

L'estérification du cholestérols dans le sérum des ictériques

Autor(en): **Favarger, Pierre**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences physiques et naturelles**

Band (Jahr): **25 (1943)**

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-742356>

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.

sionnel), l'hypervolume d'espace-temps. Comme nous l'avons vu, la charge ne convient pas au choix d'une unité élémentaire. Une longueur universelle quadri-dimensionnelle par exemple (qu'on peut d'ailleurs aussi considérer comme trace d'un tenseur), serait susceptible de fournir un choix heureux.

Du point de vue où nous nous plaçons, il est frappant et à première vue même surprenant que la dynamique newtonienne, bien que construite à l'aide de trois unités, ne contienne pas de constante universelle du premier type, c'est-à-dire jouant un rôle dans l'expression même du schéma constructif de la dynamique et non pas dans les formules particulières qui permettent de caractériser l'intensité d'une interaction. La dynamique relativiste (restreinte) ne fait usage que d'une seule constante de ce type, la vitesse limite c , qui, au premier abord, ne semble pas permettre de construire plus qu'un schéma cinématique. Et pourtant les théories newtonienne et relativiste sont des théories dynamiques. On a l'impression que la *dynamique newtonienne* (dépourvue de toute constante universelle appartenant à son schéma constructif), la *dynamique relativiste* (ayant une constante universelle dans son schéma constructif), la *dynamique statistique* (et relativiste ¹), avec deux constantes appartenant au schéma constructif) et la *dynamique quantique* (trois constantes) représentent des étapes successives du développement des théories physiques. S'il manque une quatrième constante, on doit donc s'attendre à l'éclosion d'une cinquième étape, c'est-à-dire à la découverte d'un nouveau schéma constructif.

*Université de Berne.
Séminaire de Physique théorique.*

Pierre Favarger. — *L'estérification du cholestérol dans le sérum des ictériques.*

On attribue au cholestérol un rôle important dans le métabolisme des lipides. Schramm et Wolf ² ont proposé une théorie attrayante basée sur l'action des cholestéroléstérases, pour

¹ On trouvera des exemples de la dynamique statistique relativiste dans l'ouvrage de R.-C. TOLMAN, *The Principles of Statistical Mechanics*. Oxford Univ. Press, 1938.

² G. SCHRAMM et A. WOLF, *Zeitschr. physiol. Chem.*, 263, 61, 1940.

expliquer la résorption et le transport des graisses. D'après eux le cholestérol libre est estérifié par les acides gras dans les espaces extracellulaires, tels que la lumière intestinale et la circulation sanguine, avant de pénétrer à l'intérieur des cellules. Là, des hydrolases agissent en sens inverse et permettent le retour du cholestérol dans le sérum sanguin et dans la bile. On a mis en évidence par ailleurs le rôle inhibiteur que jouent les sels biliaires dans cette estérification. Nous avons montré¹ que le sérum des ictériques possède un pouvoir estérifiant inférieur à celui des gens normaux. Il était intéressant d'étudier plus à fond quelques cas d'ictère par rétention à plusieurs stades de leur développement, et d'observer jusqu'à quel point l'estérification pouvait diminuer dans le sérum parallèlement à l'intensité de la maladie.

Malgré l'abondance des méthodes nous avons jugé nécessaire d'introduire un procédé nouveau pour le dosage du cholestérol et de ses esters. Les techniques colorimétriques basées sur la réaction de Liebermann-Burchard sont sujettes à une quantité d'erreurs qui ont été décrites notamment par Mâchebœuf et Delsal². Une des principales tient au fait que le cholestérol estérifié se colore davantage et plus rapidement que le cholestérol libre. Pour éviter cet écueil, Schönheimer et Sperry³ ont introduit un microdosage dans lequel la réaction de Liebermann-Burchard n'est plus appliquée au cholestérol ou à ses esters, mais au complexe digitonine-cholestérol. Les teintes obtenues de cette manière sont difficiles à comparer à un étalon au moyen d'un colorimètre ordinaire, mais en revanche on peut mesurer sans peine le rapport des fractions « cholestérol total » et « cholestérol libre » provenant du même sérum. Le chiffre que l'on obtient est précis puisque les erreurs possibles, sauf celles qui proviendraient de l'hydrolyse, interviennent des deux côtés et se compensent. Il faut naturellement doser le cholestérol total par gravimétrie sur une prise séparée. Il peut sembler peu rationnel d'utiliser deux techniques différentes pour un même

