

ANNALES
DE LA
SOCIÉTÉ D'AGRICULTURE
SCIENCES ET INDUSTRIE
DE LYON

1918-1921



LYON
SOCIÉTÉ ANONYME DE L'IMPRIMERIE A. REY
4, RUE GENTIL, 4
—
1922

SÉANCE DU 24 MARS 1920

Après lecture du procès-verbal de la dernière séance, M LE PRÉSIDENT donne la parole à M. MAIGNON, vice-président, pour sa conférence sur :

RECHERCHES

SUR LA TOXICITÉ DES PROTÉINES ALIMENTAIRES

ET LE RÔLE DES GRAISSES DANS LEUR UTILISATION

Le rôle des graisses dans la nutrition était encore entouré de la plus grande obscurité, alors que celui des albuminoïdes et des hydrates de carbone nous était parfaitement connu depuis les mémorables travaux de Magendie et de Chauveau. On considérait les aliments gras comme destinés à fournir, en commun avec les hydrates de carbone, de l'énergie aux organes en activité, soit directement, soit après transformation en glycogène.

L'étude de la répartition dans l'organisme de la graisse et du glycogène permet déjà de penser que cette opinion ne doit pas être exacte. En dehors des grandes réserves générales de ces éléments ternaires, dont le siège est le foie pour le glycogène et le tissu adipeux pour la graisse, il existe des réserves d'organes dont l'importance peut nous éclairer sur les rôles présumés de ces principes nutritifs.

Tandis qu'il existe de très grandes différences dans la teneur en glycogène des divers tissus, la répartition de la graisse, en dehors du système adipeux, est à peu près uniforme comparée à celle des hydrates de carbone. On remarque, d'autre part, que l'abondance du glycogène dans les organes est étroitement en rapport avec leur degré d'activité physiologique; on en trouve des proportions importantes dans les muscles, un peu dans les reins, et des traces dans les autres tissus.

Les hydrates de carbone et les graisses apparaissent donc comme devant avoir deux destinations bien différentes. Pour les premiers, le rôle de pourvoyeurs d'énergie en vue de la production du travail physiologique cadre admirablement avec ces constatations. La répartition beaucoup plus uniforme des graisses semble indiquer, au contraire, une intervention dans les processus généraux de la nutrition. C'est précisé-

ment la conclusion de nos recherches qui mettent en lumière le rôle des graisses dans l'utilisation des albuminoïdes alimentaires.

Dans des travaux antérieurs¹, nous avons contribué à établir définitivement la non transformation de la graisse en glycogène chez les animaux à sang chaud non hibernants. Cet aliment est impuissant à assurer la reconstitution du glycogène hépatique et musculaire chez le chien inanimé; d'autre part, l'ingestion abondante de corps gras et d'huile par des sujets diabétiques, au lieu d'accroître la glycosurie, a pour effet d'amener la disparition complète du sucre lorsque ces graisses sont données en substitution des hydrates de carbone de la ration alimentaire.

Nous en avons déduit un traitement du diabète par les corps gras qui a donné chez l'homme exactement les mêmes résultats que chez le chien.

Ce sont précisément les résultats obtenus par l'application de ce traitement dans les cas de diabètes très graves, avec amaigrissement rapide et dénutrition azotée intense, qui nous ont porté à penser que les graisses devaient intervenir d'une façon heureuse dans le métabolisme des matières protéiques. Nous avons été frappé de constater, outre la disparition du sucre et le relèvement de l'état général, l'arrêt immédiat de l'amaigrissement et de l'hyperazoturie.

Pour vérifier cette hypothèse, nous nous sommes proposé d'étudier comparativement le rôle des hydrates de carbone et des graisses dans l'utilisation de l'albumine. Dans ce but, nous avons tout d'abord recherché les conséquences d'une alimentation exclusivement protéique, pour étudier ensuite l'influence de l'adjonction d'amidon ou de graisse sur l'utilisation de l'aliment azoté.

La première catégorie d'expériences qui ont porté sur le rat blanc et le chien avec l'ovalbumine, la fibrine, la caséine et les protéines musculaires, nous a amené à étudier la toxicité des protéines alimentaires et à résoudre la question de Magendie relative à la suffisance ou à l'insuffisance de ces aliments. Nous nous bornerons ici à résumer très brièvement les résultats obtenus.

