utilisé préférentiellement. Chez le lapin en croissance, le rôle du foie dans la lipogénèse est deux fois plus importante que celui du tissu adipeux, ce rapport s'inverse chez l'adulte (Leung et al 1975). Le lapin appartient à un groupe présentant des analogies avec les ruminants et les non ruminants. Il peut convertir le pyruvate en graisse au même taux que les autres non ruminants. Le transfert des acétyl est géré par une enzyme, la citrate lyase. Comme chez le rat, l'incorporation de pyruvate dans les glycéride-glycérol, utilise la gluconéogénèse et le cycle de l'acide dicarboxylique. Chez les ruminants, l'incorporation faible du glucose résulte de la faible activité de la citrate lyase et il n'y a pas de transfert extramitochondrial des groupes acétyls. La lipogénèse à partir du glucose est bloquée, le pyruvate et le lactate s'accumulent dans la mitochondrie. Smith utilise une hydroxycitrate, inhibitrice de la citrate lyase, qui bloque la synthèse d'acides gras dans le foie et le tissu adipeux du lapin. D'autres acides interviennent dans la lipogénèse, l'enzyme malique est peu activé chez le lapin, la pyruvate carboxylase n'est pas très active non plus. Le réapprovisionnement de la mitochondrie en oxaloacétate s'effectue avec une faible participation de l'enzyme malique et de la pyruvate carboxylase. L'isocitrate deshydrogénase présente une activité importante chez le lapin, la plupart de son activité se situe dans le cytosol plutôt que dans la mitochondrie (c'est l'inverse chez le rat). Quand la pyruvate ou l'acétate sont les seules sources de carbones pour la synthèse des acides gras, l'isocitrate deshydrogénase est la principale source du NADPH. Le problème restant en suspens est celui de savoir quelle est la source du NADH dans le cytosol nécessaire à la conversion d'oxaloacétate en malate. Smith, en comparant les activités des enzymes glycolytiques chez le rat et chez le lapin; a découvert que les plus flagrantes différences résident dans l'activité de l'hexokinase et de la pyruvate kinase. Celles-ci sont dix fois plus actives chez le rat.

Par contre, les enzymes clés du cycle des pentoses phosphates, la glucose-6-phosphate deshydrogénase et la 6-phosphogluconate deshydrogénase ont le même pouvoir dans les deux espèces. La faible compétence du tissu

adipeux du lapin à convertir le glucose en graisse est probablement due à la faible activité de l'hexokinase et de la pyruvate kinase. En revanche la grande activité des enzymes du cycle des pentoses implique qu'une large proportion du glucose métabolisé soit orientée dans cette voie.

### 3-3-2 Le lapin en cours de gestation

Mellenberger a étudié les variations intervenant dans le tissu adipeux au cours de la gestation chez la lapine. Les synthèses d'acides gras à partir de l'acétate augmentent dans le tissu mammaire à partir du 15ème jour. Les activités des ATP citrate lyase, acétylCOA carboxylase, acétylCOA synthétase et acides gras synthétase augmentent dix à trente fois depuis le début de la phase de gestation jusqu'au pic de lactation. Les enzymes engagées dans la génération du NADPH dans le tissu mammaire augmentent considérablement avec le début de la lactation, alors que dans le tissu adipeux, la lipogénèse qui était maximale le 15ème jour de la gestation diminue de 99 p.100 dès le début de la période de lactation. La diminution des enzymes dans le tissu adipeux semble égale à l'augmentation existant dans le tissu mammaire (Mellenberger et coll 1972).

### 3-3-3 Le lapin en cours de croissance

#### 3331) Incorporation de l'acétate et du glucose

Les travaux effectués sur des lapins mâles Néozélandais concernent des animaux d'âge variable : 35, 50, 75, 100 et 140 jours. L'étude de la lipogénèse a été réalisée également sur des lapins de 200, 300 et 600 jours. Cette étude a été faite par Vezinhet, sur le lapin en cours de croissance.

L'acétate est le précurseur privilégié des acides gras. On ne retrouve dans les acides gras totaux que 50 p.100 de l'acétate incorporé dans les lipides totaux, 50 p.100 d'acétate servirait de précurseur à la fourniture de glycérol par une voie métabolique inconnue. Le glucose dont l'incorporation est plus faible, fournit l' $\alpha$ -glycérophosphate. Jusqu'à l'âge de 140 jours, seule une faible quantité de glucose se retrouve dans les acides gras. A 300 et 600 jours, la synthèse d'acides gras à partir du glucose augmente.

### 3332) Influence de l'âge sur la lipogénèse.

Dans le tissu adipeux, à 35 jours, on note une lipogénèse intense à partir de l'acétate qui fournit 80 à 95 p.100 des acides gras formés. A 50 jours, l'utilisation de l'acétate décroît en valeur absolue. La participation à la synthèse d'acides gras diminue. De 100 à 300 jours, la lipogénèse à partir de l'acétate et du glucose semble se maintenir à un niveau sensiblement constant (Vezinhet, Nougues, 1977).

Dans le foie la lipogénèse forte à 35 jours, est concurrencée par celle du tissu adipeux. A partir de 50 jours, le foie a une activité prédominante jusqu'au 140<sup>ème</sup> jour. A 200 jours, le foie de faible importance pondérale, participe à une incorporation accrue d'acétate dans les lipides et les acides gras.

### 3333) Influence du type, du nombre et de la taille des adipocytes.

Les dépôts adipeux du lapin se distinguent par des variations de la taille de leurs adipocytes. Les dépôts du cou se caractérisent par des adipocytes de faible taille, les dépôts périrénal, péristomacal et interscapulaire par des adipocytes de volumes croissant jusqu'à l'âge de 200 jours. Les résultats indiquent que les adipocytes de faible taille sont moins aptes que les gros à réaliser la lipogénèse. Si l'on ramène pour chaque dépôt étudié, le taux de lipogénèse à  $10^6$  adipocytes, au cours des âges successifs, on s'aperçoit qu'elle varie peu entre 35 et 600 jours. Le nombre d'adipocytes a un rôle essentiel dans la lipogénèse globale. Il y a absence de corrélation entre la taille des adipocytes et la lipogénèse entre 35 et 600 jours chez le lapin. Ces observations limitent le rôle de la cellule adipeuse à un phénomène essentiellement cytoplasmique. Pour Leung et Bauman, chez le lapin en croissance, le foie est le site essentiel de la lipogénèse et assure les 2 tiers de la synthèse des acides gras. Le tissu adipeux chez les adultes prendrait davantage part à la lipogénèse globale. Ainsi, le lapin ressemble tantôt aux monogastriques, tantôt aux ruminants. Il présente des caractéristiques des deux espèces.

Le système lipogénique du tissu adipeux du lapin par son utilisation

accrue d'acétate se rapproche de celui des ruminants. Le lapereau de 35 jours montre déjà une aptitude étonnante à incorporer l'acétate dans les lipides. Il faut rappeler que le lait de la lapine est très riche en lipides, pauvre en sucre et qu'il y aurait là, une sorte d'adaptation (Veziñhet, Nougues, 1977).

#### 4 - RÉGULATION HORMONALE -

L'insuline est considérée comme l'hormone essentielle de la lipogénèse chez les mammifères. Chez les Monogastriques comme le rat, l'insuline augmente la synthèse du glycogène en stimulant l'absorption des hexoses et en activant l'UDPG glycogène transglucosylase. Elle catalyse le transfert de l'unité glucose dans l'adipocyte. Les ions  $Ca^{2+}$  jouent un rôle dans le mécanisme de l'action insulinique. Il y a nécessité de  $Ca^{2+}$  dans l'activation d'un signal encore inconnu (Bonne et coll 1977). L'insuline contrôle la synthèse d'acides gras à partir des hydrates de carbone, stimule la conversion du pyruvate en acétylCOA (Ludwig Weiss et coll, 1974). Outre une action sur le transport du glucose, le taux d'insuline plasmatique aurait à long terme une influence sur le nombre de transporteurs membranaires de glucose (Veziñhet et coll, 1977). Chez le rat, l'ocytocine agit aussi sur l'incorporation du glucose dans l'adipocyte (Bonne, 1977).

Le tissu adipeux du lapin se caractérise par une très faible réponse lipogénique à l'insuline. A 35 jours l'incorporation de glucose et d'acétate est stimulée par l'insuline. A 50 jours, l'incorporation de glucose dans les quatre dépôts est stimulée par l'insuline. A 100 jours, l'insuline n'a plus d'effet sur l'incorporation d'acétate et de glucose sinon sur les dépôts du cou (Veziñhet 1976).

En ce qui concerne les autres hormones, nous n'avons pas réuni de bibliographie. Les stéroïdes joueraient vraisemblablement un rôle dans la lipogénèse. Veziñhet remarque l'existence de coïncidences entre les zones de variation de l'allométrie des tissus et celles de certaines glandes endocrines, en étudiant la croissance chez le jeune lapin. La simultanéité

des accroissements actifs des dépôts adipeux et des glandes surrénales correspondrait à une liaison entre l'évolution pondérale et une modification des fonctions endocrines de ces glandes, et entraînerait des modifications de leurs effets sur le tissu adipeux. La plupart des hormones agissent essentiellement sur la lipolyse. La régulation hormonale de la lipolyse est, de toute façon, beaucoup plus étudiée.

