

# RELATIONS ENTRE L'ACTIVITE DU SYSTEME RETICULOENDOTHELIAL ET LA DETOXICATION PAR LES MICROSOMES HEPATIQUES APRES ADMINISTRATION, CHEZ LE RAT, DE DIVERS LIPIDES

DANIELLE GAILLARD, BERNARD PIPY et ROGER DERACHE

Groupe de Recherches sur la Toxicologie des Aliments et des Boissons, I.N.S.E.R.M.-U.87,  
Institut de Physiologie, 84 Grande Rue St-Michel-31400 Toulouse, France

(Received 8 June 1973; accepted 15 September 1973)

**Abstract**—Pretreatments of female rats with oleic acid, eruric acid, ethyl oleate, ethyl erucate, triolein and trierucin intraperitoneally for 4 days (150 mg/kg/day) depress the phagocytic activity of the reticuloendothelial system (RES). These lipids provoke a prolongation *in vitro* pentobarbital-induced sleep in rats and exert inhibitory effects on certain liver microsomal enzymes: they decrease the *in vitro* enzymatic activities of aniline aromatic hydroxylase and *p*-nitroanisole *O*-demethylase but have no effect on the *N*-demethylase activity and on the amount of cytochrome P-450. These results suggest a metabolic interrelation between the RES response and the inhibition of drug metabolism and they indicate an alteration of the hepatic cells. In support of this view, these changes are associated with significant modifications in DNA, RNA and protein content of the rat liver and of the hepatic fraction containing microsomes.

IL EST bien établi, à l'heure actuelle, que certains lipides peuvent modifier soit par inhibition soit par stimulation la fonction granulopélique du système réticuloendothelial (SRE).<sup>1-5</sup> Le foie et particulièrement les cellules de Kupffer joueraient un rôle essentiel dans les phénomènes de phagocytose<sup>6</sup> et de pinocytose.<sup>7</sup> En outre, les cellules du SRE pourraient intervenir dans le métabolisme des lipides.<sup>8-10</sup>

A la suite de ces données, nous nous sommes demandés si des acides gras insaturés ainsi que leurs dérivés modifiant *in vivo* l'activité du SRE<sup>5</sup> ne pouvaient pas également jouer un rôle lors de la détoxication enzymatique au niveau des microsomes hépatiques et s'il n'y avait pas un effet concomitant des deux phénomènes. En effet, il a été montré que l'anesthésie induite par le nembutal est prolongée lors du blocage du SRE et qu'elle est diminuée lorsque l'activité de ce système redevient normale.<sup>11</sup> De plus, une substance naturelle comme le tanin qui modifie la fonction granulopélique du SRE<sup>12</sup> provoque, à très faible dose, une inhibition de l'activité microsomale hépatique.\*

Dans le présent travail, nous nous sommes proposés d'étudier les effets de l'acide oléique et de l'acide érucique ainsi que de leurs esters éthyliques et du glycérol sur la fonction granulopélique du SRE et sur le système enzymatique de détoxication localisé au niveau de la fraction microsomale. Nous nous sommes également demandés si les modifications éventuelles de l'activité de ces deux moyens de défense

\* D. Gaillard, S. Mitjavila et R. Derache, travaux non encore publiés.

de l'organisme ne peuvent pas être liées à des variations des constituants essentiels de la cellule hépatique: protéines, ADN et ARN.

#### METHODES EXPERIMENTALES

Nous avons utilisé 7 lots de 24 rats femelles O.F.A. (Sprague-Dawley) âgés de 40 à 60 jours; un aliment complet (provenance U.A.R.) et l'eau sont donnés *ad lib*. Les rats de chaque groupe reçoivent pendant 4 jours, à 24 h d'intervalle, une injection intrapéritonéale de 150 mg/kg d'acide oléique, d'acide érucique, d'oléate d'éthyle, d'éruccate d'éthyle, de trioléine et de triéruccine. Ces substances sont mises en suspension (1,5 g/100 ml) dans du chlorure de sodium à 9 pour 1000, contenant 0,140 g de Tween 20 et 0,540 g de glucose par 100 ml. Le lot témoin reçoit la solution de chlorure de sodium équivalente contenant le Tween et le glucose aux mêmes concentrations.

