

ACTION DE LA THYROXINE SUR LE MÉTABOLISME DES GRAISSES. – SUR LES VARIATIONS DU GLYCOGÈNE, DU POUVOIR AUTOLYTIQUE ET DU POUVOIR GLYCOLYTIQUE DU TISSU ADIPEUX SOUS-CUTANÉ DES CHIENS TRAITÉS AVEC THYROXINE (*).

G. SCOZ et P. L. MICHELI

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

RÉSUMÉ DES AA.

Comme on sait, le poids d'un animal traité avec thyroxine diminue plus ou moins, par rapport à la quantité de thyroxine injectée et selon l'animal sur lequel on expérimente.

Après une plus ou moins longue période de temps après l'injection, le poids augmente de nouveau et, comme un de nous l'a démontré, cette réaugmentation est quelquefois rapide et intense et quelquefois lente et limitée. Ces variations de poids dans des animaux, alimentés pendant toute la durée de l'expérience, pourraient être dues ou à des variations de la graisse sous-cutanée ou à des variations de l'eau du tissu sous-cutané ou des muscles, comme il a été démontré par PARHON. Dans les chiens qui, à la suite du traitement avec thyroxine, diminuent d'abord, et puis augmentent de nouveau lentement de poids, on observe une progressive diminution du pourcentage d'eau dans le tissu adipeux sous-cutané et une augmentation progressive du pourcentage de graisse. Dans les chiens qui, dans les mêmes conditions, diminuent d'abord et puis augmentent de nouveau et rapidement de poids on observe, au contraire, une augmentation modérée du pourcentage d'eau dans le tissu, accompagnée d'une diminution correspondante de la graisse.

Dans le 1^{er} cas l'augmentation du pourcentage de graisse semble

(*) *Archivio di Scienze Biologiche*, XX, 373-385, avec 2 figg. d. l. t. – Pour la Bibliographie voir la note originale.

apparente et dans le 2^{ème} elle n'existe pas. Ces faits ne suffisent pourtant pas pour exclure les synthèses de graisses: c'est pourquoi nous avons repris l'examen de cet argument et que nous l'avons étudié sous un autre point de vue.

Comme l'un de nous l'a démontré, dans l'animal qui diminue de poids, à la suite du jeûne, et dans lequel la mobilisation de la graisse est évidente, le glycogène du tissu sous-cutané augmente d'une moyenne de 100-150 mg% g de tissu frais, à 330; le pouvoir autolipolytique augmente (le pouvoir autoglycolytique diminue), tandis que le pouvoir glycolytique, comme nous le verrons, diminue. Par contre, dans le chien qui, après le jeûne, augmente de nouveau de poids, à la suite d'une réalimentation avec une diète riche en carbohydrates, le glycogène augmente jusqu'à 3-4 g % g; le pouvoir autoglycolytique augmente, le pouvoir autolipolytique retourne vers des valeurs normales et le pouvoir glycolytique augmente.

Nous voyons donc que la mobilisation de la graisse est accompagnée d'une augmentation du glycogène et du pouvoir autolipolytique et d'une diminution des pouvoirs autoglycolytique et glycolytique et que l'exaltation des synthèses est accompagnée d'une très forte augmentation du glycogène, d'une augmentation du pouvoir glycolytique et du retour vers la normalité du pouvoir autolipolytique, augmenté précédemment. Nous avons admis que ces variations caractérisent les variations du métabolisme des graisses de réserve et nous avons pensé que l'étude de ces variations dans le tissu adipeux sous-cutané des animaux, traités avec thyroxine, pouvait apporter quelque argument, pour ou contre la mobilisation et la synthèse des graisses dans les animaux traités avec thyroxine.

La thyroxine provoque "*in vitro*," et "*in vivo*," des variations des pouvoirs enzymatiques. Les enzymes protéolytiques sont favorisées tant "*in vitro*," que "*in vivo*," par la présence de petites doses de thyroxine (WEIL et LANSBERG, SIMON, ABDERHALDEN et FRANKE).

Les enzymes lipolytiques des tissus (GHIRARDI) et les estérases des tissus, "*in vivo*," et "*in vitro*," (MÜHLBOCH et KAUFMANN) et les estérases du sérum de sang (BACH, LOVAS et NEUFELD) en sont inhibées.

