

EFFET DE LA MALNUTRITION PROTEIQUE SUR LE DEVELOPPEMENT DU RAT. POSSIBILITES DE RECUPERATION.

1^{ère} Partie: Malnutrition imposée avant la conception.

B. AZOUT *, M. A. DE SAINTAURIN et J. ABRAHAM

A. INTRODUCTION ET OBJET DU TRAVAIL.

1. INTRODUCTION.

Les effets de l'insuffisance quantitative et qualitative de l'apport nutritif pendant la gestation, ont fait l'objet de nombreux travaux sur diverses espèces et de revues bibliographiques dont celle de GIROUD (30).

Apport alimentaire global.

En étudiant l'effet d'une réduction de l'apport alimentaire pendant la gestation, WALLACE (69), UNDERWOOD (67), SYKES (62) chez la brebis, SHELLEY (36) chez la lapine, CHOW et LEE (18) et CHAMPIGNY (16) chez la ratte; observent une diminution nette du poids des nouveau-nés, alors que SALMON-LEGAGNEUR (58) n'observe chez la truie qu'une baisse modérée.

Les restrictions alimentaires imposées pendant la gestation et la lactation ont pour conséquences un ralentissement de la croissance de la progéniture (18, 58). On observe des effets similaires lorsqu'on diminue l'apport nutritif pendant la lactation seulement.

Par ailleurs, SIMONSON et coll. (61) notent de nombreux troubles métaboliques ainsi qu'une perturbation du développement neuromoteur.

Apport alimentaire déséquilibré par défaut.

Un régime alimentaire insuffisant du point de vue quantitatif peut l'être aussi du point de vue qualitatif. Par exemple, POTIER DE COURCY et TERROINE (56) en provoquant chez la ratte une carence en riboflavine, observent une réduction du poids des rats. Le plus souvent les études portent sur une insuffisance de l'apport protéique de la ration. La déficience protéique pendant la gestation a d'importantes répercussions: PLATT et STUART (54)

* Maître assistant à l'Institut National Agronomique - El Harrach - Alger.

chez la chienne obtiennent des chiots de poids réduit et présentant fréquemment des troubles neurologiques. Chez le rat ZEMAN (75), SHRADER et ZEMAN (60), CADWELL et CHURCHILL (13), constatent qu'une restriction protéique pendant la gestation, entraîne une diminution des poids des petits. Chez la truie, POND et coll. (55) notent des perturbations de croissance avant et après la naissance. Enfin chez l'homme, BURKE et coll. (11) remarquent que le poids et la taille des nouveau-nés augmentent avec l'apport protéique offert à la mère (Tableau II).

TABLEAU II - *Effets des protéines ingérées par la mère sur le poids et la taille des nouveau-nés* (d'après BURKE et coll. (11) cité par A. GIROUD (28)).

Protéines (g/j)	50 g	60 g	70 g	80 g
Poids (kg)	3,1	3,3	3,5	3,7
Taille (cm)	49	50	51	52

Pour NEVEN et HOLOMANS (51), DUPIN et coll. (25), le trouble nutritionnel le plus répandu dans les pays en voie de développement est la malnutrition protéique. Expérimentalement, PERISSE (53), VENKATACHALAM (68), CHAMPIGNY (16) et DAVRAVILLE (21) ont étudié les conséquences d'une diminution de l'apport protéique au cours du cycle gestation-lactation ou de la lactation seulement, sur la croissance des ratons. Ces auteurs notent des réductions importantes du poids corporel au sevrage. Certains auteurs obtiennent un ralentissement de la croissance des portées, en augmentant le nombre des ratons confiés à la mère (24).

Parmi les nombreux travaux, il faut citer ceux de caractère zootechnique dans le but de diminuer les dépenses alimentaires de la mère sans perturber l'avenir des portées ou de rechercher l'effet immédiat sur les portées sans tenir compte de la possibilité de survie. D'où les teneurs de protéine des régimes extrêmement variables.

Notre problème est de définir des conditions strictes, permettant la survie d'un certain pourcentage de petits après le sevrage. Cela en vue d'étudier la cinétique de la malnutrition ainsi que les possibilités et les limites de récupération.

2. METHODE EXPERIMENTALE.

Des rattes (*) primipares d'âge et de poids semblables reçoivent les régimes qui leur sont destinés et sont accouplées 2 semaines après.

Les régimes utilisés sont rapportés au Tableau III. Ils diffèrent par leur apport protéique mais sont équilibrés pour les autres nutriments.

TABLEAU III - *Composition des régimes (pour 1 kg).*

	Régime (T) (Témoïn)	Régime (E) Expérimental ₁	Régime (EB) Expérimental ₂
Protéine %	20	10	9
Caséine L g	254	127	—
Blé g	—	—	761
Amidon de maïs g	486	613	193
Sucre g	100	100	—
Mélange vitaminique N.B.C. * g	20	20	10
Mélange salin g	40 **	40 **	20 ***
Cellulose g	20	20	—
Huile d'arachide g	80	80	16

* Mélange vitaminique fourni par N.B.C. avec la formule suivante: en g vitamine A (concentration 200.000 U.I./g) 4,5; vitamine D (concentration 400.000 U.I./g) 0,25; tocophérol 5; inositol 5,0; choline 75,0; ménadione 2,25; acide paraaminobenzoïque 5,0; niacine 4,5; riboflavine 1,0; pyridoxine 1,0; thiamine 1,0; panthothénate de Ca 3,0; en mg biotine 20; acide folique 90; vitamine B₁₂ 1,35 q.s.; 1000 g dextrose.

** mélange salin selon HMW (HUBBEL, MENDEL, WAKERMANN).

*** mélange salin selon WESSON.

— Le régime témoin (T) est à 20 % de protéines, sous forme de caséine et peut être considéré comme optimal.

— Le régime expérimental (E) est à 10 % de protéines, sous forme de caséine, des essais précédents nous ayant montré qu'il est nettement hypoprotéique aussi bien pour la gestation que pour la lactation.

A la mise bas les portées sont limitées à huit ratons pour réduire les problèmes d'hétérogénéité.

(*) Les rattes sont âgées de 4 mois et pesant 270 gr en moyenne.

Au sevrage (21 jours d'âge), les portées des rattes témoins reçoivent le même régime équilibré jusqu'à 63 jours d'âge. Celles issues de mères placées au régime expérimental (E) divisées en trois lots:

— *le lot (E)* est nourri avec le régime à 10 % de protéine de caséine jusqu'à 63 jours d'âge;

— *le lot (E21-R63)* est récupéré jusqu'à 63 jours d'âge avec le régime à 20 % de protéine (caséine);

— *le lot (E21-EB63)* est le plus pénalisé, car on lui alloue un régime à base de blé (EB), déficient en protéines aussi bien sur le plan quantitatif que sur le plan qualitatif. Une partie de ce lot est récupérée avec le régime témoin (T) du 49^{ème} jour d'âge au 63^{ème} jour, c'est le lot E21-EB49-R63.

En vue des déterminations biochimiques, des animaux représentatifs sont sacrifiés à la naissance puis au 5^{ème}, 17^{ème}, 21^{ème}, 49^{ème} et 63^{ème} jours de la vie postnatale.

B. RESULTATS ET DISCUSSION.

I. MALNUTRITION ENTRE LA CONCEPTION ET 63 JOURS D'ÂGE DES PORTEES.

1) Variations pondérales des mères.

Les variations pondérales sont rapportées au Tableau IV. La différence entre les deux lots (E et T) est de 53 grammes en fin d'allaitement. Ce qui correspond à un gain de poids de 15% pour les témoins (T) et une perte de 6% pour les rats expérimentaux (E).

TABLEAU IV - Variations pondérales des mères.

Lots	Nombre	Poids début d'expérience	Poids à l'accouplement	Poids au 20 ^{ème} jour de gestation	Poids mise bas	Poids au sevrage
Mères (T) * (20% protéines)	15	269,5	287,7	413,1	331,3	309,1
Mères (E) ** (20% protéines)	32	271,4	286,9	380,7	310,2	255,9

* rattes nourries avec un régime à 20 % protéines de caséine.

** rattes nourries avec un régime à 10 % protéines de caséine.

Chez les témoins il n'y a pas eu de mortalité à la mise bas et une seule ratte n'a pas conduit ses petits jusqu'au sevrage. Par contre sur les 32 rattes expérimentales (E), 4 sont mortes à la mise bas et 12 n'ont pas élevé leurs petits jusqu'au sevrage.

2) Variations pondérales et ingérés des portées.

Le Tableau V et la Figure 2 rendent compte des variations pondérales en fonction de l'âge et du régime. Le Tableau VI indique les ingérés.

Les rats issus de mères ayant reçu un régime à 10% de protéines (caséine) plus de 15 jours avant l'accouplement, présentent une forte mortalité et, pendant toute la période d'allaitement, ils se différencient de plus en plus des témoins (T). C'est ainsi que leur poids moyen au sevrage est de 21 g contre 57 g pour les témoins. Si après le sevrage l'alimentation des jeunes rats se poursuit avec le régime à 10 % de protéines (caséine), leur développement est retardé par rapport à celui des témoins. Si à 21 jours d'âge on donne un régime à 9 % de protéines de blé, les différences de croissance sont plus importantes (Fig. 2, courbe du bas).

Le Tableau VI montre l'évolution des ingérés sur deux périodes: de

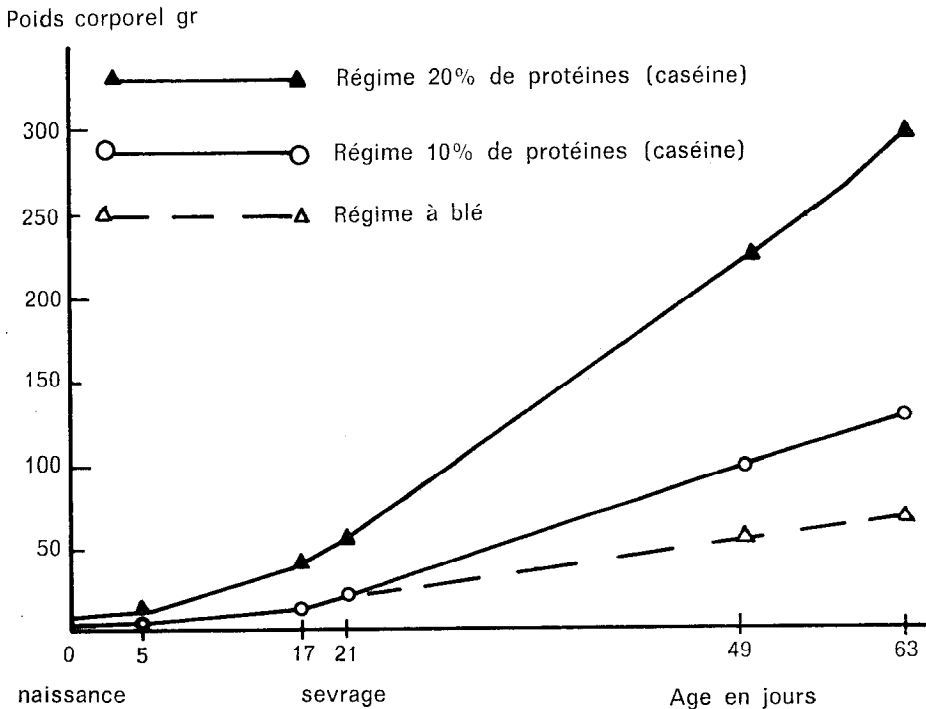


Figure 2 - Variations pondérales des portées entre la naissance et 63 jours d'âge.

TABLEAU V - Variations pondérales des portées.