*Evaluation de l'activité de la fonction granulopéxique du SRE et mesures des taux des protéines et des acides nucléiques du foie.* Vingt heures après la dernière injection on procède, sur huit rats, à l'évaluation de l'activité phagocytaire du SRE par l'étude de la "clearance" de particules de carbone colloïdal. Après injection par la jugulaire de suspension de carbone colloïdal C 11/1431 a Pelikan (Günther-Wagner, Hanovre, Allemagne) à la dose de 0,2 ml/100 g (20 mg de carbone/100 g), les prélevements de sang sont faits à la carotide pendant 30 min selon la technique décrite par Gaillard *et al.*<sup>13</sup> La droite de régression:

$$\log C = Kt + \log C_0$$

permet de calculer la vitesse de disparition du carbone du sang; l'index phagocytaire *K* correspond à la pente de la droite. *C* représente la concentration de carbone dans le sang au temps *t* et *C*<sub>0</sub> est la concentration maximale de carbone dans le sang au temps *t*<sub>0</sub> de l'injection.

Dès que cette étude est terminée, les rats sont sacrifiés par décapitation; le foie et la rate sont prélevés immédiatement et pesés. On procède alors aux dosages des protéines<sup>14</sup> et des acides nucléiques<sup>15</sup> hépatiques. Les standards de protéines sont effectués avec de la sérum albumine humaine, fraction V (Nutritional Biochemicals Corp.); l'ARN et l'ADN sont évalués respectivement par rapport à de l'ARN de foie de Mouton (Choay) et à de l'ADN de thymus de Veau (Calbiochem).

*Détoxication enzymatique par les microsomes hépatiques.* Vingt heures après la dernière injection on mesure, sur huit rats de chaque lot, la durée d'action du pentobarbital de sodium, injecté à la dose de 3 mg/100 g; celle-ci est évaluée par le temps de sommeil de l'animal, témoin de son métabolisme. Le réflexe de redressement sert de test de réveil.

Une heure après le réveil des huit rats traités au pentobarbital ou 24 h après la dernière injection des huit autres rats non soumis au test du sommeil, les animaux sont sacrifiés par décapitation; le foie est prélevé immédiatement, pesé et broyé au moyen d'un potter dans 4 vol de tampon phosphate de potassium 0,1 M, pH 7,4 glacé. Une première centrifugation à 9000 g, pendant 15 min à 4°, permet d'éliminer les mitochondries, les noyaux et les débris cellulaires. Le surnageant est alors centrifugé à 4° à 105.000 g pendant une heure (ultra-centrifugeuse M.S.E.). Le culot, contenant les microsomes, est mis en suspension dans le tampon phosphate glacé de façon à avoir une concentration en protéines de l'ordre de 8 mg/ml. On détermine les taux des protéines microsomaux par une méthode à la bromosulfophthaléine<sup>14</sup> et

de l'ARN selon la technique de Wannemacher *et al.*<sup>15</sup> en utilisant les mêmes standards que mentionnés ci-dessus. La teneur en cytochrome P-450 est également évaluée.<sup>16</sup>

L'activité des enzymes microsomaux est estimée après incubation dans un milieu contenant 0,75  $\mu\text{M}$  de NADP, 50  $\mu\text{M}$  de glucose-6-phosphate, 0,5 U.I. de glucose-6-phosphate deshydrogénase, 25  $\mu\text{M}$  de  $\text{Cl}_2\text{Mg}$ , 100  $\mu\text{M}$  de nicotinamide, 5  $\mu\text{M}$  de NADH et 290  $\mu\text{M}$  de tampon phosphate de potassium, pH 7,4. Les concentrations en substrats sont de 5  $\mu\text{M}$  pour l'aniline, le pyramidon et la *N*-méthylaniline et de 3  $\mu\text{M}$  pour le *p*-nitroanisole. Lorsque la *N*-méthylaniline est utilisée comme substrat on ajoute au milieu 60  $\mu\text{M}$  de semicarbazide pour "piéger" le formaldéhyde apparu. La quantité de protéines microsomaux présente dans les 6 ml de milieu d'incubation est approximativement de 20 mg. L'incubation est menée, pendant 30 min sous agitation (150 oscillations/min), dans un appareil Gallenkamp thermostaté à 37°, l'air servant de phase gazeuse.

Les quantités de métabolites formés à partir des quatre substrats utilisés sont ensuite déterminées. L'hydroxylation aromatique de l'aniline est évaluée par l'apparition de *p*-aminophénol,<sup>17</sup> l'*O*-déméthylation du *p*-nitroanisole est estimée par la formation de *p*-nitrophénol<sup>17</sup> et les *N*-déméthylation du pyramidon et de la *N*-méthylaniline sont déterminées respectivement par les formations de 4-aminoantipyrine<sup>18</sup> et de formaldéhyde.<sup>19</sup> Les résultats sont exprimés en nanomoles de métabolite formé, en 30 min d'incubation, par mg de protéines microsomaux. Les comparaisons sont faites entre les animaux témoins et les animaux traités (test de Student).