Les animaux soumis au régime exclusif des protéines meurent au bout d'un temps qui varie de trois jours à deux mois. La mort est le résultat de l'intoxication ou de l'épuisement des réserves. L'intoxication peut être aiguë, subaiguë ou chronique. Dans les deux premiers cas, il s'agit d'une intoxication du système nerveux central, les sujets meurent dans le coma accompagné de troubles respiratoires, après avoir traversé une

¹ F. MAIGNON, Du rôle des graisses dans la glycogénie. Traitement du diabète par le régime gras (*Journal de Physiol. et de Path. générale*, septembre 1908).

période de vive excitabilité. L'intoxication chronique se traduit par des lésions viscérales dégénératives ou inflammatoires : dégénérescence granulo-graisseuse des organes d'élimination, foie et reins, hépatite aiguë, cirrhose porte, artério-sclérose du myocarde.

L'allure des résultats obtenus ainsi que la nature de l'intoxication varient suivant les protéines et l'espèce animale envisagée. Tandis que la fixité prolongée du poids n'est jamais réalisée avec le rat blanc, quelle que soit l'albumine ingérée, ce résultat est facilement atteint chez le chien avec la caséine et les protéines musculaires. Cet animal, en sa qualité de carnivore, jouit d'une faculté d'utilisation des aliments azotés bien supérieure à celle du rat blanc, omnivore et souvent végétarien. Toutefois, le poids ne peut être équilibré même chez le chien, avec l'ovalbumine.

L'espèce animale exerce également une grande influence sur la nature des phénomènes toxiques observés. C'est ainsi que l'intoxication nerveuse ne s'observe que chez le rat et non chez le chien. Par contre, les lésions viscérales de l'intoxication chronique, toujours légères chez le rat et impuissantes à entraîner la mort (altérations dégénératives légères du foie et des reins), sont beaucoup plus graves chez le chien qui succombe brusquement après avoir présenté une longue période de fixité de poids (caséine : désintégration grasseuse de l'épithélium rénal, artério-sclérose du myocarde).

L'intoxication nerveuse chez le rat blanc nous a permis de constater avec l'ovalbumine une influence très manifeste des saisons sur la sensibilité de l'organisme à l'intoxication azotée. Tandis que les sujets meurent en été et en hiver, au bout de dix-huit à vingt et un jours, d'épuisement des réserves, dans un état d'amaigrissement extrême avec des pertes de poids égales ou supérieures à celles des sujets soumis à la diète hydrique (40 à 42 pour 100), au printemps et à l'automne (mai et octobre), avec la même albumine, la mort se produit brusquement, au bout de trois à cinq jours, bien avant l'épuisement des réserves, la perte de poids pouvant n'être que de 20 pour 100. La survie est notablement plus courte que chez les sujets soumis à la diète hydrique qui mettent six à sept jours à mourir.

Il s'agit donc bien d'une intoxication, et d'une intoxication nerveuse centrale, car l'animal passe brusquement, après deux ou trois jours d'alimentation, de l'état normal dans une période de vive excitation avec crises rabiformes, à laquelle succèdent sans transition le coma et la mort. Du mois de mai aux mois de juillet-août, on voit progressivement et régulièrement la survie s'allonger en même temps que l'intoxication devient subaiguë.

En été et en hiver, août et décembre, la mort tardive est le résultat de l'épuisement des réserves.

Cette influence saisonnière est à rapprocher de celle que nous avons observée sur la glycogénie et les combustions respiratoires. Nous avons vu que les courbes de variations du glycogène musculaire (chien, cobaye, carpe) et de l'intensité des combustions respiratoires (cobaye) passent par deux maxima au printemps et à l'automne et deux minima en été et en hiver¹ et cela en dehors de toute question thermique. L'activité nutritive subit une exacerbation très marquée au printemps et à l'automne, au moment de la suractivité des glandes génitales. Ces phénomènes se traduisent d'ailleurs par un fait bien connu, la poussée de croissance du printemps. Nous avons montré, en outre, la corrélation étroite qui existe entre l'influence des saisons sur l'activité des glandes génitales et cette même influence sur la nutrition.

