

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 hypocholestérolémiantes 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: 01.05.2026

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

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 (*a*-phénylbutyrique) chez le rat permit à *Cottet* et collab. (1953) de mettre en évidence l'action hypocholestérolémiante de cette substance (1, 2, 2a). 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 *Bossonney* (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-1-¹⁴C, 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-1-¹⁴C 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 ¹⁴CO₂ 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 CO₂ 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 μ c d'acétate-1-¹⁴C. 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 μ c d'acétate-1-¹⁴C 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-1-¹⁴C 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. Car-casse | A.T. Car-casse | A.S. Foie | A.T. Foie | A.S. Car-casse | A.T. Car-casse |
| A ₁ | 3 650 | 273 | } 1 480 | 2 105 | 630 | 1,93 | 622 | 8,15 |
| A ₂ | 2 300 | 248 | | 2 105 | 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 μ c d'acétate.

Les souris de la série B reçoivent 10 mg de P.E.P. et 30 μ c 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 μ c d'acétate-1-¹⁴C 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 journallement 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 μ c 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 journalièrement (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 $1-^{14}\text{C}$ 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- $1-^{14}\text{C}$. 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 sacrificed 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).