## RESULTATS

*Evaluation de l'activité de la fonction granulopélique du système réticuloendothélial.* Les résultats donnés dans le Tableau 1 montrent que l'index phagocytaire *K*, correspondant à la cinétique de la phagocytose par le SRE, est significativement diminué, quelque soit le traitement, par rapport aux témoins. Avec l'acide oléique l'inhibition

TABLEAU 1. EFFET DE DIVERSES SUBSTANCES LIPIDIQUES SUR LA FONCTION GRANULOPÉIQUE DU SYSTÈME RÉTICULOENDOTHÉLIAL DU RAT\*

Traitements	Nombre de rats	<i>K</i> †	$\log C_0$ †	<i>t</i> ‡	<i>P</i> §
Témoins	8	$-0,0663 \pm 0,0093$	$3,3704 \pm 0,1165$	—	—
Acide oléique	7	$-0,0405 \pm 0,0060$	$3,3105 \pm 0,0752$	2,77	$<0,05$
Acide érucique	8	$-0,0261 \pm 0,0036$	$3,4070 \pm 0,0782$	4,30	$<0,001$
Oléate d'éthyle	8	$-0,0228 \pm 0,0033$	$3,5225 \pm 0,0875$	4,67	$<0,001$
Erucate d'éthyle	7	$-0,0287 \pm 0,0030$	$3,4030 \pm 0,0503$	4,04	$<0,01$
Trioléine	8	$-0,0232 \pm 0,0016$	$3,4773 \pm 0,0442$	4,63	$<0,001$
Triérucine	7	$-0,0287 \pm 0,0023$	$3,4311 \pm 0,0491$	4,04	$<0,01$

\* Administration des substances lipidiques par voie intrapéritonéale à la dose de 150 mg/kg/jour, à 24 h d'intervalle, pendant 4 jours. La fonction granulopélique est évaluée 20 h après la dernière injection selon la technique mentionnée dans la section Méthodes Expérimentales.

† Paramètres ( $\pm$  erreur standard) de la droite de régression:  $\log C = Kt + \log C_0$  où l'index phagocytaire *K* représente la vitesse de disparition du carbone du sang (pente de la droite de régression) et où  $C_0$  est la concentration maximale de carbone dans le sang au temps  $t_0$ .

‡ Test de *t* (de Student) effectué sur la pente des droites de régression *K* des lots traités par rapport au lot témoin.

§ Différence significative par rapport au lot témoin.

TABLEAU 2. EFFET DE DIVERSES SUBSTANCES LIPIDIQUES SUR LES POIDS DU FOIE ET DE LA RATE DU RAT\*

Traitements	Nombre de rats	Poids corporel (g)	Poids du foie/poids corporel (g/100g)	Poids de la rate/poids corporel (g/100g)
Témoins	24	135,3 ± 2,7	4,44 ± 0,06	0,478 ± 0,014
Acide oléique	23	140,0 ± 3,2	4,76 ± 0,07†	0,405 ± 0,011†
Acide érucique	24	139,7 ± 2,8	4,83 ± 0,05†	0,368 ± 0,008†
Oléate d'éthyle	24	143,3 ± 3,9	4,29 ± 0,06	0,397 ± 0,011†
Erucate d'éthyle	22	140,5 ± 3,7	4,43 ± 0,07	0,380 ± 0,012†
Trioléine	24	138,2 ± 3,0	4,49 ± 0,07	0,402 ± 0,012†
Triérucine	23	143,2 ± 3,1	4,73 ± 0,06†	0,393 ± 0,010†

\* Administration des substances lipidiques par voie intrapéritonéale à la dose de 150 mg/kg/jour, à 24 h d'intervalle, pendant 4 jours. Les animaux sont sacrifiés 24 h après la dernière injection.

† P < 0,01 par rapport au lot témoin.

est de 39 pour 100 mais elle est beaucoup plus importante avec les autres substances utilisées, de 57 à 65 pour 100.

*Poids du foie et de la rate.* Le Tableau 2 permet de constater que bien qu'il n'y ait pas de variations pondérales des animaux le poids du foie pour 100 g de poids corporel est augmenté de 7 à 10 pour 100 avec l'acide oléique, l'acide érucique et la triérucine; par contre, le poids de la rate pour 100 g de poids corporel est très significativement diminué après traitement avec toutes les substances étudiées (de 15 à 30 pour 100).

*Effets des traitements sur les taux des protéines et des acides nucléiques du foie.* Etant données les variations du poids du foie pour 100 g de poids corporel observées précédemment, nous avons indiqué, dans le Tableau 3, les taux des protéines et des acides nucléiques hépatiques rapportés au poids du foie pour 100 g de poids corporel. Avec l'acide oléique il y a augmentation des protéines et de l'ARN respectivement de 13 pour 100 et de 26 pour 100. Il y a également élévation du taux de l'ARN après traitement à l'acide érucique (37 pour 100), à l'érucate d'éthyle (18 pour 100) et à la triérucine (16 pour 100); par contre, l'oléate d'éthyle et la trioléine provoquent une diminution de 9 pour 100 et de 12 pour 100 respectivement du taux d'ADN.