Aux changements de saison, printemps et automne, se produisent donc des modifications dans le régime nutritif qui amènent une rupture passagère de l'équilibre préexistant. Il en résulte une fragilité particulière de l'organisme rendant celui-ci plus sensible aux intoxications et aux infections microbiennes. Le rat blanc est extrêmement sensible à l'action toxique de l'ovalbumine aux deux saisons précitées. Ces deux époques sont également celles des manifestations arthritiques rattachées à l'intoxication azotée. Nous savons, d'autre part, que certaines maladies microbiennes, les maladies de l'enfance et la grippe, sont plus fréquentes et plus graves aux changements de saison.

L'alimentation du rat blanc à l'aide de protéines nous a permis, en outre, de constater un fait extrêmement intéressant — celui de la transformation de la caséine et de la fibrine en graisse dans l'organisme de cet animal. Le rat blanc nourri à la caséine, présente, au bout de peu de temps, dès le troisième jour, de la surcharge graisseuse hépatique. De gros globules graisseux se déposent dans les cellules et au bout d'une quinzaine de jours l'organe présente tout à fait l'aspect du foie gras, avec un volume doublé, des bords arrondis, un toucher onctueux et une coloration jaunâtre. Le noyau des cellules n'est nullement altéré et parfaitement colorable. La localisation de la graisse sur le trajet du sang veineux porte et non sur celui de l'artère hépatique prouve bien qu'il ne s'agit pas d'un phénomène de migration, mais d'une formation sur place aux dépens des produits venant de l'intestin, c'est-à-dire de la caséine. Avec la fibrine, nous avons constaté aussi de la surcharge mais moins intense et moins précoce. Avec l'ovalbumine, jamais trace de dépôt de graisse.

¹ *C. R. Acad. Sciences*, 29 juillet 1907, 14 mars 1910, 27 janvier 1913,

En examinant les choses de près, nous pouvons déjà tirer de ces premiers résultats expérimentaux des arguments en faveur du rôle des graisses dans l'utilisation des matières protéiques :

1° Chez le rat blanc, l'ovalbumine, dont l'ingestion n'est jamais suivie, comme c'est le cas pour la fibrine et la caséine, de surcharge graisseuse hépatique, est la seule de ces trois protéines qui subisse l'influence saisonnière et présente au printemps et à l'automne des périodes de grande toxicité.

Faisons remarquer, en outre, que l'adjonction d'une petite quantité de graisse (1/5) à cette même albumine, supprime ces grandes toxicités, ce que ne fait pas l'amidon dans les mêmes conditions.

2° Lorsque la mort n'est pas le résultat de l'intoxication, les animaux succombent dans la cachexie et le marasme avec des pertes de poids égales et supérieures à celles des sujets soumis à la diète hydrique. La mort se produit dès la disparition complète des graisses de réserve, l'animal est alors réduit à l'état squelettique. Il semble que l'albumine ne soit plus utilisable par l'organisme lorsque celui-ci ne renferme plus de graisse.

3° La survie moyenne des rats alimentés avec l'ovalbumine, la fibrine et la caséine est respectivement de huit jours, vingt et un jours et quarante-deux jours. D'autre part, la surcharge graisseuse hépatique est nulle avec l'ovalbumine, moyenne avec la fibrine et intense avec la caséine. La durée de la survie est donc en rapport direct avec l'aptitude de ces protéines à faire de la graisse.

La perte de poids quotidienne est, en outre, de 1,98 pour 100 avec l'ovalbumine, de 1,78 pour 100 avec la fibrine et de 0,81 pour 100 avec la caséine. La destruction des graisses de réserve, au cours de l'utilisation des protéines est donc en rapport inverse avec la quantité de graisse contenue à l'état potentiel dans la molécule protéique ingérée. Une quantité minimum de graisse semble donc nécessaire à l'utilisation de l'albumine, que cette graisse existe à l'état potentiel dans la molécule protéique, ou qu'elle soit empruntée aux réserves de l'organisme, ce qui se traduit par de l'amaigrissement et de la perte de poids.

4° La caséine qui est utilisée chez le chien sans le concours des graisses de réserve du moment que la fixité du poids est obtenue, est beaucoup plus toxique chez cet animal (désintégration graisseuse de l'épithélium rénal, artériosclérose du myocarde) que chez le rat où l'amaigrissement est la règle.

Chez le chien, la caséine est donc un aliment complet au point de vue chimique, mais c'est un aliment qui ne tarde pas à entraîner la mort par sa toxicité. Le pouvoir nutritif n'est donc pas nécessairement lié au défaut de toxicité.

