

# ACTION PHYSIOLOGIQUE DU MÉTHYLGLYOXAL (\*).

**EMILIO MARTINI**

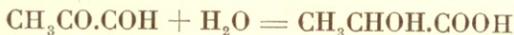
(Institut de Physiologie de la R. Université de Genova  
dirigé par le Prof. G. VIALE).

## RÉSUMÉ DE L'A.

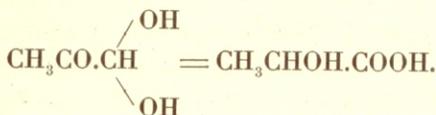
(Avec 5 figg. d. l. t.)

D'après les recherches de NEUBERG le méthylglyoxal est un des produits intermédiaires qui se forment pendant le métabolisme des carbohydrates.

Dans des conditions normales les tissus sont capables de transformer rapidement le méthylglyoxal en acide lactique (NEUBERG, DAKIN et DUDLEY) suivant le schéma:



ou, mieux encore, en admettant que le méthylglyoxal existe, au moins en partie, sous forme hydratée dans le milieu organique:



On aurait ainsi une simple transposition moléculaire qui entraîne une réduction du carbonile et l'oxydation du groupe aldéhydique.

La transformation du méthylglyoxal en acide lactique, opérée par les tissus, est due, en grande partie, à un ferment, la glyoxalase. Elle aurait comme coferment le glutathion réduit (LOHMANN) et elle pourrait être inhibée par une antiglyoxalase existante dans le pancréas, ou, en mesure plus ou moins complète, par différentes substances, comme, par ex., l'acide monoiodoacétique, le fluorure de sodium, les métaux pesants (BARRENSCHEN).

(\*) *Archivio di Scienze Biologiche*, XIX, 299-310, 1933, avec 5 figg. d. l. t. - Pour la Bibliographie voir le travail original.

Au contraire on observe que, dans des conditions d'inhibition de la glyoxalase, les tissus sont à même de transformer, avec un bon rendement, l'acide hexoso-diphosphorique, qu'on y ajoute, en méthylglyoxal.

Nous ne pouvons donc pas penser que, dans des conditions normales, le métabolisme des carbohydrates passe à travers les phases d'éther hexoso-diphosphorique → méthylglyoxal → acide lactique. Toutefois, seulement en inhibant la transformation du méthylglyoxal, normalement très rapide, on arrive à en démontrer la formation avec les moyens dont on dispose (1).

Il existe pourtant des conditions pathologiques et expérimentales dans lesquelles il semble y avoir une insuffisance dans la transformation du méthylglyoxal en acide lactique. Dans le diabète, par ex., A. PI-SUNER et MONSERRAT remarquèrent plusieurs fois la présence de méthylglyoxal dans l'urine. D'autre part VOGT MOLLER attribue les phénomènes pathologiques de l'avitaminose B<sub>1</sub> à une accumulation de méthylglyoxal qui exercerait ensuite des actions toxiques sur les tissus. Il est donc très intéressant d'étudier quelle est l'action de cette substance sur les fonctions de l'organisme.

D'après B. SJOLLEMA et L. SEEKLES le méthylglyoxal introduit par voie endo-veineuse, à la dose de 0,3 gr par kg est mortelle pour le lapin. Des doses moins élevées ont une action toxique peu caractéristique et déterminent souvent une hyperglycémie. F. FISCHER remarqua dans le lapin une excitation nerveuse centrale, dispnée et constriction de la pupille qui passaient rapidement. Des actions toxiques ont aussi été remarquées par P. T. HERRING et par A. HYND.

J'ai entrepris l'étude de l'action physiologique du méthylglyoxal à cause de l'importance que les données qui le concernent peuvent avoir dans l'explication des phénomènes qui accompagnent un métabolisme altéré des carbohydrates.

*Technique.* — J'ai obtenu le méthylglyoxal par oxydation de l'acétone avec l'oxyde de sélénium (SeO<sub>2</sub>), selon le procédé de M. HENZE

(1) D'après LOHMANN, le méthylglyoxal synthétique ne serait pas identique à celui qui se forme dans le métabolisme des carbohydrates, mais les tissus pourraient le transformer en méthylglyoxal de la nature de ce dernier.

et de R. MULLER. On obtient ainsi un produit qui, titré avec la méthode de SIMON et NEUBERG, donne un pourcentage de méthylglyoxal d'environ 80%, le reste étant représenté par de l'eau avec des traces à peine perceptibles d'acide pyruvique et d'acétaldéhyde.

Les solutions étaient préparées chaque fois peu avant l'emploi et titrées exactement selon la méthode de SIMON et NEUBERG.