TABLEAU 3. EFFET DE DIVERSES SUBSTANCES LIPIDIQUES SUR LES TAUX DES PROTÉINES ET DES ACIDES NUCLÉIQUES DU FOIE DU RAT\*

Traitements	Nombre de rats	Protéines (mg)†	ARN (mg)†	ADN (mg)†
Témoins	8	689,44 ± 23,37	54,48 ± 1,51	13,87 ± 0,47
Acide oléique	7	776,77 ± 17,21‡	69,15 ± 2,41§	13,92 ± 0,62
Acide érucique	8	722,73 ± 16,42	74,07 ± 1,29§	14,34 ± 0,47
Oléate d'éthyle	8	723,78 ± 10,77	54,37 ± 2,03	12,61 ± 0,32‡
Erucate d'éthyle	7	728,30 ± 27,53	64,44 ± 3,60‡	15,11 ± 0,67
Trioléine	8	729,93 ± 20,30	57,80 ± 1,13	12,15 ± 0,37‡
Triérucine	7	747,21 ± 17,85	63,32 ± 1,47§	15,45 ± 0,70

\* Administration des substances lipidiques par voie intrapéritonéale à la dose de 150 mg/kg/jour, à 24 h d'intervalle, pendant 4 jours.

† Résultats rapportés au poids du foie pour 100 g de poids corporel.

‡ 0,01 < P < 0,05 par rapport au lot témoin.

§ P < 0,01 par rapport au lot témoin.

TABLEAU 4. EFFET DE DIVERSES SUBSTANCES LIPIDIQUES SUR LE TEMPS DE SOMMEIL DU RAT\*

Traitements	Nombre de rats	Durée du sommeil (min)
Témoins	8	67 $\pm$ 1
Acide oléique	8	89 $\pm$ 2†
Acide érucique	8	111 $\pm$ 6†
Oléate d'éthyle	8	80 $\pm$ 4†
Érucate d'éthyle	7	98 $\pm$ 7†
Trioléine	8	86 $\pm$ 3†
Triérucine	8	86 $\pm$ 4†

\* Administration des substances lipidiques par voie intrapéritonéale à la dose de 150 mg/kg/jour, à 24 h d'intervalle, pendant 4 jours. La durée d'action du pentobarbital de sodium, administré à la dose de 3 mg/100 g, est évaluée 20 h après la dernière injection. Le réflexe de redressement sert de test de réveil des animaux.

† P < 0,01 par rapport aux témoins.

*Evaluation du temps de sommeil des animaux.* Tous les traitements provoquent chez les animaux une augmentation très nette du temps de sommeil induit par le pentobarbital de sodium, témoignant ainsi une plus lente métabolisation de ce barbiturique chez les rats traités comparativement aux témoins; ce phénomène, bien que hautement significatif chez tous les groupes d'animaux, est surtout très important chez ceux traités à l'acide érucique (prolongation de 65 pour 100) et à l'érucate d'éthyle (prolongation de 45 pour 100). Les résultats sont donnés dans le Tableau 4.

*Effet des traitements sur les taux des protéines et d'ARN des microsomes hépatiques.* Les résultats du Tableau 5 montrent qu'il y a augmentation de la concentration en protéines microsomalement chez les animaux traités à l'oléate d'éthyle (6,5 pour 100), à l'érucate d'éthyle (10 pour 100) et à la trioléine (7 pour 100). En ce qui concerne les taux d'ARN microsomal, toutes les substances testées induisent une élévation significative de ce constituant, de 6 à 18 pour 100 suivant le traitement effectué.

TABLEAU 5. EFFET DE DIVERSES SUBSTANCES LIPIDIQUES SUR LES TAUX DES PROTÉINES ET d'ARN DES MICROSMES HÉPATIQUES DU RAT\*

Traitements	Nombre de rats	Protéines microsomalement (mg/g foie)	ARN microsomal (mg/g foie)
Témoins	16	18,74 $\pm$ 0,30	2,81 $\pm$ 0,04
Acide oléique	16	18,98 $\pm$ 0,31	3,09 $\pm$ 0,05‡
Acide érucique	16	19,58 $\pm$ 0,38	3,28 $\pm$ 0,07‡
Oléate d'éthyle	16	20,00 $\pm$ 0,45†	3,07 $\pm$ 0,04‡
Érucate d'éthyle	15	20,63 $\pm$ 0,51‡	3,33 $\pm$ 0,11‡
Trioléine	16	20,10 $\pm$ 0,33‡	2,98 $\pm$ 0,06†
Triérucine	16	19,77 $\pm$ 0,53	3,19 $\pm$ 0,07‡

\* Administration des substances lipidiques par voie intrapéritonéale à la dose de 150 mg/kg/jour, à 24 h d'intervalle, pendant 4 jours. Les animaux sont sacrifiés 24 h après la dernière injection.

