

50376  
1975  
21

50376  
1975  
21

Michèle NGUYEN-PAMART

**LE CHOLESTEROL BILIAIRE DU RAT  
SES VARIATIONS AVEC LE SEXE  
ET AVEC L'AGE**



THÈSE DE DOCTORAT DE 3<sup>ème</sup> CYCLE

LILLE - 1975

JURY :	MM. J. MONTREUIL,	Président
	J. KREMBEL,	Examineur
	J. VANLERENBERGHE,	Rapporteur.



DOYENS HONORAIRES de l'Ancienne Faculté des Sciences

MM. R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES des Anciennes Facultés de Droit  
et Sciences Economiques, des Sciences et des Lettres

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER,  
DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, HEIM DE BALSAC,  
HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOUGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG,  
Mme LELONG, MM. LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL,  
NORMANT, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, SAVART, WATERLOT,  
WIEMAN, ZAMANSKI.

PRESIDENTS HONORAIRES DE L'UNIVERSITE DES  
SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DES  
SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. LOMBARD.

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Physique
M. BECART Maurice	Physique Atomique et Moléculaire
M. BLAYS Pierre	Géographie
M. BONNEMAN Pierre	Chimie Appliquée
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Algèbre
M. BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. CORSIN Pierre	Paléontologie
M. DECUYPER Marcel	Géométrie
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique
M. DERCOURT Michel	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Biologie Expérimentale
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOURET René	Physique du Solide
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. GLACET Charles	Chimie Organique
M. GONTIER Gérard	Mécanique
M. GRUSON Laurent	Algèbre
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. LANSRAUX Guy	Physique Atomique et Moléculaire
M. LEBRUN André	Electronique
M. LEHMANN Daniel	Géométrie
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique Atomique et Moléculaire
M. LINDER Robert	Biologie et Physiologie Végétales
M. LOMBARD Jacques	Sociologie



M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. MAILLET Pierre	Sciences Economiques
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Appliquée
M. MONTREUIL Jean	Biochimie
M. PARREAU Michel	Analyse
M. POUZET Pierre	Analyse Numérique
M. PROUVOST Jean	Minéralogie
M. SALMER Georges	Electronique
M. SCHILTZ René	Physique Atomique et Moléculaire
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Géométrie
M. TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie Appliquée
M. VAILLANT Jean	Analyse
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. VIVIER Emile	Biologie Cellulaire
M. WERTHEIMER Raymond	Physique Atomique et Moléculaire
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique.

#### PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. BILLARD Jean	Physique du Solide
M. BODARD Marcel	Biologie Végétale
M. BOILLET Pierre	Physique Atomique et Moléculaire
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BRIDOUX Michel	Chimie Physique
M. CAPURON Alfred	Biologie Animale
M. DEPREZ Gilbert	Physique Théorique
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Organique
M. LACOSTE Louis	Biologie Végétale
Mme LEHMANN Josiane	Analyse
M. LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M. MAES Serge	Physique Atomique et Moléculaire
Melle MARQUET Simone	Probabilités
M. MIGEON Michel	Chimie Physique
M. MONTEL Marc	Physique du Solide
M. PANET Marius	Electrotechnique
M. RACZY Ladislas	Electronique
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M. SEGUIER Guy	Electrotechnique.

#### MAITRES DE CONFERENCES (et chargés d'Enseignement)

M. ADAM Michel	Sciences Economiques
M. ANDRE Charles	Sciences Economiques
M. ANGRAND Jean-Pierre	Géographie
M. ANTOINE Philippe	Analyse
M. BART André	Biologie Animale
M. BEGUIN Paul	Mécanique
M. BKOUCHE Rudolphe	Algèbre

M. BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M. BONNEMAIN Jean-Louis	Biologie Végétale
M. BOSCOQ Denis	Probabilités
M. BREZINSKI Claude	Analyse Numérique
M. BRUYELLE Pierre	Géographie
M. CARREZ Christian	Informatique
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. CORTOIS Jean	Physique Nucléaire et Corpusculaire
M. COQUERY Jean-Marie	Psycho-Physiologie
M. COULON Jean	Electrotechnique
Melle DACCHARI Monique	Géographie
M. DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des Entreprises
M. DEBRABANT Pierre	Géologie Appliquée
M. DHAINAUT André	Biologie Animale
M. DELAUNAY Jean-Claude	Sciences Economiques
M. DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
M. DOUKHAN Jean-Claude	Physique du Solide
M. DRIEUX Baudouin	Informatique
M. DUEE Gérard	Géologie Appliquée
M. DYMENT Arthur	Mécanique
M. ESCAIG Bertrand	Physique du Solide
Mme EVRARD Micheline	Chimie Appliquée
M. FONTAINE Jacques-Marie	Electronique
M. FOURNET Bernard	Biochimie
M. FROELICH Daniel	Chimie Physique
M. GAMBLIN André	Géographie
M. GOBLOT Rémi	Algèbre
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GRANELLE Jean Jacques	Sciences Economiques
M. GUIGOU Jean-Louis	Sciences Economiques
M. GUILLAUME Henri	Sciences Economiques
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. HERMAN Maurice	Physique Spatiale
M. JOURNEL Gérard	Physique Atomique et Moléculaire
Melle KOSMANN Yvette	Géométrie
M. KREMBEL Jean	Biochimie
M. LANGRAND Claude	Probabilités
M. LAURENT Francois	Automatique
Melle LEGRAND Denise	Algèbre
Melle LEGRAND Solange	Algèbre
M. LENTACKER Firmin	Géographie
M. LEROY Jean-Marie	Chimie Appliquée
M. LEROY Yves	Electronique
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique Théorique
M. LOUAGE Francis	Electronique
M. MACKÉ Bruno	Physique
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique Atomique et Moléculaire
Mme N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MALAUSSENA Jean-Louis	Sciences Economiques
M. MESSELYN Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. MONTUELLE Bernard	Biologie Appliquée

M. NICOLE Jacques	Chimie Appliquée
M. PAQUET Jacques	Géologie Générale
M. PARSY Fernand	Mécanique
M. PECQUE Marcel	Chimie Physique
M. PERROT Pierre	Chimie Appliquée
M. PERTUZON Emile	Physiologie Animale
M. PONSOLLE Louis	Chimie Physique
M. POVY Lucien	Automatique
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROY Jean-Claude	Psycho-Physiologie
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SLIWA Henri	Chimie Organique
M. SOMME Jean	Géographie
Melle SPIK Geneviève	Biochimie
M. STANKIEWICZ François	Sciences Economiques
M. THERY Pierre	Electronique
M. TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
M. TREANTON Jean-René	Sociologie
M. VANDORPE Bernard	Chimie Minérale
M. VILLETTE Michel	Mécanique
M. WERNIER Georges	Informatique
M. WATERLOT Michel	Géologie Générale
M. YVON Jean-Pierre	Analyse Numérique
Mme ZINN JUSTIN Nicole	Algèbre.

## I - INTRODUCTION .

-----

La bile occupe une position particulière parmi les sécrétions digestives. Elle est à la fois un suc digestif et un liquide d'excrétion. Parmi les substances qui la constituent, deux confèrent à cette sécrétion son originalité : les pigments et les sels biliaires. A ces derniers, on peut rattacher le cholestérol qui provient des mêmes précurseurs et qui, lui-même, se situe sur la voie de passage de l'acétate aux acides biliaires.

Pendant longtemps, le dosage du cholestérol a été colorimétrique mais la chromatographie en phase gazeuse utilisée par CENCI et Coll. en 1964, modifiée selon la méthode de VANLERENBERGHE et CASSAIGNE en 1968, a permis la détermination rapide et reproductible du cholestérol biliaire dans la bile du rat où les quantités sont remarquablement faibles.

Le cholestérol joue principalement le rôle de transporteur des acides gras. Mais, autant il influence les fonctions endocriniennes et métaboliques de l'organisme, autant il est lui-même influencé par les hormones et à travers elles ou non, par le système neuro-végétatif.

Dans un précédent travail (M. NGUYEN - 1973) de mise au point de la technique de dosage nous avons constaté que les concentrations biliaires de cholestérol chez la rate adulte étaient inférieures à celles du mâle et qu'il en était de même pour les quantités excrétées par unité de temps.

Il nous est apparu nécessaire de poursuivre ces expériences pour essayer de déterminer la cause de cette différence.

La première hypothèse envisagée était celle d'une relation entre l'excrétion biliaire du cholestérol et le sexe. Ceci nous a conduit à étudier l'élimination du cholestérol chez le mâle et la femelle castrés.

Dans le cadre de cette même hypothèse, nous avons étudié les taux biliaries du cholestérol à différents âges, tant chez le mâle que chez la femelle, afin de rechercher une éventuelle modification lors de l'apparition de la maturité sexuelle.

II - R A P P E L      S C H E M A T I Q U E      D U  
-----  
M E T A B O L I S M E      D U      C H O L E S T E R O L .  
-----

Le cholestérol se présente dans l'organisme sous des états multiples. C'est le seul stérol absorbé par la muqueuse intestinale, mais sa principale origine est sa synthèse au sein même de l'organisme. Transformé par le foie, éliminé dans la bile, il s'estérifie dans l'organisme et joue un rôle considérable dans la formation des sels biliaires.

Le métabolisme du cholestérol sous forme libre ou estérifiée est associé à celui des triglycérides et influencé par la présence des phospholipides. Le cholestérol sanguin représente un équilibre dynamique entre la synthèse, l'absorption, la mobilisation et l'excrétion.

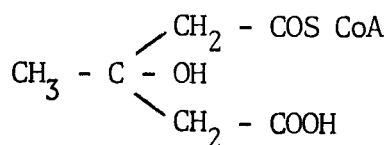
1- Formation du cholestérol à partir des acétates

L'expérience de BLOCH et RITTENBERG en 1944, sur des rats, met en évidence la formation de cholestérol à partir d'acétate de sodium. L'injection intraveineuse d'acétate marqué par  $^{14}\text{C}$  dans son carboxyle et contenant du deutérium dans son groupement méthyle conduit à l'apparition rapide de cholestérol marqué dans le foie.

Le mécanisme de la biosynthèse du cholestérol est maintenant à peu près élucidé. Tous les carbones du cholestérol dérivent soit du groupement méthyle, soit du groupement carboxyle de l'acétate.

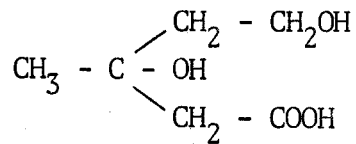
Celui-ci, ou plutôt l'acétyl coenzyme A, provient du métabolisme de tous les aliments.

- La première étape de cette synthèse consiste en une activation de l'acétate par combinaison avec le CoA en présence d'A.T.P. et d'ions Mg. Au contact de la  $\beta$ -cétotliolase, l'acétyl CoA se transforme en acéto-acétyl CoA, puis un enzyme condensant permet d'obtenir le  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -méthyl glutaryl CoA ou HMG CoA.





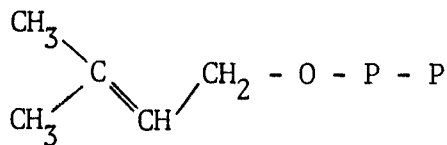
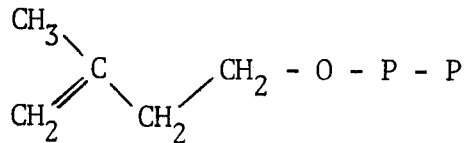
- La deuxième étape est la formation de l'acide mévalonique



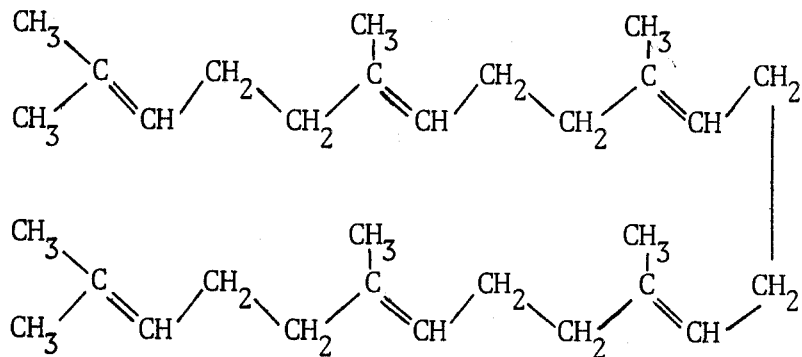
par la HMG CoA réductase. Cette étape très importante est la clé de la synthèse du cholestérol car elle en règle la vitesse.

- Des enzymes solubles, utilisant l'A.T.P., transforment l'acide mévalonique en acide pyrophosphomévalonique.

La décarboxylation de cet acide conduit ainsi à l'isopentényl-pyrophosphate, composé à 5 carbones, existant sous deux formes isomères :

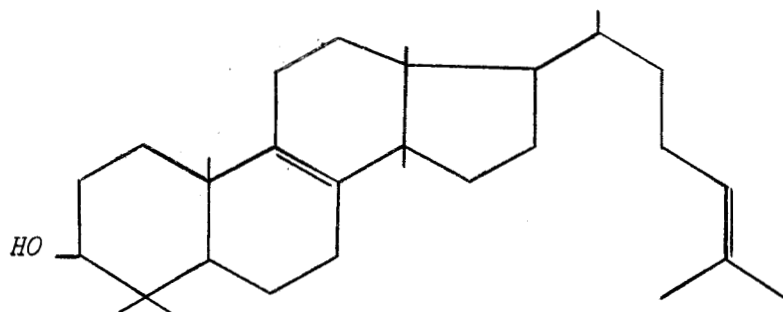


- Des enzymes condensent 6 isopentényl-pyrophosphate en un composé à 30 atomes de carbone : le squalène

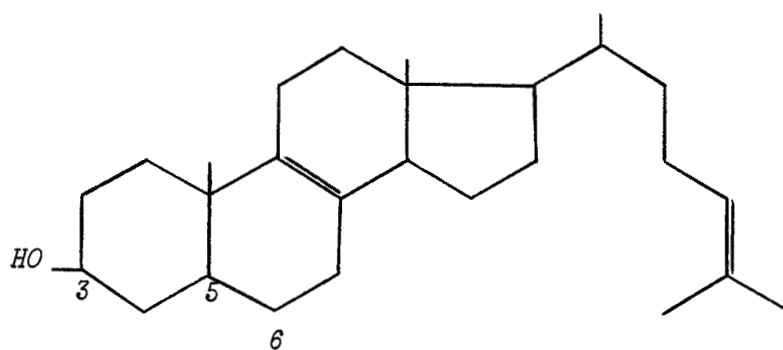


Cette condensation s'opère en présence de donneurs d'hydrogène et d'enzymes non oxydés.

Le squalène est rapidement oxydé par la squalène-oxydocyclase en présence de  $\text{TPNH}_2$ . L'oxydation produit la fonction alcool que nous retrouvons dans les stérols. Un remaniement des liaisons conduit à la cyclisation des 4 noyaux en une seule réaction en chaîne. On obtient le lanostérol.

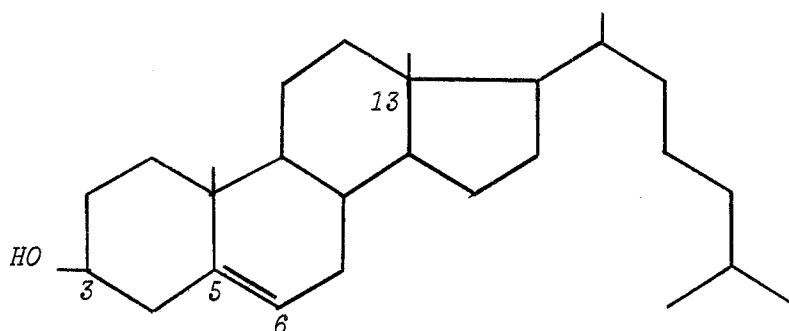


Les trois groupements méthyl perdus dans la transformation du lanostérol en cholestérol sont oxydés par des enzymes nécessitant le  $\text{TPNH}_2$  et l'oxygène moléculaire. On obtient le zymostérol.



Par déshydrogénation et déplacement des doubles liaisons, le zymostérol conduit au 7-déhydro-desmostérol, précurseur soit du desmostérol, soit du 7-déhydro-cholestérol, eux-mêmes précurseurs immédiats du

cholestérol. Ces deux derniers produits, existant sous forme de pools complexes (MOBBERLEY - 1965), semblent prédominer dans des tissus différents mais le foie possède les enzymes capables de convertir ces substances stéroliques en cholestérol.



Le cholestérol en nomenclature internationale est le cholest-5-en 3 $\beta$ -ol. Cette dénomination montre la double liaison entre les carbones 5 et 6, la fonction hydroxyle en 3 placée en position  $\beta$  c'est-à-dire précipitable par la digitonine. En outre, les noyaux A et B ont une configuration trans-décalinique et l'hydroxyle en 3 est en position trans par rapport au groupement méthyle du carbone 13.

## 2- Métabolisme du cholestérol

Une fraction de cholestérol est stockée dans divers tissus et une autre fraction est convertie en stéroïdes hormonaux, au niveau des gonades et des surrénales. Une part très importante de cholestérol exogène et endogène est catabolisée dans le foie en dérivés hydrogénés et surtout en acides biliaires qui passent dans la lumière intestinale et sont réabsorbés par le système porte.

Dans la cellule intestinale, le cholestérol est transporté au pôle sanguin et passe dans le sang où se forment les chylomicrons. Une partie de ce sang retourne au foie y ramenant ainsi une partie de cholestérol, qui sera déversé par la bile dans la lumière intestinale : c'est le cycle entéro-hépatique du cholestérol.



### 3- Estérfication du cholestérol

En 1955, FRIEDMAN et BYERS suggèrent que le foie est la source majeure des esters de cholestérol du plasma.

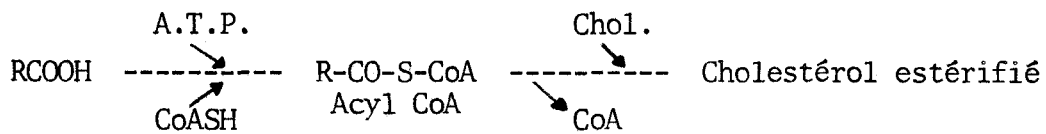
ROHEIN et al. en 1963, par des expériences de perfusion de foie de rat, trouvent que celle-ci conduit à la sécrétion d'esters de cholestérol nouvellement synthétisés dans les lipoprotéines de faible densité, forme de transport essentiel du cholestérol sanguin.

SWELL et LAW (1964), GOODMAN et SHIRATORI (1964), injectant respectivement du cholestérol et du mévalonate marqués, constatent que la radioactivité spécifique initiale des esters de cholestérol est plus élevée dans le foie que dans le plasma.

D'autre part, SUGANO et PORTMAN en 1964, rapportent des résultats montrant des activités plus spécifiques dans le plasma que dans le foie.

Ces données, apparemment contradictoires, sont conciliées par les études de GIDEZ et al. (1965-1967) qui suggèrent que les esters de cholestérol du plasma peuvent provenir à la fois du foie et du plasma. En 1965, leurs résultats montrent que les esters de cholestérol des lipoprotéines de faible densité sont dérivés du foie et constitués surtout d'oléate de cholestérol.

GOODMAN, DEYKIN et SHIRATORI en 1964, ont montré que cette estérfication apparaissait très importante dans la fraction particulière et se faisait avec un acide gras libre en présence d'A.T.P. et de coenzyme A. Ces facteurs peuvent être remplacés par un ester d'acide gras-CoA préformé comme l'ont suggéré MUKHERJEE, KUNITAKE et ALFIN-SLATER (1958). L'enzyme, une acide gras-CoA cholestérol acyl transférase, déploie une grande activité pour la formation d'oléate de cholestérol, comparé aux autres esters : palmitate, stéarate et linoléate de cholestérol.