DEUXIEME PARTIE

LA LIPOLYSE

## I - GÉNÉRALITÉS CONCERNANT LA LIPOLYSE POUR L'ENSEMBLE DES MAMMIFÈRES -

La mobilisation des graisses du tissu adipeux fait appel à des voies métaboliques différentes de celles de la lipogénèse (Harold A. Harper, 1977). Une lipase hormono-sensible hydrolyse une molécule de triacylglycérol en acides gras libres et en glycérol. L'activité de la triacylglycérol lipase est régulée par un grand nombre de substances lipolytiques ou antilipolytiques, c'est l'un des phénomènes les plus importants de la régulation de la transformation des triglycérides du tissu adipeux (K. Siddle et coll, 1975).

L'action des lipases consiste en l'hydrolyse d'une molécule de triacylglycérol en acides gras et en glycérol. Le glycérol diffuse dans le plasma, les acides gras libres (AGL) peuvent être récupérés et retransformés en AcylCOA par la thiokinase. Le mécanisme de passage des AGL à travers la membrane est mal connu. Il semble conditionné par la quantité d'AGL déjà présents à l'extérieur de l'adipocyte et par la quantité d'albumine qui joue le rôle d'accepteur de ces AGL.

La régulation de la lipolyse a été particulièrement étudiée: Des états particuliers comme le jeûne, l'exercice, le stress, l'exposition au froid sont étudiés pour leurs effets sur la mobilisation des graisses de réserves. L'action lipolytique des hormones comme l'ACTH, le GH, le glucagon, les catécholamines est bien connue (Vezeinhet 1976). Les actions hormonales s'exercent en premier lieu sur la membrane plasmique et sont véhiculées vers des récepteurs protéiques spécifiques. Il n'est pas évident que les cellules puissent posséder plus d'un type de récepteurs pour une hormone donnée. L'activation de l'adénylate cyclase et la stimulation de la lipolyse par les catécholamines administrées à des doses physiologiques chez le rat est transmise par des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques (Robinson et coll 1971). La découverte de l'AMPcyclique et l'introduction du concept de second messenger ont permis de montrer l'importance de l'AMPcyclique dans les actions hormonales lipolytiques (Robinson et coll, 1971). La lipolyse est contrôlée par le taux d'AMPcyclique dans l'adipocyte, ce qui implique que les processus dégradant ou préservant celui-ci aient un effet direct sur la lipolyse (Harold A. Harper, 1977). Ainsi la stimulation de la lipolyse, tout comme l'élévation du contenu intracellulaire en AMP cyclique peuvent être modulées par un effet inhibiteur d' $\alpha$  récepteurs montré chez l'homme et chez

chez le hamster (Hittelman 1973). Une autre régulation s'exerce par la dégradation de l'AMPcyclique en 5'AMP, effectuée par un enzyme la 3'5' nucléotide phosphodiesterase cyclique. Cette enzyme est inhibée par les méthylxanthines, des auteurs pensent que le GMPcyclique, un autre nucléotide exercerait son action sur la phosphodiesterase en stimulant son activité. D'autres lui imputent plutôt une action sur les protéines kinases. L'adénylate cyclase qui synthèse l'AMPcyclique et le phosphodiesterase qui l'hydrolyse sont portées toutes les deux par la membrane plasmique (Siddle, 1975).

Le taux d'AMPcyclique en stimulant une protéine kinase transforme la triacylglycérol lipase inactive en triacylglycérol lipase active (le tissu adipeux contient une diglycéride lipase et une monoglycéride lipase qui bien que beaucoup plus actives que la première sont insensibles à l'action hormonale). Des ions  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  semblent participer au fonctionnement du système lipolytique.

Harold A. Harper a schématisé la lipolyse dans le tissu adipeux comme le montre le tableau II.

## 2 - FACTEURS INFLUANT SUR LA LIPOLYSE CHEZ LE LAPIN -

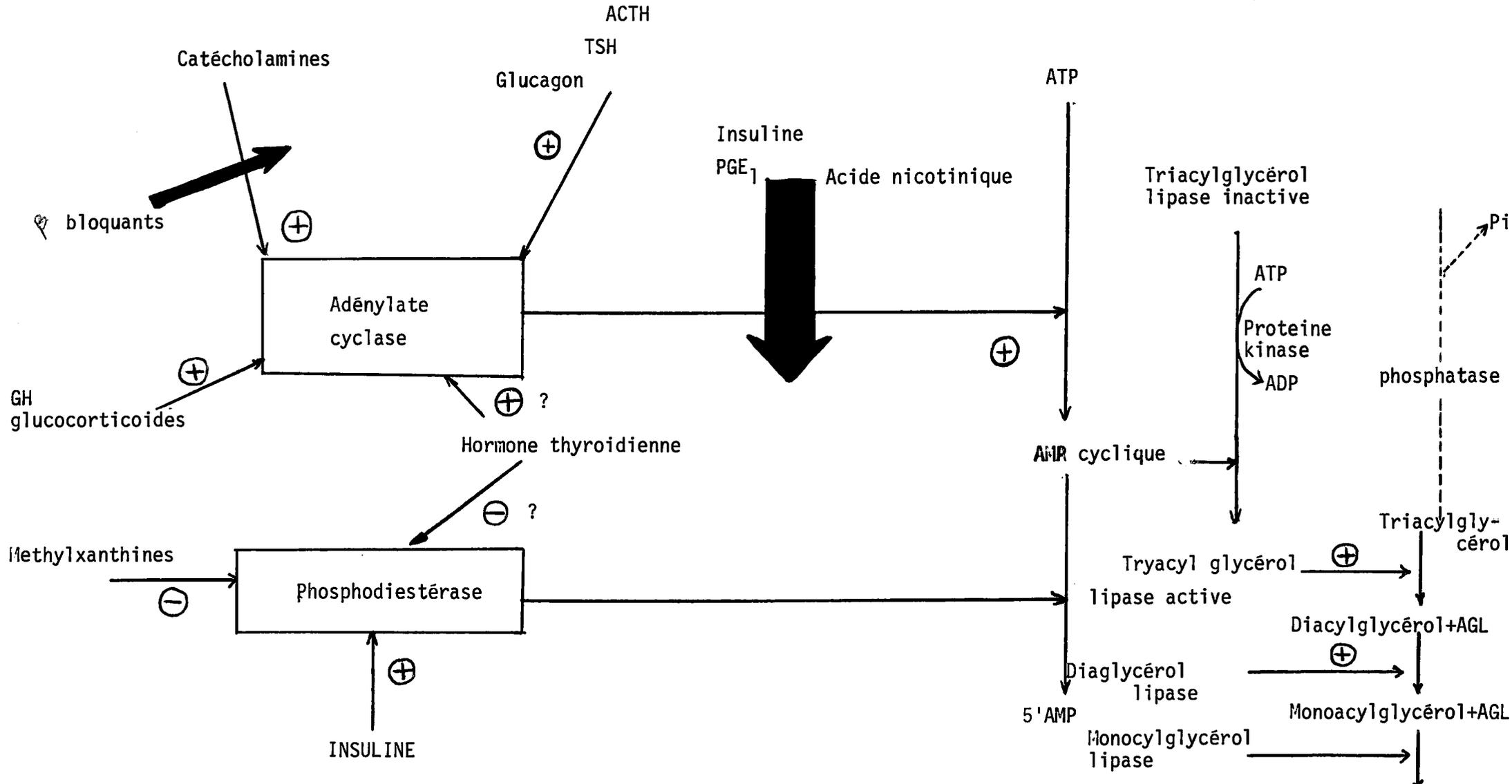
Il faut envisager en premier lieu les facteurs purement expérimentaux se manifestant par des stimulations extérieures.

### 2 - 1 - EFFET D'UNE STIMULATION DU NOYAU VENTROMÉDIAN DE L'HYPOTHALAMUS (VMH).

Le VMH est stimulé pendant 40 minutes par des excitations interrompues de 0,3 ms, de 100 Hz et 0,3 mA, appliquées au rythme de 20 stimulations toutes les 3 minutes. La stimulation électrique du VMH des animaux normaux ou sympathectomisés augmente les concentrations de glycérol plasmatique sans affecter les taux d'acides gras libres du plasma (AGL). L'effet est proportionnel à la durée de la stimulation. Environ 80 p 100 de cette augmentation est supprimée par la surrénalectomie (Kumon et coll 1977).

Les glucocorticoides du cortex surrénalien ne participent pas à cette élévation du glycérol plasmatique (Kumon et coll 1976). Le facteur responsable proviendrait de la médullosurrénale. La concentration d'adrénaline

TABLEAU II



augmente durant 20 minutes après le début de la stimulation puis décline (cette augmentation étant deux à deux fois et demie plus importante chez l'animal sympathectomisé que chez l'animal normal). Quant à l'augmentation de noradrénaline, elle est insignifiante. Après surrenalectomie, la concentration d'adrénaline dans le plasma est nulle, celle de noradrénaline atteint 41 p.100 de sa valeur normale. L'auteur conclut qu'une concentration réduite dans le plasma d'une des catécholamines par une intervention (surrenalectomie, sympathectomie) provoquerait l'augmentation du taux plasmatique de l'autre (Kumon et coll 1977).