† P < 0,05 par rapport au lot témoin.

‡ P < 0,01 par rapport au lot témoin.

TABLEAU 6. EFFET DE DIVERSES SUBSTANCES LIPIDIQUES SUR LES MÉTABOLISMS PAR LES MICROSONES HÉPATIQUES DU RAT. DE L'ANILINI, DU PYRAZIDON, DU *p*-NITROANISOLE ET DE LA N-MÉTHYLANILINE\*

	Activité enzymatique			
	(métabolite formé en nmoles ng protéines microsomales 30 min <sup>†</sup> )			
	Aniline (hydroxylation aromatique)	Pyramidon (N-déméthylation)	<i>p</i> -Nitroanisole ( <i>O</i> -déméthylation)	N-Méthylaniline ( <i>N</i> -déméthylation)
Témoin	12,62 ± 0,90 (8) <sup>‡</sup>	5,59 ± 0,57 (8)	16,80 ± 0,68 (8)	8,07 ± 0,56 (8)
Acide oléique	8,99 ± 0,74 (8) <sup>§</sup>	5,20 ± 0,23 (8)	12,44 ± 1,18 (8) <sup>§</sup>	10,24 ± 0,34 (8) <sup>§</sup>
Acide érucique	6,05 ± 0,36 (8) <sup>§</sup>	4,32 ± 0,39 (8)	8,83 ± 0,35 (8) <sup>§</sup>	7,21 ± 0,37 (8)
Oléate d'éthyle	7,69 ± 0,75 (8) <sup>§</sup>	4,49 ± 0,34 (8)	10,29 ± 0,96 (8) <sup>§</sup>	7,09 ± 0,46 (7)
Érucaate d'éthyle	8,15 ± 1,09 (8) <sup>§</sup>	4,93 ± 0,60 (7)	10,63 ± 0,94 (8) <sup>§</sup>	6,42 ± 0,44 (7)
Trioléine	8,32 ± 0,68 (8) <sup>§</sup>	4,74 ± 0,19 (8)	11,07 ± 0,94 (8) <sup>§</sup>	7,77 ± 0,51 (8)
Triéruquine	6,51 ± 0,40 (8) <sup>§</sup>	4,99 ± 0,29 (8)	10,56 ± 0,36 (8) <sup>§</sup>	7,87 ± 0,42 (8)

\* Administration des substances lipidiques par voie intraperitoneale à la dose de 150 mg/kg/jour, à 24 h d'intervalle.

† Les expérimentations sont conduites comme décrit dans la section Méthodes Expérimentales.

‡ Les valeurs représentent la moyenne ± l'erreur standard. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux ayant servi à l'étude enzymatique correspondante.

§ P < 0,01 par rapport au lot témoin.

¶ P < 0,05 par rapport au lot témoin.

*Evaluation de l'activité de détoxication des microsomes hépatiques.* Les résultats rapportés dans le Tableau 6 montrent que l'hydroxylation aromatique de l'aniline est fortement diminuée quelque soit le traitement (de 30 à 48 pour 100); il en est de même de l'*O*-déméthylation du *p*-nitroanisole qui est, elle aussi, significativement inhibée dans tous les cas. Bien que l'on observe (sauf avec l'acide oléique) une légère diminution de la *N*-déméthylation de deux substances, le pyramidon et la *N*-méthylaniline, l'inhibition n'est pas significative en la comparant aux valeurs trouvées pour les témoins; seul l'érucale d'éthyle diminue significativement de 24 pour 100 la *N*-déméthylation de la *N*-méthylaniline, alors que l'acide oléique provoque une augmentation du métabolisme de cette substance.

Les divers traitements n'ont pas d'influence sur le taux du cytochrome P-450 des microsomes comme on peut le voir sur le Tableau 7. Bien que la concentration de ce constituant soit moins importante chez les animaux traités que chez les témoins, la différence n'est pas significative.