Mais un autre système d'estérification du cholestérol existe dans le foie de rat. AKIYAMA, MINARI, SAKAGAMI, en 1967, montrent que la fraction soluble cellulaire contient un enzyme qui peut être étroitement relié à la synthèse des esters de cholestérol du plasma. Le mécanisme d'estérification ne nécessite pas d'addition d'A.T.P. ni de CoA. Le cholestérol estérifié du plasma est produit par un transfert d'acides gras de la position  $\beta$  des lécithines du plasma sur le cholestérol libre.

SWELL et LAW (1968) suggèrent que le système soluble peut être impliqué dans la synthèse des esters de cholestérol des lipoprotéines de haute densité qui sont principalement polyinsaturés et que les esters du sérum proviennent du foie par un processus hautement sélectif.

Ainsi la composition des esters de cholestérol chez le rat montre une grande hétérogénéité. L'oléate de cholestérol reste l'ester le plus important du foie bien que des variations de régime peuvent modifier les concentrations.

GOODMAN en 1965, note que dans des conditions de régime normal, le foie de rat contient 2 à 3 mg de cholestérol par gramme de tissu, avec 80 p. 100 de stérol libre.

Dans la bile, le cholestérol sous forme estérifiée est beaucoup moins abondant et estimé à quelques pour cent, la quantification précise n'ayant pas été réalisée jusqu'ici.

Dans le sang, la majeure partie du cholestérol est estérifiée mais dans une proportion variable avec l'espèce animale. La forme estérifiée représente environ 80 p. 100 du cholestérol total chez l'homme et chez le rat.

#### 4- Cholestérol sanguin et cholestérol biliaire

Depuis longtemps, BYERS et FRIEDMAN (1950) se sont intéressés à la cause de l'hypercholestérolémie survenant très rapidement après obstruction des voies biliaires. Leurs études (1952-1953) ont d'abord indiqué qu'elle n'était pas due à une incapacité du foie à excréter le cholestérol dans la bile ni à une modification dans la vitesse de synthèse du cholestérol occasionnée par l'obstruction biliaire elle-même. D'autres travaux (FRIEDMAN et BYERS - 1952) ont montré que l'accumulation excessive de cholate dans le plasma était probablement responsable de l'augmentation du cholestérol.

Avec la découverte des propriétés hypercholestérolémiantes des phospholipides et leur augmentation dans le sang après obstruction biliaire, ces mêmes auteurs (FRIEDMAN et BYERS - 1956-1957) trouvaient une augmentation de phospholipides dans le plasma chez le rat normal ayant reçu du cholate de sodium.

Dans une autre série d'expériences d'obstruction biliaire, FRIEDMAN et BYERS (1957) constataient que l'augmentation des phospholipides du plasma précédait celle du cholestérol et que l'augmentation de ce dernier apparaissait être plus directement liée à l'excès de phospholipides qu'à l'excès de cholate.

Néanmoins, par anastomose du conduit biliaire à la veine cave inférieure, ils remarquent que l'hyperphospholipidémie survient encore, mais est moins importante que celle se produisant après obstruction biliaire ; par contre, l'augmentation de cholate reste la même dans les deux cas.

Quoique l'augmentation du cholate dans le plasma après obstruction biliaire précède et est principalement responsable de l'augmentation des phospholipides, l'augmentation de ces derniers dans le plasma est en partie causée par l'obstruction biliaire elle-même.



III - M A T E R I E L    E T    M E T H O D E

DE    D O S A G E .

1- Matériel

Toutes nos expériences ont été menées sur rats WISTAR CF, élevés au Laboratoire, à partir de géniteurs provenant du C.N.R.S. Les animaux vivent dans une animalerie où la température est maintenue à 20°C : ils disposent d'eau à volonté et d'une nourriture sous forme de croquettes U.A.R. (variété : rats élevage).

Les animaux sont utilisés sans mise à jeun préalable. L'anesthésie est réalisée par injection intra-péritonéale de mébubarbital (nembutal vétérinaire) à raison de 40 mg/kg. Elle est obtenue en 15 minutes environ ; l'animal est alors placé en décubitus dorsal sur une table dont le chauffage est réglé de façon à maintenir la température rectale du rat à 39°C.

Une laparotomie permet d'aborder le hile du foie. Le cholédoque est cathétérisé au moyen d'un tube en plastique de diamètre extérieur d'environ 1 mm. La bile est collectée pendant 3 heures 30 en 7 échantillons de 30 minutes. Le rat ne possédant pas de vésicule biliaire, la bile recueillie est donc une bile hépatique dont on ne sait si elle subit des modifications au niveau de l'arbre excréteur canaliculaire.

La bile est une solution complexe, isotonique au plasma. Sa composition est très variable avec l'espèce mais on y trouve toujours les mêmes constituants. Chez le rat, on trouvera :

- de l'eau : plus de 95 p. 100
- des électrolytes, dont les principaux sont  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CO}_3\text{H}^-$
- de la bilirubine
- des sels et acides biliaires
- du cholestérol, presque entièrement sous forme libre
- des acides gras, des acides aminés, des sucres en petite quantité.

Les techniques particulières (castration, etc...) seront précisées avec l'étude des résultats correspondants.

En raison du grand nombre de ces constituants et de la faible concentration biliaire du cholestérol, il est nécessaire de pratiquer une extraction préalable au dosage du cholestérol. En effet, l'injection directe de la bile dans le chromatographe ne permet pas de détecter le stérol.

## 2- Méthode de dosage

Le dosage du cholestérol biliaire se fait par chromatographie en phase gazeuse après extraction du cholestérol. Cette extraction doit être complète et spécifique car l'injection directe de la bile dans le chromatographe ne permet pas d'identifier le cholestérol en raison de sa trop faible concentration.

L'étude de la technique du dosage ayant fait l'objet du Diplôme d'Etudes Approfondies que nous avons présenté en 1973, nous n'avons repris ci-dessous que les éléments de base caractérisant la méthode.

Les documents justificatifs principaux sont donnés dans l'Annexe 1.

### a) modalités d'extraction

A la différence des acides biliaires, le cholestérol n'est pas soluble dans l'eau. Son extraction à partir de la bile se fait par un mélange d'éther-acétone.

A 100 µl de bile sont ajoutés : un volume v (60 à 200 µl) d'une solution dans l'acétone d'acétate de cholestérol à 200 mg/l, puis 2 à 3 gouttes d'acétone et 1,5 ml d'éther éthylique. Après agitation puis repos de quelques minutes, la phase étherée renfermant le cholestérol est extraite. Cette opération est répétée trois fois afin que tout le cholestérol passe dans la phase supérieure. Celles-ci sont ensuite réunies et évaporées jusqu'à siccité.

Le résidu sec est repris par 2 à 3 gouttes d'acétone et injecté dans le chromatographe.

b) chromatographie en phase gazeuse

L'appareil est un chromatographe PACKARD, série 7400, dont l'injecteur, la colonne et le détecteur peuvent être réglés à des températures différentes.

L'échantillon injecté se vaporise rapidement dans la zone d'injection réglée à 270 et est balayé à travers la colonne par de l'azote R dont le débit est de 45 ml par minute.

La colonne employée est en verre. Elle mesure 1 m 50 et a un diamètre intérieur de 3 mm. Elle contient du Chromosorb W 80/100 mesh, lavé à l'acide et imprégné à 10 p. 100 de SE 52. On travaille en isothermie à 235° ce qui donne un temps de rétention satisfaisant de 10 à 15 minutes et une bonne séparation des pics du cholestérol et de l'étalon interne.

Le détecteur est à ionisation de flamme, celle-ci étant produite par un mélange d'hydrogène dont le flux est réglé entre 25 et 30 ml par minute, et d'air dont le débit est de 200 à 225 ml par minute. Le détecteur est chauffé à 260°.

L'étalon interne utilisé est de l'acétate de cholestérol préparé au Laboratoire.

3- Validité de la méthode

Nous avons antérieurement vérifié la reproductibilité et la précision de cette méthode de dosage (NGUYEN - 1973) et nous ne rappellerons ici que les éléments nous paraissant les plus importants.

a) recherches sur des solutions de cholestérol pur

Pour une même solution contenant du cholestérol et de l'acétate de cholestérol, on observe que les deux pics sont bien isolés (figures -1- et -2-) et que le rapport de leurs surfaces est constant à environ  $\pm 1$  p. 100 (.).

Par ailleurs, il existe entre le rapport des surfaces et le rapport des masses cholestérol/acétate de cholestérol, une relation linéaire avec un coefficient de corrélation très élevé ( $r = 0,99$ ).

(.) - Toutes les figures sont données en Annexe.



L'ordonnée à l'origine de la droite de régression ne diffère pas significativement de 0 et la relation entre les rapports des surfaces et des masses est donc du type  $y = ax$ .

Toutefois,  $a$  dépend de la colonne utilisée (figure -3-), ce qui oblige à un étalonnage complet avant utilisation et injection systématique d'un témoin lors de chaque série de dosage.

*b) recherches sur la bile*

Le produit d'extraction ne montre que du cholestérol et de l'acétate de cholestérol (figure -4-) mais tout le cholestérol a été extrait puisque des extractions ultérieures n'en contiennent plus (figure -5-).

Nous avons également montré qu'il n'existait pas de différence significative entre les résultats obtenus soit par deux déterminations provenant d'une même extraction, soit par deux extractions à partir d'une même bile.

RESULTATS

-----

EXPERIMENTAUX.

-----

*Pour rendre notre travail plus facile à consulter, nous avons reporté en Annexes II, tous les documents ayant servi à l'exposé : tableaux des valeurs individuelles mesurées avec calcul de la moyenne, de l'écart-type de la distribution et de la moyenne, et figures représentant les valeurs moyennes.*

*En Annexes III, sont fournis les justificatifs concernant la discussion.*

I- L' EXCRETION BILIAIRE DU CHOLESTEROL CHEZ LE RAT ET LA RATE ADULTES. (Tableaux -I- et -II- Figure -6- en Annexes III)

L'étude a été conduite chez 29 rats d'environ 250 grammes dont la moyenne d'âge est de trois mois et 21 rates de même poids dont la moyenne d'âge est de quatre mois et demi. Nous avons choisi dans cette première expérimentation des animaux de poids égaux car la quasi-totalité des expériences sur la cholérèse se fait sur des adultes d'environ 250 grammes.

A- DEBIT BILIAIRE

Ce débit est très constant pendant toute la durée de l'expérience dans cette espèce et on trouve chez le mâle (poids moyen : 251 grammes) une valeur moyenne de  $479 \pm 17,2 \mu\text{l}/30 \text{ min.}$  pour le premier échantillon, de  $408 \pm 12,4$  pour le dernier (.).

Chez la femelle (poids moyen : 246 grammes), les valeurs correspondantes sont de  $434 \pm 20,3$  et de  $384 \pm 16,5$ .

Le calcul de  $t$  montre qu'il n'existe de différence significative entre ces différentes valeurs que dans la comparaison entre les volumes du 1er et du 7eme échantillon chez le mâle.

1er et 7eme échantillon mâle	$t = 3,35$	
1er et 7eme échantillon femelle	$t = 1,94$	
seuil de signification pour	$t =$	(56 ddl) $\neq 2,00$ (p = 0,05) mâles (40 ddl) $\neq 2,02$ (p = 0,05) femelles
mâle - femelle, 1er échantillon	$t = 1,71$	
mâle - femelle, 7eme échantillon	$t = 1,22$	
seuil de signification pour	$t =$	(48 ddl) $\neq 2,01$ (p = 0,05).

B- CONCENTRATIONS DU CHOLESTEROL BILIAIRE

Chez le mâle, la concentration biliaire du cholestérol diminue du premier au cinquième échantillon et s'élève ensuite légèrement mais reste toujours inférieure au taux de départ. On passe du 1er au 7eme échantillon, de  $17,32 \pm 0,88 \text{ mg}/100 \text{ ml}$  à  $13,29 \pm 0,66 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ , soit une diminution de 23,27 p. 100.

(.) - Ecart-type de la moyenne.

Chez la femelle, on note une diminution continue des concentrations du début à la fin de l'expérience avec  $13,03 \pm 0,66$  mg/100 ml dans le premier échantillon et  $8,41 \pm 0,59$  dans le dernier, soit une différence de 35,46 p. 100.

On observe donc :

- a) des concentrations plus faibles chez la femelle pour des échantillons de même chronologie, la différence étant de 24,77 p. 100 en début d'expérience et de 36,72 p. 100 dans le 7eme échantillon.
- b) une décroissance beaucoup plus rapide des taux biliaries du cholestérol chez la femelle que chez le mâle.

L'examen des tableaux -I- et -II- montre toutefois des différences individuelles importantes avec quelquefois pour le premier échantillon, des valeurs basses chez le mâle (G 3394 : 8,74) ou des valeurs élevées chez la femelle (G 3397 : 21,28) ou une diminution faible chez la femelle (G 4256 : 11,03 p. 100).

Le calcul de  $t$  a été effectué pour comparer les échantillons de même chronologie :

N° échantillon	Moyenne mâle	Moyenne femelle	$t$
1	17,32	13,03	3,62
2	16,12	12,64	2,91
3	15,29	12,04	2,77
4	14,11	10,90	3,14
5	13,09	9,52	3,96
6	13,32	9,11	4,54
7	13,29	8,41	5,32

Tableau -III- Comparaison des concentrations biliaries du cholestérol (mg/100 ml) chez le mâle et chez la femelle de 250 grammes.

Les différences observées sur les valeurs moyennes sont donc toujours significatives, le seuil de  $t$  étant de 2,01 pour  $p = 0,05$ . On retrouve donc les constatations préliminaires faites sur des séries plus courtes (M. NGUYEN - 1973).

C- DEBIT DU CHOLESTEROL BILIAIRE

Les débits reflètent simultanément les différences observées sur la phase liquide et sur les concentrations du cholestérol. Les constatations sont donc très superposables à celles concernant les concentrations du stérol.

L'excrétion de cholestérol pendant les 210 minutes de l'expérience est plus importante chez le mâle que chez la femelle : 467,07  $\mu\text{g}$  contre 310,22, soit une différence de 34 p. 100 ( $\frac{M - F}{M}$ ).

Dans les deux sexes, l'excrétion du cholestérol diminue du début à la fin de l'expérience, passant chez le mâle de 82,84  $\mu\text{g}/30$  minutes à 53,62, soit une diminution de 35 p. 100, et chez la femelle de 55,62 à 31,82 avec une diminution de 43 p. 100.

La comparaison des échantillons de même chronologie montre que les différences observées sur les valeurs moyennes sont toujours significatives (seuil de  $t$  pour  $p = 0,05 \neq 2,01$ ).

N° échantillon	Moyenne mâle	Moyenne femelle	$t$
1	82,84	55,62	3,76
2	76,64	50,78	3,40
3	70,80	48,57	3,22
4	65,34	47,39	3,16
5	59,42	39,78	4,24
6	58,41	36,26	5,19
7	53,62	31,82	5,40

Tableau -IV- Comparaison des débits biliaries de cholestérol ( $\mu\text{g}/30$  minutes) chez le mâle et chez la femelle de 250 grammes.



II- EFFETS DE LA CASTRATION CHEZ LE MALE

(Tableau -V- et figure -7- en Annexes II)

La série expérimentale comprend 12 animaux. Ils sont castrés à l'âge de 2 mois, leur poids moyen étant alors de 178 grammes. La collecte de la bile se fait un mois plus tard, selon la technique habituelle. Pendant ce laps de temps, le gain de poids est en moyenne de 55 grammes.

La castration se fait sous anesthésie générale. Une incision abdominale basse permet d'aborder les testicules. On ligature les déférents et on retire les deux testicules et une partie des déférents.

A- DEBITS BILIAIRES

Les débits biliaires sont légèrement inférieurs à ceux observés chez les témoins passant du début à la fin de l'expérience de 424 à 372  $\mu$ l par 30 minutes. La différence de l'ordre de 10 à 20 p. 100 est significative dans 5 échantillons sur les 7 recueillis.

N° échantillon	Mâles	Castrés	t
1	479	424	1,86 NS
2	467	379	2,95
3	458	376	3,25
4	460	394	3,42
5	453	400	2,75
6	438	388	3,17
7	408	372	1,78 NS

Tableau -VI- Comparaison des débits biliaires chez le mâle et chez le castré ( $\mu$ l/30 minutes).

B- CONCENTRATIONS DU CHOLESTEROL BILIAIRE

Les concentrations biliaires du cholestérol sont beaucoup plus élevées chez les castrés que chez les témoins passant de 30,90  $\pm$  3,14 à 22,89  $\pm$  2,17 mg/100 ml du 1er au 7eme échantillon. Les différences observées qui sont de l'ordre de 75 p. 100 en plus sont toujours significatives. Il existe également une diminution des concentrations avec le temps, du même ordre de grandeur que chez les témoins (26 p. 100 au lieu de 23).

N° échantillon	Témoins	Castrés	t
1	17,32	30,90	5,61
2	16,12	29,49	5,65
3	15,29	27,63	5,12
4	14,11	24,92	5,69
5	13,09	24,02	6,46
6	13,32	23,65	5,92
7	13,29	22,89	5,60

Tableau -VII- Concentrations du cholestérol (mg/100 ml)  
Comparaison entre témoins et castrés.

C- DEBIT BILIAIRE DU CHOLESTEROL

L'augmentation des concentrations compense très largement le faible écart entre les volumes émis et on obtient des excrétions de cholestérol comprises entre 127,06  $\pm$  10,50 et 84,31  $\pm$  7,44  $\mu$ g/30 minutes. Les différences observées sont toutes significatives.

N° échantillon	Témoins	Castrés	t
1	82,84	127,06	3,95
2	76,64	109,63	2,77
3	70,80	102,43	2,82
4	65,34	97,57	3,70
5	59,42	95,40	4,81
6	58,41	91,18	4,50
7	53,62	84,31	4,60

Tableau -VIII- Comparaison des débits de cholestérol chez le mâle et le castré ( $\mu\text{g}/30$  minutes).



III- EFFETS DE LA CASTRATION CHEZ LA FEMELLE

(Tableau -IX- et figure -8- en Annexes II)

La série comprend 13 animaux que l'on castré lorsque leur poids est d'environ 220 grammes. Ils ont alors entre 9 et 11 mois. Comme pour les mâles, la collecte de la bile se fait un mois plus tard, les animaux ayant alors grossi en moyenne de 32 grammes.

La castration est faite sous anesthésie générale par laparotomie médiane selon la technique habituelle.

A- DEBITS BILIAIRES

Les débits biliaires sont légèrement inférieurs (15 à 20 p. 100) à ceux observés chez les témoins passant de  $367 \pm 19,16$  à  $340 \pm 14,04 \mu\text{l}/30$  minutes. La différence est significative dans 5 échantillons sur 7.

N° échantillon	Témoins	Castrées	t
1	434	367	2,25
2	410	327	3,56
3	407	335	3,34
4	435	349	3,69
5	425	362	2,68
6	403	356	1,90 NS
7	384	340	1,85 NS

Tableau -X- Comparaison des débits biliaires chez la femelle et chez la femelle castrée ( $\mu\text{l}/30$  minutes).

B- CONCENTRATIONS DU CHOLESTEROL BILIAIRE

La castration chez la femelle entraîne une augmentation des concentrations du cholestérol dans la bile variant entre 10 et 45 p. 100. Les différences observées sont significatives pour 5 des 7 échantillons recueillis. Il est en outre à noter que les valeurs moyennes obtenues chez les femelles castrées sont très voisines de celles des mâles normaux.

N° échantillon	Témoins	Castrées	t
1	13,03	16,99	2,98
2	12,64	15,03	1,73 NS
3	12,04	15,20	2,31
4	10,90	13,27	1,99 NS
5	9,52	12,84	2,82
6	9,11	12,47	2,82
7	8,41	12,09	3,34

Tableau -XI- Comparaison des concentrations du cholestérol (mg/100ml) entre femelles témoins et femelles castrées.