Age	Témoin (T) Régime à 20 % de protéine		Expérimental (E) Régime à 10 % de protéine (caséine)		Expérimental (EB)* Régime à 10 % de protéine (blé)	
	N	Poids \bar{x} en g	N	Poids \bar{x} en g	N	Poids \bar{x} en g
0 jour naissance	8	5,61 $\pm 0,09$	5	5,04 $\pm 0,05$	—	—
5	7	12,57 $\pm 0,36$	4	9,15 $\pm 0,10$	—	—
17	4	39,3 $\pm 0,6$	4	15,1 $\pm 0,3$	—	—
21 sevrage	7	57,0 $\pm 0,7$	4	21,0 $\pm 1,2$	16	25,9 $\pm 1,3$
49	4	210,0 $\pm 5,5$	4	96,9 $\pm 12,1$	16	51,9 $\pm 2,2$
63	8	293,6 $\pm 8,1$	3	128,1 $\pm 5,5$	8	65,2 $\pm 3,2$

* A 21 jours d'âge une partie des rats E est alimentée jusqu'à 63 jours d'âge avec un régime à base de blé.

TABLEAU VI - Ingérés des rats du sevrage à 63 jours d'âge.

Lot	(T) Témoin 20 % de protéine		(E) Expérimental 10 % de protéine (caséine)		(EB) Expérimental 10 % de protéine (blé)	
	21 à 49	21 à 63	21 à 49	21 à 63	21 à 49	21 à 63
Période (jours)	210 $\pm 5,5$	293,6 $\pm 8,1$	96,9 $\pm 12,1$	128,1 $\pm 5,5$	51,9 $\pm 2,2$	65,2 $\pm 3,2$
Poids corporel en g	326,5	605,4	205,5	332,3	153,1	231,3
Ingérés totaux par rat g	11,6	14,4	7,3	7,9	5,4	5,5
Ingérés protéiques totaux g/rat	65,3	121	20,6	33,2	15,3	23,1
Ingérés protéiques g/j/rat	2,33	2,80	0,74	0,79	0,54	0,55

21 jours d'âge à 49 jours ou de 21 jours à 63 jours d'âge. La consommation alimentaire est fonction de la qualité du régime. Le rendement alimentaire est meilleur chez les témoins que chez les expérimentaux (E et EB). Chez ces derniers, le coefficient d'efficacité protéique est plus élevé dans le cas des animaux nourris au régime à 10 % de protéines sous forme de caséine (CEP = 3,3), que chez les animaux nourris au blé (CEP = 2,4), ce qui est parfaitement logique.

3) *Poids et composition du cerveau.*

Les Tableaux VII a et VII b donnent le poids des cerveaux et leur composition en acides nucléiques et en protéines ainsi que les rapports ARN/ADN et Protéines/ADN.

a) *Poids des cerveaux.*

Chez les rats expérimentaux (E et EB) on observe une réduction du poids frais du cerveau. Du fait de la très grande homogénéité des résultats, bien que faibles, ces différences deviennent hautement significatives à partir du 5ème jour de vie. Ces observations sont confirmées chez la brebis par celles de BARCROFT (3).

b) *ADN, ARN, Protéines et rapports ARN/ADN et Protéines/ADN dans le cerveau entier.*

Les Tableaux VII a et VII b montrent l'évolution de l'ADN total du cerveau entre la naissance et 63 jours d'âge. La malnutrition protéique retarde d'une façon significative cette évolution; l'écart devient important à partir du 5ème jour de vie. Parallèlement on observe une diminution des quantités totales d'ARN et de protéines (Tableaux VII a et VII b). De même, lorsqu'on les compare à poids corporel égal, les rats dénutris ont des cerveaux moins riches en ADN et en protéines que ceux des témoins (Figures 3 et 4).

c) *Interprétation des résultats.*

Selon de nombreux auteurs: WINICK (71, 72, 73), GUTHRIE et coll. (35), CULLEY et LINEBERGER (19), HOWARD et GRANOFF (38), CHASE (17) et BARNES (4, 5, 6); il ressort qu'une malnutrition protéique imposée durant la gestation et la lactation retarde indiscutablement la croissance du cerveau.

Dans notre expérience, la réduction du poids du cerveau s'accompagne d'un ralentissement des synthèses d'ADN, d'ARN et de Protéines. Cependant si les quantités totales de ces trois paramètres sont abaissées, les concentrations (par gramme de tissu) sont semblables jusqu'au sevrage. Ces observations sont en accord avec celles de STEWART (63).

TABLEAU VII a - Poids et composition du cerveau entier en fonction de l'âge et du régime ingéré.

Age	Poids du cerveau g		DNA mg/g		DNA total mg		RNA mg/g		RNA total mg		Protéines mg/g		Protéines totales mg		RNA DNA		Protéines DNA	
	T*	E**	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E
0 jours	0,240 ±0,004	0,220 ±0,004	4,70 ±0,04	4,80 ±0,06	1,128 ±0,014	1,055 ±0,015	3,80 ±0,02	3,98 ±0,03	0,911 ±0,012	0,875 ±0,013	104,3 ±1,8	96,2 ±2,7	25,0 ±0,2	21,1 ±0,1	0,81	0,83	22,2	20,0
5	0,543 ±0,011	0,503 ±0,005	3,07 ±0,06	3,10 ±0,06	1,665 ±0,013	1,558 ±0,015	3,47 ±0,05	3,53 ±0,09	1,884 ±0,019	±1,774 ±0,030	86,0 ±1,3	74,8 ±3,2	46,8 ±0,4	37,6 ±1,2	1,13	1,14	28,1	23,9
17	1,362 ±0,003	1,104 ±0,014	1,95 ±0,03	2,08 ±0,04	2,697 ±0,032	2,295 ±0,017	3,00 ±0,03	3,13 ±0,03	4,090 ±0,026	3,451 ±0,012	85,1 ±1,6	80,0 ±3,2	116,0 ±2,1	88,3 ±2,5	1,54	1,50	43,6	38,5
21	1,485 ±0,002	1,203 ±0,034	1,93 ±0,03	2,05 ±0,05	2,857 ±0,035	2,466 ±0,023	3,04 ±0,03	3,18 ±0,04	4,505 ±0,052	3,827 ±0,066	93,6 ±1,2	92,5 ±3,0	138,5 ±2,5	110,9 ±1,5	1,56	1,55	48,5	45,1
49	1,726 ±0,020	1,492 ±0,060	1,86 ±0,03	1,82 ±0,04	3,208 ±0,030	2,714 ±0,050	2,73 ±0,05	2,60 ±0,03	4,718 ±0,060	3,884 ±0,103	114,0 ±1,1	96,5 ±2,3	190,1 ±2,3	144,2 ±3,3	1,47	1,43	61,3	53,0
63	1,903 ±0,020	1,532 ±0,020	1,71 ±0,02	1,81 ±0,02	3,256 ±0,010	2,783 ±0,042	2,46 ±0,04	2,43 ±0,02	4,686 ±0,045	3,679 ±0,090	122,7 ±1,3	99,5 ±1,0	231,2 ±1,6	152,4 ±1,0	1,44	1,34	71,0	55,0

* Témoin (T): Régime à 20 % de protéines à base de caséine (mère et portée).

** Expérimental (E): Régime à 10 % de protéines à base de caséine (mère et portée).

TABLEAU VII b - Poids et composition du cerveau entier en fonction de l'âge et du régime ingéré.

Lots *	Age	Poids du cerveau g	ADN mg/g	ADN total mg	ARN mg/g	ARN total mg	Protéines mg/g	Protéines totales mg	Rapports	
									ARN ADN	Protéines ADN
EB49	49	1,391	1,93	2,680	2,78	3,864	95,9	134,0	1,44	49,7
		±0,020	±0,03	±0,024	±0,20	±0,036	±1,4	±3,9		
ET49	49	1,726	1,86	3,208	2,73	4,718	114,0	190,1	1,47	61,3
		±0,020	±0,03	±0,030	±0,05	±0,060	±1,1	±2,3		
EB63	63	1,473	1,84	2,715	2,40	3,528	92,0	135,6	1,30	50,0
		±0,02	±0,03	±0,017	±0,06	±0,052	±1,9	±1,5		
T63	63	1,903	1,71	3,256	2,46	4,686	122,7	231,2	1,44	71,0
		±0,020	±0,02	±0,010	±0,04	±0,045	±1,3	±1,6		

* EB 49 ou EB 63: rats issus de mères dénutries pendant la gestation et la lactation, nourris ensuite avec un régime à base de blé jusqu'à 49 ou 63 jours d'âge.

* T 49 ou T 63: témoins normaux (régime à 20 % protéines à base de caséine).

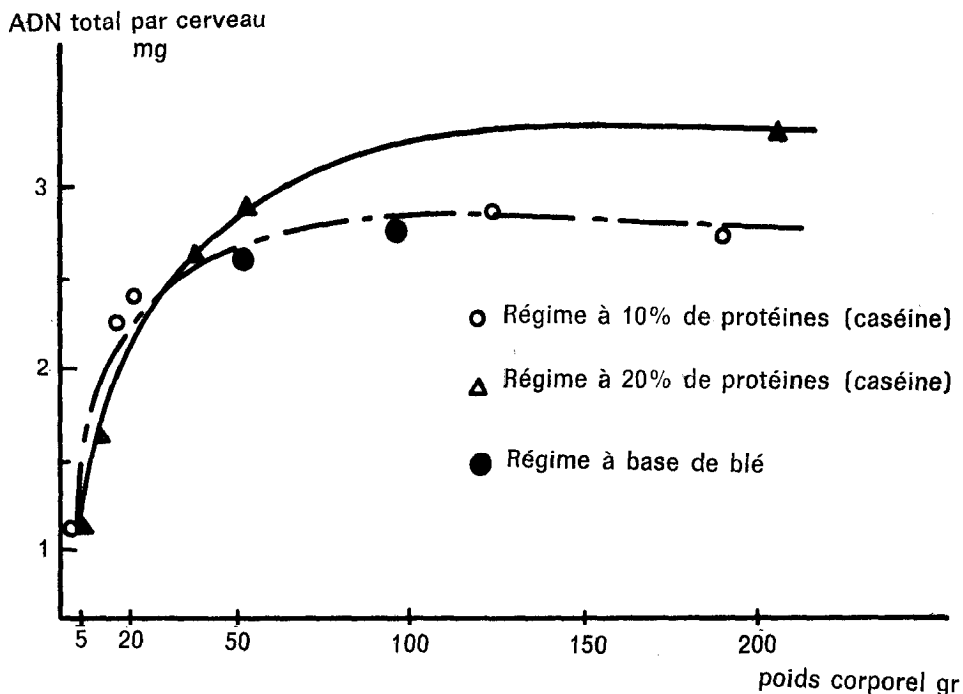


Figure 3 - Evolution des quantités totales d'ADN du cerveau en fonction du poids du corps.

1. *A la naissance*, les valeurs relatives d'ADN, ARN et de Protéines, c'est-à-dire ramenées à 1 g de tissu sont semblables à celles des témoins, alors que leur valeur absolue (quantités totales) sont plus basses que celles des témoins. Les rapports ARN/ADN et Protéine/ADN sont semblables pour tous les lots. Il semble donc, que pendant la gestation, la malnutrition protéique agit davantage sur le nombre des cellules que sur leur taille. Si à la naissance les cellules du cerveau sont essentiellement des neurones (77) et que leur nombre ne varie plus après, cette réduction d'ADN observée dans nos conditions, correspond-elle à une diminution de neurones?

De plus, selon DAVRAINVILLE (21) « A la naissance, le cerveau de rat est immature, cette immaturité existe sur le plan histologique, biochimique et fonctionnel ». En utilisant des teneurs en protéine plus faibles chez la ratte gestante, 6% (ZEMAN, 76) ou 8% (ZAMENHOF et coll., 77) ces auteurs observent des réductions du poids du cerveau des nouveau-nés et de son contenu en ADN, ARN et Protéines.