Le moment est venu de formuler une réponse à la question de Magendie qui peut être posée de la manière suivante : La graisse qui existe à l'état potentiel dans la molécule albumine, permet-elle l'utilisation non toxique des groupements azotés de cette molécule ?

Nous pouvons sans crainte répondre non, étant donné que l'administration exclusive et prolongée de protéines entraîne fatalement la mort, soit par épuisement des réserves, soit par intoxication. Dans le premier cas, l'animal emprunte à ses réserves, dès le début de l'expérience, la graisse qui manque à sa ration et il meurt à l'épuisement de celle-ci avec des lésions très légères (rat blanc).

La conclusion de ces premières expériences est que les graisses paraissent jouer un rôle important dans l'utilisation des matières protéiques dont elles diminuent et même suppriment la toxicité.

Dans une autre série de recherches nous avons fait une étude comparative du rôle des substances ternaires, hydrates de carbone et graisses, dans l'utilisation des matières azotées, en alimentant des rats blancs avec des mélanges ovalbumine-amidon, ovalbumine-saindoux, et cela en faisant varier les proportions relatives de l'albumine et de la substance ternaire. Ces rations étaient additionnées de sels minéraux et de bicarbonate de soude en vue d'éviter la déminéralisation et l'acidose.

Toutes ces expériences, dont les résultats sont contenus dans les propositions suivantes, établissent nettement la supériorité des graisses sur les hydrates de carbone dans l'utilisation des protéines.

1° Les mélanges ovalbumine-graisse permettent d'obtenir beaucoup plus facilement que les mélanges ovalbumine-amidon la fixité prolongée du poids. Tandis que ce résultat est atteint avec tous les mélanges expérimentés d'ovalbumine-graisse quelles que soient les proportions relatives des deux substances, seul le mélange ovalbumine-amidon parties égales s'est montré doué de cette propriété.

Avec la graisse, la toxicité de l'albumine est à peu près nulle, tandis qu'avec l'amidon, nous avons relevé fréquemment à l'autopsie des lésions congestives et hémorragiques de la muqueuse gastro-duodénale, de l'hypertrophie du foie et des reins, et une coloration verte de l'urine, autant de signes de l'intoxication albuminurique observés chez des rats nourris exclusivement de protéines.

2° La quantité minimum d'albumine qu'il est nécessaire d'introduire dans la ration pour obtenir la fixité prolongée du poids, est trois fois plus élevée avec l'amidon qu'avec la graisse.

3° La ration optima ovalbumine-graisse susceptible d'équilibrer le poids, contient un cinquième en moins de calories que la ration correspondante ovalbumine-amidon.

Ces résultats parlent dans le même sens que les précédents, ils montrent que l'albumine est mieux utilisée avec la graisse qu'avec les hydrates de carbone, d'une façon moins toxique et plus économique. Le rendement nutritif de l'albumine est plus grand avec la graisse qu'avec l'amidon du moment qu'il en faut trois fois moins dans le premier cas que dans le second, pour couvrir les besoins azotés chez le rat blanc. Avec la graisse, l'utilisation de l'albumine est donc plus complète, les déchets sont réduits au minimum et l'on s'explique ainsi la moindre toxicité.

Cette supériorité des graisses ne saurait tenir à une question de vitamines, du moment que le saindoux auquel nous avons eu recours dans nos expériences, est dépourvu de ces substances au même titre que l'amidon (absence du facteur A de Mac Collum). Les résultats obtenus ne doivent être attribués qu'à la nature chimique de l'élément ternaire.

Les graisses interviennent probablement par leur glycérine dont L.-C. Maillard a montré l'importance dans la protéogénèse comme agent de condensation des acides aminés et par leurs acides gras, très voisins au point de vue chimique des acides aminés protéiques susceptibles de fusionner avec eux, et de faire subir à ces derniers des remaniements propres à rendre utilisables à l'édification des molécules protéiques déterminées, des aminoacides qui ne l'eussent pas été sans le concours des graisses. On s'explique ainsi le meilleur rendement de l'albumine en présence des graisses ainsi que l'action atténuante de ces substances sur la toxicité des protéines par la réduction au minimum des déchets inutilisables.

Le rapport *adipo-protéique* de la ration alimentaire prend de ce fait une importance nouvelle en même temps que se dégage la notion du *minimum de graisse nécessaire à l'utilisation économique et non toxique de l'albumine*.

