

ACTION DE LA THYROXINE SUR LE MÉTABOLISME DES
GRAISSES. - VARIATION DE LA COMPOSITION DU TISSU
ADIPEUX SOUS-CUTANÉ DANS LES CHIENS TRAITÉS AVEC
THYROXINE (*).

G. SCOZ

(Institut de Physiologie de la R. Université de Milano
dirigé par le Prof. C. FOÀ)

RÉSUMÉ DE L'A.

I. - *Introduction.* - L'administration de thyroxine à un animal provoque, presque constamment, une diminution du poids du corps. D'après ce que j'ai pu observer dans mes expériences précédentes, cette diminution est en rapport avec la dose de thyroxine qu'on a injectée et avec l'âge de l'animal. De fortes doses (1 mg pro Kg) provoquent une diminution plus rapide et plus accentuée que des doses faibles (0,2 mg pro Kg), mais à des doses identiques les animaux (rats) adultes réagissent mieux que les animaux jeunes, dans lesquels, parfois, la diminution de poids manque presque complètement.

Le poids diminue jusqu'à une certaine limite et pendant un certain nombre de jours; puis la diminution s'arrête et elle est remplacée par une augmentation qui varie de rapidité et d'intensité d'un cas à l'autre. Il y a des animaux (le rats adultes, per ex.) dans lesquels cette augmentation est lente et limitée et d'autres animaux (rats jeunes) dans lesquels cette augmentation est rapide et tellement forte que le poids de l'animal dépasse même celui des animaux de contrôle (SCOZ, JANNEY, HERING).

Ces variations de poids, en rapport avec l'âge de l'animal et avec la dose de thyroxine injectée, ne peuvent pas être attribuées à la destruction de tissus riches en protéines, parce que, comme j'ai eu occasion d'observer, avec les doses que j'ai employées, le bilan de l'azote ne devient pas passif, ou bien il le devient pour peu de temps. Pour cela, ces variations de poids ne peuvent être attribuées qu'à la mobilisation et à la synthèse de graisses, ou à des variations du contenu, en

(*) *Archivio di Scienze Biologiche*, XX, 255-372, 1934, avec 4 figg. d. l. t. - Pour la bibliographie voir la note complète.

eau, des tissus, ou bien lorsque le poids du corps augmente, à hypertrophie des organes internes.

La mobilisation des graisses de dépôt a été soutenue, entre autres, par KOMMERELL, tandis que la diminution des graisses des organes a été démontrée par ABELIN. On ne peut pourtant pas penser toujours à une mobilisation de graisses, dans des animaux traités avec thyroxine, parce que la diminution du poids du corps, qui est une conséquence immédiate de cette mobilisation, n'est pas un phénomène constant. En effet, il y a des cas où cette diminution de poids manque, ou bien elle est remplacée par une augmentation, comme on peut parfois remarquer même dans les basedowiennes, selon LUBLIN.

Lorsque la diminution du poids est due à la mobilisation des graisses, les causes de cette mobilisation peuvent consister, soit dans l'exaltation du métabolisme basal, non compensé par une augmentation correspondante de l'ingestion d'aliments (REED, ANDERSON et MEDEL), soit dans une inhibition des synthèses des graisses (ABELIN et KÜRSTEINER, GHIRARDI).

Comme il a été démontré par SCHITTENHELM et EISLER la thyroxine agit aussi sur le métabolisme de l'eau et, pour cela, la diminution du poids, dans les animaux traités, peut dépendre aussi de ce facteur, quoique les recherches de PARHON, et de ses collaborateurs, aient démontré que, si, dans quelques tissus (muscles), l'eau diminue à la suite du traitement avec thyroxine, dans d'autres tissus (foie, reins etc.) elle augmente.

Par contre, l'augmentation de poids, après sa diminution, peut être due, non seulement à une exaltation de la synthèse des graisses et de l'hydratation des tissus, mais aussi à cette hypertrophie des organes internes qui a été démontrée, entre autres, par REED, ANDERSON et MENDEL, et qui pourrait justifier la sensible rétention de N que j'ai remarquée dans les chiens traités avec thyroxine, et qui commence plusieurs jours après le traitement.

