Influence d'un sulfamidé hypoglycémiant sur la synthèse des graisses chez la souris

Autor(en): **Prod'hom, S. / Plattner, H.-C.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences [1948-1980]**

Band (Jahr): **10 (1957)**

Heft 2

PDF erstellt am: **29.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-738706

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

S. Prod'hom et H.-C. Plattner. — *Influence d'un sulfamidé hypoglycémiant sur la synthèse des graisses chez la souris.*

L'introduction des sulfamidés hypoglycémiants en thérapeutique et le comportement différent de diverses formes de diabète sous l'action de ces substances ont donné une nouvelle impulsion aux recherches sur la nature et la pathogénie de cette maladie.

Il est actuellement acquis que seul le diabète de l'adulte, apparaissant en général au delà de la quarantaine, souvent associé à l'obésité, et sans tendance à l'acido-cétose, est favorablement influencé par ces médicaments. L'activité insulinique du plasma est normale ou seulement partiellement réduite dans ces cas [1], et de l'insuline peut encore être extraite du pancréas de ces sujets [2].

Le diabète juvénile, avec dénutrition et tendance à l'acido-cétose, ne bénéficie pas de cette nouvelle thérapeutique. L'activité insulinique du plasma est alors nulle, et les tentatives d'extraction d'insuline du pancréas sont restées vaines.

Bien que les sulfamidés hypoglycémiants, ou leurs dérivés non sulfamidés, connus sous le terme général de Sulfonylurées, soient déjà largement utilisés en thérapeutique, leur mode d'action n'est pas élucidé.

Selon Loubatières [3], qui a étudié le premier l'action hypoglycémiante de certains sulfamidés, ces substances n'agissent qu'en présence d'insuline endogène. Cet auteur en déduit qu'ils agissent essentiellement en stimulant la sécrétion d'insuline par les ilôts de Langerhans du pancréas. Les chercheurs allemands [4] auxquels on doit l'introduction en thérapeutique de ces sulfamidés, ont admis, de leur côté, qu'ils agissaient en premier lieu, en inhibant la sécrétion de glucagon par les cellules α du pancréas. Cette hypothèse n'a pas trouvé confirmation.

Mirsky et collaborateurs [5] ont montré que les Sulfonylurées, comme d'autres substances riches en soufre, inhibent un système enzymatique du foie, l'insulinase, dont l'activité entraîne une dégradation accélérée de l'insuline. L'inhibition

de l'insulinase permettrait donc une action plus efficace de cette hormone. Cette théorie se heurte également à plusieurs constatations expérimentales.

Enfin divers auteurs [6] ont mis en évidence l'action des sulfamidés hypoglycémiants sur différents enzymes du métabolisme glucidique. Ils soulignent l'importance du rôle du foie pour la compréhension du mode d'action des Sulfonylurées.

Dans l'état actuel de nos connaissances, expérimentales et cliniques, deux points paradoxaux au premier abord, peuvent être considérés comme acquis:

a) l'action des Sulfonylurées nécessite la présence d'une certaine quantité d'insuline endogène ou l'intégrité d'une partie du pancréas;

b) A bien des égards, leur mode d'action n'est pas superposable à celui de l'insuline, puisqu'ils n'ont pas d'action anticétogène et ne favorisent pas l'oxydation périphérique du glucose [7].

Les travaux récents de divers groupes de chercheurs ont nettement mis en évidence le rôle du tissu adipeux dans le métabolisme glucidique, et ont démontré que l'insuline favorise la synthèse des acides gras, non seulement en accélérant l'utilisation du glucose [8, 9, 10, 11], mais en intervenant directement au cours de la condensation des éléments dicarbonés en chaîne d'acides gras [12]. L'influence de cette hormone est plus marquée encore au niveau du tissu adipeux qu'au niveau du foie [13].

Utilisant une technique comparable à celle employée par Favarger et coll. pour étudier l'influence de l'insuline sur la synthèse des graisses dans le tissu adipeux de souris, nous avons cherché à préciser l'influence d'un sulfamidé hypoglycémiant sur la lipogenèse chez le même animal.

Méthode et résultats.

Il s'agissait d'étudier la transformation du glucose radioactif en acide gras, en présence ou en l'absence d'un sulfamidé hypoglycémiant (BZ 55).

L'on injecte à des souris maintenues dans des conditions adéquates du glucose radioactif dans la veine caudale, puis on sacrifie les animaux douze minutes après l'injection. Les acides gras sont extraits selon les techniques classiques et la radioactivité en est mesurée [11].

Il est possible de déterminer la part de chaque organe au cours de la synthèse des acides gras, car les animaux sont sacrifiés avant que le transport des graisses soit intervenu. Dans cet exposé, il ne sera tenu compte que de la radioactivité totale trouvée dans les acides gras de tout l'animal.