## 2 - 2 - ACTION DU FROID ET DU JEUNE -

Le tissu adipeux blanc est considéré comme une réserve d'énergie. Heim et coll, 1977, se sont proposés d'étudier l'effet d'une exposition au froid de lapereaux bien nourris ou de lapereaux à jeûn. Le taux d'AGL du tissu adipeux en provenance du plasma sont étudiés grâce à des injections de  $^{14}\text{C}$ -1 palmitate ( $20\text{-}10^6$  cpm pour 100 g). L'augmentation du métabolisme des acides gras serait due plus au jeûne qu'à l'exposition au froid chez le lapereau (Heim et coll 1977). Chez le rat, on montre que l'exposition au froid de façon chronique pendant une à quatre semaines, diminue l'affinité des  $\beta$ -récepteurs. Cette diminution d'affinité ne peut cependant expliquer une réponse accrue de ces animaux à la noradrénaline, se traduisant par la mobilisation lipidique. Ceci serait justifié par une forte libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses (Kurahashi, 1979). L'exposition au froid des lapereaux du quatrième jour au septième jour après la naissance empêche l'accumulation des lipides dans le tissu adipeux mais n'augmente pas la lipolyse. La diminution de la masse adipeuse lors du jeûne pourrait être expliquée par la lipolyse (Heim 1977). Le jeûne associé à une exposition au froid prolongée réduit la masse de graisse et aboutit à une diminution de la concentration en glycérides. Jeûne et exposition au froid augmentent la lipolyse, sinon il faut admettre que la diminution de poids est due en partie à une perte d'eau. Les concentrations plasmatiques d'AGL augmentent au cours du jeûne chez de nombreuses espèces animales, ceux-ci témoignant de la mobilisation des réserves.

## 2 - 3 - ACTION DE L'EXERCICE -

Chez le rat, l'exercice physique est associé à une augmentation significative de la glycérade synthétase dans le muscle et le tissu adipeux. Il n'y a pas d'augmentation de la lipogénèse dans le tissu adipeux en réponse à l'exercice, indiquant que l'exercice chez le rat est capable de fabriquer les réserves mais incapable de provoquer la synthèse des acides gras. (Askew et coll, 1975). Chez le lapin, l'exercice apparaît comme une stimulation importante du catabolisme des graisses (Jeanrenaud, 1961, Rudman et Di Girolamo, 1967).

## 3 - RÉGULATION HORMONALE CHEZ LE LAPIN -

De nombreuses hormones non protidiques ou peptidiques, des facteurs divers comme les prostaglandines agissent sur la lipolyse par le biais de l'AMPcyclique, provoquant une élévation de son taux cellulaire. Michelli (1970) a montré que la stimulation hormonale de la lipolyse est médiée par l'augmentation du taux de formation de l'AMPcyclique. Chez le rat, Taylor et coll (1976) montrent que l'action de l'AMP cyclique revient à inhiber le transport du glucose dans l'adipocyte. Les hormones lipolytiques sont les catécholamines, l'ACTH, la GH, la MSH et d'autres peptides.

### 3 - 1 - LES CATECHOLAMINES -

#### 3-1-1 Effets généraux in vivo et in vitro.

La surrénalectomie s'accompagne d'une intense mobilisation lipidique chez le lapin adulte (Pejoan et coll, 1976). Le stock des catécholamines de la médullosurrénale chez le lapin adulte est de 98 p.100 d'adrénaline et de 2 p.100 de noradrénaline (Kumon et coll, 1977). Un fait très important concerne la différence fondamentale existant entre l'action des catécholamines in vitro et in vivo chez le lapin. Pejoan en 1976, a montré que les catécholamines sont pratiquement sans effet sur la lipolyse in vitro. In vivo, les résultats obtenus varient d'un auteur à l'autre. Ainsi, in vivo, une perfusion d'adrénaline de 200 ng par kg et par minute, et une stimulation du VMH induisent une élévation du glycérol plasmatique

mais aucune augmentation des AGL (Kumon et coll 1977). Une perfusion d'adrénaline de 0,2  $\mu\text{g}$  par kg et par minute dans la veine marginale de l'oreille, administrée pendant 60 minutes à des lapins traités à l'insuline et à des lapins normaux induit chez tous les animaux une forte hyperglycémie et une augmentation importante des AGL tout comme le fait une perfusion de sérum physiologique (Lafontan, 1979). Administrée à des doses extraphysiologiques en injections sous cutanées, l'adrénaline n'a qu'un faible effet lipolytique. La plupart des expériences effectuées in vitro chez le lapin ont permis de penser que l'adrénaline et la noradrénaline peuvent induire une élévation du taux des AGL plasmatiques et du glycérol. Certains auteurs comme Desbals en 1971, n'ont pas pu le mettre en évidence. Correll en 1963, a montré que les catécholamines libérées par les nerfs sympathiques ou la surrenale sous l'effet d'une stimulation du VMH (Kumon, 1977) agissent sur le tissu adipeux du lapin en provoquant la lipolyse. Les catécholamines endogènes ou exogènes peuvent entraîner la lipolyse chez le lapin.

### 3-1-2 Variation de la réponse aux catécholamines en fonction de la localisation anatomique des tissus.

Les catécholamines libérées de façon endogène pourraient avoir une action sélective suivant la localisation des tissus adipeux. Les expériences sont conduites soit sur des morceaux de tissu adipeux (foie, rein, muscle squelettique), soit sur des cellules préparées selon la méthode de Rodbell (issues de l'épididyme ou du tissu interscapulaire). Les cellules adipeuses sont incubées, soit dans du tampon Krebs Ringer bicarbonaté, soit dans du Krebs Ringer phosphate. Dans le milieu phosphate les catécholamines ne peuvent pas déclencher la lipolyse. Seul, le milieu bicarbonaté est approprié, on ignore pourquoi le milieu phosphate est inhibiteur. Le tissu subscapulaire incubé dans 50  $\mu\text{g.p.ml}$  d'adrénaline présente une très forte libération de glycérol et d'AGL. Les tissus périrénal, interscapulaire et frontal répondent aussi par la lipolyse aux catécholamines (Kumon, 1976). Il y a des points de vue contradictoires au sujet de la lipolyse induite par les catécholamines chez le lapin adulte. L'un est qu'in vivo (Desbals, 1970) comme in vitro (Desbals-Rudman), la lipolyse ne peut pas être induite par les catécholamines. L'autre admet que les injections intraveineuses

d'adrénaline et de noradrénaline peuvent déclencher la lipolyse chez le lapin in vivo et in vitro, des tissus adipeux interscapulaire et périrénal (Kumon et coll, 1977 ; Lyn W.S., 1963). Pour Heim et coll (1977), les catécholamines sont capables d'induire la lipolyse in vivo et in vitro à l'exception de celle des tissus adipeux de l'épididyme et omental. Les tissus de l'épididyme, périrénal, omental sont des graisses blanches chez le lapin adulte. Les tissus subscapulaires, interscapulaire, le tissu adipeux du cou sont des tissus à la naissance progressivement remplacés par des graisses blanches. Une injection intraveineuse d'adrénaline peut élever le taux de glycérol, pas celui des AGL, dix minutes après l'injection (on obtient le même effet avec la stimulation du VMH). Ce taux bas des AGL serait dû à une accélération de l'estérification ou de l'oxydation des AGL dans le tissu adipeux. Une partie de la lipolyse par l'adrénaline dépend de l'hydrolyse partielle des acylglycérols stockés, ce qui explique la forte proportion de glycérol.

L'accélération de l'estérification ou de l'oxydation des AGL est l'hypothèse qui convient pour le tissu adipeux brun des nouveaux nés, qui renferme de forts taux de glycérokinase et de cytochromes. Un rapprochement est à établir avec les tissus du cou, subscapulaire et interscapulaire. En bref, les catécholamines administrées de façon exogène ou libérées de manière endogène chez le lapin adulte agissent sur le tissu adipeux qui était brun durant l'enfance et une partie du tissu blanc (comme le périrénal) (Kumon, Takahashi, 1976). Michelli suggère en 1970 que l'âge pourrait avoir une importance dans la réponse du tissu adipeux à la noradrénaline chez le lapin.

### 3-1-3 Variation de la réponse en fonction de l'âge des animaux

Un fort effet lipolytique est observé chez l'animal jeune et s'affaiblit chez l'animal âgé (Rudman et coll, 1963 ; Lafontan et Agid, 1976). Lafontan en 1979 effectue des travaux sur le tissu périrénal du lapin car les adipocytes de ce tissu présentent une forte variation de volume quand le lapin grandit (Di Girolamo et coll 1974).

La résistance aux catécholamines se développe-t-elle chez l'animal au cours du vieillissement ou existe-t-elle déjà chez l'animal jeune?

Lafontan étudie la réponse lipolytique à l'isoprénaline et à l'adrénaline seules ou associées avec des  $\alpha$  ou  $\beta$  bloquants sur des lapins d'âges variés. L'adrénaline et la noradrénaline ont un effet lipolytique puissant sur le tissu adipeux des jeunes lapins par contre chez l'adulte et l'animal âgé l'effet lipolytique est nul, excepté à des concentrations de 0,05-0,5 et  $5 \cdot 10^{-6} M$ . L'isoprénaline, un  $\beta$ -adrénomimétique a un effet lipolytique presque identique à celui de l'adrénaline sur les adipocytes de jeunes lapins. D'une façon générale, l'isoprénaline est encore efficace dans les différents groupes de lapin lorsque l'adrénaline ne l'est plus. La lipolyse basale spontanée augmente avec l'âge et la taille des adipocytes (Vezinhet, 1976). Chez le lapin âgé, l'effet antilipolytique, aux basses concentrations d'adrénaline n'apparaît plus car la lipolyse de base spontanée est élevée. Lafontan constate qu'in vivo l'adrénaline a, en général, une action lipolytique chez le jeune lapin qui disparaît rapidement avec l'âge pour conduire à des effets antilipolitiques sur les adipocytes de gros lapins, l'isoprénaline exerce un fort effet adipokinétique révélant des sites fonctionnels, des  $\beta$ -récepteurs. Pejoan et coll. (1976) signalent l'existence d'une stimulation adrénergétique de l'adénylate cyclase. Chez le jeune lapin qui possède de petits adipocytes, l'effet lipolytique  $\beta$ adrénergique est identique avec l'isoprénaline et l'adrénaline. Sur les adipocytes de taille moyenne du lapin adulte, l'adrénaline perd son pouvoir lipolytique alors que l'isoprénaline reste active. Cette différence s'expliquerait par l'accroissement d'un effet  $\alpha$ -adrénergique antagoniste induit par l'adrénaline que Lafontan a voulu mettre en évidence sachant qu'il existe deux familles de récepteurs chez le hamster doré (Schimmel, 1975).

