Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 13 (1957)

Heft: 1-4: Symposium über Arteriosklerose = Symposium sur l'artériosclérose = Symposium on arteriosclerosis

Artikel: Influence de certains hypocholestérolémiants sur le métabolisme du cholestérole chez le souris

Autor: Favarger, P. / Prod'hom, S. / Roth, M.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307336

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 10.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

C.D. 612.123:612.015.3:615.7

Institut de Chimie physiologique de l'Université de Genève
Directeur: Prof. P. Favarger

Influence de certains hypocholestérolémiants sur le métabolisme du cholestérol chez la souris

Par **P. Favarger, S. Prod'hom** et **M. Roth**

L'étude du pouvoir cholérétique de l'acide phényl-éthyl-acétique (α-phénylbutyrique) chez le rat permit à *Cottet* et collab. (1953) de mettre en évidence l'action hypocholestérolémiante de cette substance (1, 2, 2 a). A une dose journalière variant entre 0,6 et 4,2 g, les mêmes auteurs (3) ont obtenu, dans 80 % des cas cliniques, une baisse du cholestérol sérique de 5 à 60 %; l'abaissement du taux sanguin est d'autant plus important que la cholestérolémie est plus élevée au départ. Dernièrement, *Garrone* et *Bossoney* (4) ont retrouvé les mêmes effets chez 35 patients artérioscléreux, suivis pendant plus de 5 mois. Ils ont noté une baisse de la cholestérolémie dans le 80 % des cas traités, ainsi qu'un abaissement ou même une normalisation du rapport cholestérol/phospholipides. Mais toutes les observations ne sont pas également favorables. Dans leur première publication déjà, *Cottet* et collab. (1) supposent que le phényl-éthyl-acétate doit agir sur la synthèse du cholestérol. Ils notent que ces acétates disubstitués n'augmentent pas plus le métabolisme basal qu'ils ne modifient l'absorption intestinale chez le rat; dans un travail ultérieur (5), ils affirment qu'il n'y a pas de déplacement du cholestérol sanguin vers les tissus ou les artères, lors de l'administration de cette substance.

Depuis lors, différents auteurs ont étudié le mécanisme d'action des acétates disubstitués dans des expériences *in vitro*. *Rossi* et *Sanguinetti* (6) ont montré que l'acétylation des sulfamidés paraît diminuée, en présence de phényl-éthyl-acétate de sodium, puis dans un travail ultérieur (7), que cette même substance inhibait la réaction enzymatique d'activation de l'acétate. L'étude cinétique de la réaction leur a permis de constater que l'inhibition est du type non compétitif. En 1956, *Milhaud* et *Aubert* (8) ont confirmé cette inhibition de la formation des radicaux acétyles actifs.

De leur côté, *Steinberg* et *Fredrickson* (9) ont suivi le sort de l'acétate-1-^{14}C, en présence de tranches de foie en incubation. A une concentration de $1 \cdot 10^{-3}$ M., l'α-phénylbutyrate diminue d'environ 42 % l'incorporation d'acétate-1-^{14}C de sodium dans le cholestérol. L'incorporation dans les acides gras et dans l'acide acéto-acétique est également inhibée de 50 % environ. L'oxydation de l'acétate en $^{14}CO_2$ ne fut diminuée que de 5 à 15 %; les réactions du cycle tricarboxylique et l'oxydation terminale semblent donc peu touchées par ces substances. A des doses plus élevées, $1 \cdot 10^{-2}$ M., la synthèse du cholestérol et des acides gras est complètement supprimée, tandis que la formation d'acéto-acétate et l'oxydation en CO_2 sont beaucoup plus touchées qu'à de faibles doses.

Les travaux *in vitro* aboutissent donc à des conclusions semblables et permettent d'expliquer, de façon plausible, le mécanisme d'action des acétates disubstitués. Il nous a semblé utile cependant d'étudier l'influence de ces drogues sur la synthèse lipidique in vivo. Il était, en effet, difficile d'admettre que seule la cholestérolémie fût modifiée de façon notable par une inhibition directe du coenzyme A sur la synthèse du cholestérol et que les nombreux phénomènes régis par ce coenzyme ne fussent pas touchés. Les conditions expérimentales des essais in vitro sont trop brutales pour donner plus qu'une indication qualitative et l'inhibition observée pouvait ne pas être très spécifique. Seuls, des essais in vivo pouvaient nous renseigner sur la nature véritable du phénomène.

Dans une première expérience (10), nous avons nourri 3 souris, pendant 5 jours, avec un régime complet additionné de 6 mg de phényl-éthyl-propionate de Na (P.E.P.)[1] par jour. Les animaux en reçoivent encore 6 mg, le 6e jour, puis par injections intrapéritonéales, 20 μc d'acétate-1-^{14}C. 6 heures après, les animaux sont sacrifiés par décapitation. Le cholestérol et les acides gras sont dosés dans le foie et la carcasse, après saponification en milieu alcoolique pendant 2 heures.