J'ai pensé que l'examen des variations dans la composition du tissu adipeux sous-cutané et la comparaison de ces variations avec celles que l'on observe dans l'animal, à jeun ou en réalimentation, pourraient être utiles à l'étude du problème que nous sommes en train d'examiner. Dans l'animal à jeun le poids du corps diminue comme il diminue pendant les premiers jours qui suivent le traitement avec thyroxine et cette diminution est accompagnée d'une irréfutable mo-

bilitation des graisses de dépôt. Dans l'animal réalimenté, au contraire, le poids augmente, de même qu'il augmente dans les animaux traités, un certain temps après le traitement, et cette augmentation est accompagnée d'une incontestable exaltation des synthèses de graisse.

Le comparaiso des variations de la composition du tissu adipeux sous-cutané dans des animaux qui diminuent de poids à la suite du jeûne (mobilisation de graisses), ou par l'action de la thyroxine, ou qui augmentent encore leur poids par effet de la réalimentation, ou un certain temps après le traitement, pourra, peut-être, nous fournir quelques données relativement à l'action de la thyroxine sur le métabolisme des graisses de dépôt et aussi, éventuellement, sur le métabolisme de l'eau.

II. *Technique.* - Les expér. ont été faites sur des chiens bien alimentés avec des pâtes à l'italienne, de l'huile d'olive, de la sauce tomates et du fromage.

La graisse a été prélevée des régions dorsales, et, dans la plupart des cas, sans avoir à mettre le mors aux animaux qui subissent tranquillement l'opération.

L'eau a été déterminée en base à la perte de poids qu'une mince tranche de tissu présente après avoir été pendant 24 hh. dans le séchoir sur acide sulfurique. Etant donnée la petite quantité de tissu sur lequel on a fait les déterminations (100 mg) 24 hh. sont suffisantes pour éliminer toute l'eau qu'il est possible d'éliminer par ce système.

La graisse a été déterminée par différence entre le poids sec et le poids du tissu extrait, pendant trois jours, par acétone et éther. Elle comprend donc toutes les substances qu'il est possible d'extraire avec ces dissolvants.

Le résidu, c'est-à-dire ce qui reste du tissu, après l'avoir privé de l'eau et l'avoir extrait, a été déterminé par pesée.

Pour me rendre compte des variations de la quantité de résidu imputable au siège d'où l'on a prélevé le tissu (toujours des régions du dos), j'ai déterminé le pour cent de ré-idu dans des échantillons divers du tissu adipeux, prélevés du même chien dans des jours différents, et j'ai remarqué que ces variations sont très petites.

En outre de l'eau, des graisses et du résidu, j'ai déterminé aussi l'N du tissu adipeux. Pour contrôler, aussi à ce propos, l'homogénéité du tissu, j'ai déterminé l'N sur des échantillons prélevés du même animal en des points divers de la région du dos et j'ai trouvé les valeurs suivantes:

Chien n° 1:	mg N	%	g tissu frais	921;	839;	959;	852
" " 2:	" " "	" " "	" "	870;	980;	1010;	1060

Les variations ne sont donc pas très fortes.

Partie expérimentale - A) - Composition du tissu adipeux dans

des chiens alimentés normalement d'abord, puis tenus à jeun, et enfin réalimentés.

Les données que j'ai obtenues sont réunies dans le tableau.

Le jeûne produit augmentation de l'eau du tissu adipeux sous-cutané; diminution correspondante du gras et augmentation du résidu. Le résidu augmente à cause de la diminution du volume de chaque cellule (la substitution de l'eau aux graisses ne peut pas être complète parce que

TABLEAU I. — Action du jeûne et de la réalimentation sur la composition du tissu adipeux sous-cutané.

n° du chien	Jour d'expér.	Conditions expérimentales	Poids en Kg.	100 parties de tissu contiennent				N résidu
				eau	graisse	résidu	N	
1	1.	normal	5,1	16,8	75,2	8,8	—	—
	3.	à jeun	4,6	22,9	59,0	17,8	—	—
	5.	ré-alimentation	5,0	17,0	74,0	9,0	—	—
2	1.	normal	18,9	83,6	51,3	15,5	1682	108
	4.	à jeun	17,4	51,9	33,9	13,2	1261	95
	8.	„	16,9	68,1	16,5	15,3	1210	79
	12.	ré-alimentation	18,9	85,0	52,0	13,0	1606	123
3	1.	normal	17,3	23,0	65,4	12,6	1570	125
	7.	à jeun	15,0	55,0	20,5	25,1	1640	75
	10.	ré-alimentation	15,9	38,9	43,4	17,7	1390	78

l'animal diminue de poids); c'est pourquoi, dans une unité de poids, on finit par avoir un nombre de cellules supérieur au normal. Avec la réalimentation la composition du tissu adipeux retourne vers le normal. Le pour-cent de graisse augmente à la charge du pour-cent d'eau qui diminue. Le résidu retourne à des valeurs normales. L'N ne présente pas de sensibles variations.

