

## **Influence du jeûne et de la teneur en lipides du régime sur la cétogenèse dans les hépatocytes isolés de lapin**

Andrée DURIX, C. JEAN-BLAIN

*Laboratoire de Nutrition et d'Alimentation,  
Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,  
B.P. 83, 69280 Marcy L'Etoile, France.*

---

**Summary.** Ketogenesis was measured in isolated liver cells from fed or 48 h starved rabbits given either a low fat diet (3 %) or a high fat diet (18 %). In the fed rabbits, ketogenesis with butyrate, octanoate and oleate was greatly enhanced by the high fat diet. In the starved animals the increase in ketogenesis was moderate and only observed with oleate and butyrate. Results are discussed in relation with *in vivo* observations.

---

Chez le lapin, la cétonémie de jeûne est doublée après adaptation à un régime enrichi en lipides. En revanche, elle ne varie pratiquement pas chez des animaux alimentés, malgré une forte élévation (4 fois) du taux plasmatique des acides gras non estérifiés (Jean-Blain et Durix, 1985). Or chez le lapin sevré, il n'existe pas d'étude sur la cétogenèse hépatique qui permettrait d'expliquer ces variations. Par ailleurs, même chez le rat, les données sur la cétogenèse concernant l'animal nourri et soumis à un régime gras sont très limitées. Afin d'apprécier le rôle du foie dans les modifications observées, l'intensité de la cétogenèse a été mesurée sur hépatocytes isolés de lapins, alimentés ou à jeun, ayant reçu un régime normal ou enrichi en lipides.

**Protocole et méthodes.** Des lapins mâles de 1 200 g reçoivent pendant 18 jours soit un aliment du commerce à 3 % de matières grasses (régime témoin), soit un régime analogue à 18 % de matières grasses obtenu par adjonction de 15 % de saindoux (régime expérimental). Les hépatocytes sont préparés selon une méthode classique adaptée au lapin (Jean-Blain et Martin, 1980) à partir d'animaux alimentés ou à jeun depuis 48 h (4 animaux par traitement et par aliment). Ils sont incubés à 38 °C dans du Krebs-Ringer à 1 % d'albumine, en présence de différents substrats (butyrate, octanoate, oléate) pendant 60 min. La production de  $\beta$ -OH-butyrate et d'acétoacétate est mesurée par la méthode enzymatique de Mellanby et Williamson, 1974.

**Résultats et discussion.** Chez les lapins alimentés recevant le régime témoin, le butyrate est cétogène contrairement à l'oléate. Bien que le butyrate pénètre directement dans la mitochondrie comme l'octanoate sans être soumis au système régulateur lié aux acylcarnitines transférases (ACT), il est moins cétogène que ce dernier (tabl. 1).

Le jeûne multiplie par 4 et 3 la cétogenèse à partir du butyrate et de l'octanoate respectivement. Ces écarts sont plus importants que ceux observés

TABL. 1. — Cétogénèse sur hépatocytes isolés chez le lapin alimenté ou à jeun. (Corps cétoniques totaux :  $\mu\text{moles/mg}$  de protéine/h.)

	Alimentés		A jeun	
	Alim. normal	Alim. 15 % lipides	Alim. normal	Alim. 15 % lipides
Cétogénèse endogène	$4,9 \pm 2,1^z$	$4,3 \pm 1,2^z$	$15,9 \pm 3,5^b$	$24,3 \pm 1,7^b$
Oléate 1 mM	$3,8 \pm 1,0^y$	$28,5 \pm 2,0^{ff}$	$90,3 \pm 10,1^c$	$116,2 \pm 18,8^d$
Butyrate 5 mM	$21,8 \pm 1,0^y$	$52,1 \pm 15,4^{ff}$	$94,6 \pm 10,5^c$	$121,6 \pm 9,5^d$
Octanoate 1 mM	$46,7 \pm 1,1^z$	$86,8 \pm 6,6^{ff}$	$138,8 \pm 8,7^c$	$146,3 \pm 19,2^d$
Oléate 1 mM + Butyrate 5 mM	$29,4 \pm 0,8^z$	$75,4 \pm 12,3^{ff}$	$153,1 \pm 7,3^c$	$183,2 \pm 8,1^d$

Moyennes  $\pm$  SEM (n = 4) ; pour un substrat donné, les valeurs affectées de lettres différentes sont significativement différentes  $P < 2,5\%$ .

chez le rat (Zammit, 1981), ce qui montre chez le lapin l'importance des mécanismes de régulation non liés aux ACT. Par ailleurs, dans cette espèce, la cétogénèse maximale est environ 2 fois plus faible que chez le rat.

Les animaux nourris avec le régime expérimental présentent une forte élévation de la cétogénèse lorsqu'ils sont alimentés ( $\times 7$  pour l'oléate,  $\times 2$  à  $2,5$  pour le butyrate et l'octanoate) et un doublement du rapport BOHB/AcAc avec l'octanoate et l'oléate. Cette augmentation n'est vraisemblablement pas due à une plus grande vitesse de transfert des acides gras liés au système ACT, puisqu'on l'observe aussi avec les acides à chaîne courte et moyenne et que, *in vivo*, le rapport insuline/glucagon n'est pas modifié par le régime appliqué (Jean-Blain et Durix, 1985). Par contre, l'élévation est beaucoup moins marquée chez le lapin, à jeun, et comparable à ce qui est observé chez le rat (Malewiak *et al.*, 1983), il n'y a pas alors de modification significative du rapport BOHB/AcAc.

L'absence d'augmentation notable de la cétonémie à l'état alimenté chez les animaux recevant le régime enrichi en lipides, est apparemment paradoxale. Il est vraisemblable que la captation tissulaire des corps cétoniques est alors très intense. Par contre, à l'état de jeûne, la cétonémie élevée observée avec ce régime peut s'expliquer partiellement par une meilleure capacité cétogénique du foie et partiellement par une lipolyse périphérique accrue.

Jean-Blain C., Martin G., 1980. *Ann. Rech. vét.*, **11**, 427-436.

Jean-Blain C., Durix A., 1985. *Reprod. Nutr. Dévelop.*, **25**, 345-354.

Malewiak M. I., Griglio S., Kalopissis A. D., Le Liepvre X., 1983. *Metabolism*, **32**, 661-668.

Mellanby J., Williamson D. H., 1974. In : Bergmeyer H. U., *Methods of enzymatic analysis*, vol. **4**, 1840-1843. Acad. Press, New-York.

Zammit V. A., 1981. *Trends in Biochem. Sci.*, 46-49.