2. *Entre la naissance et 21 jours d'âge (sevrage)*, la synthèse quotidienne d'ADN est de 0,06 mg pour les expérimentaux (E) et de 0,08 mg pour les témoins (T). Au sevrage la réduction des quantités totales d'ADN, d'ARN

et de Protéines est d'environ 25 % par rapport à celles des témoins. Cependant les concentrations (mg/g de tissu) ne sont pas modifiées. La diminution de la quantité totale d'ADN correspondrait à une réduction de cellules gliales, puisque McILWAIN (46) rapporte que le cerveau de rat à la naissance contient 96 % de cellules nerveuses (neurones) contenues dans un tissu adulte. Les rapports ARN/ADN et Protéines/ADN sont semblables à ceux des témoins, ce qui nous permet de suggérer que la taille des cellules n'est pas affectée pendant cette période pré-sevrage.

3. Si la malnutrition se poursuit après le sevrage, époque pendant laquelle la synthèse de l'ADN est très faible, elle agit davantage sur la taille des cellules. En effet, chez les animaux expérimentaux (E et EB) les quantités totales d'ARN et de Protéines sont beaucoup plus réduites que celles de l'ADN, avec comme conséquence la chute des valeurs des rapports ARN/ADN et Protéines/ADN (Tableaux VII a et VII b).

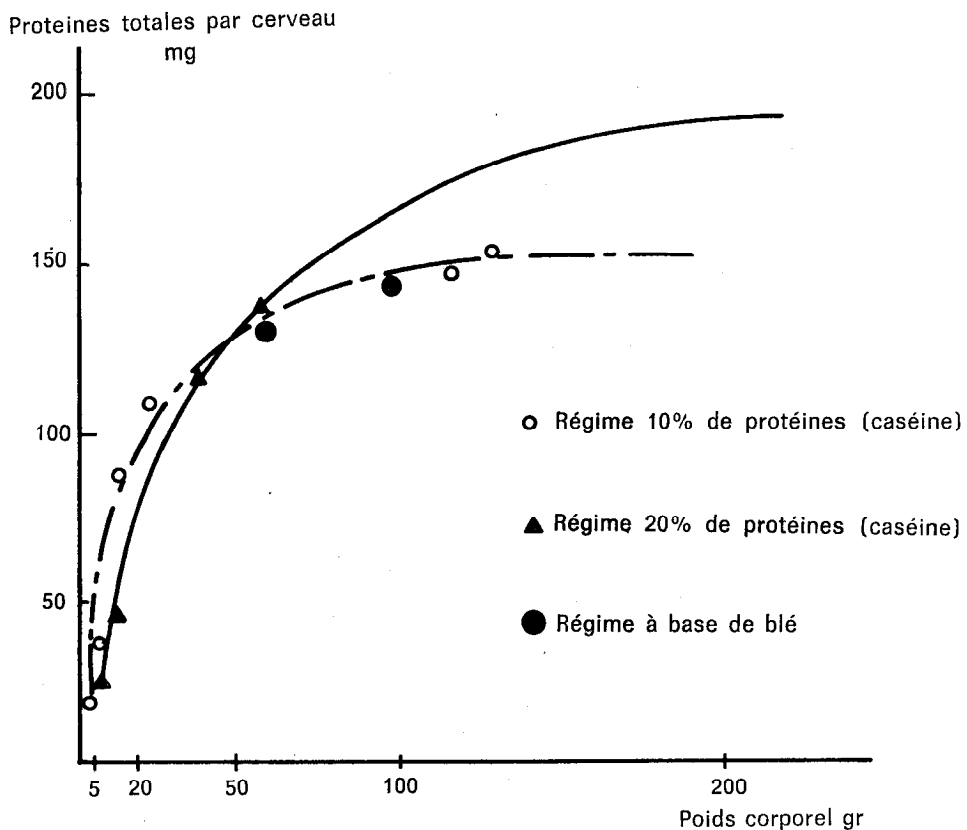


Figure 4 - Evolution des quantités totales de protéines du cerveau en fonction du poids du corps.

Quels peuvent être les mécanismes biochimiques impliqués dans ces réductions d'ADN, d'ARN et de Protéines?

Ces mécanismes sont mal connus dans l'ensemble. Toutefois, selon de nombreux auteurs (MUNRO et DYSTALE (49); MILLER (47); WINICK (72, 73)) la réduction de la synthèse protéique, au cours d'une malnutrition azotée, aurait pour origine une accélération de la désagrégation des polysomes. Ces polysomes désagrégés ne synthétisent pas les protéines aussi bien que lorsqu'ils sont intacts (agrégat). De plus le ribosome libre est plus sensible à l'action de la RNase et serait plus facilement détruit.

En ce qui concerne les réductions des quantités totales d'ADN, WINICK et coll. (74) supposent que l'activité de l'ADN polymérase est réduite par suite du ralentissement de la synthèse protéique. En effet d'après BRASEL et coll. (9), dans le cerveau de rat, l'activité de cette enzyme varie parallèlement

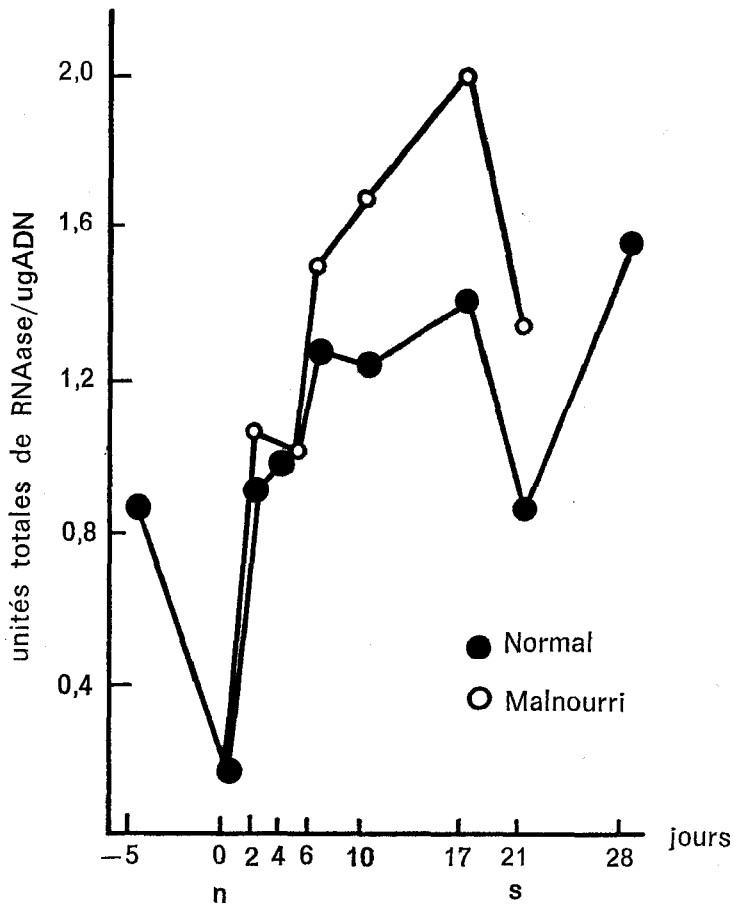


Figure 5 - Activité de la Ribonucléase alcaline dans le cerveau de rat. D'après WINICK et coll. (74).

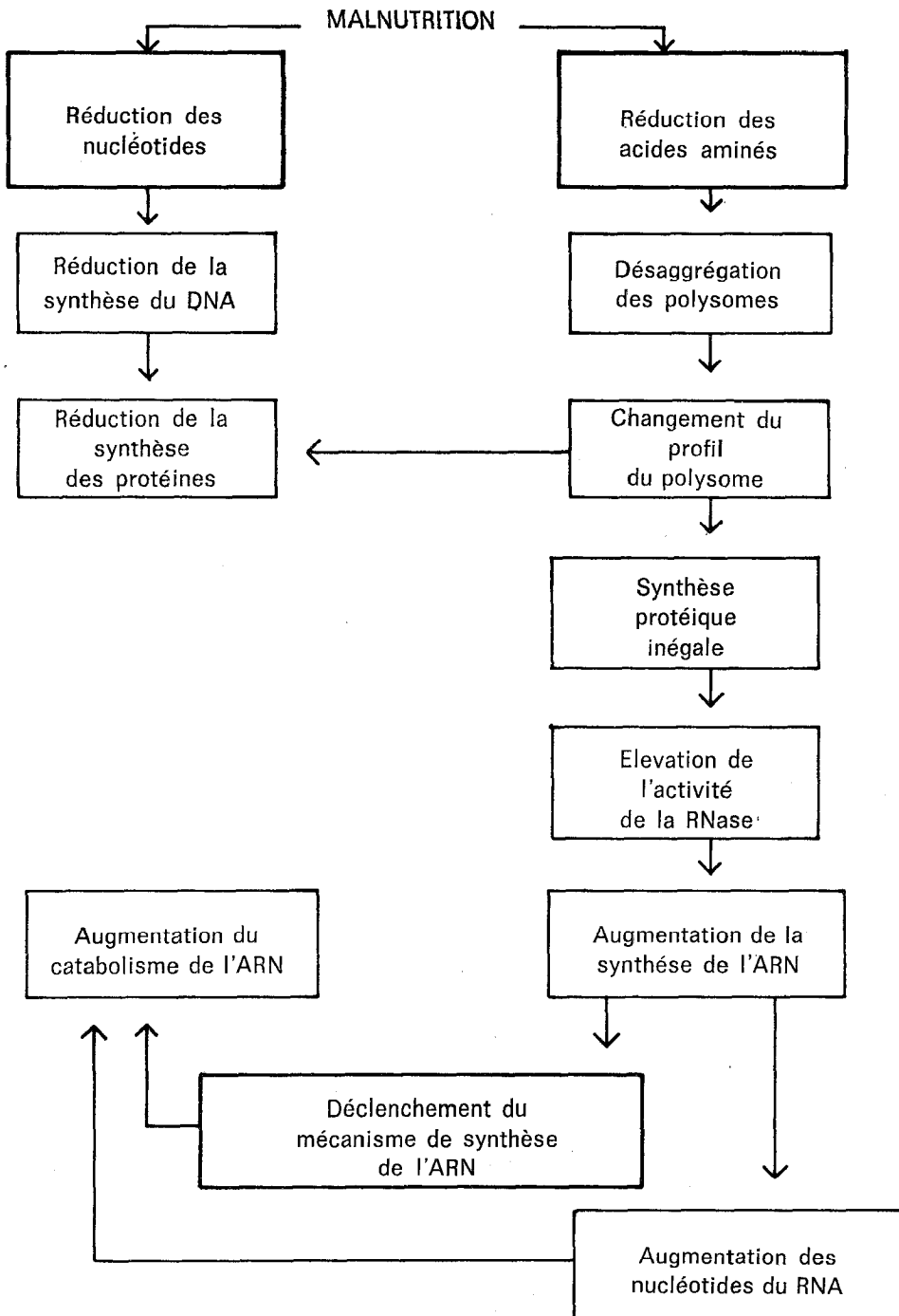


Figure 6 - Représentation schématique d'une hypothèse d'explication de quelques mécanismes d'action de la sous-nutrition sur la croissance du cerveau (d'après WINICK et coll., 74).

à la synthèse d'ADN. En outre, l'activité de cette enzyme dans le cerveau antérieur du rat est maximale entre le 10ème et 12ème jour de vie, précisément quand le taux de synthèse de l'ADN atteint le maximum dans cette partie du cerveau. La diminution des quantités totales d'ARN peut trouver son explication par le fait de l'augmentation de l'activité de la RNase (Fig. 5) qui accélère la dégradation du ribosome libre. Ce qui a pour conséquence une réduction de la synthèse protéique impliquant une diminution de l'activité de l'ADN polymérase.

Ainsi, chez les rats dénutris, la réduction de la synthèse des protéines et de l'ADN est liée pour les premiers directement et pour l'autre secondairement au métabolisme de l'ARN. La Figure 6, proposée par WINICK et coll. (74) montre quelques mécanismes d'action de la malnutrition. Dans cette Figure 6, les surfaces à double tour représentent les effets émis à titre d'hypothèse, les autres indiquent les effets connus.

Au cours de la malnutrition les réductions de substrats (nucléotides, acides aminés) peuvent avoir pour conséquence, la désagrégation des polysomes avec comme conséquence (par diminution de l'activité enzymatique) un retard de la synthèse d'ADN.