¹ E. ALKALAY et P. FAVARGER, *Arch. internat. Pharmacodyn.*, 68, 332, 1942.

² M. MÂCHEBŒUF et J.-L. DELSAL, *Bull. Soc. Chim. biol.*, 24, 296, 1942.

³ R. SCHÖNHEIMER et W. SPERRY, *J. biol. Chem.*, 106, 745, 1934

dosage, mais ce procédé de travail offre de nombreux avantages, surtout quand il faut, comme ici, mesurer la diminution de la teneur en cholestérol libre dans le même sérum. Pour le dosage pondéral il a été possible d'éviter l'extraction à l'alcool-éther ou la double hydrolyse du procédé Windaus-Fex, puisqu'il s'agit du cholestérol total seul. Nous avons pratiqué l'hydrolyse alcaline sur le sérum lui-même, bénéficiant ainsi de l'excellente dispersion physiologique des esters. Il faut se souvenir en effet que ces composés sont très peu solubles dans l'alcool. On a prétendu qu'il était impossible de les hydrolyser par les hydroxydes alcalins¹. Nous avons déjà rendu attentif au fait que le choix de l'agent hydrolysant est moins important que celui du milieu². En revanche, une hydrolyse trop brutale ou trop prolongée peut transformer le cholestérol en isomères qu'il n'est plus possible de précipiter par la digitonine³. Il a donc fallu rechercher les conditions les meilleures pour l'hydrolyse directe du sérum, et nous nous sommes arrêtés après de nombreux essais au procédé résumé ci-dessous :

5 cc de sérum sont versés en filet dans 20 cc d'alcool 95° contenant 5 cc de potasse caustique 50%. On chauffe à 70° pendant 2 heures et extrait à l'éther de pétrole très léger après refroidissement. On distille cet éther de pétrole, reprend le résidu par l'alcool et précipite par la digitonine avec les précautions habituelles. Le dosage complet ne demande qu'une heure de travail effectif environ, et dure deux jours. Des essais comparatifs avec des procédés gravimétriques plus compliqués ont montré qu'il était tout aussi précis et d'une application beaucoup moins délicate. On évite aussi un gros gaspillage de dissolvants. Il faut remarquer que nos essais sur des mélanges artificiels ont donné des résultats plus favorables avec l'acétone-alcool comme dissolvant, alors que pour les analyses de sérum l'alcool seul est plus indiqué. Cela tient certainement au fait que l'acétone est nécessaire pour dissoudre les esters quand ils ne sont pas naturellement dispersés comme dans le sérum.