C- DEBIT DU CHOLESTEROL

Le débit du cholestérol est peu différent chez la femelle castrée de ce qu'il est chez la femelle normale. Ceci est dû au fait que les augmentations de concentration sont pratiquement neutralisées par la diminution de la phase liquide. Il n'existe une augmentation significative du débit de cholestérol que dans le 7eme échantillon de la série castrée.

N° échantillon	Témoins	Castrées	<i>t</i>
1	55,62	61,59	1,09
2	50,78	49,05	0,36
3	48,57	49,85	0,26
4	47,39	45,73	0,32
5	39,78	46,15	1,44
6	36,26	43,87	1,71
7	31,82	41,00	2,27

Tableau -XII- Comparaison des débits du cholestérol  
( $\mu$ l/30 minutes) entre femelles témoins  
et femelles castrées.





IV- ELIMINATION BILIAIRE DU CHOLESTEROL EN FONCTION DU POIDS DE L'ANIMAL

(Tableaux -XIII-, -XIV-, -XV-, -I- pour les mâles  
Tableaux -XVI-, -XVII-, -XVIII-, -II- pour les femelles  
Figures -9- et -10- en Annexes II)

Cette recherche a été réalisée chez des mâles et des femelles au cours de la croissance pondérale. Pour chaque sexe, trois séries de 10 animaux ont été utilisées, avec des poids moyens de 100, 150 et 200 grammes. Les séries 250 grammes sont constituées par les rats ayant servi à la comparaison mâles-femelles.

A- ETUDE CHEZ LE MALE

Débit de bile

Au fur et à mesure que l'animal grandit, le débit de bile augmente passant en valeurs moyennes ( $\mu$ l/minute sur l'ensemble des 210 minutes) de 7,16 pour les rats de 105 grammes, à 11,30 pour ceux de 153 grammes, à 13,36 pour 204,5 grammes et 15,06 pour ceux de 250 grammes.

Cette notion est classique et on sait qu'il n'existe pas de relation simple entre la cholérèse et le poids de l'animal ou de son foie.

Concentration du cholestérol biliaire

Ces concentrations sont beaucoup plus élevées chez les animaux jeunes que chez les adultes. Pour les rats de 100 grammes on obtient des concentrations moyennes supérieures à 29 mg/100 ml dans tous les échantillons c'est-à-dire approximativement doubles de ce qui est mesuré chez les animaux de 250 grammes.

Il est également à noter que chez les rats de 100 grammes, la variation de concentration entre le premier et le dernier échantillon est très faible, de quelques pour cent seulement.

Les rats de 150 grammes présentent également une concentration plus élevée que chez les rats plus âgés mais ici la différence n'est que

de l'ordre de 40 à 50 p. 100. Par contre, la décroissance en fonction du temps est très superposable à celle observée chez les adultes.

Enfin les rats de 200 et de 250 grammes ont des concentrations biliaires de cholestérol très voisines, passant de  $19,83 \pm 1,28$  à  $13,84 \pm 1,52$  mg/100 ml pour les premiers (valeurs moyennes et écarts-type de la distribution des échantillons 1 et 7) et de  $17,32 \pm 0,88$  à  $13,29 \pm 0,66$  pour les seconds.

Débit du cholestérol

Il apparaît que les variations en sens inverse de la concentration en cholestérol et du volume biliaire se compensent très étroitement et que les débits de cholestérol sont très semblables quel que soit le poids de l'animal.

Poids moyen du rat en grammes (environ)	Cholestérol $\mu\text{g}/210 \text{ mn}$
100	459,88
150	497,65
200	452,42
250	467,07

Tableau -XIX- Débit total du cholestérol en 210 minutes chez les mâles.

La valeur moyenne de l'excrétion biliaire de cholestérol est donc de  $469,26 \mu\text{g}/210$  minutes soit  $2,23 \mu\text{g}/\text{minute}$  chez le rat mâle.

B- ETUDE CHEZ LA FEMELLE

Débit de bile

On retrouve l'augmentation du débit biliaire avec le poids de l'animal et on constate que pour les valeurs moyennes calculées sur

l'ensemble des 210 minutes, ce débit est légèrement inférieur à celui des mâles, sauf pour les animaux de 100 grammes.

Poids du rat en grammes	Débit biliaire $\mu\text{l}/\text{min}$
105	7,73
148	9,44
194	11,44
246	13,80

Tableau -XX- Débit de bile chez les femelles

Concentration du cholestérol biliaire

Les constatations expérimentales sont tout à fait superposables à ce qui a été observé chez le mâle. On notera en particulier que chez les animaux de 100 grammes, les valeurs moyennes sont de 50 à 100 p. 100 supérieures à celles des échantillons de chronologie correspondante provenant des animaux de 250 grammes. La différence est donc encore plus nette que chez le mâle.

De même, les concentrations biliaires du cholestérol sont pratiquement identiques pour les rates de 200 et 250 grammes, à savoir  $13,84 \pm 0,84$  et  $7,45 \pm 0,69$  pour les premières  $13,03 \pm 0,66$  et  $8,41 \pm 0,59$  mg/100 ml, pour les secondes (valeurs des échantillons 1 et 7).

Débit de cholestérol

Contrairement à ce qui a été observé chez les mâles, le débit du cholestérol subit avec l'âge une importante réduction.

Poids moyen des rates en grammes (environ)	Cholestérol $\mu\text{g}/210 \text{ mn}$
100	462,20
150	315,05
200	244,23
250	310,22

Tableau -XXI- Débit total du cholestérol en  
210 minutes chez les femelles.

Il nous semble que l'on puisse séparer les animaux en deux groupes :

- a) celui comprenant les jeunes de 100 grammes, âgés en moyenne de 2 mois : le débit de cholestérol est alors identique à celui des mâles.
- b) celui comprenant les animaux de 150 à 250 grammes, âgés en moyenne de 3 mois et plus : le débit de cholestérol est en moyenne de  $289,83 \mu\text{l}/210 \text{ minutes}$ , soit  $1,38 \mu\text{l}/\text{minute}$ . Cette valeur est inférieure de 38 p. 100 à celle obtenue chez le mâle.

DISCUSSION.

-----

#### A- LES EFFETS DE LA CASTRATION

Les résultats expérimentaux que nous rapportons ci-dessus mettent en évidence une différence importante des concentrations du cholestérol biliaire libre chez le mâle et la femelle.

Nous avons initialement pensé que la castration dans les deux sexes devait amener à une suppression de cette différence en créant un état intermédiaire analogue au "chapon". Or, il n'en est rien et tant chez le mâle que chez la femelle, la castration entraîne une augmentation des concentrations du cholestérol biliaire. En ce qui concerne le débit total du cholestérol, l'augmentation n'est observée que chez le mâle. Cet effet peut s'expliquer selon nous de trois façons différentes qui ne sont pas contradictoires.

La première hypothèse est l'intervention directe, comme facteur inhibiteur dans la synthèse du cholestérol, des hormones sexuelles. Il pourrait s'agir d'une inhibition vraie par action sur un système enzymatique intervenant dans la biosynthèse du cholestérol ou d'un phénomène de compétition, cholestérol et oestrogènes pouvant tous deux être formés à partir des acétates (HEARD - 1954).

La seconde hypothèse est celle de l'absence de transformation d'une partie du cholestérol synthétisé par le foie en hormones sexuelles. On sait en effet que l'ovaire humain peut former de l'oestrone à partir du cholestérol (RYAN - 1961).

La troisième hypothèse est celle d'un contrôle de la formation hépatique du cholestérol par certaines stimulines hypophysaires F.S.H. et L.H. ou leurs releasing factors (F.S.H. - R.F. et L.H. - R.F.). En effet, après ablation des gonades, le rétrocontrôle de la sécrétion des gonadotrophines n'existe plus et leur taux augmente dans le sang circulant.



Nous nous proposons de poursuivre cette étude en cherchant à préciser le mode d'action de la castration. Pour cela nous pensons à faire les recherches suivantes :

- action des hormones mâles et femelles sur l'excrétion biliaire du cholestérol. Chez l'animal normal, des doses suffisantes d'hormones génitales doivent bloquer les gonadostimulines et la sécrétion des testicules et des ovaires.
- action chez le castré et chez l'animal normal des stimulines hypophysaires ou de leurs releasing factors.
- effets de l'ablation de l'hypophyse ou de la coagulation de l'hypothalamus en stéréotaxie chez des animaux dont l'insuffisance génitale serait compensée par des injections d'hormones sexuelles.

## B- LES DIFFERENCES ENTRE SEXES DANS L'ELIMINATION BILIAIRE DU CHOLESTEROL

### 1- Le problème des concentrations

La première hypothèse est celle d'une différence liée au sexe donc aux sécrétions hormonales. Cependant les effets "inhibiteurs" des hormones sexuelles sont moins marqués chez la femelle que chez le mâle, puisque la castration a moins d'action chez la femelle que chez le mâle, ce qui, pour le moins, n'est pas un élément en faveur de cette hypothèse. On notera toutefois que l'oxydation du cholestérol par les mitochondries hépatiques de la femelle est plus importante que par les mitochondries du mâle (KRITCHEVSKY - 1961).

La seconde hypothèse nous paraît plus vraisemblable et correspond à une influence de l'âge sur l'excrétion biliaire du cholestérol.

Notre étude montre en effet qu'au fur et à mesure de la croissance pondérale de l'animal, on observe une diminution importante, au moins entre 100 et 200 grammes de poids corporel, des concentrations biliaires du cholestérol.

De plus, on note que la croissance pondérale des femelles est beaucoup plus lente que celle des mâles et que selon le sexe, des animaux de même poids ont des âges différents.

Poids des animaux	Age en jours	
	mâles	femelles
100	45	58
150	62	87
200	79	100
250	95	143

Tableau -XXII- Correspondances Age/Poids chez le mâle et la femelle.

Si l'on ne tient pas compte des sexes et que l'on établit un graphique Age/Concentration du cholestérol biliaire (figure -11-) pour des échantillons de même chronologie, on constate que pratiquement les concentrations diminuent régulièrement avec le vieillissement.

Il nous semble donc que la différence entre sexe dans la concentration biliaire du cholestérol relève beaucoup plus de l'âge des animaux utilisés que de la sécrétion hormonale.

Quelques dosages de cholestérol sanguin (tableau -XXIII-) ont été réalisés et ont permis de constater l'existence de variations minimes avec l'âge chez la femelle, et plus marquées chez le mâle. Mais dans les deux cas, il s'agit d'une augmentation progressive du taux, ce qui confirme les données initiales de BYERS et FRIEDMANN (1957) constatant l'indépendance des cholestérols biliaire et sanguin.

## 2- Le problème des débits biliaires du cholestérol

Lorsque l'on étudie les débits de cholestérol et non plus les concentrations, on aboutit à des conclusions très différentes si l'on tient compte de l'aptitude à la reproduction. On considère généralement que les femelles sont aptes à la reproduction à partir de 3 mois, ce qui correspond sensiblement à des animaux de 150 grammes. Nos constatations montrent que c'est à partir de ce moment que les débits de cholestérol diminuent nettement alors que les jeunes femelles de 100 grammes ont

un comportement identique à celui des mâles de tous âges (tableaux -XIX- et XXI- pages 26 et 28). On pourrait donc évoquer chez la femelle une inhibition de la formation totale du cholestérol lors de la mise en activité des gonades, mais on rappellera que la castration entraîne une augmentation négligeable du débit du cholestérol chez la femelle (337  $\mu\text{g}/$  210 minutes au lieu de 310) alors que son action est très marquée chez le mâle (707 au lieu de 467  $\mu\text{g}/$ 210 minutes).

Cette divergence entre les résultats obtenus en concentrations et ceux observés en débits ne sont pas spécifiques au cholestérol. C'est ainsi que l'hypothermie ne modifie pas les concentrations biliaires des ions ou des sels biliaires mais en diminue l'excrétion par réduction de la phase liquide (N. BAR - 1962, R. GUISLAIN - 1966). Vis-à-vis de la brome sulfone phtaléine, le cyanure de potassium et le 2-4-dinitrophénol ont le même effet alors que l'acide monoiodacétique et la phloridzine réduisent à la fois les concentrations et donc les débits avant que la phase liquide ne soit perturbée.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on ignore s'il faut discuter d'une modification du fonctionnement hépatique en fonction des concentrations ou des débits et ce, quel que soit le composant biliaire exploré. Ceci nous a conduit à exposer les faits expérimentaux observés et à envisager les directions ultérieures de travail en tenant compte tant des concentrations que des débits de cholestérol.

R E S U M E

-----

- 1- Il existe une différence importante entre le mâle et la femelle adultes dans l'excrétion biliaire du cholestérol tant en ce qui concerne les concentrations que les débits.
- 2- Chez le mâle, la castration entraîne une augmentation des concentrations biliaires du cholestérol beaucoup plus importante que chez la femelle.
- 3- La castration a peu ou pas d'action sur les quantités de cholestérol excrétées en 210 minutes chez la femelle et à l'opposé augmente considérablement cette élimination chez le mâle.
- 4- Les concentrations biliaires de cholestérol diminuent avec la croissance pondérale des animaux tant chez le mâle que chez la femelle. Si l'on tient compte de l'âge et non plus du poids, on supprime pratiquement les différences liées au sexe et on observe que pour l'ensemble mâles et femelles, les concentrations diminuent avec l'âge des animaux.
- 5- Les débits biliaires du cholestérol sont chez le mâle indépendants de l'âge et du poids alors que chez la femelle l'âge correspondant à l'appétit à la reproduction coïncide avec une diminution importante de ce débit.
- 6- Dans l'état actuel de nos recherches, on peut envisager que les résultats obtenus s'expliquent soit par une action directe des hormones génitales, soit par l'intermédiaire des gonadostimulines ou de leurs releasing factors. Cependant, il ne nous paraît pas que les variations observées au niveau des concentrations et à celui du débit, relèvent d'un unique mécanisme.

A N N E X E S - I -

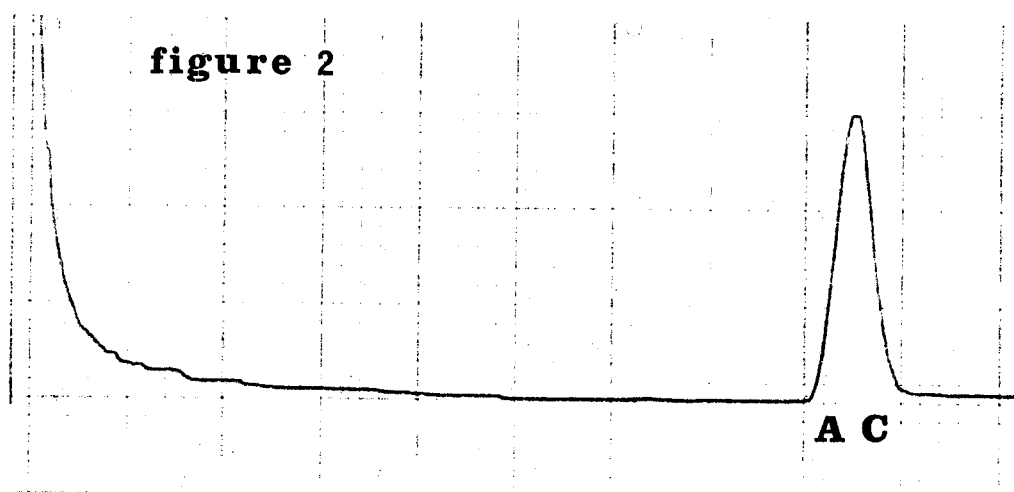
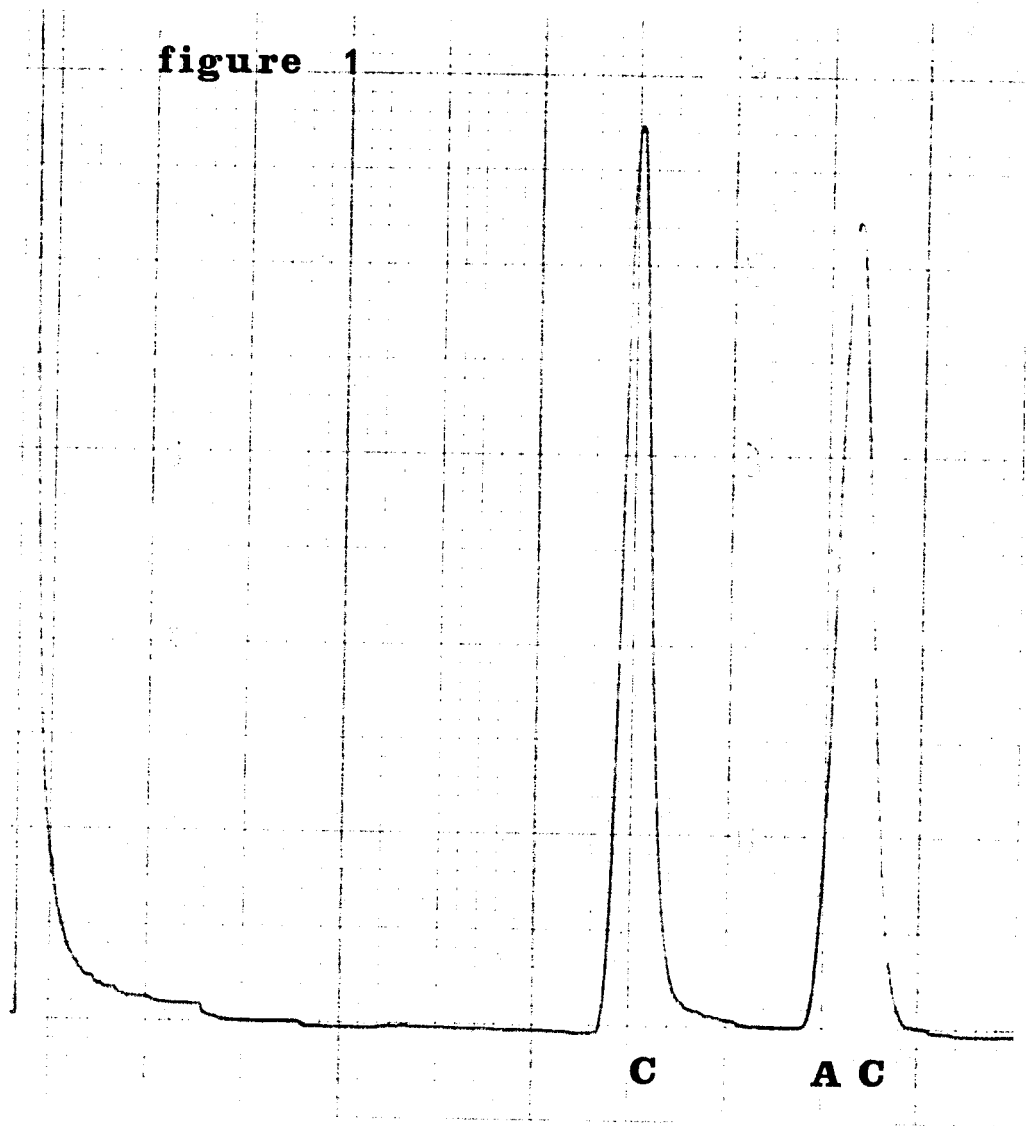
Méthode de dosage du cholestérol biliaire.

Figures -1- et -2- : Chromatographie d'une solution de cholestérol pur.

Figure -3- : Influence de la colonne sur la droite de régression  $y = ax$ , entre le rapport des masses et celui des surfaces.

Figure -4- : Chromatographie d'un extrait de bile de rat.

Figure -5- : Passage sur colonne d'une 4eme extrait de bile de rat.