Parallèlement, l'augmentation de l'activité de la Ribonucléase entraîne un catabolisme de l'ARN. A un certain niveau du catabolisme de ce dernier, se déclenche le mécanisme de synthèse. Ce retour à la synthèse de l'ARN pourrait être favorisé par les nucléotides issus du catabolisme.

Conclusion. Nos résultats montrent que la malnutrition protéique imposée pendant la gestation et la lactation, affecte d'une façon significative le poids et le contenu total du cerveau en ADN, ARN et Protéines. En effet, jusqu'au sevrage, il y a réduction du nombre de cellules pendant la période post-sevrage, la malnutrition protéique affecte plus la taille des cellules que leur nombre.

Enfin, en ce qui concerne les mécanismes biochimiques impliqués, nous pouvons retenir les hypothèses énoncées par WINICK et coll. (59), mettant en jeu la réduction des substrats (nucléotides et acides aminés) ainsi que l'élévation de l'activité de la RNase (voir Figures 5 et 6).

4) Poids et composition du foie.

Les Tableaux VIII a et VIII b donnent le poids des foies et leur composition en acides nucléiques et protéines ainsi que les rapports ARN/ADN et Protéines/ADN.

Le poids frais du foie augmente aussi longtemps que le poids vif de l'animal croît. A âge égal, le poids du foie et les quantités totales d'ADN (Figure 7), ARN et Protéines hépatiques, sont significativement plus basses

TABLEAU VIII a - Poids et composition du foie en fonction de l'âge et du régime ingéré.

Age	Poids du foie g		DNA mg/g		DNA total mg		RNA mg/g		RNA total mg		Protéines mg/g		Protéines totales mg		RNA DNA		Protéines DNA	
	T*	E**	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E
0 jours	0,320 ±0,005	0,200 ±0,006	4,47 ±0,04	4,52 ±0,04	1,431 ±0,150	0,904 ±0,020	9,43 ±0,03	9,59 ±0,04	2,890 ±0,050	1,917 ±0,060	150,0 ±1,8	135,0 ±3,4	47,9 ±0,4	27,4 ±0,9	2,11	2,12	33,5	29,9
5	0,400 ±0,018	0,297 ±0,005	4,93 ±0,05	4,97 ±0,06	1,972 ±0,070	1,475 ±0,010	10,45 ±0,09	10,74 ±0,02	4,170 ±0,160	3,193 ±0,060	170,0 ±2,2	150,0 ±2,6	67,3 ±2,3	44,7 ±0,2	2,12	2,16	34,5	30,4
17	1,393 ±0,009	0,465 ±0,027	3,64 ±0,08	3,70 ±0,05	5,068 ±0,080	1,679 ±0,110	9,64 ±0,03	10,21 ±0,08	13,43 ±0,05	4,746 ±0,240	169,0 ±4,6	154,0 ±3,1	235,6 ±4,8	71,6 ±4,7	2,65	2,75	46,5	41,5
21	2,244 ±0,030	0,755 ±0,030	2,98 ±0,04	3,05 ±0,15	6,684 ±0,050	2,290 ±0,020	9,53 ±0,05	10,15 ±0,03	21,38 ±0,16	7,668 ±0,294	165,0 ±2,7	152,0 ±9,6	369,6 ±3,2	113,6 ±2,4	3,20	3,32	55,3	50,0
49	9,465 ±0,520	4,176 ±0,460	2,75 ±0,06	3,84 ±0,04	26,10 ±1,02	16,50 ±1,58	9,81 ±0,04	12,36 ±0,14	92,80 ±4,75	51,50 ±5,12	177,0 ±1,9	171,0 ±2,3	166,8 ±10,8	711,7 ±68,3	3,57	3,22	64,4	44,5
63	10,026 ±0,240	5,233 ±0,100	2,87 ±0,05	3,60 ±0,04	28,76 ±0,40	18,84 ±0,16	9,78 ±0,06	11,66 ±0,03	99,10 ±2,31	61,0 ±1,0	195,0 ±2,9	174,0 ±2,6	195,2 ±27,2	915,0 ±5,1	3,41	3,24	68,0	48,6

* Témoin (T): Régime à 20 % de protéines à base de caséine (mère et portée).

** Expérimental (E): Régime à 10 % de protéines à base de caséine (mère et portée).

TABLEAU VIII b - Poids et composition du foie. en fonction de l'âge et du régime ingéré.

Lot	Age	Poids du foie g	ADN mg/g	ADN total mg	ARN mg/g	ARN total mg	Protéines mg/g	Protéines totales mg	$\frac{\text{ARN}}{\text{ADN}}$	$\frac{\text{Protéines}}{\text{ADN}}$
EB49	49	2,188 ±0,104	3,70 ±0,05	8,024 ±0,280	11,34 ±0,03	24,77 ±1,13	165 ±1,3	359,5 ±14,8	3,06	44,7
T49	49	9,465 ±0,520	2,75 ±0,06	26,10 ±1,02	9,81 ±0,04	92,80 ±4,75	177 ±2	1668 ±108	3,57	64,4
EB63	63	2,855 ±0,220	3,43 ±0,10	9,654 ±0,48	10,62 ±0,06	30,25 ±2,20	175 ±3	496,0 ±30,3	3,10	51,4
T63	63	10,026 ±0,240	2,87 ±0,05	28,76 ±0,40	9,78 ±0,06	99,10 ±2,3	195 ±3	1952 ±27	3,41	68,0

EB (49 ou 63): rats issus de mères malnourries, alimentées après le sevrage avec un régime à base de blé jusqu'à 49 ou 63 jours d'âge.

chez les expérimentaux (E et EB). Cependant à poids corporel égal ces paramètres sont semblables à ceux des témoins (ADN - Figure 8).

On peut également raisonner à l'échelon de l'organe; dans ce cas on peut faire deux remarques:

— Jusqu'au sevrage, la malnutrition protéique entraîne une réduction du nombre des cellules hépatiques sans toucher à leur taille. En effet les valeurs absolues d'ADN, ARN et Protéines (quantités totales) sont diminuées alors que leur valeur relative, c'est-à-dire ramenée au gramme de tissu ou au mg d'ADN, sont semblables.

Notre interprétation se justifie puisque NADAL et ZADJELA (50) ont montré que jusqu'à 21 jours d'âge (sevrage), les hépatocytes du rat ont un noyau diploïde.

— Si la malnutrition se poursuit dans les semaines qui suivent le sevrage, elle agit davantage sur la taille des cellules que sur leur nombre: à âge égal et par rapport au témoins, les valeurs absolues des trois paramètres sont évidemment très abaissées alors que les valeurs relatives d'ADN et

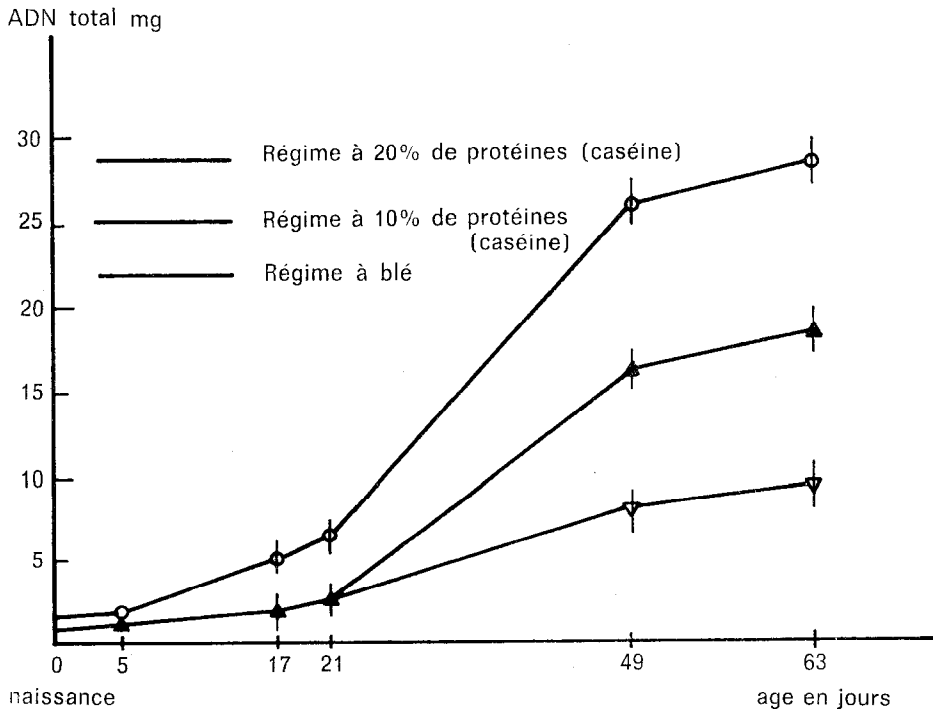


Figure 7 - Evolution des quantités totales d'ADN hépatique en fonction de l'âge et du régime ingéré.

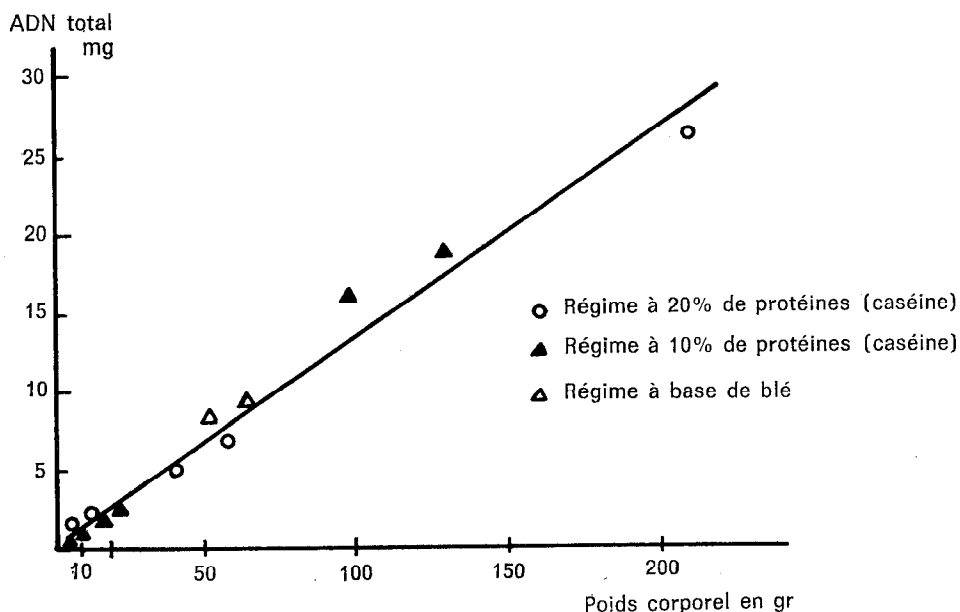


Figure 8 - Evolution des quantités totales d'ADN hépatique en fonction du poids du corps et du régime ingéré.

d'ARN augmentent et que celles des protéines ne sont pas sensiblement modifiées. Le fait que, chez le rat normal, la polypléidie apparaisse à partir du sevrage (50) va dans le sens de notre hypothèse puisqu'elle implique une augmentation d'ADN par cellule, donc moins de cellules pour la même quantité d'ADN.

A partir des données du Tableau VIII a on peut calculer, pour la période qui va de la naissance au sevrage, l'augmentation quotidienne d'ADN hépatique et la comparer pour les deux lots (T et E). Cette synthèse est de 0,25 mg par jour pour les témoins et de 0,06 mg pour les expérimentaux. Entre le sevrage (21 j) et 49 jours d'âge, ces chiffres deviennent respectivement 0,7 et 0,5 mg.

L'écart relatif va donc en diminuant ce qui confirme les résultats de la dernière période qui va de 49 à 63 jours d'âge, les valeurs étant de 0,11 et 0,12 mg. Cette dernière observation pourrait paraître douteuse si on n'insistait pas sur la différence de poids corporel: les témoins atteignent alors les 300 g et les expérimentaux 128 g.