TABLEAU 7. EFFET DE DIVERSES SUBSTANCES LIPIDIQUES SUR LE TAUX DE CYTOCHROME P-450\*

Traitements	Nombre de rats	Cytochrome P-450† $\Delta D.O_{(450-490 \text{ nm})}/$ mg protéines microsomaless
Témoins	16	0,050 $\pm$ 0,002
Acide oléique	16	0,046 $\pm$ 0,003
Acide érucique	16	0,043 $\pm$ 0,005
Oléate d'éthyle	16	0,048 $\pm$ 0,003
Érucale d'éthyle	15	0,042 $\pm$ 0,004
Trioléine	16	0,043 $\pm$ 0,003
Triérucine	16	0,045 $\pm$ 0,003

\* Administration des substances lipidiques par voie intrapéritonéale à la dose de 150 mg/kg/jour, à 24 h d'intervalle, pendant 4 jours. Les animaux sont sacrifiés 24 h après la dernière injection.

† L'expérimentation est conduite comme décrit dans la section Méthodes Expérimentales.

## DISCUSSION

Jusqu'à présent, il était généralement admis que les cellules du parenchyme étaient principalement responsables de l'activité métabolique du foie<sup>20</sup> mais on peut se demander si les cellules de Kupffer, constituant 30 à 35 pour 100 de la totalité des cellules hépatiques chez l'homme<sup>21</sup> et chez le rat,<sup>22</sup> n'interviennent pas également dans les fonctions de détoxication. Selon Lentz et Di Luzio<sup>23</sup> l'activité de quelques enzymes serait à peu près identique, en exprimant l'activité par mg de protéines, dans les hépatocytes et dans les cellules de Kupffer. Par ailleurs, il a été signalé que l'acétylation de la sulfanilamide et de l'acide *p*-aminobenzoïque serait assurée, *in vitro*, en majeure partie, dans les cellules du SRE du foie<sup>24</sup> et également que l'injection intraveineuse de thorotrast, qui se concentre dans les cellules de phagocytose, provoque une diminution de l'acétylation de la sulfanilamide chez le Lapin.<sup>25</sup> En outre, la stimulation du SRE augmente les vitesses de réduction et de glucuroconjuguaison de la corticostérone.<sup>26-27</sup> Cependant notre expérimentation ne permet pas de savoir si

les cellules du SRE sont impliquées directement dans les réactions métaboliques de détoxication ou si elles ne servent que d'intermédiaires. Pour éclaircir ce problème, il faudrait séparer les deux types de cellules afin d'étudier leurs caractéristiques fonctionnelles, biochimiques et surtout enzymatiques, notamment après isolement des microsomes respectifs. Il est donc difficile de conclure dans l'état actuel de nos connaissances qui sont très sommaires sur le rôle du SRE et nous ne pouvons qu'émettre des hypothèses en ce qui concerne l'influence du SRE sur la détoxication enzymatique au niveau des microsomes.

Il avait déjà été montré que des stimulateurs de l'activité du SRE provoquent une augmentation du temps de sommeil de la Souris.<sup>28-29</sup> Le même phénomène se produit avec les inhibiteurs de l'activité du SRE et d'après Woole et Munson<sup>30</sup> les substances qui modifient l'activité du SRE, soit par "blocage" soit par activation, inhibent le métabolisme de l'hexobarbital *in vivo* et *in vitro*. Les substances que nous avons testées, inhibitrices de l'activité du SRE dans nos conditions expérimentales, prolongent, elles aussi, le temps de sommeil induit par le pentobarbital témoignant ainsi une inhibition de son métabolisme *in vitro*. Mais ce phénomène semble plus général: les métabolismes d'autres substances que les barbituriques peuvent être inhibés lorsqu'il y a perturbation de l'activité du SRE. Il avait déjà été signalé la possibilité d'une telle interaction du SRE et de l'activité enzymatique dans le cas particulier de la tryptophane pyrrolase dont l'activité est diminuée, *in vivo*, chez la Souris après injections intraveineuses de zymosan ou de glucan<sup>31</sup> et également dans le foie perfusé de rat traité à l'endotoxine ou au thorotrast.<sup>32</sup> Il faut noter cependant qu'il y a une certaine spécificité dans cette action puisqu'il y a inhibition de l'hydroxylation aromatique de l'aniline et de l'*O*-déméthylation du *p*-nitroanisole alors que, mis à part le traitement à l'érucate d'éthyle, la *N*-déméthylase ne semble pas subir d'inhibition et le taux de cytochrome P-450 n'est pas modifié.