#### 3-1-4 Mise en évidence de sites $\alpha$ -adrénergiques inhibiteurs de la lipolyse sur l'adipocyte de lapin.

In vitro, contrairement à la plupart des résultats obtenus in vivo, les auteurs ont pu montrer que l'adrénaline ou la noradrénaline sont sans effet ou presque sur la lipolyse. La lipolyse adrénergique est associée à la stimulation du  $\beta$ -récepteur adrénergique de la membrane de l'adipocyte (Himms-Hagen, 1972). Il existe des  $\alpha$  et des  $\beta$ -récepteurs adrénergiques sur les adipocytes de hamster doré, mis en évidence par Schimmel, exerçant des effets antagonistes sur la lipolyse et l'oxydation du glucose. Ces récepteurs

existent chez l'homme, probablement chez le rat. Lafontan (1979) a envisagé l'intervention éventuelle de récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques inhibiteurs pour expliquer les absences d'effets lipolytiques de l'adrénaline chez le lapin observés dans certains cas précédemment décrits. Ses recherches ont porté sur une exploration pharmacologique. Trois groupes d'animaux sont étudiés, il sont répartis suivant leur poids. Un groupe de poids moyen ( $1,850 \pm 0,050$  kg), un groupe de poids assez élevé ( $3,300 \pm 0,180$  kg) un groupe de poids très élevé ( $4,100 \pm 0,200$  kg). Chez les trois groupes, l'adrénaline entraîne une élévation à la fois des AGL et du glycérol plasmatiques.

L'utilisation du propranolol (un  $\beta$ adrénolytique) bloque la libération des AGL induite par l'adrénaline in vivo. Administré en injection intraveineuse de 2 mg p.kg, 20 minutes avant le début de la perfusion d'adrénaline, il n'empêche pas l'élévation des AGL dans le plasma. Le  $\beta$ -bloquant n'agit pas s'il est injecté avant l'adrénaline.

L'auteur utilise un  $\beta$  mimétique in vitro, l'isoprénaline, qui se révèle plus puissante que l'adrénaline. In vitro, l'isoprénaline entraîne une stimulation de la lipolyse des adipocytes isolés de lapins représentant 200 à 300 p.100 d'une lipolyse normale. L'isoprénaline est obtenue en présence de concentrations croissantes de  $\beta$  -bloquants, l'interaction du propranolol avec l'isoprénaline est de type compétitif même lorsque le  $\beta$ -bloquant est utilisé à des doses maximales de  $4.10^{-6}$ M,  $4.10^{-5}$ M et  $2,5.10^{-4}$ M.

Le blocage des  $\alpha$ -récepteurs adrénnergiques par la phentolamine n'a pas d'effet chez le jeune lapin, mais abolit l'effet antilipolytique, démasquant une forte lipolyse à l'adrénaline sur les adipocytes de lapins adulte et âgé. L'adrénaline et la phentolamine utilisés isolément entraînent une réduction de la lipolyse basale; ensemble ils suppriment l'effet antilipolytique de l'adrénaline. Ainsi, l'absence de réponse du tissu adipeux chez les lapins adulte et âgé peut-être expliquée par une augmentation des stimulations  $\alpha$ -adrénergiques des cellules (Lafontan 1979).

Certains auteurs ont étudié le mécanisme par lequel les récepteurs  $\alpha$  -adrénergiques inhibent la lipolyse et provoquent une chute

du niveau intracellulaire de l'AMPcyclique (Burns et coll 1971, Hittelman et coll 1973).

Les mécanismes médiant cette diminution d'AMP cyclique sont parfaitement inconnus et l'inhibition de l'adénylate cyclase pourrait être une des possibilités à considérer. Il faut envisager l'augmentation éventuelle des  $\alpha$ -récepteurs ou une forte activité de ceux-ci. La phentolamine a permis de démasquer l'effet  $\alpha$ -adrénergique. Pour explorer plus en détail l'effet de l'inhibition ou de la stimulation des  $\alpha$ -récepteurs, l'auteur utilise une méthylxanthine, la théophylline. La théophylline stimule la lipolyse en favorisant l'augmentation des concentrations tissulaires en AMPcyclique (Hittelman, 1973). L'effet lipolytique de l'adrénaline s'explique mieux en présence de théophylline. L'effet  $\alpha$ -adrénergique est donc un effet antilipolytique démontrable dès que la lipolyse est accrue soit de façon spontanée (comme chez l'animal âgé), soit artificiellement. La stimulation de l' $\alpha$ -récepteur par la phényléphrine conduit à une inhibition de la lipolyse qu'elle soit spontanée ou induite par des agents à actions cellulaires diverses tels que théophylline, isoprénaline ou ACTH.

### 3-1-5 Influence de la surrénalectomie sur l'activation de l'adényl cyclase par les catécholamines.

L'adrénaline et la noradrénaline stimulent le système adénylate cyclase (pas avec la même ampleur que l'ACTH). Pejoan en 1976 a remarqué une stimulation de l'adénylate cyclase chez le lapin. Chez un animal surrénalectomisé, les effets des catécholamines sont plus amples que chez l'animal témoin (Péjoan et coll 1976). Un traitement à l'hydrocortisone diminue l'activité basale de l'adénylate cyclase. L'intensité de la stimulation étant proportionnelle à l'activité basale, la surrénalectomie entraîne une exagération du phénomène. Il existe une corrélation étroite entre l'activité de l'adénylate cyclase des membranes des adipocytes et les troubles de la circulation des lipides. Pejoan et coll ont conclu que la surrénalectomie s'accompagne d'une intense mobilisation lipidique et d'une augmentation étonnante de l'activité adénylate cyclase.

3 - 2 - A C T H -3-2-1 Effets de l'agression sur la mobilisation lipidique

Lafontan (1978) s'est intéressé aux diverses agressions réalisables chez le lapin. Chez le jeune lapin, une agression légère (perfusion de sérum physiologique) est sans effet sur la mobilisation lipidique. Une agression plus sévère sous la forme d'un stress à l'éther provoque une augmentation importante des taux d'AGL et devient significative 30 à 60 minutes après le début de l'application de la stimulation. L'administration d'une forte dose intraveineuse de propranolol ( $\beta$ -adréno-lytique) peut provoquer l'augmentation des taux d'AGL plasmatiques (Sable-Amplis, Agid, 1977). Administré à des doses de 5 mg.p.kg, il entraîne une élévation importante du taux d'AGL qui atteint un maximum 30 minutes après l'injection et décroît lentement durant 2 ou 3 heures. L'état de jeûne des lapins utilisés pour l'expériences, élimine l'hypothèse d'une action éventuelle sur la lipoprotéine lipase.

Les stimulations considérées diffèrent de la stimulation du VMH (Kumon et coll.1977) en ce fait qu'elles provoquent une libération forte d'AGL plasmatiques, le taux de glycérol variant peu. La confrontation de ces deux phénomènes implique qu'ils dépendent de deux mécanismes différents. Kumon et coll (1977) ont trouvé la solution du problème en montrant le manque d'homogénéité du tissu adipeux dans la réponse aux catécholamines, alors qu'il présente un effet identique en réponse à l'ACTH. Le tissu adipeux du lapin, relativement insensible à l'effet adipokinétique des catécholamines, présente une forte lipolyse en réponse à une dose d'ACTH (Lafontan, 1979). L'ACTH provoque la lipolyse à la fois des cellules des tissus interscapulaire et épидidymaire à des concentrations de plus de 10 mV.p.ml et le maximum de cette lipolyse est deux fois plus important que celui provoqué par les catécholamines (Kumon 1976).

3-2-2 Mobilisation lipidique induite par l'ACTH.

L'action lipolytique de l'ACTH fût d'abord montrée chez le rat sur du tissu adipeux, in vitro, par White et Engel en 1958. L'ACTH stimule la libération d'AGL dans le plasma, aussi bien chez le Lapin que chez le Rat

(Ramachandran, 1975). In vitro, quel que soit l'âge du lapin, l'ACTH stimule nettement la lipolyse. Lafontan (1979) montre qu'une perfusion d'ACTH à une dose de 20 mV-p.minute et p.kg chez le jeune lapin entraîne une forte augmentation des taux plasmatiques, la glycémie variant peu. Chez les lapins plus gros les taux d'AGL libérés et de glycérol sont plus élevés que chez le jeune. Alors que le taux d'AGL diminue après l'arrêt de la perfusion, le taux de glycérol augmente, la glycémie croît de façon régulière. Les animaux gras sont plus sensibles à la perfusion. Woods et Kellner (1974) avaient montré que chez l'animal âgé et gras l'ACTH induisait une forte mobilisation lipidique qui pouvait même s'avérer létale.