Pour ce qui concerne l'action de la thyroxine sur le métabolisme des hydrates de carbone, les expér. qu'on a faites jusqu'ici n'ont pas donné des résultats univoques. Le traitement provoque hyperglycémie (ZUNZ), diminution du glycogène hépatique (LAWRENCE, WITTEGENSTEIN),

du glycogène cardiaque (DEFAUW) et du glycogène musculaire (BUELL et ses collab.). *In vitro* la thyroxine produit augmentation du pouvoir glycolytique du levain (TOMITA); de la glycolyse aérobie du foie (PAAL); de la production d'acétolaldéhyde dans les muscles (SIMON et BLASZO) et de la glycolyse hépatique (GERARD); au contraire, dans le gastrocnémien des animaux traités avec thyroxine, on constate, selon BUELL et ses collaborateurs, une diminution de la production d'acide lactique, si la dose de thyroxine employée est élevée et une augmentation du même acide, si la dose employée est plus faible. SCOZ, enfin, a remarqué que la production d'acides dans le tissu adipeux sous-cutané, plongé dans *Ringer* sans glucose, immédiatement après l'administration du principe actif, diminue, tandis que le pouvoir glycolytique augmente. Il remarqua aussi qu'ensuite, lorsque le poids recommence à augmenter, la production d'acides augmente et le pouvoir glycolytique diminue.

Les observations faites par SCOZ n'éclaircissent pas le problème qui nous intéresse, parce qu'elles sont incomplètes, puisqu'il leur manque les observations relatives aux variations du glycogène et à celles de la composition du tissu adipeux sous-cutané

Pour cela nous avons repris ces recherches et nous avons étudié les variations du glycogène, celles de la production d'acides (que nous appelons pouvoir autolytique) et celles du pouvoir glycolytique dans des animaux où on déterminait aussi, contemporanément, les variations de la composition du tissu. Nous avons comparé les données obtenues avec celles qu'on a constatées dans le tissu adipeux des animaux à jeun, dans lesquels les variations caractérisent la mobilisation des graisses, et avec les données qu'on obtient dans la réalimentation, où les variations caractérisent l'exaltation de la synthèse de la graisse.

Résultats des expériences. - Pour les déterminations nous nous sommes servis de chiens traités avec de petites doses de thyroxine (2-3 mg *in toto*) et desquels nous avons prélevé de petits morceaux de tissu adipeux avant le traitement et, quelquefois, après le traitement, pendant qu'ils diminuaient et pendant qu'ils augmentaient de nouveau de poids. Le glycogène a été déterminé selon la méthode de GOLD-FEDEROWA, modifiée par un de nous; les pouvoirs glycolytique et autolytique ont été déterminés par le déplacement du CO₂ causé par la production d'acides dans le tissu, ou dû au tissu même, tenu dans le *Ringer* avec bicarbonate, avec (glycolyse) ou sans (autolyse) glucose, et dans une atmosphère d'N (95%) et de CO₂ (5%).

a) *Variations du glycogène.* — Le glycogène du tissu sous-cutané passe d'une moyenne de 100-150 mg % g de tissu frais, dans l'animal alimenté normalement, à une moyenne de 300 mg % g dans l'animal à jeun, et à une moyenne de 3-4000 mg % g dans l'animal réalimenté avec des carbohydrates.

L'augmentation du glycogène de 100-150 à 300 caractérise la mobilisation du gras, et l'augmentation de 300 à 3-4000 caractérise l'exaltation des synthèses des graisses. Le glycogène de l'animal traité avec thyroxine augmente, en un premier temps, de 100-150 à 250 mg % g de tissu frais, mais il diminue, ensuite, jusqu'à à 40-60 mg % g.

En un premier temps il y a donc analogie entre les variations du glycogène dues à la thyroxine et celles qui dépendent du jeûne, mais, ensuite, cette analogie se change en un contraste. Dans l'animal, traité avec thyroxine, le glycogène du tissu sous-cutané, après la première augmentation, descend jusqu'au dessous des valeurs normales et ne retourne vers ces valeurs qu'un ou deux mois après l'injection. Si, avant que ce temps soit écoulé, on répète le traitement avec thyroxine, le glycogène augmente de nouveau vers 250 mg % g, mais il augmente lentement et il emploie un temps plus long que le temps normal, pour s'approcher de cette valeur. Une fois qu'il l'a atteinte il recommence à diminuer comme normalement.

b) — *Variations du pouvoir glycolytique.* — La mobilisation des graisses pravoque une diminution du pouvoir glycolytique et la réalimentation en pravoque l'augmentation.

Au contraire, dans le tissu adipeux de chiens, traités avec thyroxine, nous observons d'abord (dans les 3-4 jours après l'injection) quelquefois une augmentation (1 cas) et quelquefois une diminution (4 cas) et toujours une très forte diminution au moins 5 jours après l'injection.

Dans les jours qui suivent immédiatement le traitement avec thyroxine, le pouvoir glycolytique varie fréquemment dans le même sens que dans le jeûne, mais, dans les jours suivants, le pouvoir glycolytique diminue fortement, quelque rapide et intense que puisse être l'augmentation du poids.