B) — *Composition du tissu adipeux sous-cutané de chiens traités avec thyroxine.* Les résultats sont résumés dans le tableau II.

TABLEAU II. — Action de la thyroxine sur la composition du tissu adipeux sous-cutané.

n° du chien	Jours d'expér.	conditions expérimentales	Poids en Kg.	100 parties de tissu adipeux contiennent				N résidu
				eau	graisse	résidu	N mg % g.	
4	1	thyroxine 1 mg	6,8	24,8	71,7	3,6	508	141
	3		6,8	25,0	71,4	3,6	478	132
	8		6,1	17,1	79,2	2,7	287	107
	12		6,4	11,0	80,0	0,0	578	63
5	1	thyroxine 1 mg	5,5	40,0	56,5	3,5	481	137
	3		5,0	15,1	78,4	5,5	511	93
	8		4,7	15,3	75,6	9,1	248	26
	12		4,8	9,8	80,1	10,1	695	69
6	1	thyroxine 1 mg	7,7	19,0	76,0	5,0	500	100
	3		7,0	32,8	61,1	6,1	614	106
	10		7,1	14,0	77,0	9,0	816	90
7	1	thyroxine 2 mg	6,0	25,0	72,0	3,0	410	133
	4		5,2	18,0	79,1	2,9	350	177
	8		5,3	15,9	81,8	3,2	310	96
	13		5,3	10,6	84,1	5,3	506	94
8	1	thyroxine 3 mg	8,8	22,6	74,2	3,2	286	89
	4		8,1	18,3	78,3	3,4	151	44
	11		8,4	17,2	76,6	6,3	385	61
9	1	thyroxine 2 mg	7,25	20,7	76,6	3,7	—	—
	3		6,9	9,6	87,4	3,0	—	—
	9		7,0	12,0	84,8	3,2	—	—
	30		7,3	7,0	88,6	4,4	—	—
10	1	thyroxine 1 mg	7,1	10,0	80,0	10,0	658	65
	3		7,2	22,2	65,6	12,2	707	58
	6		7,3	26,7	60,0	13,6	867	65
11	1	thyroxine 3 mg	7,8	8,8	88,0	3,2	638	199
	4		7,7	9,3	85,0	5,7	1000	175
	8		7,2	11,6	81,6	6,7	1020	150
	11		7,4	21,7	70,8	7,4	1190	169
	16		7,45	24,9	67,0	8,1	1200	148
12	1	thyroxine 2 mg	18,4	14,5	77,5	9,0	1077	119
	3		17,9	7,5	85,2	12,3	1472	119
	8	" 4 "	17,5	30,0	59,5	11,8	933	79
	11		17,2	31,0	55,0	14,0	1290	92
	16		17,1	33,0	34,0	13,0	1352	104
	24		16,6	27,5	55,8	16,5	1852	112
	31		18,0	24,0	64,0	12,0	1566	130
	36		18,1	24,5	62,0	13,0	1542	114
49	18,9	33,6	51,3	15,5	1682	108		
13	1	thyroxine 2 mg	6,8	11,3	87,3	3,1	—	—
	6		6,8	16,3	77,8	5,9	—	—
	14		8,3	22,0	71,0	6,0	—	—

Discussion et conclusions. – Dans l'animal à jeun on remarque une très forte diminution du pourcentage de graisses dans le tissu adipeux sous-cutané et une augmentation contemporaine de l'eau, en mesure correspondante: c'est-à-dire qu'une partie du gras qui sort de la cellule est remplacée par l'eau (en partie seulement, parce que le poids de l'animal diminue de même que le pourcentage du résidu, c'est-à-dire que le nombre des cellules, dans l'unité de poids, augmente).

La réalimentation exalte la synthèse des graisses de dépôt. L'animal augmente de poids, le pour-cent de graisse sous-cutané augmente, l'eau diminue et le résidu et l'N retournent vers les valeurs initiales.

La mobilisation des graisses de dépôt est donc accompagnée et caractérisée par une forte diminution du pour-cent de graisse du tissu adipeux sous-cutané et par une augmentation correspondante du pour-cent d'eau. La synthèse des graisses, au contraire, est caractérisée par une forte augmentation du pour-cent de gras du tissu adipeux et par une correspondante diminution de l'eau. Le résidu et l'N ne présentent pas des variations caractéristiques.