Lafontan et Agid (1978), Lafontan (1979), montrent que in vitro, quel que soit l'âge des lapins, l'ACTH conserve un pouvoir lipolytique élevé. L'ACTH est l'agent responsable des mobilisations lipidiques observées chez les lapins obèses à la suite d'agressions légères. L'obésité est un facteur nécessaire à l'expression des mobilisations lipidiques de faible intensité. Le facteur régulateur serait pour l'auteur, soit l'extension du tissu cible, soit une plus intense libération d'agent lipolytique par l'animal. L'ACTH stimule la lipolyse chez le rat et le lapin, la concentration nécessaire chez le lapin pour obtenir la stimulation semi-maximale de la lipolyse est douze fois plus importante que la concentration d'ACTH chez le rat pour le même résultat (Ramachandran, 1976). La stimulation de cellules adipeuses isolées par l'ACTH entraîne une brutale augmentation d'AMP cyclique total qui atteint un maximum dans les 3 à 5 minutes qui suivent le traitement hormonal, puis le taux d'AMP cyclique chute rapidement malgré la présence de l'hormone (Lang, 1972 ; Ramachandran, 1975). Dans le tissu périrénal de lapin, les concentrations d'AMP cyclique augmentent pendant 5 minutes et atteignent un plateau pendant 20 minutes en l'absence d'inhibiteurs de phosphodiésterases. La théophylline n'affecte pas le taux d'AMP cyclique de base (appliquée à la dose de 32  $\mu$ M, pendant 60 minutes) mais potentialise la réponse à l'ACTH (Ramachandran et Lee, 1975). Des expériences faites sur les ghosts de tissu adipeux épiddymaire permettent de montrer que l'ACTH multiplie l'activité de l'adénylate cyclase quatre fois chez le rat, huit fois chez le lapin. Les adipocytes de rat sont plus sensibles à l'ACTH que ceux du lapin, alors que les ghosts de lapin sont plus sensibles que ceux du rat.

### 3-2-3 Effet de la surrénalectomie sur la mobilisation lipidique induite par l'ACTH.

La surrénalectomie provoque une augmentation de plus de 68 p.100 de l'activité adénylate cyclase basale des adipocytes de Lapin. L'ACTH dès la dose de 0,1 ug.p.ml de milieu d'incubation provoque dans tous les cas, une augmentation significative de la quantité d'AMPcyclique accumulée dans le milieu d'incubation des préparations de ghosts d'adipocyte de lapin. La stimulation est plus intense chez l'animal surrénalectomisé que chez les lapins opérés à blanc (Pejoan C., Desbals B., et coll, 1976). Le traitement à l'hydrocortisone diminue les effets de l'ACTH, empêche la mobilisation lipidique induite par la surrénalectomie en diminuant l'ACTH endogène circulant. Dans les heures qui suivent la surrénalectomie, il y a désensibilisation des adipocytes aux effets lipolytiques et ce n'est qu'après 18 heures que l'ACTH recouvre son fort pouvoir lipidique (Pejoan et coll, 1976).

### 3-2-4 Effet des corticoïdes sur la mobilisation lipidique due à l'ACTH.

Pour Rajerison (1974), les corticoïdes restaurent chez le rat s surrénalectomisé la sensibilité à l'ACTH, soit en modulant le nombre des récepteurs, soit en contrôlant la synthèse d'un composé protéique augmentant l'efficacité du couplage récepteur-enzyme.

Les glucocorticoïdes interviendraient en normalisant le taux intracellulaire du calcium (Pejoan et coll 1976). Pour provoquer la possibilité d'action directe de l'ACTH sur la mobilisation lipidique chez le lapin, il faut inhiber la sécrétion d'ACTH induite par le stress. Un prétraitement aux corticoïdes peut inhiber la sécrétion d'ACTH induite par le stress (cet effet apparaît dans les 2 ou 3 heures suivant l'administration d'une forte dose de stéroïdes). Lafontan (1979) effectue ce prétraitement. Les animaux prennent de la betaméthasone dans leur eau de boisson 12 heures avant le test (soit l'équivalent de 0,5 mg de corticoïde). Trois heures avant le début de l'expérience, on administre en sous-cutané un corticoïde de synthèse, la dexaméthasone à une dose de 200 ug pour 100 mg, pour bloquer toute libération d'ACTH. La mobilisa-

tion lipidique est alors bloquée. Pour vérifier que l'action des corticostéroïdes n'a pas affecté la réponse du tissu adipeux à l'ACTH, une injection intraveineuse d'ACTH est administrée et provoque une élévation des AGL plasmatiques. L'absence de mobilisation lipidique précédemment observée est due à un défaut de libération d'agent lipolytique par l'hypophyse. L'adrénaline ne reproduit pas les effets obtenus à la suite d'agressions légères. La mobilisation lipidique est donc bien liée à l'ACTH ou à un autre peptide lipolytique. En dosant l'ACTH, radioimmunologiquement réactif (RIA-ACTH), Lafontan a établi une corrélation significative entre le taux d'ACTH plasmatique et le taux d'AGL libérés après le stress. L'ACTH chez le lapin obèse ou âgé conserve un fort pouvoir lipolytique qui n'existe pas chez le rat âgé (Miller, Allen, 1973 ; Lafontan, 1979).

### 3 - 3 - L'HORMONE SOMATOTROPE - GH -

#### 3-3-1 Effet lipolytique de l'hormone somatotrope in vivo chez le lapin.

L'hormone somatotrope appartient à la catégorie des hormones à action retardée, induisant la lipolyse après un temps de latence. Son effet se manifeste in vivo sur la mobilisation lipidique par l'élévation des AGL plasmatiques apparaissant de 1 à 9 heures après l'injection (Davies, 1973). Concernant l'effet lipolytique de la GH in vivo, Berle et coll (1974) constatent que l'élévation des AGL est précédée d'une chute transitoire de ces métabolites dans le plasma. Vezinhet (1976) effectue deux types d'expériences. Il enregistre dans les réponses lipolytiques dûes à la GH, des variations d'amplitude, liées à l'utilisation de différents lots d'hormones.

La première expérience est effectuée sur 14 lapins hypophysectomisés âgés de 100 jours dont le poids varie entre 3000 g et 3500 g. Les animaux sont traités avec une hormone somatotrope porcine (PGH-NIH) ou une hormone somatotrope d'origine bovine (BGH). Les hormones sont injectées par voie intraveineuse à la dose de 1 UI par kg de poids vif. Le traitement débute le 125<sup>ème</sup> jour à raison d'une injection tous les deux jours.

La PGH provoque une forte libération d'AGL plasmatique (les valeurs maximales sont observées une heure après le début du traitement). L'élévation représente 472 p.100 du niveau de base après la deuxième injection 787 p.100 lors de la sixième injection. La BGH ne provoque pas de variations notables de leur taux d'AGL plasmatiques. La glycémie diminue deux heures après l'injection de PGH, le taux des glucides réducteurs atteignant 38 p.100 de sa valeur initiale. Une administration de BGH abaisse la glycémie de 10 à 16 p.100 de la valeur initiale.

La deuxième expérience est effectuée chez des lapins normaux. Une forte élévation du taux des AGL plasmatiques est observée chez les lapins normaux comme chez les hypophysectomisés lorsqu'ils ont été traités à la PGH. Les valeurs moyennes sont maximales, une heure après l'injection de PGH. La PGH est fortement lipolytique chez le lapin in vivo, son effet est maximum sur la décharge des AGL dès la première heure qui suit le traitement. Dans un laps de temps de 9 heures, les taux d'AGL reprennent leur valeur initiale. Chez les hypophysectomisés, la réponse lipolytique à la PGH est moindre que chez les lapins normaux. La glycémie diminue après une injection de GH mais cette diminution n'est jamais suivie d'un effet hyperglycémiant. La BGH ne manifeste aucune action lipolytique chez le lapin (Vezinhet 1976).

Yudaev et coll (1976) synthétisent une GH avec le fragment 31-44 de la GH humaine. Il est admis que l'effet de la GH sur le tissu adipeux se décompose en deux phases :

- une action antilipolytique qui a lieu dans les 30 premières minutes qui suivent l'injection et qui se traduit par une diminution des AGL dans le plasma,
- une phase qui débute 45 ou 60 minutes après l'injection et n'atteint un maximum qu'après 3 heures qui est la mobilisation lipidique.

Le peptide de synthèse injecté au lapin entraîne une diminution des AGL plasmatiques après 15 minutes, une forte lipolyse après 30 minutes qui dure jusqu'au temps 120 minutes. Ce peptide paraît très performant, plus efficace que les hormones précédemment observées.

### 3-3-2 Effet lipolytique de l'hormone somatotrope in vitro chez le lapin.

Fain et coll. en 1965 furent les premiers à obtenir une lipolyse in vitro à partir d'adipocytes de rats incubés en présence de GH bovine et de dexaméthasone. La BGH seule est sans effet sur la lipolyse.

Ramachandran et coll (1972), Lee et coll (1972) ont obtenu une réponse lipolytique en présence d'hormone somatotrope humaine seule, sur des adipocytes de lapin. Vezinhet (1976) compare la production de glycérol et d'AG en fonction des différentes hormones somatotropes utilisées BGH, PGH, OGH (Hormone oviné), Rab-GH (hormone extraite de l'hypophyse de lapon). Les adipocytes sont isolés à partir des dépôts périrénal et interscapulaire. Ils sont incubés dans des milieux additionnés d'hormones à tester. Les résultats sont les suivants : la BGH n'a pas d'effet lipolytique sur les adipocytes de lapin, quelle que soit la dose employée (même effet qu'in vivo). La PGH et la Rab GH induisent fortement la lipolyse. Une forte libération du contenu cellulaire en AGL s'effectue en l'espace de 3 heures suite à des doses de 5 et 2,5 mVI p.ml . Avec les doses de 0,5 mVI p.ml, la réponse n'est pas significative. L'auteur conclut à une spécificité des hormones somatotropes. La Rab GH et la PGH ont des actions similaires, l'OGH et la BGH n'induisent pas la lipolyse chez le lapin.