Nos résultats confirment ceux obtenus précédemment, à savoir que les perturbations de l'activité physiologique du SRE s'accompagnent de modifications, au niveau cellulaire, des taux des protéines et des acides nucléiques du foie<sup>5</sup> mais, en outre, les mêmes phénomènes se produisent aussi à l'échelle subcellulaire. Nous pouvons supposer que dans un premier temps les substances étudiées ont un effet cytotoxique. Les diminutions des activités des enzymes catalysant l'hydroxylation aromatique de l'aniline et l'*O*-déméthylation du *p*-nitroanisole seraient peut-être le reflet d'une agression cellulaire provoquée par ces inhibiteurs du SRE car il est connu que, lors d'intoxication de la cellule hépatique, le réticulum endoplasmique est altéré.<sup>33</sup> Il est difficile de savoir quel est l'agent cytotoxique, ce peut être la substance elle-même ou son métabolite, mais ce peut être également le fait de la "réponse" des cellules du SRE aux stimuli provoqués par les inhibiteurs de l'activité physiologique du SRE avec apparition, par exemple, de produits de dégradation de l'ADN.<sup>34</sup> Il est connu, en outre, que sous l'action d'agents modifiant l'activité du SRE il y a rupture des membranes des lysosomes des cellules du SRE:<sup>35</sup> les enzymes de détoxication peuvent alors être dégradées par les enzymes protéolytiques. Il est possible également qu'il y ait modification de l'intégrité de l'apport sanguin aux cellules, nécessaire au maintien de l'activité enzymatique des microsomes hépatiques.<sup>36</sup> Les traitements que nous avons fait subir aux animaux ont provoqué une diminution du poids de la rate et l'on sait que l'ablation de cet organe provoque également une diminution de la détoxication,<sup>37</sup> mais nos résultats ne permettent pas d'étayer cette hypothèse.

Quelle que soit l'origine de l'agression cellulaire il pourrait y avoir, par la suite, régénération comme le laisse supposer l'augmentation des taux des protéines et de l'ARN. Des phénomènes similaires ont été observés lors de la régénération hépatique: après chute de l'activité des enzymes de détoxication au premier jour après hépatectomie partielle, il y a par la suite augmentation progressive de l'activité enzymatique qui redevient normale lorsque la régénération est terminée.<sup>38-39</sup> L'éventuelle reprise d'activité des enzymes de détoxication pourrait être due à plusieurs facteurs: synthèse de nouvelles enzymes après régénération de la cellule, transformation de cellules indifférenciées qui deviendraient fonctionnelles et également multiplication cellulaire.

En conclusion, il semble y avoir interaction de l'activité physiologique du SRE et de la détoxication enzymatique par les microsomes hépatiques mettant en évidence le rôle du SRE dans les mécanismes de détoxication métabolique. Ces altérations: "réponse" du SRE et diminution de l'activité enzymatique, semblent liées à l'agression induite par les lipides que nous avons utilisés lors de notre expérimentation, agression au niveau cellulaire mais aussi à l'échelle subcellulaire entraînant une détérioration de l'activité enzymatique des microsomes. A ces phénomènes sont associés des modifications des constituants cellulaires essentiels tels les protéines et les acides nucléiques. Une étude plus large permettrait de préciser ces phénomènes concernant l'effet d'acides gras sur la détoxication enzymatique et sur l'activité physiologique du SRE qui interviennent toutes deux dans la défense de l'organisme.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. A. E. STUART, G. BIOZZI, C. STIFFEL, B. N. HALPERN et D. MOUTON, *Br. J. exp. Pathol.* **41**, 599 (1960).
2. A. E. STUART, G. BIOZZI, C. STIFFEL, B. N. HALPERN et D. MOUTON, *C. r. Acad. Sci.* **250**, 2779 (1960).
3. G. N. COOPER, *Res J. Reticuloendothel. Soc.* **1**, 50 (1964).
4. N. R. DI LUZIO et D. A. BLIKENS, *Res. J. Reticuloendothel. Soc.* **3**, 250 (1966).
5. B. PIPY, Thèse Doct. Spécialité. Physiologie Nutrition, Toulouse, No. 1359 (1973).
6. G. BIOZZI, B. BENACERRAF et B. N. HALPERN, *Br. J. exp. Pathol.* **34**, 441 (1953).
7. N. R. DI LUZIO et S. J. RIGGI, *Res J. Reticuloendothel. Soc.* **1**, 136 (1964).
8. J. C. PISANO, J. P. FILKINS et N. R. DI LUZIO, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **128**, 917 (1968).
9. A. J. DAY et N. H. FIDGE, *J. Lipid Res.* **3**, 333 (1962).
10. A. J. DAY, N. H. FIDGE, P. R. S. GOULD-HURST, M. L. WAHLQVIST et G. K. WILKINSON, *Q. J. exp. Physiol.* **51**, 11 (1966).
11. S. C. SAMARAS et N. DIETZ, JR., *Fedn Proc.* **12**, 400 (1953).
12. S. MITJAVILA, D. GAILLARD et R. DERACHE, *C. r. Acad. Sci.* **272**, 1314 (1971).
13. D. GAILLARD, S. MITJAVILA et R. DERACHE, *C. r. Acad. Sci.* **262**, 2169 (1966).
14. J. PAUL, in *Cells and Tissue Culture* (Ed. J. PAUL) p. 284. E. S. Livingstone, Edinburgh (1961).
15. R. W. WANNEMACHER, JR., W. L. BANKS, JR., et W. H. WUNNER, *Analyt. Biochem.* **11**, 320 (1965).
16. T. OMURA et R. SATO, *J. biol. Chem.* **239**, 2370 (1964).
17. R. KATO et J. R. GILLETTE, *J. Pharmac. exp. Ther.* **150**, 279 (1965).
18. B. N. DAU, L. GAUDETTE, N. TROUSOF et B. B. BRODIE, *J. biol. Chem.* **214**, 741 (1955).
19. T. NASH, *Biochem. J.* **55**, 416 (1953).
20. F. DOLJANSKI, *Int. Rev. Cyt.* **10**, 217 (1960).
21. J. C. WATERLOW et S. J. PATRICK, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **57**, 750 (1954).
22. R. DAOUST et A. CANTERO, *Cancer Res.* **19**, 757 (1959).
23. P. E. LENTZ et N. R. DI LUZIO, *Exp. Cell Res.* **67**, 17 (1971).
24. W. C. GOVIER, *J. Pharmac. exp. Ther.* **150**, 305 (1965).
25. F. T. MAHLER, in *Monographs in Medical Sciences*. University Illinois Press (1944).
26. N. J. SAWYER, J. T. OLIVIER et R. C. TROOP, *Steroids* **2**, 213 (1963).
27. C. J. NABORS, JR., D. L. BERLINER et T. F. DOUGHERTY, *Res J. Reticuloendothel. Soc.* **4**, 237 (1967).
28. W. R. WOOLES et J. F. BORZILLI, *Res J. Reticuloendothel. Soc.* **1**, 354 (1964).
29. F. J. DI CARLO, L. J. HAYNES, C. B. COUTINHO et G. E. PHILLIPS, *Res J. Reticuloendothel. Soc.* **2**, 367 (1965).
30. W. R. WOOLES et A. E. MUNSON, *Res J. Reticuloendothel. Soc.* **9**, 108 (1971).