Il est donc important de bien situer l'époque des observations dans la chronologie de l'évolution de la malnutrition. Ainsi, dans le jeune âge, nos résultats sont en accord avec ceux de WINICK et coll. (74) et de BRASEL et

WINICK (10), dont nous pouvons retenir l'interprétation: réduction de l'activité de l'ADN polymérase.

Le calcul montre que la synthèse quotidienne d'ARN entre 0 et 21 jours, est réduite de 70 % dans le foie des rats expérimentaux du fait de la sous-alimentation de la mère; c'est là une proportion très importante et sensiblement égale à celle observée pour l'ADN. Il y a donc moins de cellules mais celles-ci sont de taille analogue.

Entre 49 et 63 jours d'âge, on est amené à faire les mêmes remarques que pour l'ADN: les différences sont davantage liées aux disparités pondérales qu'à la composition du régime, qui d'ailleurs se révèle de moins en moins déséquilibré à mesure que l'animal se développe (on sait que le besoin relatif en protéines diminue avec le poids vif pour toutes les espèces).

Ainsi dans les premières semaines qui suivent le sevrage, le tissu hépatique apparaît composé de cellules jeunes susceptibles d'hyperplasie et surtout d'hypertrophie, dès que les conditions nutritionnelles sont rétablies. Nous verrons la confirmation de cette hypothèse dans le paragraphe « récupération ».

5) *Composition corporelle.*

Les Figures 9, 10, 11 représentent les relations qui relient au poids vif de l'animal, les quantités totales de lipides, protéines et matières minérales présentes dans sa « carcasse ». Une telle représentation permet d'effectuer des comparaisons à poids égal puisque les variations observées sont continues et que les courbes ne présentent pas de point d'inflexion. Il suffit de considérer les ordonnées pour une même valeur des abscisses.

Les différences importantes entre les poids vifs des lots témoins (T) et expérimentaux (E et EB) ont évidemment une grande répercussion sur la composition corporelle. Celle-ci ne saurait être comparable pour des rats de 97 g et 210 g et il ne peut être question d'en tirer des conclusions même si les animaux ont le même âge dans les deux cas. Nous avons donc préféré effectuer cette comparaison à poids corporel égal.

L'évolution des protéines corporelles totales (Figure 10) en fonction du poids vif est la même pour tous les lots, cependant les lots expérimentaux (E et EB) sont systématiquement moins « gras » que les témoins de même poids (Figure 9) et plus riche en matières minérales (Figure 11).

Du fait de son influence sur l'évolution pondérale, la malnutrition précoce s'accompagne de modifications dans l'évolution des compartiments corporels si on les compare à poids égal: diminution du compartiment lipidique et augmentation du compartiment minéral. Ce dernier point correspond évidemment à une ossification plus avancée que celle des témoins plus jeunes mais de même poids.

Lipides corporels totaux

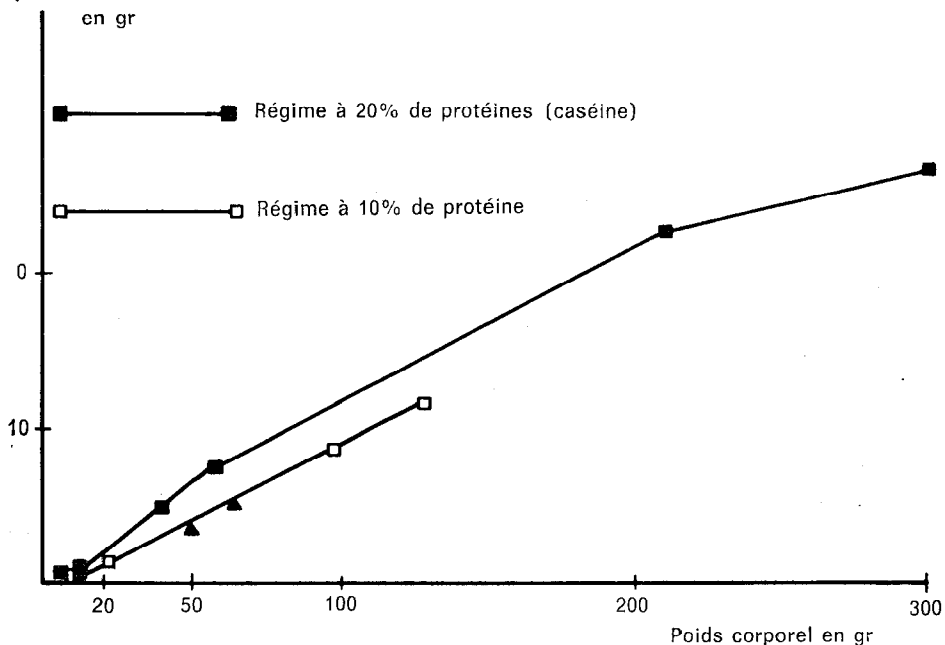


Figure 9 - Evolution des lipides corporels totaux en fonction du poids corporel et du régime ingéré.

Protéines corporelles totales

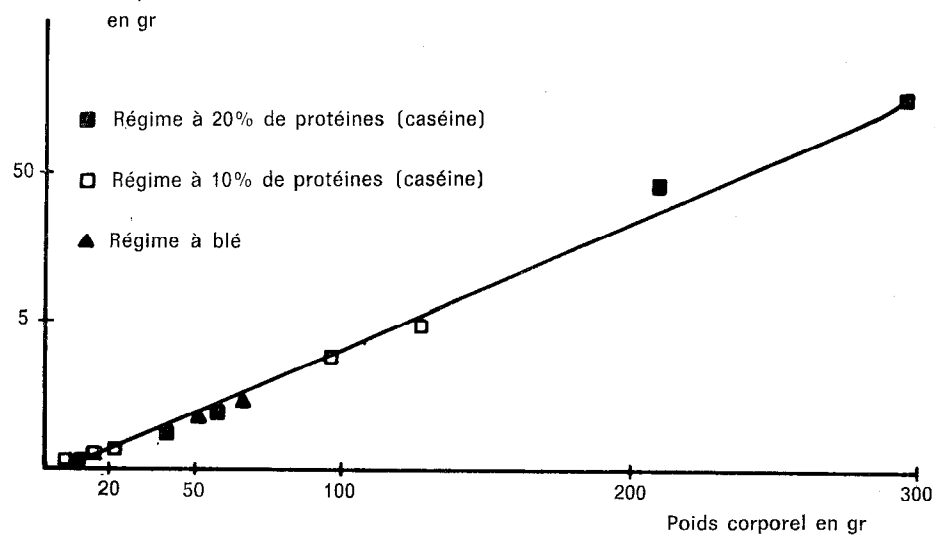


Figure 10 - Evolution des protéines corporelles totales en fonction du poids corporel et du régime ingéré.

Matières minérales corporelles
totales en gr

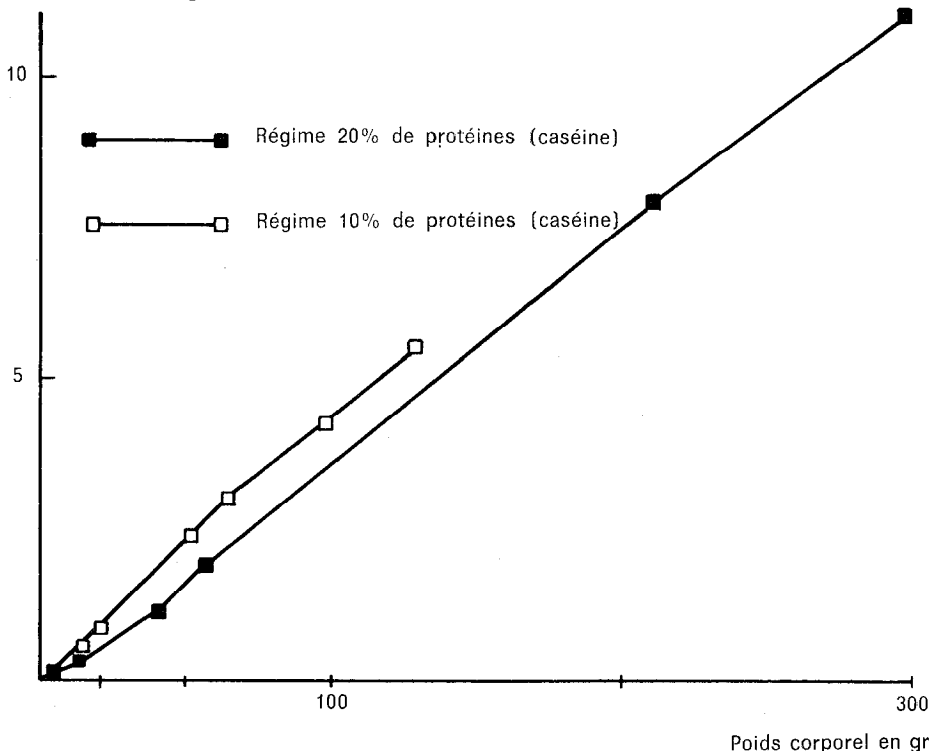


Figure 11 - Matières minérales corporelles totales en fonction du poids corporel des rats.

Le Tableau IX, où est donnée la composition relative des matières minérales, montre que les animaux du lot expérimental présentent avant le sevrage des cendres plus riches en phosphore et calcium et plus pauvres en potassium que les témoins correspondants.

II. POSSIBILITES ET LIMITES DE RECUPERATION DES RATONS MALNOURRIS.

Les animaux arrivés dénutris au sevrage (E 21) ou à 49 jours d'âge (EB 49) sont réalimentés à l'aide d'un régime à 20 % de protéines sous forme de caséine (Régime 6. Tableau III).

1) Variations pondérales et ingérés.

Les Figures 12 et 13, les variations du poids du corps et des ingérés.

Le changement de régime entraîne une accélération immédiate et importante de la croissance mais le gain de poids quotidien du lot récupéré (E21

TABLEAU IX - *Composition des matières minérales corporelles.*

Minéraux	Age Lots	mg/g de matières minérales					
		0 j.	5 j.	17 j.	21 j.	49 j.	63 j.
Ca	T	155	193	228	258	226	214
	E	182	200	232	270	256	235
	EB	—	—	—	—	253	231
P	T	145	175	172	167	148	138
	E	164	179	181	170	160	149
	EB	—	—	—	—	155	148
K	T	118	127	105	86	89	84
	E	114	124	86	78	81	76
	EB	—	—	—	—	80	78

R63) après le sevrage n'atteint pas celui des témoins puisque les courbes de croissance entre 21 et 63 jours d'âge ne sont pas strictement parallèles. Certes l'écart relatif qui était maximum au moment du sevrage diminue progressivement mais la différence absolue de poids va en s'accroissant. Par contre, la reprise de poids des animaux (EB49 R63) plus longtemps et plus fortement dénutris est plus manifeste.

La poursuite d'une alimentation à 10 % de protéines de caséine ne permet qu'une croissance modérée.

Les quantités de nourriture ingérées sont directement fonction de la qualité de l'aliment. Les comparaisons les plus intéressantes sont celles qui ont trait à la relation « Ingérés gain de poids ». Nous les avons calculé sous forme de droite de régression, en portant en abscisse les ingérés cumulés par semaine et en ordonnée les gains de poids cumulés (Figure 13).

Il est remarquable que ces droites soient quasiment superposables, d'une part pour le lot témoin témoin (HH) et le lot récupéré après dénutrition jusqu'au sevrage (BH), d'autre part pour le lot dénutris de la naissance jusqu'à 63 jours d'âge (BB) et le lot malnourris seulement à partir du sevrage (HB).