Dans les animaux, traités avec thyroxine, le poids diminue presque toujours (sauf dans le chien, n° 10), mais, après un certain temps, il augmente de nouveau.

Dans certains cas l'augmentation de poids est rapide et peut être remarquable (chiens 9, 10, 11, 12, et 13); en d'autres cas elle est lente et peu considérable (chiens 4, 5, 6, 7, 8). Nous pouvons donc distinguer les chiens dans lesquels le poids réaugmente lentement, et chiens dans lesquels le poids réaugmente plus rapidement (avec le même résultat cette subdivision peut être faite en prenant pour base le pourcentage initial de résidu, ou d'eau).

a) *Chiens dans lesquels l'augmentation de poids est lente (le pourcentage initial de l'eau du sous-cutané est élevé et le résidu limité).*

Chiens 4, 5, 6, 7, 8. Dans ces cas l'injection de thyroxine provoque, apparemment, un seul phénomène, c'est-à-dire une diminution progressive du pourcentage de l'eau, qui continue à diminuer indépendamment de l'augmentation, ou de la diminution du poids de l'animal.

Par contre, le pourcentage de graisse augmente progressivement et proportionnellement à la diminution de l'eau. Il est probable toutefois que l'augmentation de la graisse soit due, non à des synthèses des graisses, mais à la disparition de l'eau, et nous sommes portés à le croire, puisque les variations de l'eau et de la graisse procèdent

toujours dans le même sens, indépendamment des variations de poids.

Si l'augmentation du pourcentage de graisse était due à une synthèse, la diminution du poids serait due exclusivement à la diminution de l'eau des muscles, puisque les recherches de PARHON et de ses collaborateurs empêchent de penser à d'autres tissus, mais cela est peu probable. De même il est difficile de penser que la thyroxine qui élève le besoin énergétique, qui donne augmentation de la diurèse et qui a action antiedémeuse, provoque des synthèses des graisses dans un tissu qui, comme le tissu sous-cutané des chiens de ce groupe, est très riche en eau (presque 40% dans le chien n° 5).

Les variations du pourcentage de graisse et d'eau, dans les premiers jours après l'injection, sont le contraire de celles qu'on observe dans l'animal à jeun, dans lequel se produit une mobilisation de graisse et pour cela on peut affirmer que la diminution de poids, dans ces cas, n'est pas due à mobilisation de graisse.

Le pourcentage de graisse continue parfois à augmenter, même lorsque le poids de l'animal a recommencé à augmenter. Il n'y a rien qui empêche de croire que ce fait soit dû à des synthèses de graisses, mais ces synthèses, si elles existent, sont très limitées. Dans le chien n° 4, pour une augmentation de 300 gr, l'augmentation du pourcentage de graisse manque, de même que dans le chien n° 8. Dans le chien n° 5, qui augmente de 100 gr, l'augmentation du pourcentage de graisse est de 5%, et dans le chien n° 7, pour une réaugmentation de 200 gr, le pourcentage de graisse augmente aussi de 5%.

Nous sommes bien loin des variations du chien n° 2 dans lequel la réalimentation fait augmenter le pourcentage de graisse dans le tissu adipeux sous-cutané de 15 à 25%, et des variations qu'on a dans le chien n° 1, dans lequel une augmentation de poids de 400 gr est accompagnée d'une augmentation de 20% de graisse sous-cutanée.

Dans ces animaux le résidu diminue bien peu, d'abord, et augmente nettement, ensuite; l'N se comporte analoguement. Cette augmentation ne peut dépendre que de l'accumulation de substances protéiques sous forme de substances qu'on ne peut pas extraire par acétone et pauvres en N. On est porté à supposer cela parce que l'augmentation de l'N n'est pas toujours proportionnelle à l'augmentation du résidu, mais elle est moins considérable.

U. LOMBROSO soutient la possibilité que le tissu adipeux puisse servir, non seulement de dépôt de graisses, mais aussi de dépôt de pro-

téines ou de substances azotées, mais nous n'avons pas les données nécessaires pour établir de quelle nature peut être l'N qui s'accumule dans le tissu sous-cutané, de même qu'il nous manque les bases pour pouvoir comprendre la cause du manque de parallélisme entre augmentation du résidu et augmentation d'N.

b) *Chiens dans lesquels le poids, après avoir diminué, augmente rapidement, et dans lesquels le pourcentage de l'eau du tissu sous-cutané est très bas.*

Ce sont des chiens dans lesquels le poids du corps, après avoir diminué immédiatement après l'injection de thyroxine, augmente rapidement jusqu'à dépasser, parfois, le poids initial, et des chiens, comme le chien n° 11, dans lesquels l'administration de thyroxine est immédiatement suivie d'une augmentation du poids.