C = cholestérol  
 AC = acétate de cholestérol

Figure -1- Mélange cholestérol/acétate de cholestérol

Figure -2- Acétate de cholestérol préparé au Laboratoire





figure 3

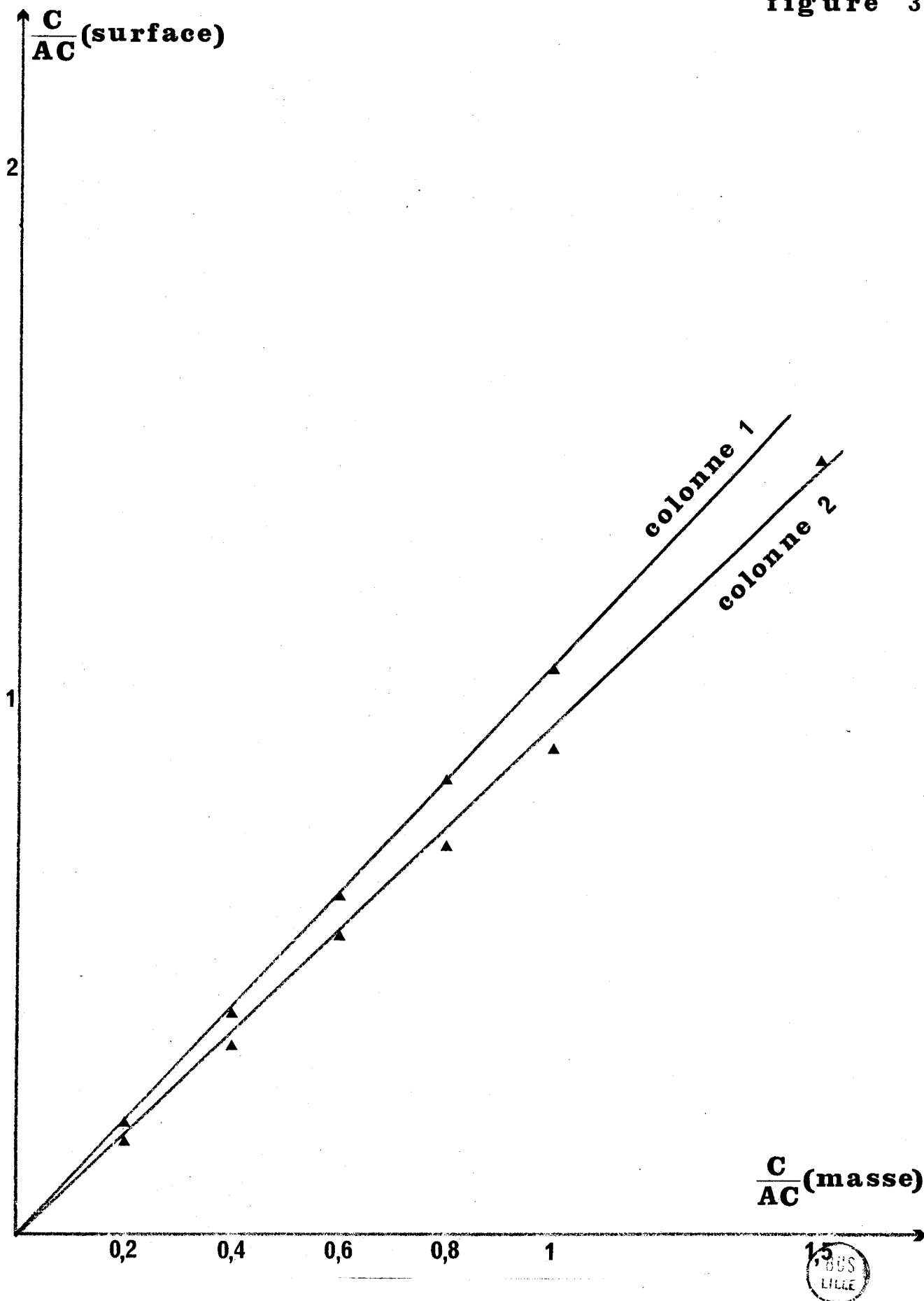


Figure -3- Influence de la colonne sur la droite de régression  $y = ax$ .

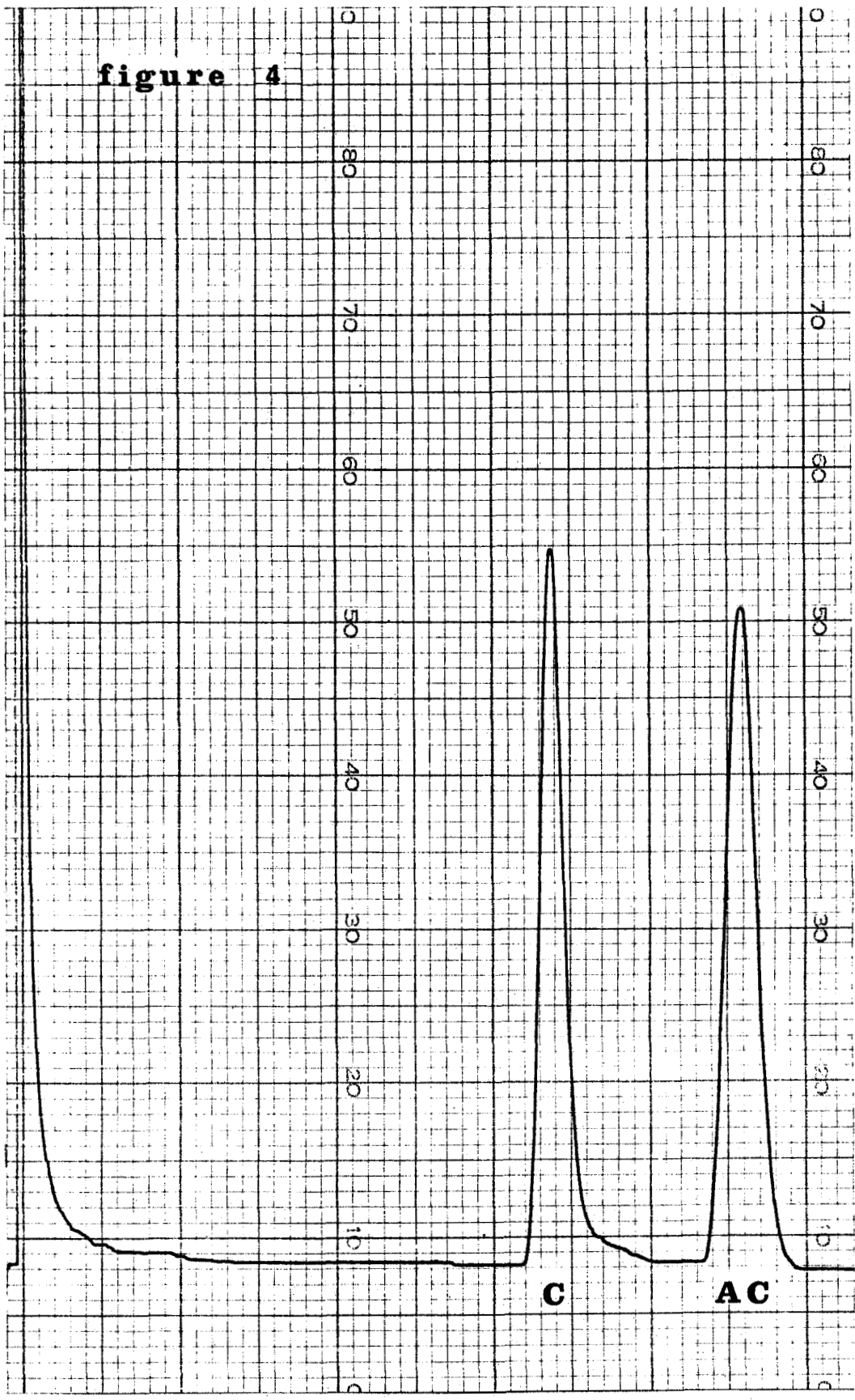


Figure -4- Chromatographie d'un extrait de bile de rat.



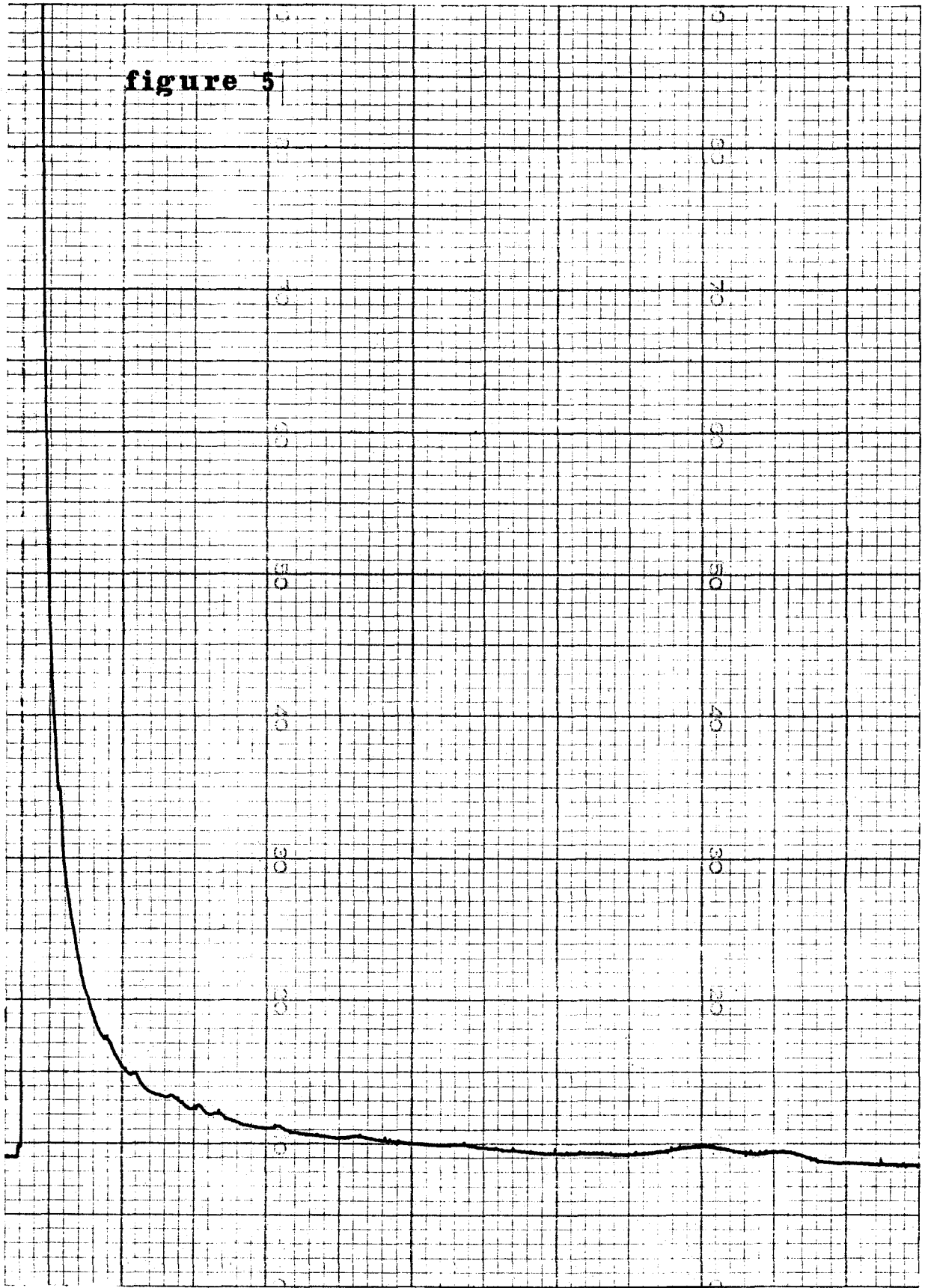


Figure -5- Passage sur colonne d'un 4eme extrait de bile.





A N N E X E S - II -

- Tableaux
- I- Mâles 250 grammes.
  - II- Femelles 250 grammes.
  - V- Effets de la castration chez le mâle.
  - IX- Effets de la castration chez la femelle.
  - XIII- Mâles 100 grammes.
  - XIV- Mâles 150 grammes.
  - XV- Mâles 200 grammes.
  - XVI- Femelles 100 grammes.
  - XVII- Femelles 150 grammes.
  - XVIII- Femelles 200 grammes.
- Figures
- 6- Mâles et femelles 250 grammes.
  - 7- Effets de la castration chez le mâle.
  - 8- Effets de la castration chez la femelle.
  - 9- Influence du poids sur l'élimination biliaire du cholestérol chez les mâles.
  - 10- Influence du poids sur l'élimination biliaire du cholestérol chez les femelles.



TABLEAUX .

N°	Date	Poids du rat	Débit de bile $\mu\text{l}/30\text{mn}$							Concentration cholestérol $\text{mg}/100\text{ml}$							Quantité cholestérol $\mu\text{g}/30\text{mn}$						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
G3305	22. 9.70	250	440	510	490	500	450	440	380	14,58	18,18	14,59	13,82	11,78	11,38	10,88	64,15	92,72	71,49	69,10	53,01	50,07	41,34
G3325	7.10.70	245	390	400	370	430	440	390	350	23,22	20,07	19,97	18,52	17,26	16,93	17,46	90,56	80,28	73,89	79,64	75,94	66,03	61,11
G3333	12.10.70	285	680	800	750	560	510	450	460	24,70	25,41	23,35	19,30	16,19	13,34	12,16	167,96	203,28	175,13	108,08	82,57	60,03	55,94
G3334	13.10.70	240	400	400	440	460	440	420	420	16,34	16,32	17,52	15,52	9,63	13,68	14,50	65,36	65,28	77,09	71,39	42,37	57,46	60,90
G3339	14.10.70	245	355	370	420	440	410	405	380	10,69	10,74	13,61	11,78	10,61	9,88	8,82	37,95	39,74	57,16	51,83	43,50	40,01	33,52
G3348	19.10.70	285	400	410	490	500	510	470	460	13,54	13,77	14,45	15,74	14,24	13,46	14,00	54,16	56,46	70,81	78,70	72,52	63,26	64,40
G3349	20.10.70	275	480	480	530	580	580	560	540	28,22	19,92	24,12	19,04	18,64	16,37	17,42	135,46	95,62	127,84	110,43	108,11	91,67	94,07
G3352	21.10.70	245	450	350	320	350	350	350	300	23,62	20,07	18,50	12,46	15,07	20,47	20,02	99,20	70,25	59,20	43,61	52,75	71,65	60,06
G3354	22.10.70	215	400	420	380	350	360	400	350	21,10	20,82	17,18	15,52	13,63	13,54	13,80	84,40	87,44	65,28	54,32	49,07	54,16	48,30
G3367	2.11.70	230	480	440	440	460	460	450	430	22,00	19,56	19,46	19,44	16,50	15,88	16,54	105,60	86,06	85,62	89,42	75,90	71,46	71,12
G3370	3.11.70	260	680	550	510	550	530	440	380	22,28	22,05	16,20	19,72	15,20	13,86	11,75	151,50	121,28	82,62	108,46	80,56	60,98	44,65
G3377	16.11.70	250	460	420	460	460	440	530	330	18,83	17,67	16,37	14,22	14,96	15,19	14,71	86,62	74,21	75,30	65,41	65,82	80,51	48,54
G3378	17.11.70	260	510	430	440	520	520	520	380	11,30	11,31	11,35	11,26	10,16	12,08	8,89	57,63	48,63	49,94	58,55	52,83	62,81	33,78
G3382	19.11.70	260	520	560	440	380	380	350	255	16,92	17,91	20,23	19,90	17,10	15,62	15,23	71,06	100,30	89,01	75,62	64,98	54,67	38,84
G3385	23.11.70	275	510	390	330	390	330	390	390	20,74	21,75	19,56	17,64	17,49	18,67	16,98	105,77	84,83	64,55	68,80	57,72	72,81	66,22
G3387	24.11.70	255	570	480	460	490	450	440	400	18,65	20,94	20,14	19,24	16,70	15,40	18,92	106,31	100,51	92,64	94,28	75,15	68,11	67,68
G3390	25.11.70	235	480	600	540	440	440	430	430	17,28	16,68	14,50	14,84	15,04	13,39	13,57	82,94	100,08	78,30	65,30	66,18	57,58	58,35
G3391	26.11.70	230	380	380	390	430	400	440	440	14,54	14,07	12,89	10,86	10,51	9,91	8,80	55,25	53,47	50,27	46,70	42,04	43,60	38,72
Moyenne																							
Ecart-type distribution																							
Ecart-type moyenne																							



Tableau - I- (début) - Mâles 250 g.

N°	Date	Poids du rat	Débit de bile $\mu\text{l}/30\text{mn}$							Concentration cholestérol $\text{mg}/100\text{ml}$							Quantité cholestérol $\mu\text{g}/30\text{mn}$						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
G3394	30.11.70	235	680	580	530	500	550	420	560	8,74	9,27	11,45	9,52	8,77	7,91	7,57	59,70	53,77	60,69	47,60	48,24	33,22	42,39
G4052	8. 5.73	260	395	425	450	490	460	400	405	22,61	20,43	18,24	15,78	13,23	15,04	16,06	89,31	86,83	82,08	77,32	60,86	60,16	65,04
G4053	8. 5.73	265	470	515	495	510	495	500	485	14,22	13,29	11,78	8,26	10,11	10,37	10,50	66,83	68,44	58,41	42,13	50,04	51,85	50,92
G4055	9. 5.73	255	480	480	480	520	460	425	380	12,60	12,24	10,66	9,84	9,12	11,95	14,54	60,48	58,75	51,17	50,13	41,95	50,78	55,25
G4056	9. 5.73	260	360	365	370	410	520	470	420	11,30	12,96	7,87	9,78	10,61	10,32	8,99	40,68	47,30	29,12	40,09	55,17	48,50	37,76
G4057	10. 5.73	245	630	580	550	510	550	520	530	18,25	18,48	18,79	17,18	17,57	20,08	18,10	114,97	107,18	103,35	87,62	96,64	104,42	95,93
G4066	17. 5.73	255	445	435	440	330	370	400	370	15,98	12,45	12,22	12,38	11,81	11,46	10,40	71,11	54,16	53,77	40,85	43,70	45,84	38,48
G4100	18. 6.73	225	420	425	420	435	430	400	380	15,73	9,12	7,58	9,26	8,88	9,89	12,00	66,07	42,13	31,84	40,28	38,18	39,56	45,60
G4101	19. 6.73	265	475	460	440	470	450	430	405	16,49	11,16	10,99	10,46	10,64	9,10	9,82	78,33	51,34	48,36	49,16	47,88	39,13	39,77
G4106	20. 6.73	230	520	475	465	450	450	475	440	13,68	9,81	9,31	9,56	10,22	12,53	14,27	71,14	46,60	43,29	43,02	45,99	59,52	62,79
G4107	20. 6.73	230	440	410	430	430	415	400	390	14,04	11,13	10,46	8,62	8,06	8,54	8,62	61,78	45,63	44,98	37,07	33,45	34,16	33,62
Moyenne		251	479	467	458	460	453	438	408	17,32	16,12	15,29	14,11	13,09	13,32	13,29	82,84	76,64	70,80	65,34	59,42	58,41	53,62
Ecart-type distribution			92,5	94,1	81,2	62,8	63,3	51,3	66,8	4,76	4,57	4,50	3,84	3,27	3,30	3,53	30,97	33,21	29,26	22,37	18,06	16,30	16,25
Ecart-type moyenne			17,2	17,5	15,1	11,7	11,8	9,5	12,4	0,88	0,85	0,83	0,73	0,69	0,61	0,66	5,75	6,17	5,43	4,15	3,54	3,03	3,02



Tableau - I- (fin) - Mâles 250 g.