Ainsi l'efficacité de l'aliment pour la croissance ne dépendrait que de son taux protéique et de l'état nutritionnel au moment du sevrage. Autrement

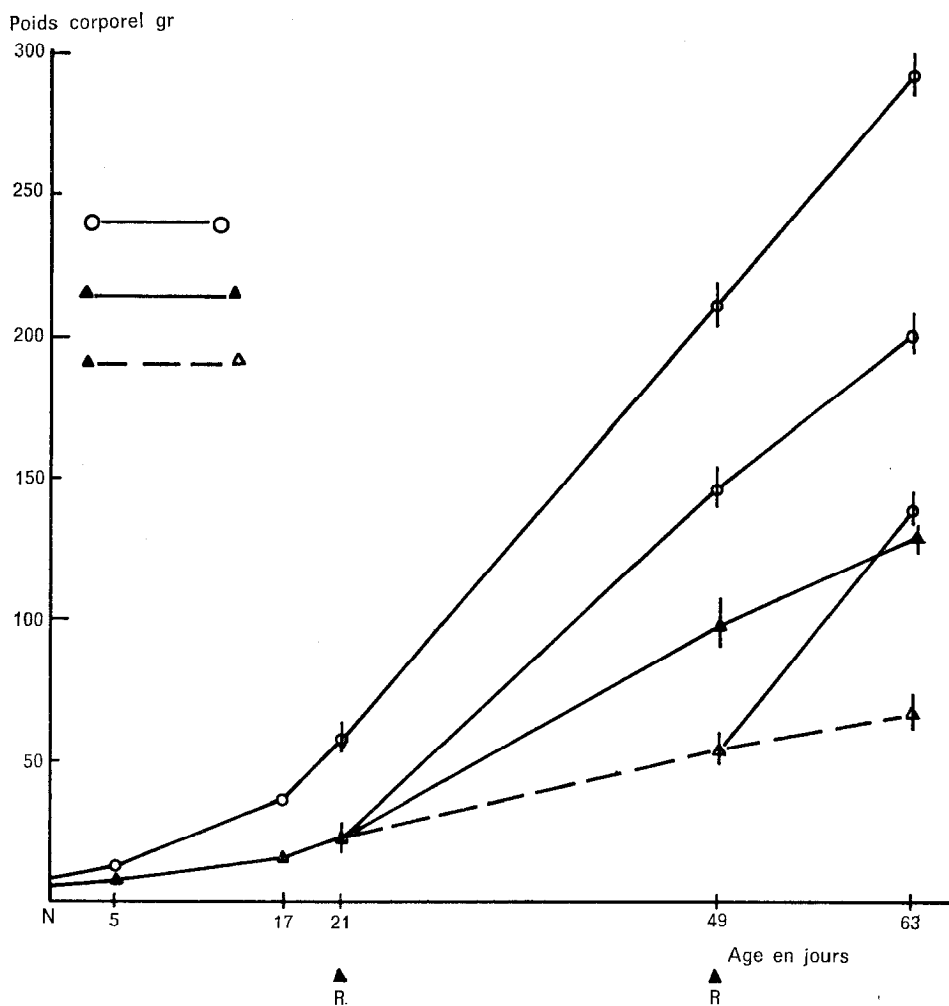


Figure 12 - Récupération: Variations pondérales des rats.

dit, la dénutrition précoce ne modifierait pas l'aptitude de la ration à couvrir les besoins de l'animal contrairement aux observations de BARES et coll. (7).

Il faut nuancer cette position. Nous avons, en effet, établi qu'une même quantité de nourriture permet le même gain de poids, par exemple dans les lots HH et BH (Figure 13). En réalité cette quantité couvre à la fois les besoins d'entretien et ceux de croissance. Logiquement le besoin d'entretien du lot récupéré après malnutrition (BH) devrait être plus faible que celui de son témoin (HH) d'âge égal mais d'un poids très supérieur. La proportion de nutriments disponibles pour la croissance serait dès lors plus grande pour le lot BH et le rapport « gain de poids/ingérés » devrait être supérieur. Or, ce

TABLEAU X - *Récupération: Variations pondérales.*

Lots	E21	E21-R63	T63	E21-EB49	E21-EB49-R63
Poids corporel g	21	199	294	52	140
	± 1	± 7	± 8	± 2	± 3

E 21: rats issus de mères malnutries pendant la gestation et la lactation.

E 21 - R 63: Récupération des rats E 21 jusqu'à 63 jours d'âge.

T 63: rats issus de mères normales et nourris ensuite avec un régime 20 % de Pr.

E 21 - EB 49: E 21 nourri à partir du sevrage avec un régime à base de blé.

E 21 - EB 49 - R 63: animaux (E 21 - EB 49) récupérés jusqu'à 63 jours d'âge.

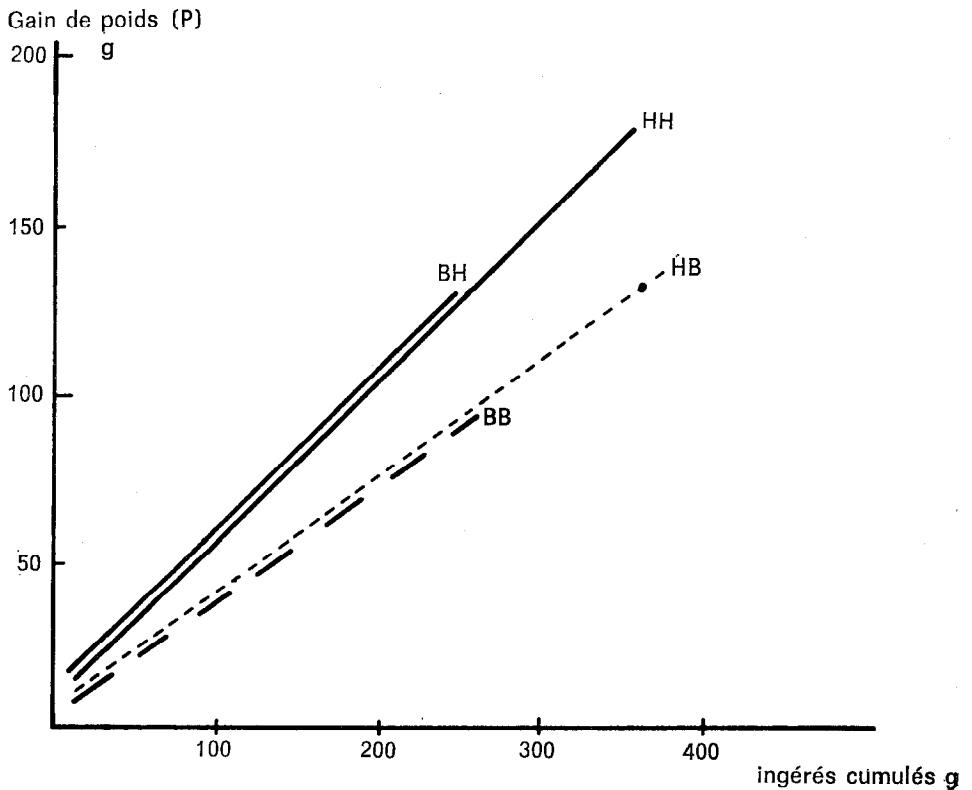


Figure 13 - Evolution du gain de poids en fonction des ingérés.

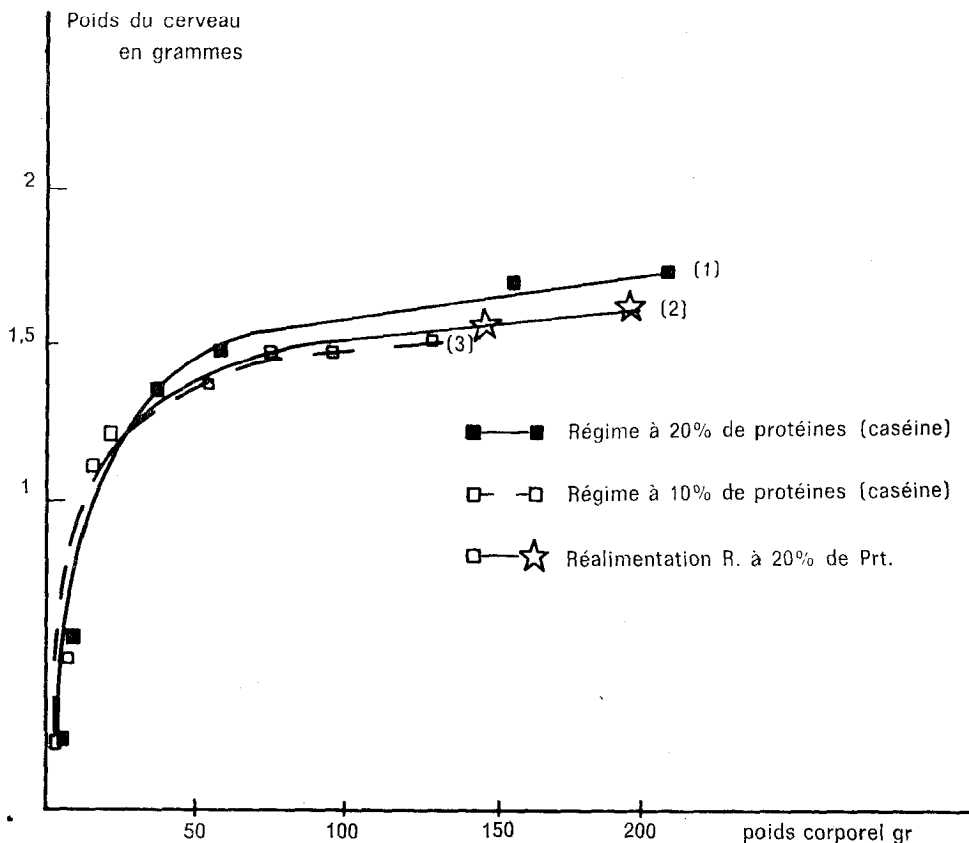


Figure 13 bis - Récupération: évolution du poids du cerveau.

n'est pas le cas, puisqu'il n'est pas modifié. Nous pensons donc que la malnutrition précoce diminue les capacités de croissance permises par la ration. Il est impossible de préciser si elle agit sur la croissance ou sur l'entretien; par contre on peut supposer que c'est le métabolisme énergétique qui est modifié. Si le besoin protéique était augmenté il n'y aurait pas coïncidence entre les lots HB et BB puisqu'ils reçoivent un régime dont les protéines sont facteur limitant. CABAK, DICKERSON et WIDDOWSON (22, 12) notent un développement pondéral médiocre pendant la récupération du rat soumis à une malnutrition azotée prolongée.

2) Poids et composition du cerveau entier.

Le Tableau XI donne le poids et la composition en acides nucléiques et protéines du cerveau.

TABLEAU XI - *Récupération: Poids et composition du cerveau.*

Lots *	Poids du cerveau g	ADN mg/g	ADN total mg	ARN mg/g	ARN total mg	Protéines mg/g	Protéines totales mg	ARN / ADN	Protéines / ADN
E21	1,203 ±0,034	2,05 ±0,05	2,466 ±0,023	3,18 ±0,04	3,827 ±0,066	92,5 ±3,0	110,9 ±1,5	1,55	45,1
E21-R63	1,659 ±0,040	1,71 ±0,03	2,833 ±0,015	2,37 ±0,07	3,920 ±0,031	110 ±1	183 ±2	1,39	64,0
T63	1,903 ±0,020	1,71 ±0,02	3,256 ±0,010	2,46 ±0,04	4,686 ±0,045	122 ±1	231 ±2	1,44	71,0
E21-EB49	1,391 ±0,02	1,93 ±0,03	2,680 ±0,024	2,78 ±0,20	3,864 ±0,036	96 ±1	134 ±4	1,44	49,7
E21-EB49-R63	1,618 ±0,020	1,68 ±0,01	2,718 ±0,029	2,40 ±0,03	3,892 ±0,052	104 ±1	167 ±2	1,43	62,0

* E 21: Portées issues de mères dénutries pendant la gestation et la lactation (régime à 10 % protéines).

E 21 - R 63: récupération des dénutris (E 21) jusqu'à 63 jours d'âge.

T63: Témoin à 63 jours d'âge nourris à un régime à 20 % de protéine.

E 21 - EB 49: dénutris jusqu'au sevrage puis alimenté avec un régime de blé jusqu'à 49 jours d'âge.