Yudaev et coll (1976) testent les effets du peptide synthétisé avec le fragment 31-44 de la GH humaine. Ce peptide est mis dans le milieu d'incubation d'adipocytes de l'épididyme de rat et de lapin. Le tissu adipeux du lapin se révèle beaucoup plus sensible que celui du rat à ce peptide de synthèse. Aux doses comprises entre 0,001 ug p.ml et 0,01 ug p.ml, il est possible d'établir une relation logarithmique entre la dose et l'effet observé, pour un temps ~~et~~ d'incubation de 60 minutes. Ce peptide présente l'avantage de produire à des doses minimales une lipolyse qui serait réalisée avec des doses beaucoup plus importantes de GH naturelles (Yudaev et coll, 1976). Le lapin est le seul animal connu qui fournisse des adipocytes sensibles, in vitro à la GH employée seule. La lipolyse en réponse à la PGH a été mise en évidence in vivo

et in vitro chez les hypophysectomisés. In vivo, la réponse lipolytique à la PGH est plus faible chez l'hypophysectomisé que chez le lapin témoin. Elle s'exerce sur tous les types de dépôts considérés. Pour une même stimulation et pour un même poids de tissu, la production d'AGL et de glycérol est plus élevée dans le tissu du cou que dans le tissu périrénal. L'hypothèse d'une spécialisation dans la lipolyse pour le tissu adipeux du cou n'est pas à écarter (à la naissance, ce tissu a les caractéristiques du tissu brun, très lipolytique). Pour une même surface membranaire, quel que soit l'âge, le taux de lipolyse est constant. L'âge est donc indifférent dans ce type de lipolyse due à l'hormone somatotrope (Vezinhet, 1976).

### 3 - 4 - LES MELANOTROPINES - MSH -

La fonction de la mélanotropine chez les mammifères reste obscure, seule l' $\alpha$ -mélanotropine et la  $\beta$ -mélanotropine ont été isolées chez de nombreuses espèces comme le rat. La similitude de réponses obtenues avec des adipocytes de lapin et des mélanocytes de batraciens à la MSH suggère que celle-ci jouerait un rôle important chez le lapin (Ramachandran et Lee, 1976). L'adipocyte de rat répond à l'adrénaline, au glucagon, à l'ACTH, l'adipocyte de lapin à l'ACTH, à la MSH. Il semble que l' $\alpha$ -MSH puisse être plus efficace que l'ACTH pour stimuler la lipolyse in vitro d'adipocytes de lapin. L'ACTH stimule la libération des AGL chez le rat et le lapin, la MSH est active uniquement chez le lapin. Pour expliquer ces différences, il faut considérer les faits de la façon suivante. L'adipocyte de rat contient des récepteurs spécifiques de l'ACTH qui répondent à des concentrations physiologiques de cette hormone. La présence de récepteurs d'ACTH associés à l'adényl cyclase a été montrée aussi bien dans les ghosts que dans les cellules intactes. Chez le rat, l' $\alpha$ -MSH est capable d'interagir avec les récepteurs uniquement à de très hautes concentrations, certainement à cause de l'absence de structures qui existent dans l'ACTH. Si l' $\alpha$ -MSH est plus puissante que l'ACTH pour stimuler la lipolyse chez le lapin, il est possible que le récepteur membranaire soit spécifique de l' $\alpha$ -MSH. L'ACTH est capable de stimuler la lipolyse en raison de la présence de la séquence  $\alpha$ -MSH dans sa propre structure. L'interaction de l'ACTH avec le récepteur de l'adipocyte de

lapin est plus faible qu'avec le récepteur de l'adipocyte de rat (Ramachandran et Lee, 1976). Chez le rat, la production de  $\beta$ -MSH n'est pas arrêtée par l'administration de corticoides. Chez l'homme comme chez le rat, la production de MSH peut survenir à des moments indépendants de la production d'ACTH. Ainsi chez le lapin, si cette dissociation existe, la mobilisation lipidique serait indépendante de l'  $\alpha$  MSH (Lafontan, Agid, 1978).

### 3 - 5 - AUTRES HORMONES LIPOLYTIQUES -

De nombreux extraits hypophysaires ont été isolés qui se sont révélés très lipolytiques chez le lapin. Le plus actif est celui isolé par Trygstad en 1968 à partir d'hypophyse humaine le LMP (lipomobilising peptide) qui mobilise les acides gras libres à la dose de 10 ug.p.kg chez le lapin. In vitro, il provoque la lipolyse du tissu adipeux du lapin à 0,0001 ug.p.ml. D'autres peptides ont été isolés : ce sont les composés 'H' et 'L' isolés par Rudman et coll (1970), à partir d'hypophyse de porc, également la fraction 7, les peptides I et II d'Astwood, une  $\beta$  LPH ovine et une bovine isolées par Lohmar et Li en 1967. Chretien et Li en 1967 ont isolé une  $\gamma$  -LPH de mouton, boeuf et porc. Schwandt et coll en 1973 montrent l'existence de deux peptides A et B isolés à partir de l'hypophyse de porc. Tous sont lipolytiques chez le lapin (cités par Combes-George, 1978)

Un autre peptide pituitaire la  $\beta$ -LPH a été localisé à l'aide de techniques histochimiques dans les cellules corticotropes adénohypophysaires de nombreuses espèces (Furth et coll, 1975). La  $\beta$  -LPH et l'ACTH ont été identifiés dans tous les granules sécrétoires des cellules corticotrophiques (Pelletier et coll, 1977). Il semble possible que les deux hormones soient produites ensemble pendant l'expulsion du granule et que les stimulations provoquant la production d'ACTH induisent aussi celle de la  $\beta$ -LPH. Il existe dans l'hypophyse de lapin, une hormone jusqu'ici mal définie. Dans les conditions expérimentales actuelles, l'implication de la  $\beta$  -LPH pourrait ne pas être exclue (Lafontan et Agid, 1978).

Une  $\beta$  endorphine porcine a un effet lipolytique à des concentrations physiologiques sur les adipocytes de lapin in vitro, accompagné d'une

stimulation de l'adénylate cyclase sur les ghosts. L'effet de cette  $\beta$ -endorphine n'est pas transmis par un "opiate" récepteur. La lipolyse par la  $\beta$ -endorphine est liée au système de l'AMP cyclique (Schwandt et coll, 1979).

D'autres hormones agissent sur la lipolyse. Les hormones thyroïdiennes agissent sur la mobilisation et l'utilisation des acides gras. Le point d'impact des hormones thyroïdiennes se situe au niveau de la moelle osseuse d'une part, avec une déplétion lipidique associée à la stimulation érythropoïétique. Les hormones thyroïdiennes chez le lapin agissent au niveau du foie où les lipides mobilisés par le tissu adipeux s'accumulent en leur absence (Combes George, 1978). Le glucagon exercerait son action plutôt au niveau du foie chez le lapin (Huibregtse et coll, 1977).

#### 4 - LES PROSTAGLANDINES -

Chez le rat, la relation entre le taux d'AMP cyclique et la lipolyse n'est pas linéaire. Une très petite élévation d'AMP cyclique est suffisante pour une lipolyse importante. Les études concernant les régulations par feed-back de l'AMP cyclique ne tiennent pas compte de la régulation de la lipolyse. Les seules substances ayant un véritable rôle comme régulateurs à feed back sont les acides gras libres. Les prostaglandines ne sont pas des régulateurs à feed back de la lipolyse (Fredholm, 1978). Chez le rat la prostaglandine  $E_1$ , l'acide nicotinique peuvent inhiber l'accumulation d'AMP cyclique (Wiéser et Fain, 1975).

La prostaglandine  $E_1$  n'a pas d'effet lorsqu'elle agit seule sur le tissu adipeux et a une activité inhibitrice dans le tissu adipeux sur les réactions de celui-ci à la noradrénaline et à l'ACTH. La  $PGE_1$  inhibe la lipolyse en empêchant l'accumulation d'AMP cyclique (Michelli, 1970), la stimulation hormonale de la lipolyse étant transmise par l'augmentation du taux de formation d'AMP cyclique. La vasodilatation fonctionnelle qui accompagne la lipolyse dans le tissu adipeux sous-cutané du

lapin est due à une prostaglandine, la  $PGE_2$ . Les stéroïdes anti-inflammatoires inhibent la libération des  $PGE_2$ , pas leur synthèse, probablement en agissant sur les mécanismes de transport membranaire (Chang et coll, 1977).

Les enzymes synthétisant les prostaglandines sont présents dans les ghosts de cellules adipeuses de lapin. La  $PGE_2$  et la  $PGF_2$  sont synthétisées par les ghosts de cellules adipeuses de lapin, après une stimulation par l'ACTH. Cette synthèse s'effectue aussi bien à partir des lipides neutres que des phospholipides (l'ACTH stimule aussi la phospholipase) Les glucocorticoïdes inhibent l'hydrolyse des phospholipides dans les ghosts, pas la formation des prostaglandines (Lewis et coll, 1979).