N°	Date	Poids du rat	Débit de bile $\mu\text{l}/30\text{mn}$							Concentration cholestérol $\text{mg}/100\text{ml}$							Quantité cholestérol $\mu\text{g}/30\text{mn}$						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
			C3351	21.10.70	293	360	360	370	405	410	405	390	10,01	9,45	9,55	8,16	7,46	7,63	7,12	36,04	34,02	35,34	33,05
C3360	27.10.70	245	340	340	340	365	370	365	290	12,46	13,17	11,74	12,78	12,18	16,51	10,30	42,36	44,78	39,92	47,29	44,46	47,88	27,81
C3365	2.11.70	245	470	450	415	460	460	400	330	12,89	11,82	8,74	7,62	6,37	5,78	6,37	60,58	53,19	36,27	35,05	25,48	19,07	22,30
C3386	24.11.70	255	385	365	405	420	420	420	415	8,78	9,18	9,02	9,98	6,77	6,18	5,45	33,80	33,51	36,53	41,93	28,43	25,65	22,89
C3388	25.11.70	255	400	365	390	380	380	400	400	9,32	9,54	9,00	7,80	7,52	7,06	6,94	37,28	34,82	35,10	29,64	30,08	28,24	23,60
C3392	27.11.70	275	385	360	365	400	400	410	375	12,46	12,54	10,03	8,48	7,46	7,00	7,22	47,97	45,14	36,61	33,92	30,59	26,25	27,44
C3396	2.12.70	235	430	400	445	480	480	460	430	13,46	13,66	14,95	14,12	10,83	10,03	9,26	57,88	54,24	66,53	67,78	49,82	43,13	40,74
C3397	4.12.70	225	305	300	310	345	340	335	330	21,28	23,52	21,24	18,36	16,99	15,97	16,33	64,90	70,56	65,84	63,34	56,92	52,70	49,81
C3403	10.12.70	235	395	370	350	340	340	325	335	11,41	10,83	9,62	8,82	10,53	9,95	9,35	45,07	40,07	33,67	29,99	34,22	33,33	29,92
C3406	11.12.70	235	455	440	480	520	480	495	450	10,12	12,39	13,30	12,12	9,42	8,44	7,15	46,05	54,52	63,84	63,02	46,63	37,98	31,46
C3415	21.12.70	205	290	290	325	325	325	275	285	16,96	19,47	17,76	12,02	11,58	10,74	9,60	49,18	56,46	57,72	39,07	31,85	30,61	27,84
G4250	14.11.73	275	305	340	270	330	330	330	330	17,39	13,47	12,31	11,02	11,04	10,27	9,14	53,04	45,80	33,24	36,37	36,43	33,89	26,51
G4251	15.11.73	250	570	490	480	520	520	535	560	16,60	16,89	16,80	17,10	13,07	11,87	10,35	94,62	82,76	80,64	88,92	69,92	66,47	47,61
G4252	15.11.73	248	490	450	460	525	510	495	470	12,28	11,61	12,89	11,06	9,28	8,72	7,55	60,17	52,25	59,29	58,06	47,33	43,16	35,48
G4256	20.11.73	230	390	360	380	400	400	400	390	15,05	14,33	14,42	12,40	12,88	12,70	13,39	58,70	51,59	54,80	49,60	51,52	49,53	50,88
Moyenne																							
Ecart-type distribution																							
Ecart-type moyenne																							

Tableau - II - (début) - Femelles 250 g.





N°	Date	Poids du rat	Débit de bile $\mu\text{l}/30\text{mn}$							Concentration cholestérol $\text{mg}/100\text{ml}$							Quantité cholestérol $\mu\text{g}/30\text{mn}$							
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	
G4257	20.11.73	230	510	425	420	430	430	440	440	440	11,66	9,72	9,39	8,86	8,61	7,87	7,65	59,47	41,31	39,44	38,10	37,02	34,63	33,66
G4260	22.11.73	230	400	430	430	400	390	360	350	350	14,29	11,31	9,79	8,26	6,85	7,38	7,33	57,16	48,63	42,10	33,04	26,71	26,57	25,66
G4267	28.11.73	247	550	555	450	485	465	430	430	430	11,12	10,26	9,29	8,52	8,10	6,37	5,70	61,16	56,94	41,81	41,32	37,67	27,39	24,51
G4270	3.12.73	235	580	450	490	535	535	340	290	290	11,30	9,42	8,62	8,02	3,01	4,34	5,34	65,54	42,39	42,24	42,91	16,10	14,76	15,49
G4271	3.12.73	250	530	520	440	490	440	480	440	440	13,10	11,49	13,14	11,88	10,22	7,25	5,94	69,43	59,75	57,82	58,21	44,97	34,80	26,14
G4272	4.12.73	265	580	555	540	565	605	590	560	560	11,66	11,45	11,33	11,44	9,70	9,25	9,07	67,63	63,65	61,18	64,64	58,69	54,58	50,79
Moyenne		246	434	410	407	435	425	403	384	384	13,03	12,64	12,04	10,90	9,52	9,11	8,41	55,62	50,78	48,57	47,39	39,78	36,26	31,82
Ecart-type distribution			93,1	76,3	67,1	74,1	80,2	81,6	75,6	75,6	3,04	3,56	3,43	2,99	2,99	3,14	2,68	13,84	12,19	13,97	15,65	13,03	12,68	10,30
Ecart-type moyenne			20,3	16,6	14,6	16,2	17,5	17,8	16,5	16,5	0,66	0,78	0,75	0,65	0,65	0,69	0,59	3,02	2,66	3,05	3,42	2,84	2,77	2,25

Tableau -II- (fin) - Femelles 250 g.



N°	Date	Poids du rat	Débit de bile $\mu\text{l}/30\text{mn}$							Concentration cholestérol $\text{mg}/100\text{ml}$							Quantité cholestérol $\mu\text{g}/30\text{mn}$						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
G4221	17.10.73	252	490	415	400	415	420	400	410	17,93	21,66	19,32	20,44	19,81	19,73	19,02	87,86	89,89	77,28	84,83	83,20	78,92	77,98
G4225	22.10.73	248	340	305	315	360	350	360	340	45,90	43,71	40,04	36,38	35,12	33,80	33,58	156,06	133,32	126,13	130,97	122,92	121,68	114,17
G4226	22.10.73	250	425	360	360	410	410	390	380	27,90	24,99	20,62	18,86	22,72	22,82	17,32	118,58	89,96	74,23	77,33	93,15	89,00	65,82
G4227	23.10.73	216	380	365	360	400	405	400	370	56,23	49,98	50,52	39,96	40,06	40,58	39,86	213,67	182,43	181,87	159,84	162,24	162,32	147,48
G4229	24.10.73	190	470	435	410	420	400	390	340	20,41	15,69	16,01	16,20	18,55	18,19	17,71	95,93	68,25	65,64	68,04	74,20	70,94	60,21
G4230	24.10.73	222	360	370	350	350	370	370	340	33,23	41,61	38,86	33,46	28,70	29,78	28,01	119,63	153,96	136,01	117,11	106,19	110,19	95,23
G4233	29.10.73	242	300	260	300	325	330	320	310	31,90	31,77	29,59	24,70	23,78	22,56	21,94	95,70	82,60	88,77	80,27	78,47	72,19	68,01
G4234	29.10.73	228	425	360	420	390	390	400	400	30,17	24,21	17,40	16,85	14,14	13,85	16,18	128,22	87,15	73,08	65,71	55,15	55,40	64,72
G4235	30.10.73	254	425	370	360	400	425	420	400	30,10	23,44	22,99	21,74	20,83	21,62	22,30	127,92	86,73	82,76	86,96	88,53	90,80	89,20
G4237	5.11.73	215	530	480	405	415	430	380	380	24,77	22,44	24,05	25,78	23,21	22,66	21,24	131,28	107,71	97,40	106,99	99,80	86,11	80,71
G4238	5.11.73	254	430	360	360	395	425	430	410	20,74	20,16	17,45	14,98	14,98	12,62	14,40	89,18	72,58	62,82	59,17	63,66	54,27	59,04
G4239	6.11.73	228	510	470	470	450	445	400	385	31,50	34,26	34,73	29,69	26,35	25,58	23,16	160,65	161,02	163,23	133,61	117,26	102,32	89,17
Moyenne		178	424	379	376	394	400	388	372	30,90	29,49	27,63	24,92	24,02	23,65	22,89	127,06	109,63	102,43	97,57	95,40	91,18	84,31
Ecart-type distribution			69,8	63,2	47,2	34,2	34,5	28,9	32,6	10,88	10,75	11,10	8,32	7,67	7,98	7,52	36,36	38,25	39,89	31,78	29,24	30,26	25,78
Ecart-type moyenne			20,1	18,3	13,6	9,9	9,9	8,3	9,4	3,14	3,10	3,20	2,40	2,21	2,30	2,17	10,50	11,04	11,52	9,17	8,44	8,73	7,44

Tableau - V- Mâles castrés.



N°	Date	Poids du rat	Débit de bile $\mu\text{l}/30\text{mn}$							Concentration cholestérol $\text{mg}/100\text{ml}$							Quantité cholestérol $\mu\text{g}/30\text{mn}$						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
			G4489	23.10.74	268	490	345	360	400	415	400	230	14,93	9,55	10,05	8,65	8,17	6,38	9,16	73,14	32,94	36,18	34,60
G4490	24.10.74	217	390	320	325	340	340	340	315	10,94	11,82	13,40	12,81	11,29	11,16	10,45	42,65	37,83	43,55	43,55	38,89	36,26	32,92
G4492	24.10.74	274	430	400	400	400	380	380	375	10,67	11,90	13,40	12,71	11,02	11,37	12,10	45,88	47,59	53,59	50,83	41,88	43,21	45,38
G4493	24.10.74	270	420	345	360	360	370	390	390	18,64	19,50	19,24	12,47	14,72	14,97	15,52	78,27	67,27	69,28	44,90	54,46	58,37	60,54
G4494	28.10.74	280	320	330	360	350	350	390	380	12,38	14,16	11,23	9,67	10,15	10,36	10,85	39,61	46,72	40,43	33,86	39,60	40,40	41,22
G4495	28.10.74	255	320	330	380	380	380	400	400	15,07	10,79	9,90	8,57	9,71	9,71	8,97	48,24	35,60	37,63	32,57	38,84	37,87	35,88
G4496	28.10.74	236	270	270	340	340	330	330	300	13,86	11,62	12,06	10,04	9,49	8,98	5,93	37,42	31,37	41,02	33,15	31,33	26,93	17,78
G4504	7.11.74	298	365	310	315	330	330	360	370	19,55	11,07	12,26	10,63	9,45	9,11	7,22	71,37	34,33	38,63	35,07	34,01	32,81	26,73
G4518	6.1.75	245	415	360	360	380	380	400	400	16,78	22,48	21,05	19,03	16,76	17,00	13,68	69,62	80,93	75,80	72,33	67,05	67,99	49,23
G4519	6.1.75	270	315	370	340	355	365	365	315	23,87	16,14	14,88	15,01	15,33	16,61	15,29	75,21	59,70	50,60	53,30	55,96	55,63	48,16
G4520	16.1.75	223	415	310	320	335	330	330	320	23,28	20,55	22,18	19,67	18,55	15,96	16,26	96,59	69,88	70,98	65,88	61,22	47,89	52,02
G4521	16.1.75	245	370	310	300	325	385	380	380	16,98	15,01	15,55	14,01	12,22	12,20	13,23	62,83	46,79	46,64	45,53	47,03	46,36	50,29
G4522	16.1.75	200	250	225	195	255	280	280	280	23,92	20,75	22,43	19,18	20,07	18,25	18,49	59,81	46,68	43,73	48,90	56,20	51,09	51,78
Moyenne		252	367	327	335	349	362	356	340	16,99	15,03	15,20	13,27	12,84	12,47	12,09	61,59	49,05	49,85	45,73	46,15	43,87	41,06
Ecart-type distribution			69,1	44,1	50,3	38,4	36,6	42,8	50,6	4,65	4,44	4,54	3,95	3,85	3,71	3,75	17,88	15,84	13,63	12,66	11,63	12,44	13,15
Ecart-type moyenne			19,2	12,2	13,9	10,6	10,1	11,9	14,0	1,29	1,23	1,26	1,10	1,07	1,03	1,04	4,96	4,39	3,78	3,51	3,22	3,45	3,65

Tableau - IX - Femelles castrées.



N°	Date	Poids du rat	Débit de bile $\mu\text{l}/30\text{mn}$							Concentration cholestérol $\text{mg}/100\text{ml}$							Quantité cholestérol $\mu\text{g}/30\text{mn}$						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
G4109	21. 6. 73	90	220	180	190	180	200	200	200	38,84	34,08	37,20	35,40	32,54	34,82	33,70	85,45	61,34	70,68	63,72	65,08	69,64	67,40
G4111	25. 6. 73	95	225	195	210	210	200	190	190	55,66	41,97	39,24	37,96	39,44	31,02	36,00	125,23	81,84	82,40	79,72	78,88	58,94	68,40
G4114	26. 6. 73	115	180	170	200	195	200	170	100	31,40	33,24	24,60	30,68	25,08	20,91	21,03	56,52	56,51	49,20	59,83	50,16	35,55	21,03
G4120	27. 6. 73	120	300	220	270	250	250	200	150	21,60	29,52	30,16	27,76	29,94	34,47	33,57	64,80	64,94	81,43	69,40	74,85	68,94	50,35
G4121	28. 6. 73	110	310	240	255	280	310	280	265	19,76	19,92	21,48	20,48	20,94	20,01	18,27	61,26	47,81	54,77	57,34	64,91	56,03	48,42
G4125	3. 7. 73	98	375	275	230	220	155	170	160	25,84	33,00	41,52	38,20	35,07	35,40	33,15	96,90	90,75	95,50	84,04	54,36	60,18	53,04
G4154	17. 7. 73	105	315	240	260	205	205	175	160	27,68	28,52	26,64	24,68	34,71	34,05	33,45	87,19	68,45	69,26	50,59	71,15	59,59	53,52
G4155	17. 7. 73	115	255	220	240	225	225	220	210	28,48	33,24	29,92	29,52	30,93	27,36	27,84	72,62	73,13	71,81	66,42	69,59	60,19	58,46
G4160	18. 7. 73	100	245	195	220	230	270	245	225	36,88	37,80	33,40	33,08	29,70	31,11	29,13	90,36	73,71	73,48	76,08	80,19	76,22	65,54
G4161	18. 7. 73	100	190	150	145	150	145	140	135	33,36	34,28	31,40	30,64	31,38	30,27	36,60	63,38	51,42	45,53	45,96	45,50	42,38	49,41
Moyenne		105	262	209	222	215	216	199	180	31,95	32,56	31,56	30,84	30,97	29,94	30,27	80,37	66,99	69,41	65,31	65,47	58,77	53,56
Ecart-type distribution			62,1	37,6	37,7	36,2	50,1	40,7	48,0	10,32	5,84	6,43	5,65	5,20	5,58	6,24	21,03	13,44	15,67	12,38	11,97	12,23	13,71
Ecart-type moyenne			19,6	11,9	11,9	11,4	15,9	12,9	15,2	3,26	1,84	2,03	1,78	1,64	1,76	1,97	6,65	4,25	4,95	3,91	3,78	3,86	4,33



Tableau - XIII- Mâles 100 g.

N°	Date	Poids du rat	Débit de bile $\mu\text{l}/30\text{mn}$							Concentration cholestérol $\text{mg}/100\text{ml}$							Quantité cholestérol $\mu\text{g}/30\text{mn}$						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
			G4067	21.5.73	150	340	470	490	470	450	440	29,16	26,07	22,49	24,78	21,65	20,41	21,65	154,55	88,64	105,70	121,42	101,75
G4072	24.5.73	160	325	330	355	320	320	220	22,82	19,89	18,89	16,22	16,64	15,60	14,29	75,31	64,64	62,34	57,58	53,25	49,92	31,44	
G4078	28.5.73	160	475	465	440	430	410	390	32,98	30,24	30,82	27,38	25,65	24,43	24,91	168,20	143,64	143,31	120,47	110,29	100,16	97,15	
G4080	4.6.73	170	360	290	310	300	310	300	23,26	21,75	13,20	13,56	15,90	14,82	15,62	83,74	63,07	40,92	40,68	49,29	44,46	46,86	
G4081	4.6.73	175	335	300	290	280	330	390	22,14	17,34	15,91	15,42	15,49	15,92	15,87	74,17	52,02	47,73	44,72	43,37	52,54	61,89	
G4087	7.6.73	130	335	315	290	270	270	255	29,45	24,60	23,38	18,52	19,12	21,63	14,30	98,66	77,49	67,80	53,71	51,62	55,16	45,76	
G4089	13.6.73	145	340	280	270	275	290	270	22,93	22,65	24,31	25,84	27,02	24,32	26,86	98,60	77,01	68,07	69,77	74,30	70,53	72,52	
G4090	13.6.73	140	380	300	300	300	305	280	26,89	19,38	19,73	18,20	15,84	16,63	14,27	102,18	58,14	59,19	54,60	48,31	46,56	38,53	
G4094	14.6.73	150	370	305	370	350	360	340	17,71	22,89	22,15	20,02	18,86	21,04	20,02	65,53	69,81	81,95	70,07	67,90	75,74	68,07	
G4099	18.6.73	150	330	290	280	265	290	280	19,58	15,24	14,26	13,72	13,76	14,62	15,78	64,61	44,20	39,93	36,36	40,94	40,94	41,03	
Moyenne	153	391	328	340	335	331	328	320	24,69	22,00	20,51	19,36	18,99	18,94	18,35	98,55	73,86	71,69	66,93	63,99	62,78	59,85	
Ecart-type distribution		74,7	54,8	72,5	75,5	68,6	62,2	69,6	4,79	4,36	5,30	5,04	4,48	3,86	4,70	35,90	27,75	31,96	30,52	24,55	20,75	23,24	
Ecart-type moyenne		23,6	17,3	22,9	23,9	21,7	19,7	22,0	1,51	1,38	1,67	1,00	1,42	1,22	1,49	11,35	8,78	10,10	9,65	7,76	6,56	7,35	

Tableau -XIV- Mâles 150 g.



N°	Date	Poids du rat	Débit de bile $\mu\text{l}/30\text{mn}$							Concentration cholestérol $\text{mg}/100\text{ml}$							Quantité cholestérol $\mu\text{g}/30\text{mn}$						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
G4023	27.3.73	210	500	560	500	370	420	340	370	18,11	18,00	16,63	13,80	9,62	10,15	8,75	90,55	100,80	83,15	51,06	40,40	34,51	32,38
G4027	29.3.73	190	425	385	410	410	400	390	390	24,84	24,00	20,83	22,80	21,14	20,00	20,59	105,57	92,40	85,40	93,48	84,56	78,00	80,30
G4028	29.3.73	210	400	390	330	440	400	420	410	18,07	18,99	18,48	17,38	14,93	14,36	13,86	72,28	72,16	60,98	76,47	59,72	60,31	56,83
G4030	2.4.73	200	410	380	310	400	310	320	340	20,02	17,46	16,39	11,26	12,85	11,71	11,66	82,08	66,35	50,81	45,04	39,84	37,47	39,64
G4031	3.4.73	215	440	430	425	425	425	375	360	20,52	21,63	22,39	19,62	21,82	18,96	20,89	90,29	93,01	95,16	83,39	81,83	68,26	73,12
G4034	4.4.73	200	455	410	420	455	450	450	420	14,65	11,16	10,87	9,84	10,58	9,65	10,68	66,66	45,76	45,65	44,77	47,61	40,53	45,92
G4035	5.4.73	220	390	330	250	400	505	460	390	23,36	20,01	17,38	16,98	13,84	14,40	15,97	91,10	66,03	43,45	67,92	69,89	66,24	62,28
G4036	5.4.73	210	310	325	320	360	350	370	340	26,68	25,98	26,54	22,66	21,55	19,25	18,23	82,71	84,44	84,93	81,58	75,43	71,23	61,98
G4039	9.4.73	190	625	515	485	490	485	375	360	15,41	16,92	14,50	13,12	12,03	9,54	8,95	96,31	87,14	70,33	64,29	58,35	35,78	32,22
G4051	7.5.73	200	360	370	350	380	390	440	345	16,67	10,89	11,98	9,06	8,96	7,74	8,80	60,01	40,29	41,93	34,43	34,94	34,06	30,36
Moyenne		204,5	432	409	380	413	409	390	373	19,83	18,50	17,60	15,65	14,73	13,58	13,84	83,76	74,84	66,18	64,24	59,26	52,64	51,50
Ecart-type distribution			85,5	75,7	80,8	40,4	59,4	44,9	31,4	4,04	4,87	4,75	5,02	5,01	4,53	4,81	14,02	20,42	20,15	19,71	18,21	17,67	17,97
Ecart-type moyenne			27,0	23,9	25,5	12,8	18,8	14,2	9,9	1,28	1,54	1,50	1,59	1,58	1,43	1,52	4,43	6,46	6,37	6,23	5,76	5,59	5,68

Tableau - XV - Mâles 200 g.