Dans ces animaux la composition du tissu adipeux est diverse de celle dont on a parlé d'abord. Le pourcentage initial d'eau est inférieur; il est de 10% et non de 20-40% et l'administration de thyroxine provoque une augmentation du pourcentage d'eau, qui continue même lorsque le poids du corps, après avoir cessé de diminuer, recommence à augmenter. Contemporainement la graisse diminue, à peu près en proportion de l'augmentation de l'eau. Le résidu et l'N, par contre, augmentent progressivement.

Tant que le poids du corps diminue, la composition du tissu adipeux sous-cutané des chiens traités avec thyroxine rappelle celle des chiens à jeun. Aussi dans les chiens à jeun l'eau augmente et la graisse diminue, mais la ressemblance est seulement qualitative, parce que, dans les chiens à jeun, l'eau augmente beaucoup plus que dans les chiens qui ont eu l'injection de thyroxine, et la graisse diminue beaucoup plus intensément. Un exemple frappant nous est offert par la comparaison entre les données relatives au chien n° 2 et celles qui concernent le chien n° 12. Dans le 1^{er} le jeûne provoque une diminution de 2 Kg de poids, et dans le 2^d le traitement avec thyroxine cause une diminution de poids de 1,3 Kg.

En comparant entre elles les données que l'on observe après que le jeûne ou la thyroxine ont provoqué la perte de 1,3 Kg de poids, on remarque que, tandis que, dans l'animal à jeun, le pourcentage d'eau du tissu sous-cutané est de 52% et le pourcentage de graisse est de 34%, dans l'animal qui a subi le traitement on a 33% d'eau et 55% de graisse. La mobilisation de la graisse, à la suite du traitement avec

thyroxine, pour une perte égale de poids, est bien inférieure à celle que l'on constate pendant le jeûne.

Si, après le jeûne, on réalimente l'animal, son poids et la composition du tissu sous-cutané retournent aux valeurs initiales; en effet, dans le chien n° 2, les valeurs finales et les valeurs initiales sont presque identiques. Au contraire, dans l'animal traité avec thyroxine, quoique il y ait augmentation de poids, la composition du tissu adipeux ne varie pas, c'est-à-dire qu'elle ne retourne pas normale. On peut l'observer dans les chiens 10, 11 et 12.

Dans l'animal qui diminue de poids à la suite du traitement, la composition du tissu adipeux rappelle celle des animaux à jeun et l'on peut donc supposer que, dans ces cas, la thyroxine provoque une mobilisation limitée des graisses.

Par contre, dans l'animal qui, après une diminution, augmente de poids, le % de graisse dans le tissu adipeux, non seulement n'augmente pas, mais il continue parfois à diminuer. Les variations de la graisse sont donc, dans ces cas, tout le contraire de celles que l'on a dans l'animal qui augmente de poids à la suite de la réalimentation. Pour cela, dans ces cas, ou il n'existe pas une exaltation des synthèses de graisse, ou bien dans le tissu sous-cutané se déposent contemporanément de la graisse et de l'eau, et alors l'emménagement de graisse se produirait par un mécanisme divers du normal. L'augmentation progressive du résidu et de l'N du sous-cutané peut être observée aussi dans ces cas.

En concluant il semble qu'on peut affirmer: 1) Que la thyroxine provoque seulement mobilisation de l'eau du tissu adipeux sous-cutané dans les chiens dans lesquels le % de cette eau, avant le traitement, dépasse 20%. 2) Que la thyroxine provoque une mobilisation limitée des graisses de dépôt dans les chiens dans lesquels le % d'eau du tissu adipeux sous-cutané est, avant le traitement, d'environ 10%. 3) Que dans la composition du tissu adipeux de chiens, traités avec thyroxine, on n'observe jamais des variations qui permettent de penser à des processus de synthèse de graisses, pas même lorsque le poids du corps de l'animal augmente. 4) Que dans les animaux traités avec thyroxine le % de résidu et l'azote du sous-cutané augmentent après le traitement.

La thyroxine peut donc provoquer mobilisation d'eau et de graisses, mais elle ne provoque jamais, d'après mes expériences, la synthèse d'autres graisses, pas même lorsque l'animal augmente de poids.