- C O N C L U S I O N -

Le travail effectué a permis de faire le point sur les résultats, dont beaucoup sont originaux et constituent un progrès qui contribue à expliquer d'autres faits plus anciens. L'existence de différents types de dépôts adipeux chez le lapin est connue depuis plusieurs années. L'étude de Vezinhet suit leur évolution lors de la croissance du lapin. Une spécialisation des dépôts est alors envisageable, permettant d'attribuer à certains d'entre eux un plus grand rôle dans la lipolyse (tissu adipeux du cou), à d'autres, surtout, une fonction de stockage (cas du tissu périrénal). L'hypophysectomie effectuée chez les jeunes lapins se traduit par un engraissement abusif de l'animal adulte réalisé aux dépens de composantes corporelles essentielles. La fonction d'accumulation de réserves du tissu adipeux constitue un rôle secondaire à celui de la croissance. Chez le lapin en cours de croissance, la lipogénèse est comme chez les autres monogastriques, plus intense dans le foie que dans le tissu adipeux. Cependant, chez l'adulte, c'est l'activité du tissu adipeux qui prédomine, laissant au foie une place secondaire dans la lipogénèse. Chez la plupart des espèces, le substrat essentiel utilisé par la synthèse des triglycérides est le glucose, chez les ruminants, l'utilisation du glucose décroît avec l'âge pour être progressivement remplacé par celle de l'acétate. Cette caractéristique est retrouvée chez le lapin. Mais, alors que l'incorporation du pyruvate est impossible dans le tissu adipeux du ruminant, on note une utilisation de ce substrat chez le lapin. L'enzyme citrate lipase possède une très faible activité chez les ruminants et est toujours très active chez le lapin. Le glucose est entraîné dans le cycle des pentoses du fait de l'activité relative des enzymes de ce cycle, en comparaison de la faible activité de l'hexokinase et de la pyruvate kinase. L'analogie entre ruminant et lapin n'est pas contestée, ils utilisent tous la cellulose et la transforment en acides gras volatils grâce à la présence d'une flore bactérienne dans le rumen ou le coecum.

Une part importante de ce travail a été consacrée à la régulation hormonale de la mobilisation lipidique et précise la nature de plusieurs des mécanismes régissant la lipolyse chez le lapin. Les actions de plusieurs hormones ont été décrites. Les catécholamines qui n'ont pas d'action in

in vitro sur le tissu adipeux, peuvent entraîner la lipolyse in vivo. L'existence de  $\beta$  récepteurs adrénérgiques est connue depuis longtemps chez le lapin. Une particularité cependant réside dans l'intervention de récepteurs antagonistes, les  $\alpha$  récepteurs dont l'activité a été clairement démontrée récemment. Leur présence avait été signalée chez le hamster doré tandis qu'elle n'était pas vraiment précisée chez le rat .

Le lapin se caractérise donc par la présence de ces  $\alpha$  - récepteurs adrénérgiques qui explique l'absence d'effet des catécholamines dans certains cas expérimentaux. La stimulation de ces  $\alpha$  -récepteurs par les catécholamines conduit à l'inhibition de l'activité lipolytique des adipocytes. Ces phénomènes sont observés in vitro et on constate un effet antilipolytique sur les adipocytes de lapins gros et âgés. La variation de la réponse aux catécholamines en fonction de l'âge serait due à un accroissement de l'effet inhibiteur chez le lapin âgé. De même, on remarque que la taille de la cellule adipeuse est un facteur déterminant dans l'expression des effets lipolytiques ou antilipolytiques de l'adrénaline. C'est pourquoi, suivant la localisation ou l'âge des dépôts considérés, des réponses différentes ont été enregistrées suite à une stimulation par les catécholamines.

Les expériences montrent que la surrénalectomie s'accompagne d'une intense mobilisation lipidique, abolie par l'hypophysectomie. Un stress peut induire une forte mobilisation lipidique chez le lapin, qui n'est pas empêchée par un  $\beta$ -adrénoLytique. L'appréciation des taux d'ACTH plasmatique a permis de montrer que la décharge d'ACTH précède cette mobilisation et qu'il existe une relation entre le taux d'AGL plasmatiques et les taux plasmatiques d'hormones. Pour l'ACTH, la réponse semble uniforme quel que soit le tissu adipeux considéré. L'âge n'intervient pas dans la modulation de la réponse lipolytique à l'ACTH. Chez le lapin âgé, l'ACTH conserve un fort pouvoir lipolytique, ce qui n'existe pas chez le rat. L'obésité chez le lapin s'est révélée nécessaire à l'expression d'une mobilisation lipidique suite à un stress de faible intensité.

L'hormone somatotrope a aussi un fort effet lipolytique chez le lapin. Les études effectuées mettent en évidence une spécificité de cette

hormone in vivo, comme in vitro. Le lapin est le seul animal connu ayant des adipocytes sensibles in vitro, à l'action de la GH employée seule. La localisation des tissus a une importance dans l'action de la GH, l'âge n'intervient pas.

Enfin, d'autres peptides hypophysaires divers isolés ont une influence sur la lipolyse chez le lapin. L'  $\alpha$ -MSH retient vivement notre attention car elle se révèle très active chez le lapin, beaucoup plus que chez le rat (à l'inverse de l'ACTH). Son action ne serait donc pas à négliger, mais on ne connaît pas vraiment l'importance de sa participation à la lipolyse.

D'autres facteurs enfin, interviennent à des degrés divers dans la mobilisation lipidique. La régulation hormonale chez le lapin est une régulation très classique avec cependant quelques originalités qui lui confèrent sa spécificité. Cette spécificité est confirmée par son comportement particulier vis à vis de la synthèse des lipides du tissu adipeux et nous pouvons constater que le lapin constitue à lui seul un modèle original et intéressant.

- BIBLIOGRAPHIE -

*Numero da KUMON*

- ASKEW E.W., DOHM G.L., DOUB W.H., HUSTON J.R.R.L., VAN NAITA P.A. ... (1975)  
Lipogenesis and glyceride synthesis in the rat : response to diet and exercise.  
J. Nut., 105/2, 190-199.
- BERLE D., FINSTER WALTER F., APOSTOLAKIS M. (1974)  
Comparative studies on the effect of human growth hormone prolactin and human placenta lactogen on lipid metabolism.  
Horm. Metab. Res., 6, 347. (cité par VEZINHET 1976)
- BONNE D., BELHADJ O., COHEN P. (1978)  
Calcium as modulator of the hormonal receptors biological response coupling system.  
Eur. J. Biochem., 86, 261-266.
- CHANG J., LEWIS G.P., PIPER P.J. (1977)  
Inhibition by glucocorticoids of prostaglandins release from adipose tissue in vitro.  
Br. J. Pharmacol., 59, 425-432.
- COMBES-GEORGE M. (1978)  
Hyperlipémie post hémorragique et érythropoïèse chez le lapin.  
Thèse Doct. Sciences, Toulouse, 162 p.
- CORELL J.W. (1963)  
Adipose tissue : ability to respond to nerve stimulation in vitro.  
Sciences, 140, 387-388. (cité par KUMON 1976)
- DESBALS B., PEJOAN C., DESBALS P. (1971)  
Lipolyse des cellules adipeuses isolées chez le lapin : rôles respectifs des catécholamines, de l'ACTH et de l'hydrocortisone ; influence de la surrenalectomie.  
C.R. Soc. Biol., 165, 642-648.
- DI GIROLAMO M., THURMAN L., CULLEN J. (1974)  
Observation on adipose tissue cellularity and development in rats and rabbits, fed ad libitum.  
Dans the Regulation of adipose tissue mass., 174-180.  
Ed. Vague J., BOYER J., Excerpta Medica Amsterdam
- FAIN J.N. (1973)  
Biochemical aspects of drug and hormone action on adipose tissue.  
Pharmacol. Rev., 25, 67-118., (cité par KUMON 1976)
- FREDHÖLM B.B. (1978)  
Local regulation of lipolysis in adipose tissue by fatty acids prostaglandins and adenosine.  
Rev. Art. Med. Biol., 56, 249-261. *statement*