N°	Date	Poids du rat	Débit de bile $\mu\text{l}/30\text{mn}$							Concentration cholestérol $\text{mg}/100\text{ml}$							Quantité cholestérol $\mu\text{g}/30\text{mn}$						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
G4219	16.10.73	100	320	240	250	270	265	245	220	32,87	26,82	35,26	32,54	30,00	27,52	25,06	105,18	64,37	78,15	87,86	79,50	74,24	55,13
G4222	17.10.73	110	250	220	220	245	240	250	240	28,30	24,84	23,42	20,60	19,09	18,07	15,01	70,75	54,65	51,52	50,47	45,82	45,17	36,02
G4223	18.10.73	105	210	495	180	180	190	200	205	30,13	35,44	36,16	30,64	28,53	21,69	26,61	63,27	69,11	65,09	55,15	54,21	43,38	54,55
G4224	18.10.73	110	310	275	270	275	320	290	310	31,24	32,60	32,16	24,72	28,17	25,44	28,41	96,84	89,65	86,83	67,98	90,14	73,78	88,07
G4231	25.10.73	100	205	165	160	150	160	160	120	49,52	51,40	50,28	50,84	47,13	46,50	49,17	101,52	84,81	80,45	76,26	75,41	74,40	59,00
G4232	25.10.73	95	170	170	140	160	160	150	140	44,20	36,12	36,28	31,08	26,44	23,24	21,41	75,14	61,40	50,79	49,73	39,66	37,18	29,97
G4236	30.10.73	100	230	160	185	185	170	145	145	30,48	27,72	26,76	25,52	23,00	20,84	19,48	70,10	44,35	49,51	47,21	39,10	30,22	28,25
G4241	7.11.73	105	180	170	190	210	200	200	210	41,16	42,47	38,24	34,48	32,92	27,68	28,92	74,09	72,20	72,66	72,41	65,84	55,36	60,73
G4243	8.11.73	110	270	235	235	250	245	250	240	22,36	21,40	22,12	20,56	20,00	19,52	18,20	60,37	50,29	51,98	51,40	49,00	48,80	43,68
G4261	22.11.73	110	320	290	310	320	330	340	340	16,00	15,28	17,20	16,05	15,27	13,89	13,23	51,20	44,31	53,32	51,36	50,39	47,23	44,98
G4268	29.11.73	110	320	310	300	320	310	295	300	36,12	43,84	43,20	37,96	35,37	34,41	32,52	115,58	135,90	129,60	121,47	109,65	101,51	97,56
Moyenne		115	278	243	244	256	258	253	247	32,94	32,54	32,46	29,54	27,81	25,35	25,27	80,37	70,09	69,99	66,48	63,52	57,39	54,36
Ecart-type distribution			58,2	53,7	56,4	60,5	65,7	63,1	72,0	9,57	10,68	9,75	9,71	8,84	8,92	9,99	20,93	26,46	24,03	22,60	22,78	21,12	22,09
Ecart-type moyenne			17,6	16,2	17,0	18,2	19,8	19,0	21,7	2,89	3,22	2,94	2,93	2,67	2,69	3,01	6,31	7,98	7,25	6,81	6,87	6,37	6,66

Tableau - XVI - Femelles 100 g.



N°	Date	Poids du rat	Débit de bile $\mu\text{l}/30\text{mn}$							Concentration cholestérol $\text{mg}/100\text{ml}$							Quantité cholestérol $\mu\text{g}/30\text{mn}$						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
G4202	27.9.73	140	370	360	380	370	370	370	360	21,49	23,74	21,07	17,10	15,34	10,74	9,11	79,51	85,46	80,07	63,27	56,76	39,74	32,80
G4203	1.10.73	170	200	210	210	230	220	220	180	175	11,38	10,68	10,44	11,34	11,15	10,31	22,76	22,43	21,92	26,08	24,53	18,56	17,73
G4204	1.10.73	160	295	275	260	280	280	280	300	310	13,07	11,41	10,99	11,02	10,37	9,38	38,56	31,38	28,57	30,86	29,04	28,14	29,33
G4206	2.10.73	150	455	380	390	420	410	420	440	440	15,66	14,46	12,65	11,82	10,88	10,03	71,25	54,95	49,34	49,64	44,61	42,13	39,25
G4207	2.10.73	145	345	270	235	260	275	275	285	280	17,10	12,21	11,95	10,50	9,82	7,93	37,62	25,64	24,50	19,95	19,15	13,88	12,94
G4209	3.10.73	160	220	210	205	190	190	195	175	180	18,65	15,36	18,50	15,82	15,09	13,48	64,34	41,47	43,48	41,13	41,50	38,42	27,89
G4211	4.10.73	135	330	310	280	320	320	320	310	380	29,38	23,19	28,01	26,38	22,85	13,92	96,95	71,89	78,43	84,42	73,12	43,15	49,25
G4216	15.10.73	150	330	280	270	270	285	285	275	265	19,26	14,40	14,06	12,42	11,26	11,33	63,56	40,32	37,96	33,53	32,09	31,16	31,64
G4217	15.10.73	140	370	280	250	260	260	260	255	250	25,70	25,32	22,54	15,38	11,74	8,16	95,09	70,90	56,35	39,99	30,52	20,81	22,70
G4218	16.10.73	130	195	190	185	200	210	210	215	210	37,66	37,47	35,14	27,98	30,08	25,38	73,44	71,19	65,01	55,96	63,17	54,57	52,81
Moyenne		148	311	277	267	280	283	279	285	285	20,94	18,82	18,54	15,98	14,86	12,07	63,31	51,56	48,56	44,48	41,45	33,06	31,63
Ecart-type distribution			84,2	62,5	69,3	72,4	68,9	78,1	88,0	8,01	8,49	8,22	6,32	6,61	5,08	5,10	24,67	22,33	21,20	19,39	17,84	12,81	12,74
Ecart-type moyenne			26,6	19,8	21,9	22,9	21,8	24,7	27,8	2,53	2,68	2,60	2,00	2,09	1,60	1,61	7,80	7,06	6,70	6,13	5,64	4,05	4,03

Tableau - XVII - Femelles 150 g.





N°	Date	Poids du rat	Débit de bile $\mu\text{l}/30\text{mn}$							Concentration cholestérol $\text{mg}/100\text{ml}$							Quantité cholestérol $\mu\text{g}/30\text{mn}$						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
			G4185	17.9.73	185	270	240	240	250	255	260	240	14,80	13,32	12,84	11,08	11,84	10,10	8,45	39,96	31,97	30,82	27,70
G4186	17.9.73	190	390	340	340	340	390	380	380	14,54	14,32	13,78	11,92	11,23	9,04	7,27	56,71	48,69	46,85	40,53	43,80	34,35	27,63
G4187	18.9.73	205	420	380	380	380	520	450	450	16,63	11,10	11,23	9,28	10,58	7,97	6,85	69,85	42,18	42,67	35,26	55,02	35,86	30,82
G4188	18.9.73	185	415	345	335	350	350	340	360	13,82	12,39	13,58	10,14	9,87	9,28	9,49	57,35	42,75	45,49	35,49	34,55	31,55	34,16
G4195	20.9.73	200	410	320	340	320	250	330	370	11,70	11,79	9,07	9,34	9,04	7,25	4,90	47,97	37,73	30,84	29,89	22,60	23,92	18,13
G4196	20.9.73	180	345	300	295	310	270	260	260	15,84	14,40	15,84	13,96	13,25	9,97	7,62	54,65	43,20	46,73	43,28	35,77	25,92	13,81
G4197	24.9.73	185	330	300	300	315	320	310	290	15,44	14,79	13,58	12,44	10,94	10,40	11,22	50,95	44,37	40,74	39,19	35,01	32,24	32,48
G4198	24.9.73	200	380	350	380	390	390	390	360	9,47	10,23	9,41	8,38	7,42	5,59	6,46	35,99	35,81	35,76	32,68	28,94	21,80	23,26
G4199	25.9.73	195	270	235	250	265	265	250	240	16,49	11,40	10,42	9,58	8,94	9,43	8,66	44,52	26,79	26,05	25,39	23,69	23,57	20,78
G4200	25.9.73	210	440	525	450	505	500	470	370	9,68	6,04	6,48	5,46	4,46	3,50	3,60	42,59	31,71	29,16	27,57	22,30	16,45	13,32
Moyenne		194	367	334	331	343	351	344	332	13,84	11,98	11,62	10,16	9,76	8,25	7,45	50,05	38,52	37,51	33,70	33,19	27,19	24,07
Ecart-type distribution			61,2	81,8	63,5	72,3	99,0	78,0	70,4	2,66	2,60	2,81	2,37	2,48	2,23	2,20	10,01	6,88	7,13	6,08	10,27	6,16	6,88
Ecart-type moyenne			19,3	25,8	20,1	22,8	31,3	24,7	22,2	0,84	0,82	0,89	0,75	0,79	0,71	0,69	3,17	2,17	2,51	1,92	3,25	1,95	2,17

Tableau - XVIII - Femelles 200 g.

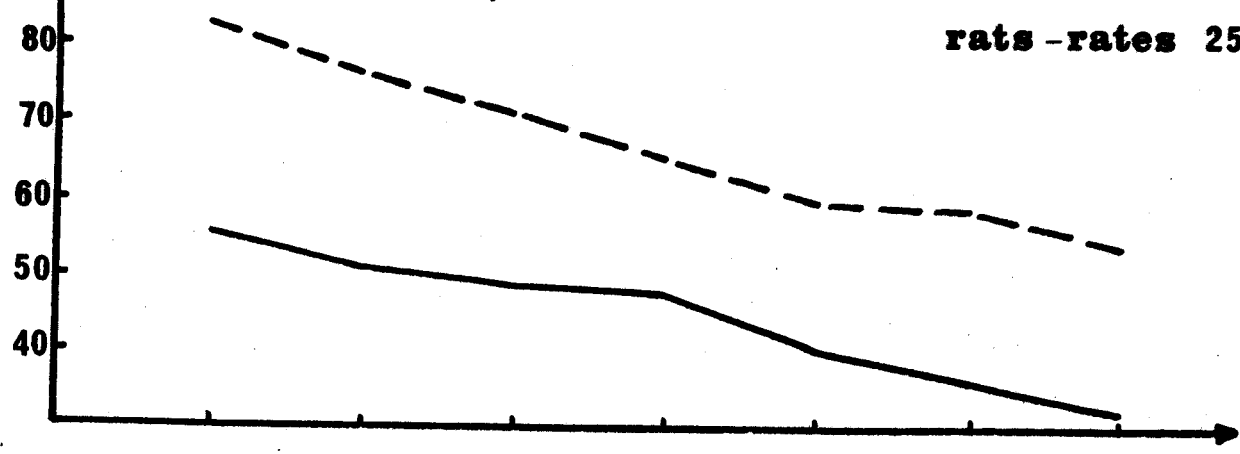


FIGURES.

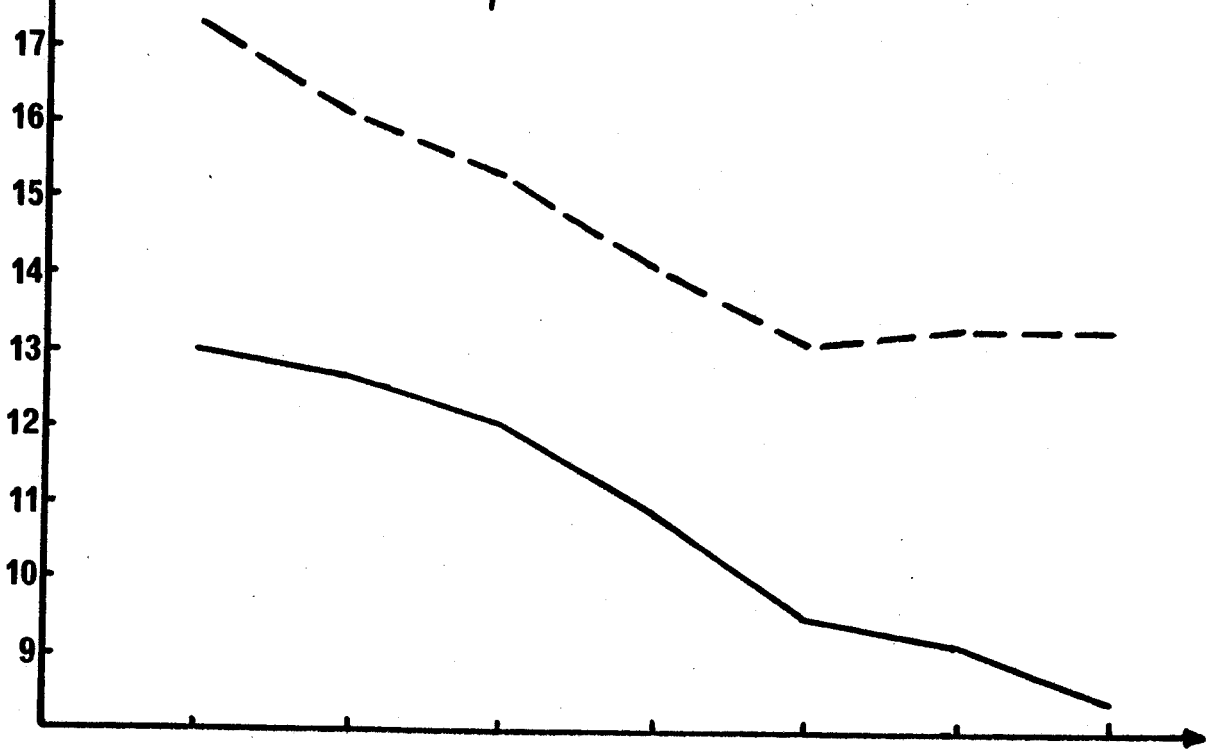
**CHOLESTEROL  $\mu\text{g}/30 \text{ min}$**