Variations du pouvoir autolytique. — Pour pouvoir autolytique nous entendons la somme des acides qui se forment dans le tissu isolé et plongé dans le Ringer sans glucose (c'est-à-dire la somme des pouvoirs autoglycolytique et autolipolytique).

Dans le jeûne, pendant la mobilisation de la graisse, on observe

une diminution du pouvoir autoglycolytique et une augmentation du pouvoir autolipolytique tandis que la somme des deux facteurs, pratiquement, ne varie pas. Par contre, dans la réalimentation on observe une très forte augmentation du pouvoir autoglycolytique et un retour vers les valeurs normales du pouvoir autolipolytique, avec augmentation de la somme des deux facteurs.

La thyroxine provoque des variations du pouvoir autolytique, variations qui ne sont guère uniformes dans les premiers jours après le traitement; en deux cas le pouvoir autolytique diminue; en deux autres cas il augmente d'abord et diminue ensuite; et dans le 5^{ème} cas il augmente. Toutefois, dans les jours suivants, le pouvoir autolytique augmente toujours jusqu'à atteindre des valeurs deux fois plus élevées que les valeurs normales.

Conclusions. -- En résumant: nos expériences et les expériences précédentes de Scoz démontrent:

1° - Qu'à la suite de l'administration de thyroxine le poids des animaux (chiens) diminue d'abord et puis augmente de nouveau.

La diminution de poids est plus ou moins intense selon le pourcentage d'eau du tissu adipeux. Si ce pourcentage est élevé (20-40%), la diminution est rapide; s'il est bas (10%), la diminution de poids est plus lente et moins intense et peut manquer. Ensuite, l'augmentation de poids est d'autant plus intense que le pourcentage d'eau initial était moins élevé.

2° - Que, pendant la diminution du poids, la composition du tissu adipeux sous-cutané, le pourcentage du glycogène, et les pouvoirs lipolytique, autolytique et glycolytique varient, souvent, parallèlement aux variations que l'on observe dans le tissu adipeux des animaux à jeun.

Le pourcentage d'eau augmente (quand le pourcentage initial est d'environ 10%); le pourcentage de graisse diminue, le glycogène augmente; les variations du pouvoir autolytique sont inconstantes et le pouvoir glycolytique diminue. Pourtant le pouvoir lipolytique diminue au lieu d'augmenter (GHIRARDI), mais GHIRARDI a expérimenté uniquement sur des chiens à tissu adipeux riche en eau.

Pour ces raisons nous pensons que, dans les premiers jours, qui suivent le traitement avec thyroxine, il y a certainement une certaine mobilisation de graisses.

3° - Que dans les jours suivants, pendant l'augmentation du poids,

toute analogie entre variations du tissu adipeux d'animaux en réalimentation et animaux traités, manque.

Le pourcentage d'eau, au lieu de diminuer comme dans la réalimentation, reste souvent invarié, de même que le pourcentage de graisse; le contenu en glycogène descend à des valeurs minimales, tandis que, dans la réalimentation, il atteint parfois des valeurs très élevées; le pouvoir glycolytique diminue au lieu d'augmenter; le pouvoir lipolytique (GHIRARDI) reste inférieur au normal. Le pouvoir autolytique varie, au contraire, dans le même sens, c'est-à-dire qu'il augmente dans les deux cas.

Pour ces motifs nous pensons qu'à la suite du traitement avec thyroxine on peut bien, quelquefois, observer, dans les premiers jours du traitement, une certaine mobilisation de graisses, mais qu'en suite, pendant l'augmentation du poids, la synthèse des graisses reste inhibée, conformément à l'hypothèse d'ABELIN. L'augmentation du poids n'est donc pas due à synthèse des graisses.

En nous basant sur ces données, nous croyons que la thyroxine a une action inhibitoire sur la synthèse des graisses et que l'augmentation du poids ne dépend pas de l'engraissement.

Probablement l'augmentation du poids du corps est due à l'imhibition d'eau de quelques tissus, ou à cette hypertrophie des organes internes qui a aussi été démontrée par REED, ANDERSON et MENDEL et que nous mêmes, dans des recherches récentes, nous avons obtenue dans les rats, même avec de très petites doses de thyroxine. Cette hypertrophie expliquerait, en outre, la forte rétention d'azote que l'un de nous a observée dans des chiens traités avec thyroxine quelques jours après le traitement. L'inhibition des synthèses de graisses et de glycogène devrait même favoriser certainement la synthèse des substances protéiques que la rétention d'azote présuppose et trouver là sa justification, du moins partielle.