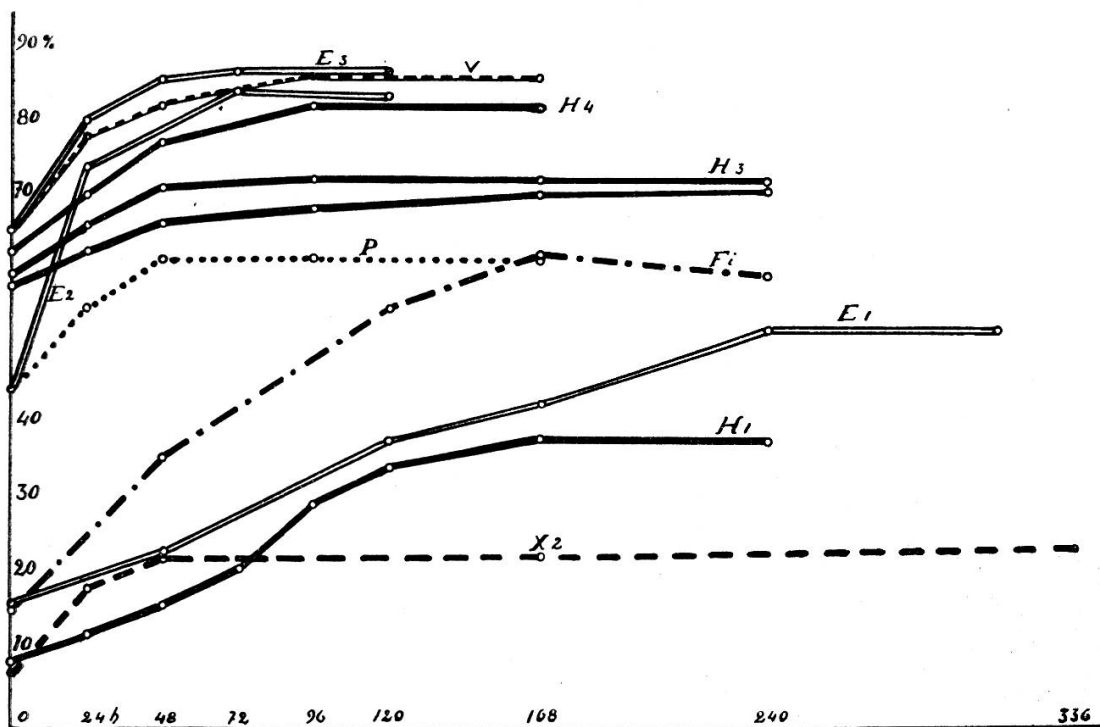
¹ E.-C. NOYON et M.-K. POLANO, *Biochem. Zeitschr.*, **303**, 415, 1940.

² P. FAVARGER, *Arch. internat. Pharmacodyn.*, **68**, 81, 1942.

³ F.-L. BREUSCH, *J. biol. Chem.*, **124**, 151, 1938.

Pour mesurer le pouvoir estérifiant du sérum il faut doser le cholestérol et ses esters au moment de la prise de sang, puis à intervalles déterminés, le sérum étant laissé à 37°. Dans deux cas d'ictère très prononcé (qui ne figurent pas sur le graphique), on note au temps 0 une absence complète ou presque complète d'esters. Après cinq jours d'incubation aucune estérification ne s'est produite. Une nouvelle prise de sang faite quinze jours plus tard à un de ces malades conduit au même résultat. L'autre a vécu de nombreuses semaines avec un ictère tout aussi accentué qu'au moment de la prise de sang, l'ictéris index variant de 120 à 160. On doit donc admettre que chez ces malades le sérum était incapable d'estérifier le cholestérol. Ce résultat concorde mal avec l'hypothèse de Schramm et Wolf selon laquelle l'estérification du cholestérol dans le sérum sanguin est un phénomène essentiel du métabolisme des lipides.

Les différences d'aspect des courbes d'estérification à maximum ou à point de départ égal s'expliquent facilement. La courbe P (fig.) concerne un ictère pris au début, où le sérum renferme encore 40% d'esters au temps 0. Le pouvoir estérifiant



Proportion d'esters en fonction des heures d'incubation.