**figure 6**

**rats - rates 250 g**



**CHOLESTEROL  $\text{mg}/100\text{ml}$**



**BILE  $\mu\text{l}$  par 30 min**

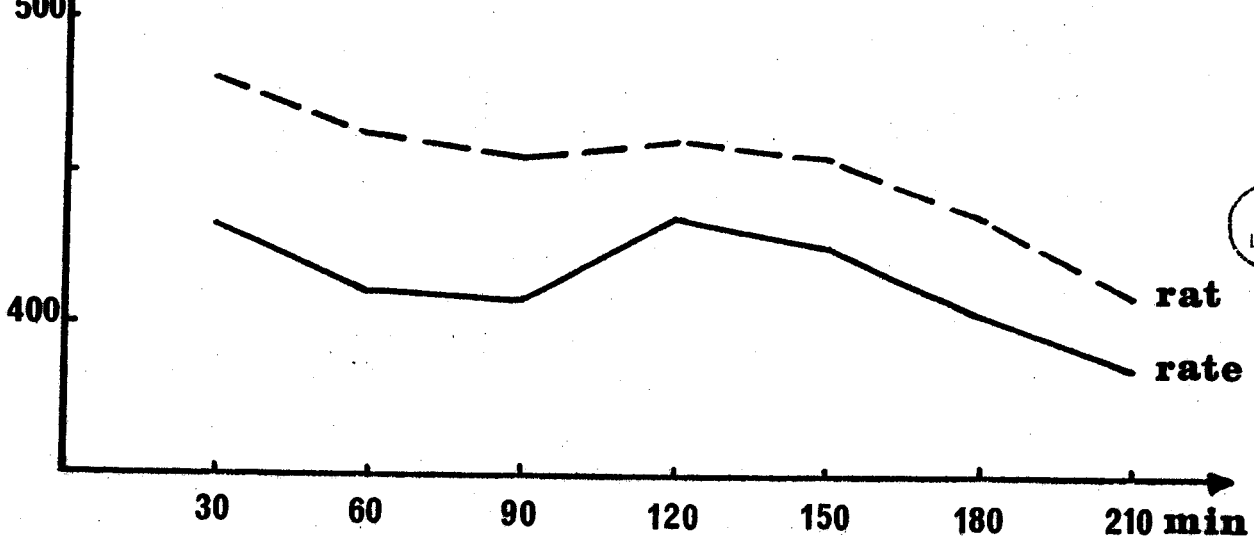
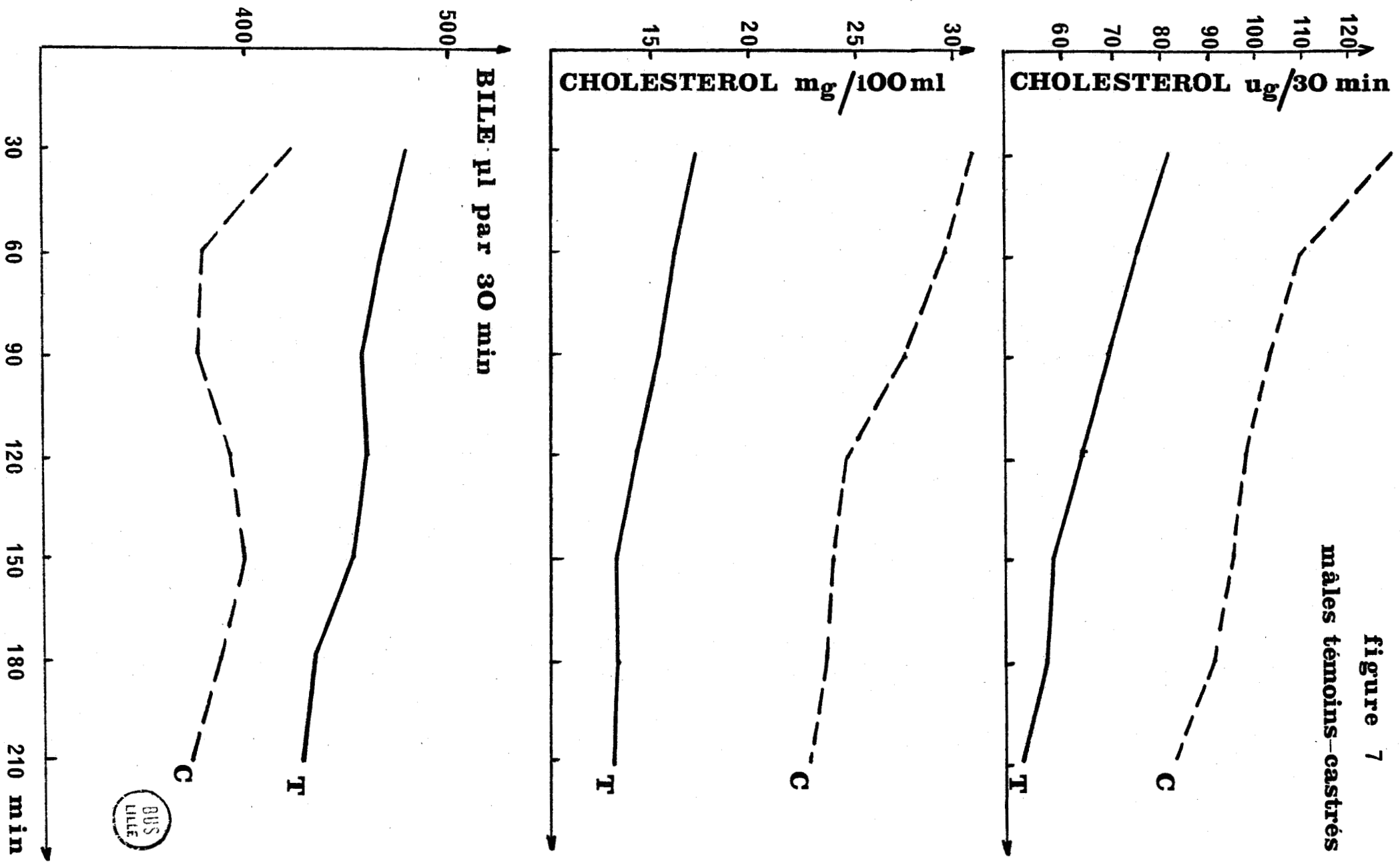
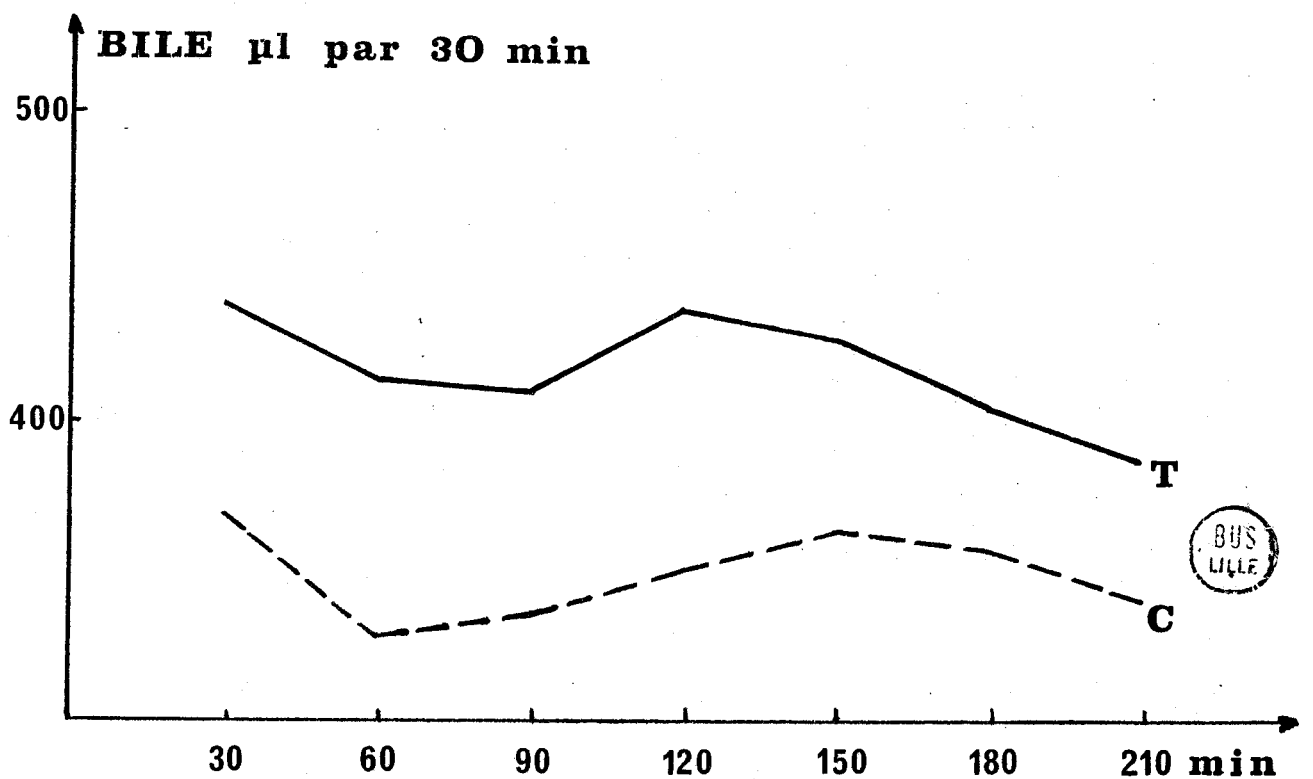
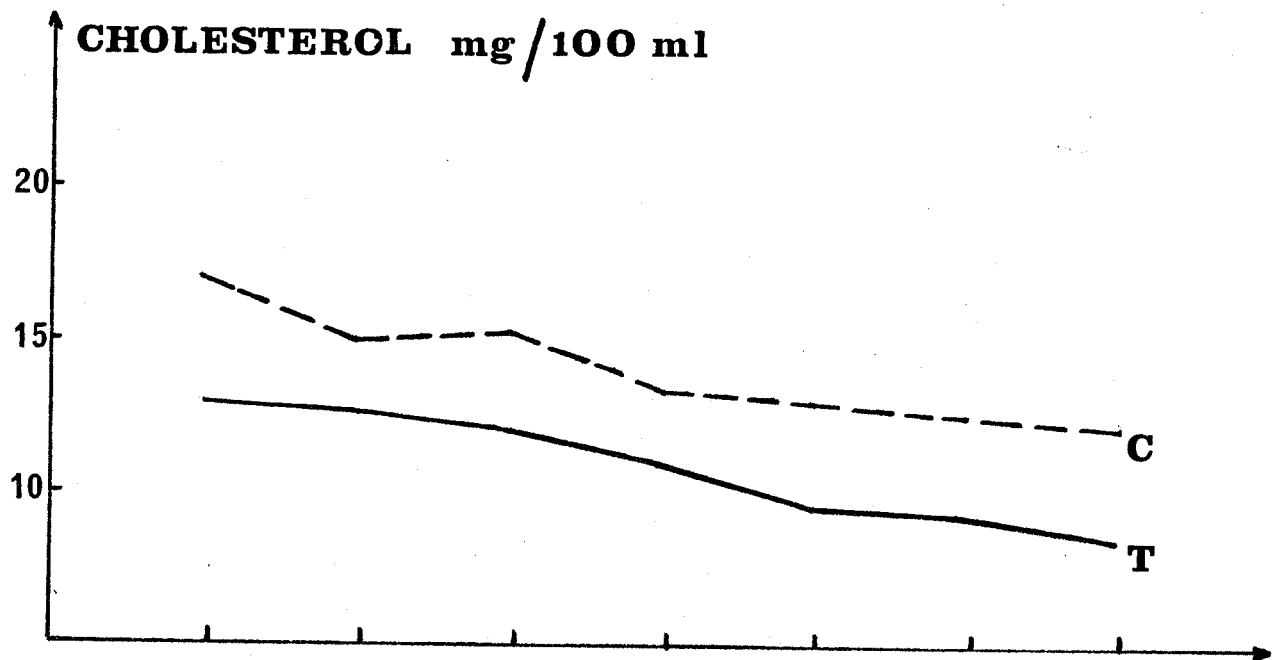
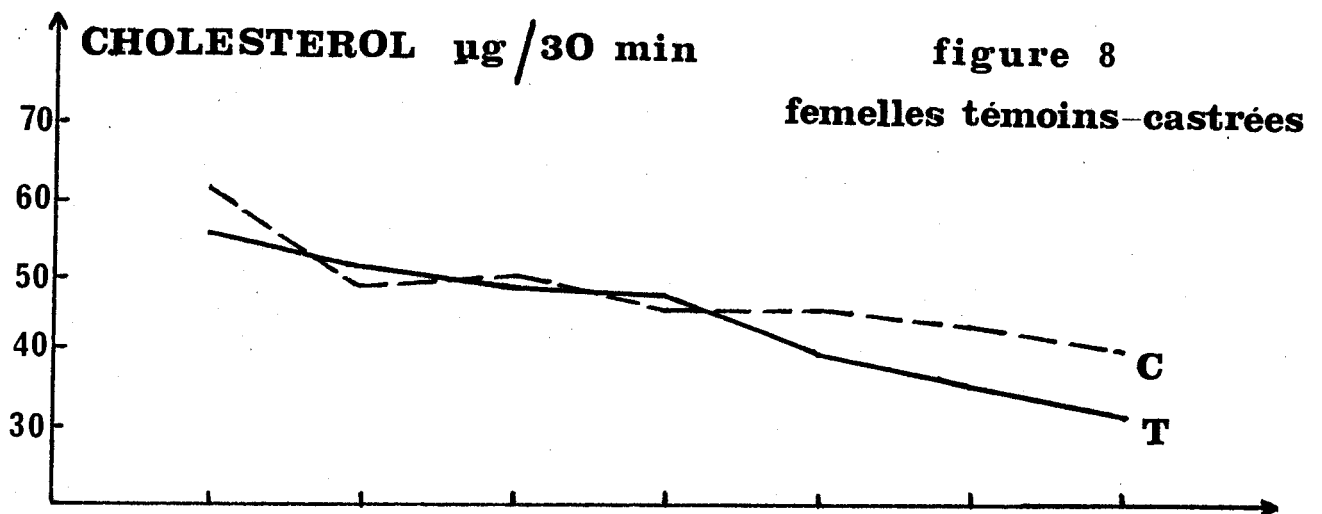


figure 7  
mâles témoins-castrés

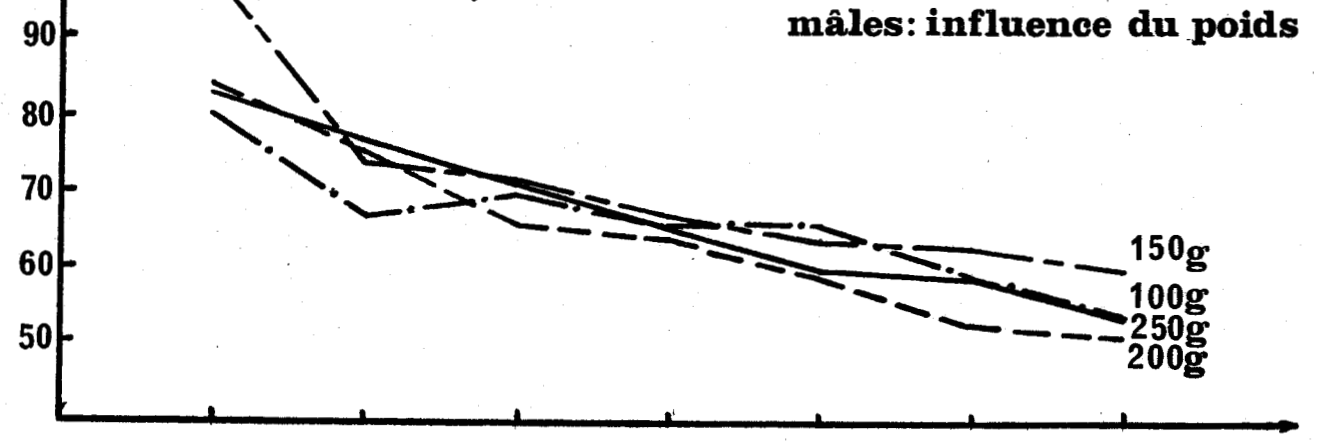




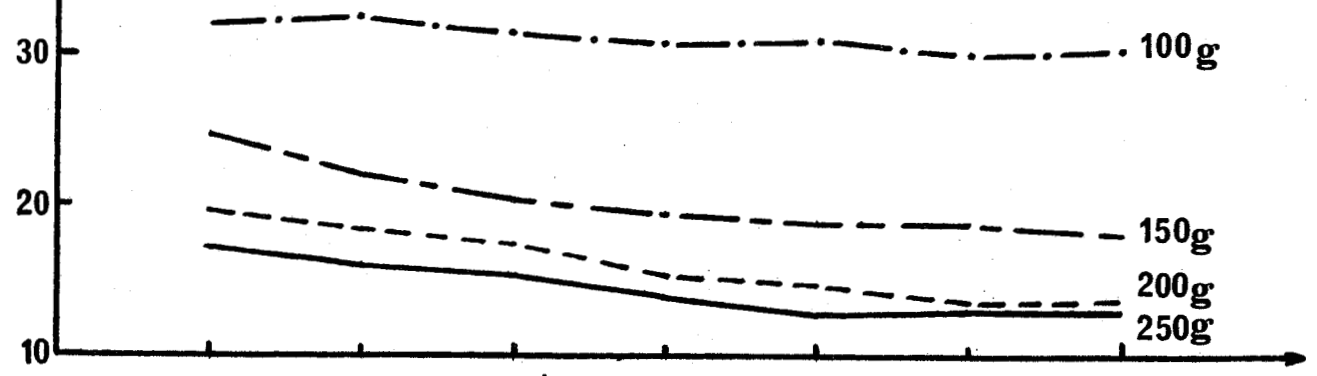
**CHOLESTEROL  $\mu\text{g}/30\text{min}$**