Cette théorie de la supériorité des graisses sur les hydrates de carbone dans l'utilisation des albuminoïdes reçoit une confirmation éclatante de la pratique de l'élevage et de la clinique.

Les zootechniciens et les éleveurs ont constaté depuis longtemps que l'introduction dans la ration d'huile ou de graines oléagineuses exerce une action favorisante sur l'assimilation.

Crüsius, dès 1859, montra l'influence de la richesse du lait en graisse sur l'accroissement des veaux soumis au régime lacté. Avec du lait écrémé, la quantité de matières sèches nécessaire pour obtenir une augmentation de poids de 1 kilogramme était de 1 kil. 90, tandis qu'avec le bon lait additionné de crème, ce résultat était obtenu avec une quantité moitié moindre : 0 kil. 85.

Pour ce même auteur, les rations qui conviennent le mieux aux ani-

maux à l'engrais, formateurs de tissus, sont les plus riches à la fois en protéine et en graisse.

Les effets cliniques obtenus par l'administration d'huile végétale dans les maladies cachectisantes telles que le diabète et la tuberculose, accusent un arrêt de l'amaigrissement de la dénutrition azotée qui ne peut s'expliquer que par une intervention des graisses dans le métabolisme protéique. Les bons effets de l'huile de foie de morue dans la tuberculose sont bien connus et l'on sait aujourd'hui que ces mêmes effets peuvent être obtenus avec une huile végétale. C'est donc par sa qualité de corps gras que ce médicament agit dans ce dernier cas.

Enfin, l'action favorisante des graisses (huile de foie de morue, huiles végétales) sur la croissance, s'explique par le rôle de ces dernières substances dans la protéogénèse. Pour l'huile de foie de morue, il est possible que la présence de vitamines (facteur A de Mac Collum) renforce encore cette action en exerçant une influence distincte qui vient s'ajouter à la première.

L'expérimentation physiologique et chimique, la pratique de l'élevage et la clinique, s'accordent donc pour reconnaître aux graisses un rôle des plus importants dans l'utilisation des matières protéiques, autrement dit dans le métabolisme azoté et la protéogénèse. Ce rôle se traduit par une utilisation économique et non toxique de l'albumine, résultat qui n'est pas obtenu avec des hydrates de carbone.

Les corps gras apparaissent à la lumière de ces faits nouveaux non plus seulement comme des aliments, mais aussi comme de puissants modificateurs de la nutrition. Leurs effets thérapeutiques sont expliqués et le nombre de leurs indications est augmenté.

Leur non transformation en hydrates de carbone chez les animaux à sang chaud permet de les utiliser dans le traitement du diabète. Leur intervention heureuse dans l'utilisation des protéines les désigne dans tous les troubles du métabolisme azoté :

1° *Maladies cachectisantes avec dénutrition azotée*, telles que la tuberculose et le diabète.

Le *coma diabétique* attribué par Hugounenq et Morel, Marcel Labbé et Henri Labbé à une intoxication aiguë par les polypeptides de la dénutrition azotée, relèverait aussi de cette médication à la condition d'administrer en même temps du bicarbonate de soude par la voie buccale ou veineuse pour ramener et maintenir l'acidité urinaire à son taux normal.

2° *Maladies attribuées à une intoxication azotée chronique provenant d'une mauvaise utilisation de l'albumine*. Nous voulons parler des manifestations arthritiques : eczéma et affections rhumatismales. Il serait intéressant d'étudier les effets de la médication grasse dans ces divers états

pathologiques. Nous avons déjà obtenu quelques résultats encourageants sur des chiens eczémateux.

Notons que les deux conditions indispensables à l'efficacité de cette médication envisagée dans son action sur le métabolisme azoté, sont les suivantes :

a) Lorsque le sujet n'a pas subi d'amaigrissement, les corps gras doivent être donnés dans la ration, non en supplément, mais en substitution d'autres aliments, afin d'obliger l'organisme à les utiliser et d'empêcher leur mise en réserve dans le tissu adipeux. Ce résultat est facilement obtenu, il suffit de peser le malade et de s'assurer qu'il n'augmente pas de poids.

b) L'acidité urinaire doit être maintenue à la normale par l'administration de bicarbonate de soude, afin d'éviter l'hyperacidité de l'urine et l'hypoalcalinité du sang, causes de l'acétonurie et de l'acidose, comme nous l'avons montré dans les travaux antérieurs.