E 21 - EB 49 - R 63: récupération des EB 49 jusqu'à 63 jours d'âge.

TABLEAU XII - *Récupération: Poids et composition du foie.*

Lots	Poids du foie g	ADN mg/g	ADN total mg	ARN mg/g	ARN total mg	Protéines mg/g	Protéines totales mg	ARN / ADN	Protéines / ADN
E21	0,755 ±0,033	3,05 ±0,15	2,290 ±0,020	10,15 ±0,03	7,668 ±0,294	152 ±10	114 ±2	3,32	50,0
E21-R63	7,971 ±0,140	3,10 ±0,06	24,31 ±0,06	10,10 ±0,10	80,43 ±0,65	180 ±3	1434 ±6	3,26	58,1
T63	10,026 ±0,240	2,87 ±0,05	28,76 ±0,40	9,78 ±0,06	99,10 ±2,30	195 ±3	1952 ±27	3,41	68,0
E21-EB49	2,188 ±0,104	3,70 ±0,05	8,024 ±0,280	11,34 ±0,03	24,77 ±1,13	165 ±1	360 ±15	3,06	44,7
E21-EB49-R63	6,165 ±0,160	3,20 ±0,04	19,78 ±0,39	10,66 ±0,04	65,63 ±1,58	175 ±2	1084 ±20	3,30	55,0

A âge égal (63j) le cerveau des animaux récupérés (E21-R63) et (E21-EB49-R63) n'atteint pas le poids du cerveau témoin (T63).

La courbe (2) de la Figure 13 b montre qu'à poids corporel égal, la récupération est également incomplète même si on peut noter une certaine reprise par rapport aux animaux non récupérés (E63 et E21-EB63).

Le même mode de comparaison appliqué à l'ADN total montre que la récupération alimentaire n'entraîne aucun recouvrement du déficit observé chez les malnourris. Il n'y a donc pas de reprise de multiplication cellulaire dans le cerveau. Il ne va de même pour l'ARN. Par contre on observe une récupération partielle des protéines totales en rapport avec la légère augmentation du poids du cerveau et qui peut s'expliquer par l'accroissement de la taille des cellules. Nos observations vont de pair avec les résultats de WINICK (71) et CULLEY et LINEBERGER (19).

Ainsi la récupération des animaux dénutris au cours du présevrage ne permet pas un recouvrement du déficit numérique de cellules. Par contre la taille de celles-ci augmente.

La stabilité du cerveau est remarquable: c'est l'organe le moins touché par la malnutrition au moment du sevrage et c'est également celui qui « profite » le moins de la réalimentation.

3) Poids et composition du foie.

Le Tableau XII rend compte du poids et de la composition du foie en acides nucléiques et protéines.

Après réalimentation, le développement du foie suit exactement celui du corps entier. La reprise de croissance est totale; la taille et le nombre des cellules augmentent comme le prouve l'élévation de l'ADN total, de l'ARN total, des protéines et du rapport « Protéines/ADN ». Après 42 jours de réalimentation les valeurs de ces paramètres atteignent celles des témoins de même poids. Il est évident qu'à âge égal, un retard subsiste. Les observations sont identiques lors de la récupération des rats encore plus malnutris (E21-EB49) qui avaient été nourris avec un régime à base de blé du sevrage jusqu'à 49 jours d'âge.

Le foie apparaît donc, comme un organe particulièrement plastique. En effet, si la malnutrition ralentit son développement, le passage à une alimentation équilibrée lui permet de reprendre immédiatement sa croissance de façon proportionnelle au développement pondéral sans qu'apparaissent les séquelles de la période de pénurie azotée.

Nos observations concordent avec celles de KOSTERLITZ et CAMPBELL (40), KOSTERLITZ (41), JACQUOT et ARMAND (39) et TERROINE (65) qui notent une intense synthèse protéique après réalimentation.

4) *Composition corporelle.*

Dans le Tableau XIII a est donnée la composition corporelle: lipides, protéines, eau et matières minérales.

Le passage à une alimentation équilibrée ne modifie pas la relation qui unit les protéines corporelles totales au poids vif puisqu'elle est commune aux témoins et aux expérimentaux. La relation « lipides corporels-poids vif », diminuée du fait de la malnutrition précoce, n'est pas rétablie au niveau des

TABLEAU XIII a - *Récupération: Composition corporelle en % du poids frais.*

Lots	Poids corporel g	H ₂ O %	Lipides %	Protéines %	Matières minérales %
E21	21 ±1	71,9	6,7	17,4	4
E21 - R63	199 ±7	68,1	7,3	20,5	4,1
T63	294 ±8	65,9	9	21,3	3,8
E21 - EB49	52 ±2	65,6	10,6	19,1	4,8
E21 - EB49 - R63	140 ±3	69,2	8,2	18,9	3,7

TABLEAU XIII b - *Composition des matières minérales.*

Composition des matières minérales		E21	E21-R63	T63	E21-EB49	E21-EB49-R63
en mg/g de matières minérales	Ca	270	219	214	253	221
	P	170	129	138	155	132
	K	78	79	84	80	81

témoins par la réalimentation, malgré l'intense reprise de croissance observée. Les animaux récupérés (E21-R63) restent moins « gras » que les témoins de même poids.

Cette observation va dans le sens de l'hypothèse que nous avons formulée sur l'augmentation du besoin énergétique consécutif à une malnutrition précoce. Nous voyons ici que la composition lipidique du gain de poids n'est pas la même; l'énergie stockée par le rat expérimental est donc plus faible. Un même apport énergétique est moins bien utilisé par le rat malnutri, récupéré ou non aussi bien pour la croissance que pour l'entretien.

Le compartiment minéral reste proportionnellement plus important après récupération que chez les témoins de même poids. Cependant, les différences de la composition relative des matières minérales (Tableau XIII b) s'estompent rapidement.

CONCLUSION.

Un régime hypoprotéique (10 % 100 de protéines sous forme de caséine) mais équilibré dans ses autres composants a été donné à des rattes primipares deux semaines avant l'accouplement. Il s'est révélé insuffisant pour assurer une gestation et une lactation satisfaisantes. Certains animaux meurent à la mise-bas, d'autres n'élèvent pas leurs portées. Au cours de la vie postnatale les petits survivants se différencient de plus en plus des témoins issus de mères nourries avec un régime équilibre (20 % de protéine). Au sevrage leur poids n'est que de 21 grammes contre 57 g pour les témoins. Si on les laisse alors au régime maternel hypoprotéique ou qu'on n'accroît le déséquilibre alimentaire en leur allouant un régime à base de blé, le décalage pondérale s'accroît en valeur absolue bien qu'il diminue en valeur relative et cela, jusqu'à 63 jours. L'efficacité alimentaire de la caséine est évidemment supérieure à celle du blé. Les différences entre les expérimentaux (E) et témoins sont essentiellement dues au taux de caséine du régime.

L'évolution de la composition corporelle est normalement fonction du poids vif et, donc, de la vitesse de croissance. Celle-ci étant très différente dans les trois lots il est de moindre intérêt de discuter des conclusions tirées de comparaison à âge égal. Les comparaisons à poids vif égal mettent en évidence les faits suivants: les quantités totales de protéines corporelles sont semblables pour les trois lots, les quantités de lipides sont systématiquement plus faibles chez les dénutris que chez les témoins de même poids. A l'inverse les quantités de matières minérales sont plus élevées.

La croissance globale du foie est effectuée dans les mêmes proportions que celles de l'animal entier. L'analyse des acides nucléiques et des protéines montrent que les quantités totales de ces constituants sont semblables à celles

des témoins de poids corporel égal. Il apparaît donc que la malnutrition entraîne un retard dans le développement du foie qui est semblable à celui d'un animal témoin plus jeune.

Le développement du cerveau apparaît proportionnellement beaucoup moins affecté à âge égal, cependant ce retard a des conséquences considérables puisque les comparaisons à poids corporel égal à celui des témoins, montrent des différences significatives du poids, des quantités totales d'ADN, d'ARN et de Protéines. Jusqu'au sevrage, la malnutrition protéique entraîne une réduction du nombre de cellules sans affecter leur taille; si on la prolonge au-delà la taille des cellules est affectée à son tour.

Si à l'aide d'un régime équilibré (20 % de protéines sous forme de caséine) on récupère les animaux dénutris soit dès le sevrage soit à 49 jours d'âge, on observe une accélération immédiate et importante de la croissance.

Les quantités de protéines corporelles, ainsi que d'acides nucléiques et de protéines hépatiques synthétisées par jour augmentent proportionnellement. Mais il existe toujours un décalage lorsqu'on effectue la comparaison à âge égal, mais lorsqu'on les compare à poids corporel égal les différences disparaissent. Par contre, il n'en va pas de même pour le compartiment lipidique, malgré la réalimentation il reste plus faible que celui des témoins de même poids. Les mêmes effets apparemment irréversibles sont encore plus marqués pour le cerveau qui ne peut compenser par la réalimentation le déficit du nombre de ses cellules consécutif à la malnutrition périnatale.

reçu octobre 1974

Les auteurs tiennent à remercier tout particulièrement Melle D. BERTHELEMY pour les soins qu'elle a prodigués aux animaux et Mr J. J. LEGER pour la part prépondérante qu'il a prise aux analyses des minéraux.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ABRAHAM J., BARATOU F. et ROBIN P., 1970 - *Etude de la composition et la valeur nutritive du maïs opaque 2 et du tourteau de tournesol.* « Ann. Nutr. Alim. », 24, n. 4, 51-91.
- (2) BALLARIN, 1972 - *Rapport annuel Fondation Nestlé.*
- (3) BARCROFT J., 1946 - *Researchs on pré-natal life.* Blackwell scientifique publications. Oxford, vol. 1, p. 58.
- (4) BARNES D. et ALTMAN J., 1973 - *Effects of different schedules of early under-nutrition on the preweaning growth of the rat cerebellum.* « Exper. Neurologie. », n. 3, 406-419.

- (5) BARNES D. et ALTMAN J., 1973 - *Effects of two levels of gestational-lactational under-nutrition on the preweaning growth of the rat cerebellum.* « *Exper. Neurologie.* », n. 3, 420-428.
- (6) BARNES R. H., CUNNOD S. R., ZIMMERMAN R. R., SIMMONS H., MAC LEOD R. B. and KROOK L., 1966 - *Influence of nutritional deprivation in early life on learning behavior as measured by performance in a water maze.* « *J. Nutr.* », 89, 399.
- (7) BARNES R. H., KWONG E., MORRISSEY L., VILHJALMSDOTTIR L. and LIVITSKY D. A., 1973 - *Maternal protein deprivation during pregnancy or lactation in rats and the efficiency of food and nitrogen utilisation of the progeny.* « *J. Nutr.* », 103, 273-284.
- (8) BESOINS PROTEIQUES ET ÉNERGETIQUES, 1973 - *Rapport comité spécial.* F.A.O.-O.M.S., n. 52, p. 48.
- (9) BRASEL J. A., EHRENKRANZ R. A. and WINICK M., 1970 - *DNA Polymerase activity in rat brain during ontogeny.* « *Devel. Biol.* », 23, 424-432.
- (10) BRASEL J. A. and WINICK M., 1972 - *Maternal nutrition and prenatal growth.* « *Archives of Disease in Childhood.* », 47, 479.
- (11) BURKE B. S., HARDING V. V. and STUART H. C., 1943 - *Nutrition studies during pregnancy. IV. Relation of protein content of mothers diet during pregnancy to birth length, birth weight and condition of infant.* « *J. Pediat.* », 23, 506.
- (12) CABAK V., DICKERSON J. W. T. and WIDDOWSON E. M., 1963 - *Response of young rats to deprivation of protein or of calories.* « *Brit. J. Nutrit.* », 17, 601-616.
- (13) CADWELL D. F. and CHURCHILL J. A., 1967 - *Learning ability in the progeny of rats administered a protein deficient diet during the second half of gestation.* « *Neurology* », 17, 95.
- (14) CALET C., JOUANDET C. et BARATOU J., 1961 - *Variations de la consommation spontanée d'énergie du poussin en fonction de la nature des matières azotées du régime.* « *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.* », 1, 5-9.
- (15) CHAMPAKAN S., SRIKANTIA S. R. and GOPALAN C., 1968 - *Kwashiorkoi and mental development.* « *Amer. J. Clin. Nutri.* », 21, 844.
- (16) CHAMPIGNY O., 1965 - *Contribution à l'étude du comportement nutritionnel de la ratte gravide.* Thèse de Doctorat des Sciences Nat., Paris.
- (17) CHASE H. P. and LINDSLEY W. F. B., 1969 - *Undernutrition and cerebellar development.* « *Nature* », 221, 554-555.
- (18) CHOW F. B. and LEE C. J., 1964 - *Effect of dietary restriction of pregnant rats on body weight gain of the offspring.* « *J. Nutr.* », 82, 10-18.
- (19) CULLEY W. and LINEBERGER R., 1968 - *Effect of undernutrition on the size and composition of the rat brain.* « *J. Nutr.* », 96, 375-381.
- (20) DALMANN P. R. and MANIES E. C., 1973 - *Protein deficiency: Contrasting effects on DNA and RNA metabolism in rat liver.* « *J. Nutr.* », 103, 1311-1318.
- (21) DAVRAINVILLE J. L., 1970 - *Influence de la malnutrition sur l'évolution des concentrations des ions potassium et sodium, des protéines et de l'ADN lors de la maturation postnatale du cerveau de rat.* « *C. R. Acad. Sci.* », 270, 3099-3102.
- (22) DICKERSON J. W. T. and CABAK V., 1962 - *The distribution of nitrogen in young rat which had lost equal amounts of weight after being fed on diet (1) low in protein and (2) high in protein but limited in calories.* « *Proc. Nutr. Soc.* », 21, 111.
- (23) DISCHE Z., 1955 - In « *The nucleic acids* ». Ed. Chargaff C., and Davidson J. N. Acad. Press., N. Y., Vol. 1, 300-302.