On trouve pour les acides gras du foie et de la carcasse une augmentation de l'activité spécifique, variant de 75 à 311 % chez les animaux traités. La quantité totale d'acides gras néoformés retrouvés dans le foie et la carcasse augmente aussi, sous l'influence du médicament. Pour le cholestérol, en revanche, les valeurs obtenues sont trop dispersées pour que l'on puisse en tenir compte.

Dans une deuxième série (tableau 1), nous avons étudié l'action d'une seule administration d'acétate disubstitué per os sur la synthèse lipidique. A cet effet, 4 souris reçoivent 10 mg de P.E.P. et 30 μc d'acétate-1-^{14}C per os et sont tuées 8 h. plus tard. 3 nouvelles souris servent de contrôles.

---

[1] Le P.E.P. et le P.M.A. ont été aimablement mis à notre disposition par la Société *Theraplix*, de Paris.

Tableau 1
Incorporation de l'acétate-1-^{14}C dans le cholestérol et les acides gras des souris traitées par le phényl-éthyl-propionate de sodium (P.E.P.)

	Acides gras				Cholestérol			
	A.S. Foie	A.T. Foie	A. S. Carcasse	A.T. Carcasse	A.S. Foie	A.T. Foie	A.S. Carcasse	A.T. Carcasse
A_1	3 650	273	1 480	2 105	630	1,93	622	8,15
A_2	2 300	248			66	0,43	455	5,53
A_3	2 350	254	1 900	2 120	647	1,31	518	5,48
T_1	680	102	980	587	366	1,36	1 070	7,94
T_2	400	36	500	565	510	1,22	1 100	14,8
T_3	920	104			488	1,93	740	7,94
B_1	10 600	690	1 300	2 560	2 400	6,98	1 500	56,7
B_2	16 200	772	750	2 360	7 380	24,7	2 080	91,5
B_3	15 500	930	820	2 536	8 600	34,0	1 880	110
B_4	20 300	856	1 170	2 120	9 650	18,6	2 350	98
T_4	8 900	348	530	2 130	810	3,30	855	45,9
T_5	10 000	405	660	1 760	3 530	13,6	1 080	65,7
T_6	15 300	556	1 400	1 895	2 110	4,90	1 260	20,5

Les souris de la série A reçoivent pendant 6 jours, 6 mg de P.E.P. dans leur nourriture, puis 6 heures avant la mort, 20 μc d'acétate.

Les souris de la série B reçoivent 10 mg de P.E.P. et 30 μc d'acétate, 8 heures avant la mort.

A.S. = c.p.m./mg

A.T. = milliers de coups totaux retrouvés dans la souris, sous forme d'acides gras ou de cholestérol.

T = souris témoins ne recevant pas de P.E.P.

On observe une nette augmentation des acides gras et du cholestérol néoformé, aussi bien au niveau du foie que dans la périphérie. Cette augmentation porte sur l'activité spécifique et sur l'activité totale. Elle est respectivement de 86 et 24 % pour les acides gras, et de 190 et 102 % pour le cholestérol (activités totales du foie et de la carcasse).

Enfin, dans une troisième série (tableau 2), nous avons suivi le catabolisme des acides gras et du cholestérol marqué, sous l'influence du P.E.P. et du phényl-méthyl-acétate (P.M.A.). Pendant 28 jours, nous avons administré en injections sous-cutanées à 15 souris 2 μc d'acétate-1-^{14}C en solution physiologique, tous les 2 jours. Le 29e jour, nous avons sacrifié 4 souris, par décapitation, pour doser le cholestérol et les acides gras radioactifs. 4 des souris restantes ont reçu journellement 8 mg de P.E.P. mélangé au régime complet, pendant 10 jours; 3 autres ont reçu 8 mg de P.M.A. Les autres souris ont servi de témoins.

Au niveau du foie, il n'y a pas de différence entre les activités spécifiques des acides gras des souris traitées et des témoins. En revanche,

le P.E.P. et le P.M.A. accélèrent très significativement le catabolisme du cholestérol. L'activité spécifique diminue de 31 % chez les témoins et de 48 % chez les souris traitées. Les témoins brûlent ou éliminent le 40 % du cholestérol marqué, alors que les animaux traités en font disparaître le 64 %. Pour les acides gras de la carcasse, il n'y a pas de différence significative entre les souris traitées et les témoins, si ce n'est une

Tableau 2

Catabolisme du cholestérol et des acides gras des souris traitées par le phényl-éthyl-propionate (P.E.P.) et par le phényl-méthyl-acétate (P.M.A.) de Na