Dans une *première série*, nous avons administré la Sulfonylurée (BZ 55) pendant 4 ou 10 jours *per os* et par voie parentérale à des souris adultes, à la dose de 0,5 g/kg poids par jour. Le quatrième ou le dixième jour, les animaux ont

TABLEAU I.

Incorporation du glucose ^{14}C dans les acides gras des souris traitées par une sulfonylurée hypoglycémiante, BZ 55.

Souris T = souris témoins.

Les souris de la série A 1 reçoivent, pendant 4 jours, 0,5 g de BZ 55 par kilo de poids et par jour, dans leur nourriture, puis 12 minutes avant la mort, 10 μc de glucose ^{14}C en injection intraveineuse.

Les souris de la série A 2 reçoivent pendant 10 jours 0,4 g de BZ 55 par kilo de poids et par jour par injection sous-cutanée; 12 minutes avant la mort elles reçoivent également 10 μc de glucose ^{14}C par injection intraveineuse.

Les chiffres expriment le nombre de coups totaux retrouvés sous forme d'acides gras dans la souris.

N° souris	T	N°	A 1	N°	A 2
1	674 000	2	505 000	10	125 000
3	807 000	4	148 000	12	130 000
5	672 000	6	102 000	14	135 000
7	950 000				
9	465 000				
11	737 000				
Moyenne	718 000	252 000		130 000	
P		entre 0,01 et 0,02		plus petit que 0,001	

reçu une injection intraveineuse de 10 μc de glucose radioactif, 7 h après la dernière administration de BZ 55 et 12 min avant d'être sacrifiés.

La radioactivité totale retrouvée dans les acides gras, exprimée en coups par minute (tabl. I), varie chez les animaux traités pendant 4 jours entre 102 000 et 505 000, chez les animaux traités pendant 10 jours entre 125 000 et 135 000, alors que l'on retrouve chez les témoins une activité totale de 465 000 à 950 000. La lipogenèse à partir du glucose diminue dans le premier cas de 65%, dans le second de 82%. Il est intéressant de noter que chez aucune souris traitée au BZ 55, nous n'avons retrouvé une hypoglycémie, mais bien au contraire de très fortes hyperglycémies.

TABLEAU II.

Incorporation du glucose ^{14}C dans les acides gras des souris ayant reçu l'injection sous-cutanée d'une Sulfonylurée hypoglycémiante, BZ 55.

Dose: 0,4 g/kg poids. Souris à jeun depuis la veille. 8 heures, injection du BZ 55; 8 h. 15, 0,5 g de pain *per os*; 9 heures, injection intraveineuse de 10 μc de glucose ^{14}C. Sacrifice 12 minutes après injection du glucose.

T = souris témoins.
B = souris traitées.

Les chiffres expriment le nombre de coups totaux retrouvés sous forme d'acides gras.

N° souris	T	N°	B
27	571 000	26	249 000
29 B	249 000	28	168 000
31 B	320 000	30 B	74 000
29 A	407 000	30 A	130 000
31 A	237 000	32 A	246 000
33 A	415 000		
Moyenne	367 000	173 000	
P	entre 0,02 et 0,01		

Dans la *deuxième série* nous avons étudié l'effet d'une seule administration de BZ 55 sur la lipogenèse. Les souris adultes, nourries avec un régime sans graisse pendant 4 jours, sont gardées à jeun depuis la veille de l'expérience. Elles reçoivent le matin à 8 heures, 0,4 g/kg poids de BZ 55 en injection sous-cutanée. A 8 h 15, on leur donne 0,5 g de pain, puis à 9 heures 10 μc de glucose-C^{14} dans la veine caudale; elles sont sacrifiées 12 minutes plus tard.

La lipogenèse a diminué de 53% sous l'influence du sulfamidé hypoglycémiant (tabl. II). Là encore nous n'avons pas observé d'hypoglycémie; le taux du glucose sanguin était de la même grandeur chez les animaux traités et chez les témoins.

Pour exclure l'influence de l'hyperglycémie provoquée par l'absorption d'hydrates de carbone (pain), condition expérimentale nécessaire pour obtenir une synthèse lipidique optimale, nous avons cru bon d'étudier l'effet du BZ 55 *in vitro* sur la lipogenèse du tissu adipeux à partir du glucose.

TABLEAU III.

Action d'une Sulfonylurée hypoglycémiante, BZ 55, sur la lipogenèse mésentérique, in vitro.

Conditions expérimentales:

Souris femelles, régime sans graisse pendant 4 jours, cinquième jour à jeun, 45 minutes avant sacrifice 0,5 g de pain *per os*.

Incubation: 2 heures à 37°, milieu Ringer-Krebs-bicarbonate, pH 7, renforcé par phosphate et $Mg\,Cl_2$. Glucose: 150 mg %. Glucose-^{14}C, 2 μc.

Les chiffres expriment le nombre de coups totaux retrouvés dans les acides gras rapportés à 1 mg N tissulaire.