- (24) DOBBING J., 1966 - *Effect of undernutrition on myelination in the central nervous system.* « Biol. Neonat. », 9, 132-147.
- (25) DUPIN H., MASSE L. et CORREA P., 1962 - *Contribution à l'étude de poids de naissance à la maternité africaine de Dakar. Evolution au cours des années, variations saisonnières.* « Courrier. », 12, 4, 1.
- (26) FOLIN O. and DENIS W., 1915 - *On starvation and obesity with special reference to acidosis.* « J. Biol. Chem. », 21, 183-192.
- (27) FRIEDRICH A. et LACOURT A., 1939 - *La pratique de la microanalyse organique quantitative.* Ed. Dunod, Paris.
- (28) GIROUD A., 1971 - *L'équilibre nutritif et ses diverses dépendances au cours de la gestation.* Dans: « Malformations congénitales des mammifères ». Ed. Masson et comp., Paris.
- (29) GIROUD A. et DUPUIS R., 1972 - *Altérations tardives du cerveau par déséquilibre en acides aminés, suivies de récupération.* « C. R. Acad. Biol. », 166 (11), 1409-1412.
- (30) GIROUD A., 1973 - *Nutritional requirements of the embryo.* « Word review of nutrition and dietetics ». Ed. Bourne G. H., Atlanta G. A., Vol. 18, 195-262.
- (31) GOMEZ F., RAMOS GALVAN R., CRAVIOTO J. and FRENK S., 1955 - « Adv. Pediat. », 7, 131.
- (32) CRAVIOTO J., DE LICARDIE E. R. and BIRCH H. G., 1966 - *Nutrition growth and neurointegrative development: an experimental and ecologic study.* « Pédiatries. », 38, suppl. II, 319-372.
- (33) CRAVIOTO J. and ROBLES R., 1965 - « Amer. J. Orthopsychiatri. », 35, 449.
- (34) GUILLAUME J., 1961 - *Les facteurs de variation du rapports calories/matières azotées totales dans les régimes du poussin.* « Ann. Zootechn. », 10, 279-311.
- (35) GUTHRIE H. A. and BROWN M. L., 1968 - *Effect of severe undernutrition in early life on growth, brain size and composition in adultes rats.* « J. Nutr. », 94, 419-426.
- (36) HARDING P. G. R. and SHELLEY H. J., 1966 - *Intranterine dangers to the foetus.* Symposium, p. 529. Horsky-Stembera (Prague).
- (37) HENRY Y. et RERAT A., 1964 - *Variations des taux énergétiques et azotés dans l'alimentation du porc en croissance. Observations préliminaires.* « Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys. », 4, 263-271.
- (38) HOWARD E. and GRANOFF D. M., 1968 - *Effect of neonatal food restriction in mince on brain growth, DNA and cholesterol and adulte de layed response learning.* « J. Nutr. », 95, 111.
- (39) JACQUOT R. et ARMAND Y., 1942 - *Rétention azotée et croissance.* « Bull. Soc. Chim. Biol. », 24, 313-320.
- (40) KOSTERLITZ H. W. et CAMPBELL R. M., 1946 - *Assay of biological value of protein by its effect on liver cytoplasm.* « Nature », 157, 628.
- (41) KOSTERLITZ H. W., 1947 - *The effects of changes in dietary protein on the composition and structure of liver cell.* « J. Physiol. » (London), 106, 194-210.
- (42) LIN R. I. S. and SCHJEIDE O. A., 1969 - *Microestimation of RNA by the cupric ion catalized reaction.* « Analyt. Biochem. », 27, 473-483.
- (43) LISON L., 1968 - *Statistique appliquée à la biologie expérimentale.* Collection Sciences et Techniques d'aujourd'hui. Ed. Gauthier-Villars, Paris.
- (44) LOWRY O. H., ROSEBROUGH N. J., FARR A. L. and RANDALL R. J., 1951 - *Protein measurement with folin. Phenol reagent.* « J. Biol. Chem. », 193, 265-275.
- (45) MACHEBOEUF M. et DELSAL J. J., 1943 - *Dosage de très petites quantités de phosphore dans les matières organiques.* « Bull. Soc. Chim. Biol. », 25, 116.

- (46) Mc ILWAIN H., 1966 - *Biochemistry and the central nervous system*. Ed. Churchill, London, p. 275.
- (47) MILLER S. A., 1970 - *Nutrition in the neonatal development of protein metabolism*. « Fed. Am. Soc. Exp. Biol. », 29, 1497-1502.
- (48) MORIN-JOMAIN M., 1968 - *Influence des modalités alimentaires sur la croissance et la composition corporelle du rat blanc*. Thèse Doctorat ès Sciences, Paris.
- (49) MUNRO H. N. and DRYSTALE J. W., 1970 - « Fed. Am. Soc. Exp. Biol. », 29, 1469.
- (50) NADAL C. et ZAJDELA F., 1966 - *Polyploidie dans le foie de rat*. « Exp. Cell. Res. », 42, 99.
- (51) NEVEN N. et HOLEMANS R., 1959 - *Observations concernant le poids de naissance en milieu rural Kwaugo* « Ann. Soc. Belge Med. Trop. », 39, 299.
- (52) OSBORNE T. B. et MENDEL L. B., 1915 - *The resumption of growth after long continued failure to grow*. « J. Biol. Chem. », 23, 439-454.
- (53) PERISSE J. et SALMON-LEGAGNEUR E., 1960 - *Influence du niveau nutritionnel au cours de la gestation et la lactation sur la production laitière de la ratte*. « Arch. Sci. Physiol. », 15, n. 2, 105-129.
- (54) PLATT G. et STEWART R. J. C., 1966 - *Congenital protein caloric deficiency*. VII Congrès International Nutrition, Hambourg, 127.
- (55) POND W. G., STRACHAN D. N., SINHA Y. N., WALKER E. F., DUNN J. A., and BARNES R. H., 1969 - *Effect of protein deprivation of swine during all or part of gestation on birth weight, postnatal growth rate acid content of brain, and muscle of progeny*. « J. Nutr. », 99, 61.
- (56) POTIER DE COURCY G. et TERROINE T., 1968 - *Conséquences chez le rat de la carence en riboflavine sur la composition globale de certains tissus maternels et fœtaux*. « Arch. Sci. Physiol. », Vol. XXII, n. 13, 329-355.
- (57) RERAT A., 1957 - *Analyse de la supplémentation de protides des céréales par la DL. Lysine et signification du besoin en Acides Aminés indispensables*. « Arch. Sci. Physiol. », 11, 37-55.
- (58) SALMON-LEGAGNEUR E., 1965 - *Quelques aspects des relations nutritionnelles entre la gestation et la lactation chez la truie*. Thèse Doctorat Ingénieur, Paris.
- (59) SCHNEIDER N. C., 1945 - *Phosphorus compounds in animal tissue. I. Extraction and estimation of desoxyribose nucleic acid and pentose nucleic acid*. « J. Biol. Chem. », 161, 293-303.
- (60) SHRADER R. E. and ZEMAN F. J., 1969 - *Effect of maternal protein deprivation on morphological and enzymatique development and neonatal rat tissue*. « J. Nutr. », 99, 401-421.
- (61) SIMONSON M., SHERWIN R. W., ANILANE J. K., YU W. Y. and CHOW B. F., 1969 - *Neuromotor development in progeny of underfed mother rats*. « J. Nutr. », 98, 18.
- (62) SKYKES J. F., WRENN T. W. and HALL S. R., 1948 - *The effect of inanition on mammary-gland development and lactation*. « J. Nutr. », 35, 467.
- (63) STEWART R. J. C., 1971 - Communication Personnal.
- (64) STOCH M. B. and SMYTHE P. M., 1967 - *Undernutrition during infancy and subsequent brain growth and intellectual development*. In: « Malnutrition, learning and behavior ». Ed. N. S. Scrimshaw and J. E. Gordon, MIT Press, Cambridge, Mass., p. 278.
- (65) TERROINE E. F., 1952 - *La synthèse protéique*. 1 vol. Paris, Ed. C.N.R.S.
- (66) TROWELL H. C., DAVIES J. N. P. and DEAN R. F. H., 1954 - *Kwashiorkor*. Ecw. Arnold, Ltd., London.
- (67) UNDERWOOD E. J., SHIER F. L. and CARISS H. G., 1943 - « J. Agric. W. Austr. », 20, 188.

- (68) VENKATACHALHM, 1964 - *Effect of protein deficiency during gestation and lactation on body weight and composition of offspring.* « J. Nutr. », 84, 38-42.
- (69) WALLACE L. R., 1946 - *Effect of diet on foetal development.* « J. Physiol., London », 104, 34.
- (70) WIDDOWSON E. M. and MC CANCE R. A., 1963 - *The effect of finite periods of undernutrition at different ages on the composition and subsequent development of the rat.* « Proc. Royal Soc. », 158, 329-342.
- (71) WINICK M. and NOBLE A., 1966 - *Cellular response in rats during malnutrition at different ages.* « J. Nutr. », 89, 300-306.
- (72) WINICK M., 1970 - *Nutrition and nerve cell growth.* « Fed. Pro. », 29, 1510-1515.
- (73) WINICK M., 1968 - *Changes in nucleic acid and protein content during growth of human brain.* « Pediat. Res. », 2, 352.
- (74) WINICK M., ROSSO P. and BRASEL J., 1972 - *Malnutrition and cellular growth in the brain existence of critical periods.* A Ciba Foundation.
- (75) ZEMAN F. J., 1967 - *Effect on the young rat of maternal protein restriction.* « J. Nutr. », 93, 167-173.
- (76) ZEMAN F. J., 1970 - *Effect of protein deficiency during gestation on postnatal cellular development in the young rat.* « J. Nutr. », 100, 530-538.
- (77) ZAMENHOF S., VAN MARTHENS S. and MARGOLIS F. L., 1968 - *DNA (cell number) and protein in neonatal brain: alteration by maternal dietary protein restriction.* « Sciences », 160, 322-323.