- FURTH J., CHRETIEN M., LIS M., BELANGER A., MAY P., GRAUMAN J. (1975)  
 Multipotent lipotropic hormones. In search of a pituitary cell producing multipotent LPH.  
 Arch. Path., 99, 572-581. Cité par LAFONTAN 1979)
- HARPER H.A. (1977)  
 Précis de Biochimie  
 4ème Ed. Française  
 Ed. Les presses de l'Université LAVAL.
- HEIM T., SCHENK H., VARGA F., GOETZE E. (1977)  
 Tracer kinetic studies on in vivo fatty acid metabolism in white adipose tissue of well fed and starving new born rabbits during acute or prolonged exposure to cold.  
 Acta Physiol. Acad. Sci. HUNG, 49/1, 1-17.
- HENNING S.J., HIRD F.J.R. (1972)  
 Diurnal variations in the concentration of volatile fatty acids in the alimentary tracts of wild rabbits.  
 Br. J. Nutr., 27, 57-64.
- HITTELMAN K.J., BUTCHER R.W. (1973)  
 Effects of antilipolytic agents and adrenergic antagonists on cyclic AMP metabolism in hamster white adipocytes.  
 Biochim. Biophys. Acta, 316, 403-410.
- HOCH F.L. (1974)  
 Metabolic effects of thyroid hormones.  
 Handbook of Physiology, Endocrinol., 3, Thyroid  
 William and Wilkins (Eds.) LONDON (Cité par COMBES-GEORGE 1978)
- HUIBREGTSE C.A., RUFO A.G., RAY Jr. and P.D. (1977)  
 Glucogenesis in rabbit liver. II gluconeogenesis and its enhancement by glucagon epinephrine and cyclic AMP.  
 Biochim. Biophys. Acta, 499, 99-110.
- INGLE D.L., BAUMAN D.E., GARRIGUS U.S. (1972)  
 Lipogenesis in the ruminant: in vitro study of tissue sites, carbon source and reducing equivalent generation for fatty acid synthesis. J. Nutr., 102, 609-616. (Cité par Vezinhet 1976)
- JOMAIN M., HANSON R.W. (1969)  
 Dietary protein and the control of fatty acid synthesis in rat adipose tissue.  
 J. Lipid Res., 10, 674-680.
- KATZ J., WALS P.A. (1974)  
 Lipogenesis from lactate in rat adipose tissue  
 Biochim. Biophys., Acta, 348, 344-356.
- KOBAYASHI M., QLEFSKY J.M. (1978)  
 Long term regulation of adipocyte glucose transport capacity by circulating insulin in rats.  
 J. Clin. Invest., 701, 73-81.
- ① KUMON A., TAKAHASHI A., KORI-HARAT. (1977)  
 Epinephrine: a mediator of plasma glycerol elevation by hypothalamic stimulation.  
 Am. J. Physiol., 233/5, E 369-E 373.

- KUMON A., HARA T., TAKAHASHI A. (1976)  
Effects of catecholamines on the lipolysis of two kinds of fat cells from adult rabbit.  
J. Lipid Res., 17, 559-564.
- LAFONTAN M. (1979)  
Mise en évidence d'une réceptivité alpha adrénergique inhibitrice de la lipolyse. Intervention de l'ACTH dans la mobilisation lipidique chez le lapin.  
Thèse Doct. Sciences , Toulouse 252 P.
- LAFONTAN M., AGID R. (1976)  
Alpha and bêta adrenergic receptors in the regulation of rabbit white adipose tissue.  
Comp. Biochem. Physiol., 55, 85-90.
- LAFONTAN M., AGID R. (1979)  
An extra adrenal action of adrenocorticotrophin : physiological induction of lipolysis by secretion of adrenocorticotrophin in obese rabbits.  
J. Endocrin., 81, 281-290.
- LAFONTAN M. (1979)  
Inhibition of epinephrine-induced lipolysis in isolated white adipocytes of aging rabbits by increased alpha-adrenergic responsiveness.  
J. Lipid Res., 20, 208-216.
- LAMBER B., JACQUEMIN D.E. (1979)  
Inhibition by insulin of the adrenaline-stimulated adenylate cyclase in rat adipose tissue.  
Febs Letters, 105/1, 19-21.
- LEUNG T.T., BAUMAN D.E. (1975)  
In vivo studies of the site of fatty acid synthesis in the rabbit.  
Int. J. Biochem ., 6, 801-805.
- LEWIS G.P., PIPER P.J., VIGO C. (1979)  
The effects of glucocorticoids on the distribution and mobilisation of arachidonic in fat cell ghosts.  
Br. J. Pharmacol., 67, 393-400.
- MELLENBERGER R.W., BAUMAN D.E., INGLE D.L. (1972)  
Lipogenesis in rabbit as affected by lactation.  
J. Anim. Sci.. USA, 35/1, 249.
- MICHELI H. (1970)  
Some characteristics of lipolysis in rabbit adipose tissue. Effects of noradrenaline, ACTH, theophylline and prostaglandin E<sub>1</sub>  
Acta Physiol. Scand., 79, 289-298.

- MILLER E.A., ALLEN D.O. (1973)  
Hormone stimulated lipolysis in isolated fat cells from young and old rats.  
J. Lipid Res., 14, 331-336.
- PEJOAN C., DESBALS B. (1973)  
Le contrôle hormonal de la lipolyse des cellules adipeuses isolées chez quelques mammifères domestiques et sauvages.  
J. Physiol., 66, 653-666.
- PEJOAN C., DESBALS B., DESBALS P. (1976)  
Effets de la surrénalectomie et de l'administration d'hydrocortisone sur l'activité de l'adénylate cyclase des cellules adipeuses de lapin.  
Biochim. Biophys. Acta, 444, 604-611.
- PELLETIER G., LECLERC L., LABRIE F., CATE J., CHRETIEN M., LIS M. (1977)  
Immunohistochemical localization of  $\beta$ -lipotropic hormone in the pituitary gland  
Endocrinology, 100, 770-776. (Cité par LAFONTAN, AGID 1976)
- RAJERISON R., MARCHETTI J., ROY C., BOCKAERT J., JARD S. (1974)  
J. Biol. Biochem, 249, 6390-6400.  
(cité par PEJOAN et coll. 1976)
- RAMACHANDRAN J., LEE V. (1976)  
Divergent effects of adrenocorticotropin and melanotropin on isolated rat and rabbit adipocytes.  
Biochim. Biophys. Acta, 428, 339-446.
- RAMACHANDRAN J. FARMER S.W., LILES S., HAOLI C. (1976)  
Comparison of the steroidogenic and melanotropic activities of corticotropin,  $\alpha$ -Melanotropin and analogs with their lipolytic activities in rat and rabbit adipocytes.  
Biochim. Biophys. Acta, 428, 347-354.
- RUDMAN D., BROWN S.J., MALKIN F (1963)  
Adipokinetic action of adreno-corticotropin, thyroid stimulating hormone, vasopressin,  $\alpha$  and  $\beta$  melanocyte stimulating hormones, fraction H, epinephrine and norepinephrine in the rabbit, guinea pig, hamster, rat, pig and dog.  
Endocrinology, 72, 527-543.
- SABLE-AMPLIS R., AGID R., (1977)  
Plasma free fatty acids and cholesterol in propranolol treated rabbits.  
Biomedicine, 27, 76-78.
- SCHEIG R. (1971)  
Effects of ethanol on lipid metabolism in adipose tissue.  
Biochim. Biophys. Acta, 248, 48-60.
- SCHIMMEL R.J. (1976)  
Roles of alpha and beta adrenergic receptors in control of glucose oxidation in hamster epididymal adipocytes.  
Biochim. Biophys. Acta, 428, 379-387.

- SHRAGO E., SPENNETA T., FATHIEH M. SHANIDSALESS, ELSON C. (1978)  
Glycerogenesis in rat and guinea pig adipose tissue during the fed and fasted states.  
Metabolism, 27/5, 239.
- SIDDLE K., HALES C.N. (1975)  
Hormonal control of adipose tissue lipolysis.  
Proc. Nutr. Soc., 34, 233-239.
- SMITH S. (1975)  
Lipogenesis in rabbit adipose tissue  
J. Lipid Res., 16, 324-331.
- SOLING H.D., ZAHLTEN R., REIMOLD W.V., WILLMS B. (1970)  
Utilization of ketone bodies by adipose tissue and its regulation by carbohydrate metabolism.  
Horm. Metab. Res, 2, 56-63.
- TAVASSOLI H., HOUCHIN D.N., JACOBS P., (1977)  
Fatty acid composition of adipose cells in red and yellow marrow : a possible determinant of haematopoietic potential.  
Scand. J., Haematol., 18, 47-53.
- TAYLOR M.W., MAK M.L., HALPERIN L.M., (1973)  
Effect of 3'5' cyclic AMP on glucose transport in rat adipocytes  
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 2, 4359-4363.
- TRUBOWITZ S., BATHYA A. (1977)  
Cell size and Palmitate-1-<sup>14</sup>C turn over of rabbit marrow fat.  
Blood (USA), 49, 599-604.
- VERNON R.G. (1977)  
Effect of different fatty acids in lipogenesis in rat and sheep adipose tissue in vitro.  
Int. J. Biochem., 8, 517-523.
- VEZINHET A. (1976)  
Etude du tissu adipeux chez l'agneau et le lapin après la naissance : développement, lipolyse, lipogénèse, influence de l'hypophysectomie et de l'hormone de croissance.  
Thèse Doct. Sciences, Montpellier 160 p.
- VEZINHET A., BOUTHIER E. (1974)  
Effet lipolytique in vivo et in vitro de l'hormone somatotrope porcine sur le tissu adipeux de lapins normaux et hypophysectomisés.  
C.R. Acad. Sci., 278 D, 311-314.  
(cité par VEZINHET 1976)
- VEZINHET A., NOUGUES J. (1977)  
Evolution postnatale de la lipogénèse dans le tissu adipeux et le foie du mouton et du lapin.  
Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys., 17, 5B, 851-863.
- WEISS L., LOGGLER G., WIELAND O.W. (1974)  
Regulation par l'insuline de la pyruvate deshydrogénase du tissu adipeux.  
Hoppe. Seyler's Z. Physiol., Chem., 355, 363-377.

- WHITE J.E., ENGEL F.L. (1968)  
Lipolytic action of corticotropin on rat adipose tissue  
in vitro.  
J. Clin. Invest., 37, 1556.
- WHITEHURST B.G., BEITZ C.D, POTHOVEN M.A. (1978)  
Lactate as a precursor of fatty acids in bovine adipose tissue.  
J. Nutr., 108/11, 1806-1811.
- WIESER B.P., FAIN J.N. (1975)  
Insulin, prostaglandin E<sub>1</sub>, phenylisopropyladenosine and nicotinic  
acid as regulators of fat cell metabolism.  
Endocrinology, 96, 1221.