a cependant déjà baissé, et il correspond à celui de l'ictère plus ancien Fi; chez ce dernier la réserve d'esters a eu le temps de tomber à 15%. La courbe E₂ concerne en revanche un ictère en voie de guérison; le pouvoir estérifiant est presque rétabli mais les esters n'ont pas encore eu le temps de s'accumuler. Le cas H permet de calculer que pendant les cinq jours séparant la prise de sang H₁ de la prise H₂, 8 g d'acide gras ont été estérifiés par le cholestérol. Cette quantité semble faible par rapport au volume du métabolisme des lipides, mais elle ne tient pas compte du cholestérol libre qui s'est déversé dans le sérum pendant ce temps. Pour avoir une idée plus juste de l'ampleur de l'estérification *in vivo*, il faut mesurer la croissance des courbes au temps 0. Les prélèvements de sérum tels qu'ils ont été pratiqués pour cette étude du sérum des ictériques ne sont pas suffisants, car il faut connaître le début de la courbe avec plus de précision. Nous avons commencé des essais dans ce sens et voici leur compte rendu résumé:

Le sérum est centrifugé à chaud, immédiatement après la prise de sang. Un premier prélèvement de sérum peut se faire après 4 à 5 minutes. On en fait d'autres après 1½ h., 4 h., 8 h., 12 h., 24 h., etc. On obtient des courbes assez régulières en reportant sur un graphique la proportion d'esters en fonction du temps d'incubation. La croissance de la courbe au temps 0 indique que des individus à jeun estérifieraient 3 à 4 g d'acides gras par jour dans leur sérum. Selon Schramm et Wolf, les graisses neutres du sérum cèdent une molécule d'acide gras au cholestérol, et les diglycérides se transforment en phosphatides par fixation d'acide phosphorique et d'une amine. Les phosphatides passent à l'intérieur des cellules en même temps que les esters du cholestérol, et fonctionnent intracellulairement comme accepteurs d'acides gras, se transformant en graisses neutres pendant que le cholestérol libéré retourne au sérum. De cette façon, chaque fois qu'une molécule d'acide gras est estérifiée par le cholestérol, trois molécules sont transportées dans les tissus. L'estérification de 3 à 4 g d'acides gras correspond donc au transport de 10 g de graisses neutres environ. Une prise de sang pratiquée deux heures après l'ingestion de 50 g de beurre montre une nette augmentation de l'estérification, puisqu'elle

atteint 6,5 g par jour. Un mécanisme qui explique le transport dans les cellules de 10 à 20 g de graisse par jour, ce qui représente une notable proportion de notre ration de corps gras, a beaucoup de chances d'être une réalité. Puisque ce mécanisme ne fonctionne pas chez les ictériques, il doit être remplacé par un autre dans le sérum de ces malades. On sait que les sels biliaires jouent un rôle important dans la résorption intestinale des graisses, et Verzar a montré qu'ils ne se contentent pas de favoriser leur émulsion, mais qu'ils forment des complexes définis avec les acides gras. Ces derniers quitteraient l'intestin en partie sous cette forme. La concentration des sels biliaires peut atteindre dans le sérum des ictériques une valeur quarante fois plus élevée que la concentration normale. Il n'est pas exclu qu'ils aient une fonction dans le transport des graisses chez ces malades, et qu'ils remplacent ainsi les esters du cholestérol dans une certaine mesure.

*Université de Genève.
Institut de Pathologie.*

Eudoxie Bachrach. — *La composition ionique des végétaux et la température de culture (rôle thermorégulateur des cations alcalins et alcalino-terreux).*

Dans un travail antérieur¹ nous avons montré ce fait insoupçonné que les cations Alcalins — Na⁺ et K⁺ — et les Alcalino-terreux — Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺ — doivent être considérés comme les *facteurs principaux* qui règlent la température des animaux Vertébrés.

Le potassium, antagoniste dans une certaine mesure du sodium, est responsable de l'élévation de la température de l'organisme. Plus le milieu intérieur de l'animal est riche en

¹ EUDOXIE BACHRACH, *La température des êtres vivants et la composition ionique du milieu*. C. R. Soc. Phys. et Hist. nat. Genève, 60, 190, 1943.

IDEM, *La température des êtres vivants et la composition ionique du milieu*. Archives des Sciences physiques et naturelles, 5^{me} série, 25, 1943.