31. M. K. AGARWAL et L. J. BERRY, *Res J. Reticuloendothel. Soc.* **3**, 223 (1966).
32. M. K. AGARWAL, W. W. HOFFMAN et F. ROSEN, *Biochem. biophys. Acta* **177**, 250 (1969).
33. C. ROUILLER et A. M. JEZEQUEL, in *The Liver* (Ed. C. ROUILLER) p. 195. Academic Press, New York (1964).
34. W. BRAUN et R. W. I. KESSEL, in *Bacterial Endotoxins* (Eds. M. LANDY and W. BRAUN) p. 397. Rutgers University Press, New Jersey (1964).
35. G. WEISSMANN et L. THOMAS, *J. exp. Med.* **116**, 433 (1962).
36. E. RUBIN, F. HUTTERER, T. OHSHIRO et J. H. JACOBSON, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **127**, 444 (1968).
37. J. BRODLUR et C. MARCHAND, *Can. J. Physiol. Pharmac.* **49**, 161 (1971).
38. A. VON DER DECKEN et T. HULTIN, *Expl. Cell Res.* **19**, 591 (1960).
39. P. T. HENDERSON et K. J. KERSTEN, *Biochem. Pharmac.* **19**, 2343 (1970).

**Résumé**—L'activité phagocytaire du système réticuloendothélial (SRE) est abaissée après traitements de rats femelles à l'acide oléique, l'acide érucique, l'oléate d'éthyle, l'érucale d'éthyle, la trioéine et la triérucine administrés par voie intraperitoneale pendant 4 jours (150 mg/kg/jour). Ces lipides provoquent une prolongation *in vitro* du temps de sommeil des rats traités au pentobarbital et une inhibition de quelques enzymes microsomaies du foie; il y a diminution *in vitro* de l'activité de l'hydroxylase aromatique de l'aniline et de l'*O*-déméthylase du *p*-nitroanisole mais il n'y a pas d'effet sur la *N*-déméthylase et sur le taux du cytochrome P-450. Ces résultats mettent en évidence une corrélation métabolique entre la réponse du SRE et la diminution de l'activité enzymatique microsomale ainsi qu'une altération au niveau des cellules hépatiques. Ceci est corroboré par des variations significatives des taux de l'ADN, de l'ARN et des protéines du foie de Rat et aussi de la fraction microsomale hépatique.