Souris No.	Acides gras						Cholestérol					
	Foie			Carcasse			Foie			Carcasse		
	Poids mg.	A.S.	A.T.	Poids mg.	A.S.	A.T.	Poids mg.	A.S.	A.T.	Poids mg.	A.S.	A.T.
1.	33,7	127	4,28	2939	134	388	3,1	585	1,8	54,2	1215	65,8
2.	66,1	118	7,80	3497	153	534	4,1	690	2,8	56,5	1050	56,5
3.	68,2	145	9,30	4057	134	543	7,9	865	6,9	–	–	–
4.	65,8	83	5,50	3957	77	306	5,1	840	4,3	60,8	915	57
5.	49,0	22	1,08	3446	68	233	4,3	500*	2,1*	69,0	330	23
6.	51,0	13	0,67	3838	36	104	3,5	535	1,9	51,0	430	22
7.	66,2	33	2,19	4732	108	510	4,4	460	2,0	49,0	440	21,5
8.	56,3	25	1,40	3692	60	222	6,0	570	3,4	53,0	380	20
9.	53,2	18	0,96	3502	32	112	4,1	350*	1,4*	68,0	335	23
10.	49,6	19	0,94	2988	47	139	3,1	425	1,3	72,0	385	27,6
11.	51,0	23	1,19	4332	57	251	3,9	415	1,6	57,5	400	23
12.	47,2	18	0,85	3444	53	182	3,3	380	1,2	67,0	360	24
13.	61,0	23	1,40	2623	71	187	4,2	420*	1,7*	73,2	495	36
14.	65,2	11	0,72	2554	35	89	1,8	320	0,57	59,0	320	19
15.	40,2	44	1,77	2688	70	188	3,8	420	1,6	87,0	345	30

* P entre souris traitées et témoins $<0,05$.

Toutes les souris ont reçu 2 μc d'acétate $1-^{14}C$ de Na par injection sous-cutanée, tous les 2 jours, pendant 28 jours.

Les souris 1 à 4 ont été sacrifiées le 29e jour.

Les souris 5 à 8 ont servi de témoins et ont été sacrifiées le 40e jour.

Les souris 9 à 12 ont reçu pendant 10 jours 8 mg de P.E.P. dans leur nourriture et ont été sacrifiées le 40e jour.

Les souris 13 à 15 ont reçu pendant 10 jours 8 mg de P.M.A. dans leur nourriture et ont été sacrifiées le 40e jour.

A.S. = c.p.m./mg

A.T. = milliers de coups totaux retrouvés dans la souris, sous forme d'acides gras ou de cholestérol.

diminution de la quantité de graisse totale chez les souris soumises à l'influence du P.M.A.

Pour la carcasse, il n'y a pas non plus de différence significative dans l'activité spécifique du cholestérol des trois groupes d'animaux.

Discussion

Les résultats de l'expérimentation in vivo sont en contradiction avec ceux des expériences in vitro. Chez l'animal intact, il y a une accélération très nette de la synthèse du cholestérol et des acides gras, spécialement au niveau du foie, alors qu'en présence de tranches de foie, on observe une inhibition non moins nette de cette synthèse. D'autre part, chez la souris vivante, les acétates disubstitués diminuent la durée de vie du cholestérol, au moins au niveau du foie. Le mode d'action du P.E.P. et du P.M.A. in vivo fait penser à celui des hormones thyroïdiennes, tel qu'il ressort des expériences de *Rosenmann*, *Byers* et *Friedman* (11). L'effet hypocholestérolémiant des acétates disubstitués est lié à la dose administrée journellement (12). L'abaissement du cholestérol sérique chez le rat est de 6 % (non significatif) pour une absorption quotidienne de 122 mg de P.E.A., de 13 %, respectivement de 12 % (significatif) lors de l'administration de 404 mg et de 655 mg par jour. Si la dose est portée à 772 mg, on assiste à une élévation du taux du cholestérol sérique de 5 % (non significatif). L'influence de doses plus ou moins fortes d'acétate disubstitué pourrait être aussi variable que celle des hormones thyroïdiennes.

On peut se demander si vraiment cette analogie est fortuite. A la suite des recherches de *Pitt-Rivers* et *Thibault* (13), et surtout de Mlle *Le Breton* et *Le Van Hung* (14), on doit considérer comme plausible que les hormones thyroïdiennes, dans leur forme active, ne possèdent pas de chaîne alanine, mais une chaîne acétique. Les hormones interviendraient dans le métabolisme sous forme d'esters avec le CoA. Or, les médicaments, dont nous avons étudié l'action sur le métabolisme du cholestérol, possèdent aussi un groupe phényl-acétique. Peut-être même, sont-ils capables de se transformer dans l'organisme vivant en dérivés iodés analogues aux hormones thyroïdiennes. Ce ne sont que des hypothèses gratuites, mais il vaudrait la peine de s'attaquer à ce problème, dont la solution nous permettrait peut-être de maîtriser le métabolisme si déconcertant du cholestérol et des acides gras.