**figure 9**

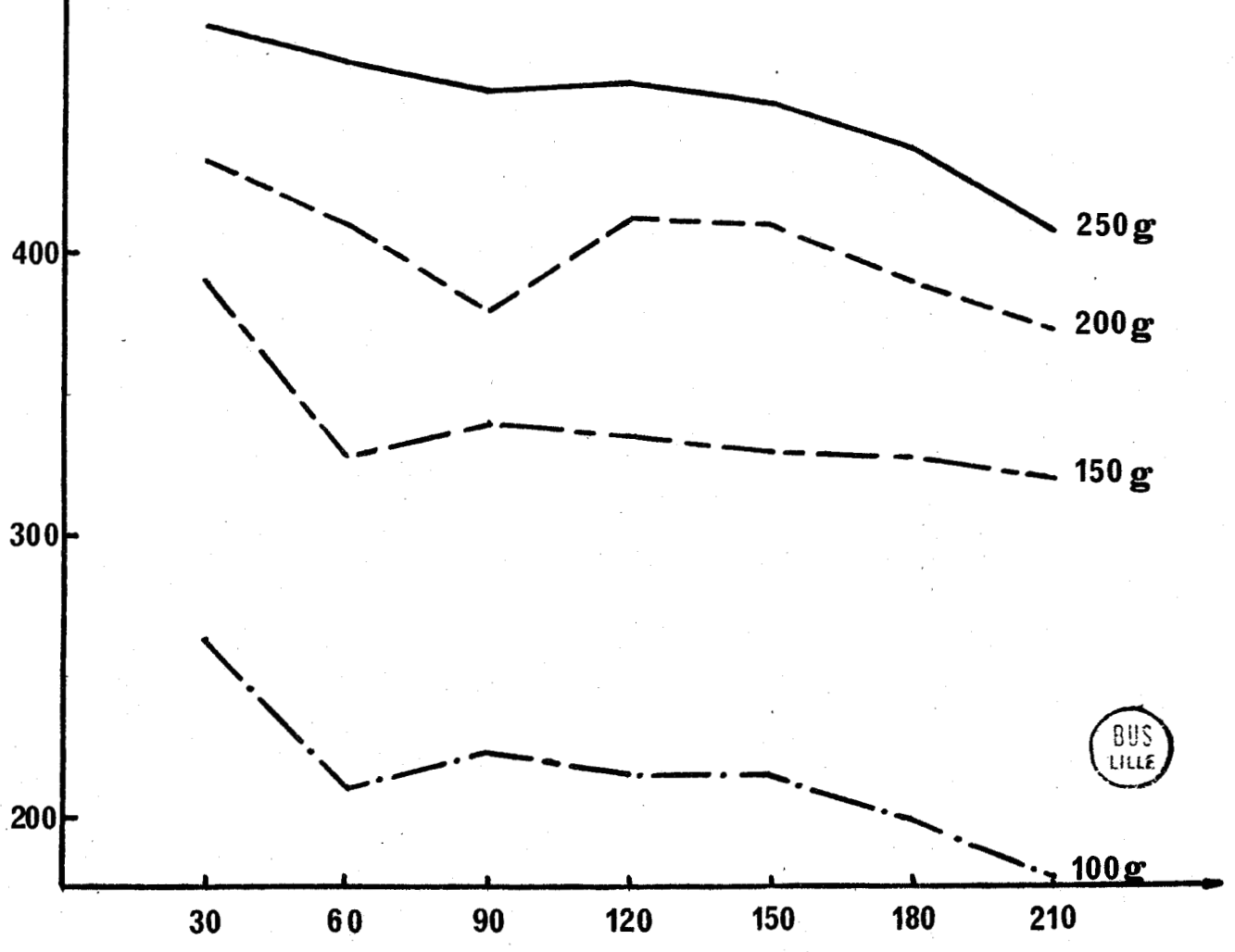
**mâles: influence du poids**

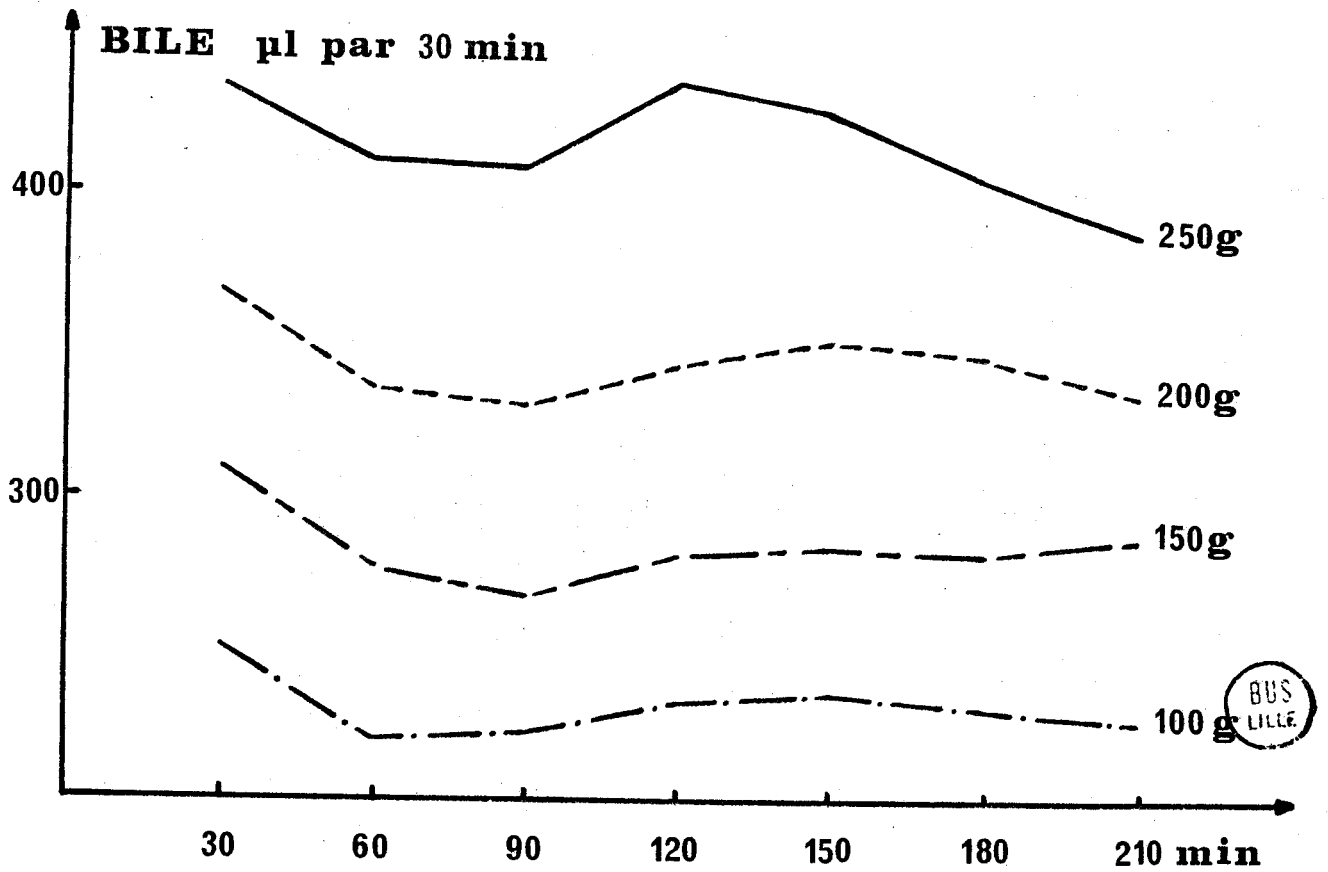
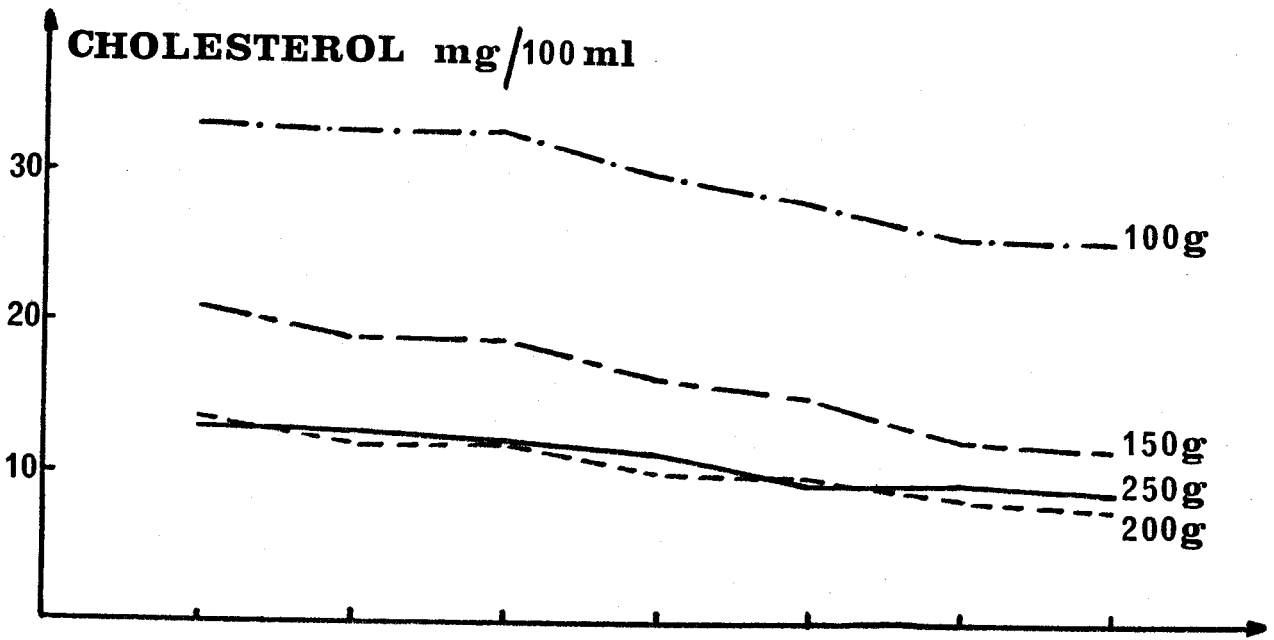
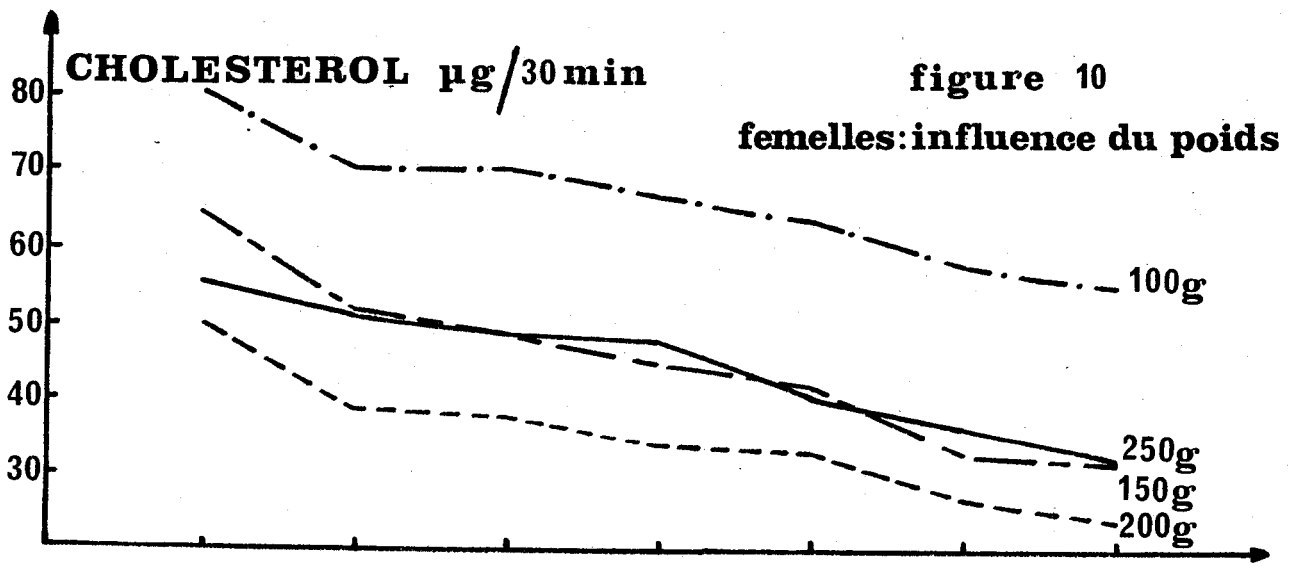


**CHOLESTEROL mg/100ml**



**BILE  $\mu\text{l}$  par 30 min**





BUS LILLE



A N N E X E S - III -

D I S C U S S I O N

Technique de dosage du cholestérol sanguin.

Tableau -XXIII-: Taux sanguins du cholestérol en fonction de l'âge.

Figure -11- : Concentrations du cholestérol biliaire en fonction de l'âge.



D O S A G E    D U    C H O L E S T E R O L    S A N G U I N .

-----

TECHNIQUE

Le cholestérol sanguin a été dosé en utilisant les coffrets "cholemeter" et "cholemeter estérifié" de BIOTROL.

Le sang est prélevé directement dans l'aorte de l'animal sous anesthésie générale. Il est recueilli sans anticoagulant et les déterminations se font sur le sérum.

La méthode utilisée dérive de celle de LIEBERMANN et BURCHARD (1885-1889). La modification consiste à n'utiliser que deux réactifs :

- le réactif "cholemeter" constitué par de l'acide 2-5 diméthyl-benzène-sulfonique dans un mélange anhydride acétique-acide acétique
  - l'acide sulfurique concentré
- et un agent précipitant pour le cholestérol libre, la digitonine.

a) cholestérol total

3 millilitres de réactif "cholemeter" sont additionnés à 100 µl de sérum. Le mélange est laissé au repos pendant quelques minutes, puis 0,5 ml d'acide sulfurique pur sont ajoutés. Le cholestérol développe alors une coloration bleue dont l'intensité est lue au spectrophotomètre à 580 nm contre un témoin blanc.

La quantité de cholestérol total présente dans le sérum est déterminée par rapport à une solution étalon de cholestérol à 2 g/litre dans l'acide acétique, ayant subi les mêmes opérations. Elle est calculée suivant la formule :

$$\frac{\text{D.O. solution à doser}}{\text{D.O. de l'étalon}} \times 2 \text{ g/l sérum}$$

b) cholestérol libre

On précipite les protéines sériques du sérum par centrifugation avec un mélange éthanol-acétone. Le surnageant est soumis à l'action de la digitonine qui précipite le cholestérol libre. Ce dernier est extrait et mis en solution dans 3 ml du réactif "cholemeter". Le cholestérol est dosé comme précédemment contre un témoin blanc et par rapport à une solution étalon de cholestérol à 0,5 g/litre dans un mélange éthanol-acétone qui a subi le même protocole.

La quantité de cholestérol libre dans le sérum est :

$$\frac{\text{D.O. solution à doser}}{\text{D.O. étalon}} \times 0,5 \text{ g chol. libre/litre de sérum}$$

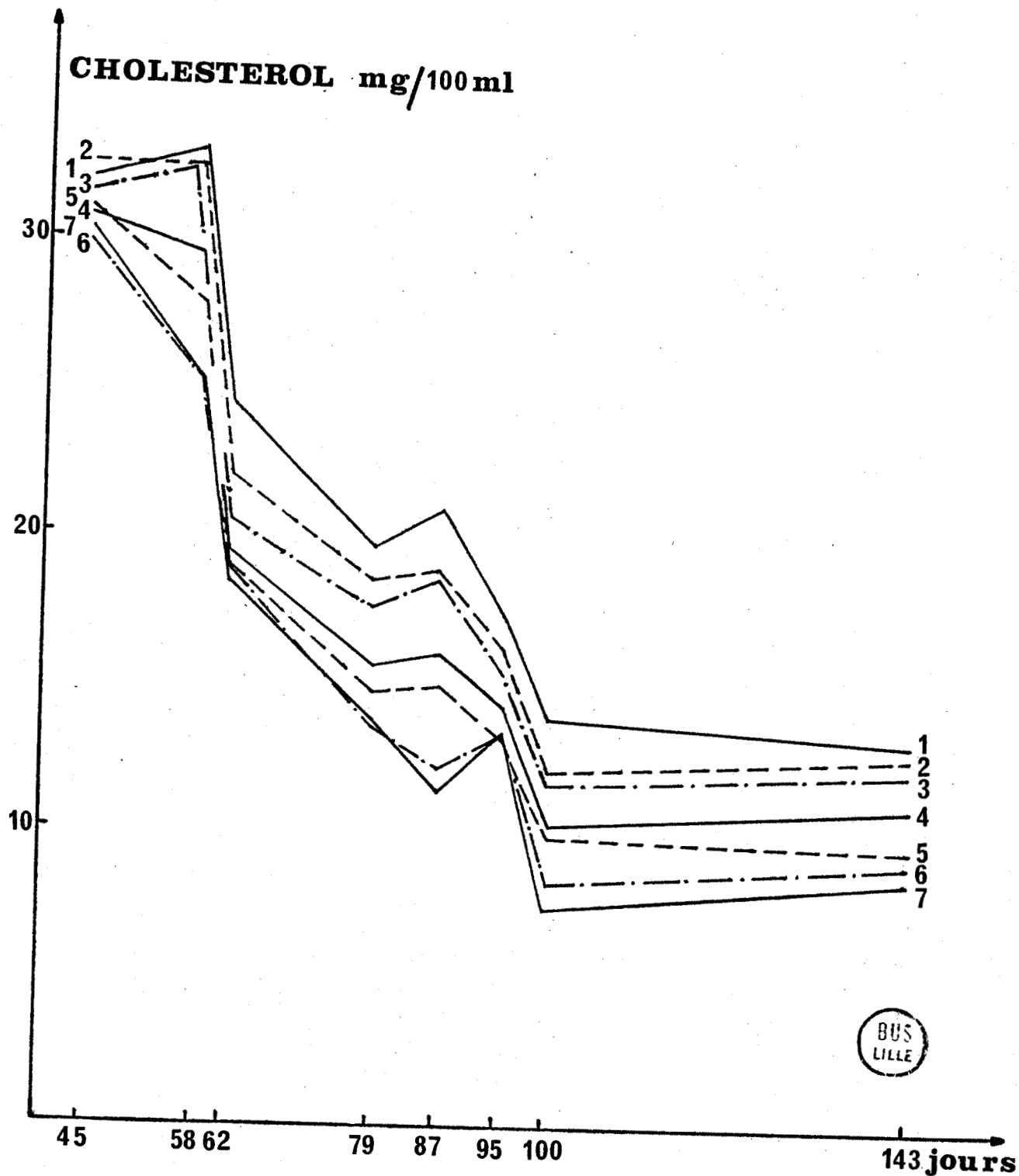
Pour chaque période d'âge, le cholestérol a été dosé chez quatre animaux, deux mâles et deux femelles.

Les résultats sont donnés dans le tableau -XXIII-.

	Poids	Cholestérol mg/100 ml		% estérifié
		total	libre	
<u>Mâles</u>	90	62	13	79
	95	79	15	81
	150	101	15	85
	140	101	20	80
	202	98	21	79
	208	103	25	76
	255	120	25	79
	253	100	22	78
<u>Femelles</u>	94	90	18	80
	100	64	13	80
	140	84	18	79
	146	83	17	80
	190	80	14	83
	195	82	15	82
	224	72	11	85
	215	81	13	84
	235	90	13	86

Tableau -XXIII- Cholestérol sanguin chez le mâle et la femelle - Variations avec l'âge.

Figure -11- Cholestérol/âge.



BIBLIOGRAPHIE .

-----

- 1- AKIYAMA M., MINARI O., SAKAGAMI T. (1967) - Cholesterol esterification in rat liver cell sap.  
*Biochim. Biophys. Acta*, 137, 525-532.
- 2- BAR N. (1962) - Contribution à l'étude de la fonction biliaire en hypothermie (recherches sur le rat).  
*Thèse Doctorat es Sciences Naturelles - Lille*.
- 3- BLOCH K., RITTENBERG D. (1944) - The utilization of ACOH for fatty acid synthesis.  
*J. Biol. Chem.*, 154, 311-312.
- 4- BURCHARD H. (1889) - Beiträge zur kenntniss der cholesterine.  
*Dissertation, Rostock*.
- 5- BYERS S.O., FRIEDMAN M. (1952) - Observations concerning the production and excretion of cholesterol in mammals.  
*J. Exp. Med.*, 95, 19-24.
- 6- BYERS S.O., FRIEDMAN M., BIGGS M.W., GUNNING B. (1953) - Observations concerning the production in mammals.  
*J. Exp. Med.*, 97, 511-524.
- 7- BYERS S.O., FRIEDMAN M., MICHAELIS F. (1950) - Observations concerning the production and excretion of cholesterol in mammals.  
*J. Biol. Chem.*, 184, 71-75.
- 8- CENCI C.P., BONIFORTI L., BANI G., CUCCHI G. (1964) - Shock istamnico e secrezione biliare.  
*XIIeme Giornate Mediche di Montecatini. Prima Relazione*, 237-245.
- 9- FRIEDMAN M., BYERS S.O. (1952) - Production and excretion of cholesterol in mammals.  
*Am. J. Physiol.*, 168, 292-296.
- 10- FRIEDMAN M., BYERS S.O. (1955) - Observations concerning the production and excretion of cholesterol in mammals.  
*J. Clin. Invest.*, 34, 1369-1374.
- 11- FRIEDMAN M., BYERS S.O. (1956) - Role of hyperphospholipidemia and neutral fat increase in plasma in the pathogenesis of hypercholesteremia.  
*Am. J. Physiol.*, 186, 13-18.
- 12- FRIEDMAN M., BYERS S.O. (1957) - Production of hypercholesteremia in the rabbit by infusion of phosphatide or neutral fat.  
*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 94, 452-455.
- 13- FRIEDMAN M., BYERS S.O. (1957) - Interrelationship of plasma cholate and phospholipid concentrations and their resultant effect on plasma cholesterol in biliary obstruction.  
*Am. J. Physiol.*, 188, 337-351.

- 14- FRIEDMAN M., BYERS S.O. (1957) - Hypercholesteremic roles of plasma cholate and phospholipid in biliary obstruction.  
*Am. J. Physiol.*, 191, 551-554.
- 15- GIDEZ L.I., ROHEIM P.S., EDER H.A. (1965) - Effect of diet on the cholesterol ester composition of liver and of plasma lipoproteins in the rat.  
*J. Lipid Res.*, 6, 377-382.
- 16- GIDEZ L.I., ROHEIM P.S., EDER H.A. (1967) - Turnover of cholesteryl esters of plasma lipoproteins in the rat.  
*J. Lipid Res.*, 8, 7-15.
- 17- GOODMAN De W.S. - Cholesterol ester metabolism.  
*Physiol. Rev.*, 45, 747-826.
- 18- GOODMAN De W.S., DEYKIN D., SHIRATORI T. (1964) - The formation of cholesterol esters with rat liver enzymes.  
*J. Biol. Chem.*, 239, 1335-1345.
- 19- GOODMAN De W.S., SHIRATORI T. (1964) - In vivo turnover of different cholesterol esters in rat liver and plasma.  
*J. Lipid Res.*, 5, 578-586.
- 20- GUISLAIN R. (1966) - La fonction biliaire en hypothermie. Etude de l'excrétion des substances dites filtrées.  
*Thèse Doctorat en Médecine - Lille.*
- 21- HEARD R.D.H., JACOBS R., O'DONNELL V., PERON F.G., SAFFRAN J.C., SOLOMON S.S., THOMPSON L.M., WILLOUGHBY H., YATES C.H. (1954) - The application of  $^{14}\text{C}$  to the study of the metabolism of the sterols and steroid hormones.  
*Recent Progr. Hormone Res.*, 9, 383-410.
- 22- KRITCHEVSKY D., STAPLE E., RABINOWITZ J.L., WHITEHOUSE M.W. (1961) - Differences in cholesterol oxidation and biosynthesis in liver of male and female rats.  
*Am. J. Physiol.*, 200, 519-522.
- 23- LIEBERMANN C. (1885) - Ueber das Oxychinoterpen.  
*Ber.*, 18, 1803-1809.
- 24- MOBBERLEY M.L. (1965) - Evidence for the existence of multiple pools of late cholesterol intermediates in the rat.  
*Thesis of the University of Minnesota.*
- 25- MUKHERJEE S., KUNITAKE G., ALFIN-SLATER R.B. (1958) - Esterification of cholesterol with palmitic acid by rat liver homogenates.  
*J. Biol. Chem.*, 230, 91-96.

- 26- NGUYEN M. (1973) - Le cholestérol biliaire du rat. Dosage par chromatographie en phase gazeuse.  
*D.E.A. Biochimie, Lille.*
- 27- ROHEIM P.S., HAFT D.E., GIDEZ L.I., WHITE A., EDER H.A. (1963) - Plasma lipoprotein metabolism in perfused rat livers.  
*J. Clin. Invest.*, 42, 1277-1285.
- 28- RYAN K.J., SMITH O.W. (1961) - Biogenesis of estrogens by human ovary.  
*J. Biol. Chem.*, 236, 2204-2206.
- 29- SUGANO M., PORTMAN O.W. (1964) - Fatty acid specificities and rates of cholesterol esterification in vivo and in vitro.  
*Arch. Biochem. Biophys.*, 107, 341-351.
- 30- SWELL L., LAW M.D., TREADWELL C.R. (1964) - Esterification of cholesterol in rat liver microsomes.  
*Arch. Biochem. Biophys.*, 104, 128-138.
- 31- SWELL L., LAW M.D. - Synthesis of serum and sub-cellular liver cholesterol esters in fasted and fed rats.  
*J. Nutrition*, 95, 141-147.
- 32- VANLERENBERGHE J., CASSAIGNE R. (1968) - Dosage du cholestérol dans la bile de rat par chromatographie en phase gazeuse.  
*Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 13, 541-544.

T A B L E

-----

DES M A T I E R E S .

-----



I-	Introduction	1
II-	Rappel schématique du métabolisme du cholestérol	3
III-	Matériel et méthode de dosage	10
	<u>RESULTATS EXPERIMENTAUX</u>	14
I-	L'excrétion biliaire du cholestérol chez le rat et la rate adultes	16
II-	Effets de la castration chez le mâle	19
III-	Effets de la castration chez la femelle	22
IV-	Elimination biliaire du cholestérol en fonction du poids de l'animal	25
	<u>DISCUSSION</u>	29
A-	Effets de la castration	30
B-	Les différences entre sexes dans l'élimination biliaire du cholestérol	31
	<u>RESUME</u>	34
	<u>ANNEXES -I-</u>	35
	Méthode de dosage du cholestérol biliaire : figures.	
	<u>ANNEXES -II-</u>	40
	Tableaux	41
	Figures	54
	<u>ANNEXES -III-</u>	60
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	64.