N°	Contrôle	BZ 55			Inhibition en %
		0,05 M	0,01 M	0,02 M	
1	2370	2320	—	—	0
2	9240	—	3850	—	58,5
3	7830	—	3140	—	59,5
4	»	—	—	2345	70

Nous avons prélevé de la graisse mésentérique chez des souris adultes. L'incubation dans un milieu approprié et en présence de 2 μc par expérience a duré 2 heures. Le BZ 55 a été ajouté à des concentrations de 0,005, 0,01 et 0,02 M.

A des concentrations de 0,01 et 0,02 M., le BZ 55 inhibe la lipogenèse à partir du glucose jusqu'à 70% (tabl. III).

Les résultats de ces trois séries de recherches concordent donc, et nous sommes autorisés à admettre *que l'action du sulfamidé hypoglycémiant utilisé (BZ 55) sur la synthèse des acides gras est diamétralement opposée à celle de l'insuline.*

La différence d'action de l'insuline et des sulfamidés hypoglycémiants sur la lipogenèse, comme sur la cétogenèse et l'oxydation périphérique du glucose, permet de douter qu'ils agissent en stimulant la sécrétion du pancréas ou en inhibant le système insulinasique du foie.

On peut se demander dès lors, si ces substances n'ont pas une action peu physiologique et toutes réserves s'imposent encore sur l'appréciation de leur utilisation à longue échéance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bornstein, J. et R. D. Lawrence, *Brit. Med. J.*, *2*, 1541-1543, 1951.
2. Wrenshall, G. H. et C. H. Best, *Canad. M. A. J.*, *74*, 968-972, 1956.
3. Loubatières, A., *C. R. Soc. Biol.*, *138*, 766-67, 830-31, 1944; *Arch. internat. Physiol.*, *54*, 174-177, 1946; *Montpellier méd.*, *48*, 618-31, 1955; *Presse médicale*, *63*, 1701-1704, 1728-1731, 1955.
4. Achelis, J. D. et K. Hardebeck, *Dtsch. med. Wschr.*, *80*, 1452-1455, 1955.
   Achelis, J. D. et E. Haack, K. Hardebeck, *Arch. exp. Path.*, *Berl.*, *228*, 163-5, 1956.
   Betram, H. et coll., *Dtsch. med. Wschr.*, *80*, 1455-60, 1955.
   Franke, H. et J. Fuchs, *Dtsch. med. Wschr.*, *80*, 1449-52, 1955.
   Ferner, H. et W. Runge, *Dtsch. med. Wschr.*, *81*, 331-333, 1956.
5. Mirsky, A., G. Perisutti et D. Diengott, *Metabolism*, *5*, 156-162, 1956.
6. Behringer, A. et E. Keibl, *Wien. Med. Wschr.*, *106*, 792-798, 1956.
   Lang, S. et S. Sherry, *Metabolism*, *5*, 733-739, 1956.
   Behringer, A. et A. Lindner, *Wien. Klin. Wschr.*, *68*, 316-322, 1956.

RENOLD, A. E., A. F. WINEGRAD, E. R. FROESCH et G. W. THORN, *Metabolism*, *5*, 757-767, 1956.
7. v. HOLT, C., L. v. HOLT, J. KRACHT, B. KRÖNER, J. KÜHNAU, *Science*, *125*, 735-736, 1957.
8. FAVARGER, P., *Exp. Ann. Biochim. Med.*, *17*, 57-79, Masson & C^le^, Paris, 1955.
9. MILSTEIN, S. W. et F. X. HAUSBERGER, *Diabetes*, *5*, 89-92, 1956.
10. CHERNICK, S. S. et I. L. CHAIKOFF, *J. Biol. Chem.*, *186*, 535-542, 1950.
11. FAVARGER, P. et J. GERLACH, *Helv. Physiol. Acta*, *12*, C70-C72, 1954; *13*, 91-95, 96-105, 1955.
12. SHAW, W. N. et R. O. GURIN, *Dissertation Abstracts*, Pub. No. 16344, p. 859, 1956, Univ. Microfilms Inc., Ann. Arbor, Michigan.
13. FAVARGER, P. et H. BODUR, *J. de Physiol.*, *48*, 534-537, 1956.

Université de Genève.
Institut de Chimie physiologique,
Dir. P. Favarger

et

Clinique médicale universitaire de Genève,
Dir. G. Bickel.

Archives des Sciences, fasc. 1, vol. 10 (1957).

ERRATA

Membres ordinaires, page 84:
à retirer: Dussaud François;
à ajouter: Gutzeit Grégoire, 8818, Cottage Grove Ave, Highland, Indiana, U.S.A.

Page 111, dernière ligne, lire: p. 109.
Page 112, à Bibliographie, 3e ligne, lire: 10, 112-114, 1957.
6e ligne, lire: 10, 114-116, 1957.
Page 113, à Bibliographie, 6e ligne, lire: 10, 107-112, 1957.