Résumé

Des souris reçoivent dans leur régime du phényl-éthyl-propionate de sodium. Elles sont tuées 6 à 8 h. après une injection intrapéritonéale d'acétate 1-^{14}C de sodium. L'incorporation de l'acétate dans les acides gras et le cholestérol est accélérée sous l'influence du phényl-éthyl-propionate de Na. Les acides gras et le cholestérol d'une autre série de souris sont rendus radioactifs par des injections répétées d'acétate-1-^{14}C. La disparition du cholestérol marqué est accélérée d'une manière significative, au niveau du foie, chez les animaux, qui reçoivent du phényl-

méthyl-acétate ou du phényl-éthyl-propionate dans leur régime pendant 10 jours.

Les acides acétiques disubstitués que nous avons étudiés accélèrent donc, soit la synthèse, soit la disparition du cholestérol.

Zusammenfassung

Mäuse erhalten in ihrer Nahrung das Natriumsalz der Phenylaethylpropionsäure. 6–8 Stunden nach einer intraperitonealen Injektion von ^{14}C-1-Acetat werden sie getötet. Der Einbau des Azetats in die Fettsäuren- und Cholesterinmoleküle ist unter dem Einfluß des Natriumsalzes der Phenylaethylpropionsäure beschleunigt. In einer weiteren Versuchsreihe werden die Fettsäuren und das Cholesterin durch wiederholte Injektionen von ^{14}C-1-Azetat markiert. Das markierte Lebercholesterin verschwindet in signifikantem Maße schneller bei den Tieren, die während 10 Tagen in ihrer Nahrung die Natriumsalze der Phenylmethylessigsäure oder Phenylaethylpropionsäure erhalten haben.

Also beschleunigen die untersuchten disubstituierten Essigsäuren sowohl die Synthese als auch das Verschwinden des Cholesterins.

Summary

Mice are given, in the diet, sodium phenyl-ethyl-propionate. They are sacrified 6 to 8 hours later after an intraperitoneal injection of Na-acetate-1-^{14}C. The incorporation of the acetate in the fatty acids and in cholesterol is accelerated under the influence of the sodium phenyl-ethyl-propionate. The fatty acids and the cholesterol of another series of mice are rendered radioactive by repeated injections of acetate-1-^{14}C. The disappearance of the labeled cholesterol is accelerated significantly in the liver of animals which receive phenyl-methyl-acetate or phenyl-ethyl-propionate in the diet during a period of 10 days.

Therefore the disubstituted acetic acids we have studied accelerate either the synthesis or the disappearance of the cholesterol.

1. *Cottet, J., Redel, J., Krumm-Heller, C.*, et *Tricaud, M. E.:* Bull. Acad. nat. Méd. (Paris) **441,** nos 25–27 (1953). – 2. *Redel, J.*, et *Cottet, J.:* C. R. Acad. Sci. (Paris) **236,** 2553 (1953). – 2a. *Bargeton, D., Krumm-Heller, C.*, et *Tricaud, E.:* C. R. Soc. biol. (Paris) **63,** no 1–2 (1954). – 3. *Cottet, J., Mathivat, A.*, et *Redel, J.:* Presse méd. **62,** 939 (1954). – 4. *Garrone, G.*, et *Bossoney, C.:* Schweiz. med. Wschr. **86,** 417 (1956). – 5. *Cottet, J.*, et *Mathivat, A.:* Presse méd. **63,** 1005 (1955). – 6. *Rossi, C. A.*, et *Sanguinetti, F.:* Giornale di Biochimica **4,** 240 (1955). – 7. *Rossi, C. A.*, et *Sanguinetti, F.:* Giornale di Biochimica **4,** 385 (1955). – 8. *Milhaud, G.*, et *Aubert, J. P.:* Experientia (Basel) **12,** 99 (1956). – 9. *Steinberg, D.*, et *Fredrickson, D. S.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **90,** 232 (1955). – 10. *Roth, M.*, et *Favarger, P.:* Helv. physiol. pharmacol. Acta **13,** C 61 (1955). – 11. *Rosenman, R. H., Byers, S. O.*, et *Friedman, M.:* J. clin. Endocr. **12,** 10, 1287 (1952). – 12. *Cottet, J.:* Communication personnelle. – 13. *Pitt-Rivers, R.*, et *Thibault, O.:* C. R. Acad. Sci. (Paris) **240,** 668 (1955). – 14. *Le Breton, E.*, et *Le Van Hung:* C. R. Acad. Sci. (Paris) **242,** 1957 (1956).