*Action du méthylglyoxal sur l'intestin isolé.* — Si au liquide de Ringer-Locke, dans lequel est suspendue une portion d'intestin grêle de cobaye adulte, on ajoute une petite quantité de méthylglyoxal, de manière à porter la concentration totale à 1/30.000 environ, on peut remarquer une diminution ou un arrêt des mouvements péristaltiques et une légère diminution du tonus (v. la figure 1). La sensibilité à des agents pharmacologiques qui excitent le péristaltisme intestinal, comme l'acétylcholine et la pituitrine, est aussi diminuée. Mais le phénomène est encore réversible en ce que, en lavant avec Ringer, on a le

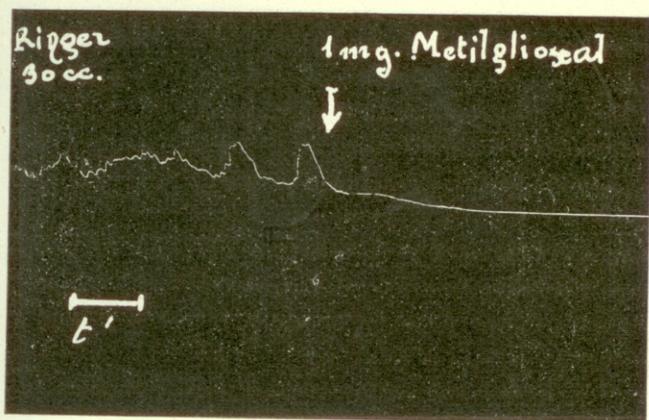


Fig. 1. — Action du méthylglyoxal sur l'intestin isolé de cobaye ( $t'$  — 1 minute).

rétablissement du fonctionnement normal de l'intestin. Si l'on emploie une concentration de méthylglyoxal supérieure (1/10.000), on peut arriver à la paralysie complète de l'intestin et, par conséquent, des doses de ces substances qui avaient auparavant presque un maximum d'action, deviennent inefficaces. Même dans ces conditions l'empoisonnement est encore réversible. Enfin pour des doses encore supérieures (1/3000) l'empoisonnement est irréversible par lavage.

*Action du méthylglyoxal sur le cœur isolé.* - Sur le cœur isolé de lapin, perfusé avec l'appareil de HERLITZKA, on peut remarquer, en injectant 2-4 mg de méthylglyoxal, en solution 1/1000, une diminution graduelle de l'intensité des pulsations qui peuvent même s'arrêter, si l'on emploie des doses plus fortes. L'action est réversible et n'est pas inhibée par l'atropine. On ne remarque, contemporanément, aucune variation de la fréquence du rythme (v. la fig. 2).

Sur le cœur de grenouille isolé, perfusé à travers la veine cave, on a un effet analogue. Des concentrations 1/2000-1/4000 diminuent l'ampleur des contractions et peuvent parvenir à arrêter le cœur. On ne remarque aucune action décidée sur la fréquence des pulsations. Même pour le cœur de grenouille on a, dans ces conditions expérimentales, le rétablissement de la fonction normale en pratiquant un lavage avec Ringer pur.

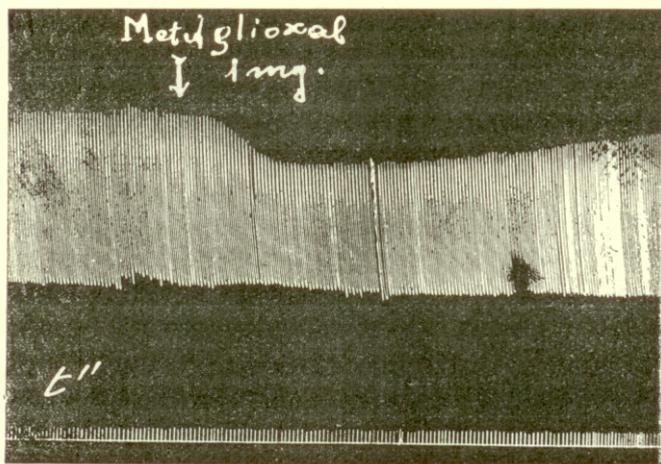


Fig. 2. - Action du méthylglyoxal sur le cœur isolé de lapin (t' - temps en secondes).

*Action du méthylglyoxal sur la pression sanguine.* - Puisque les expériences qui ont été faites pour étudier l'influence du méthylglyoxal sur la pression du sang ont mis en évidence l'action physiologique la plus importante de cette substance, je transcris ici, avec quelques détails, la description d'une expérience.

Chien Kg 5, narcose avec chloralose. Pression carotidienne moyenne 115 mm

Hg; injection dans la veine jugulaire de 1 cc de solution de méthylglyoxal à 2,36%. Après une dizaine de secondes on remarque chute de la pression jusqu'à 40 mm et raréfaction des pulsations (arrêt du cœur pendant 3-4 secondes), reprise graduelle du rythme cardiaque et augmentation de la pression qui redevient normale 30 secondes après le commencement de l'abaissement.

Une quantité égale de méthylglyoxal injectée dans une veine du mésentère n'a presque pas d'influence sur la pression et sur le rythme cardiaque. On injecte de nouveau dans la jugulaire cc 1 de sol. de méthylglyoxal: abaissement de la pression, raréfaction du rythme cardiaque comme avant. On injecte alors 1 cc de sulfate d'atropine et, après 5 minutes, on fait une autre injection de 1 cc de méthylglyoxal. On remarque une légère diminution de la pression, mais on ne remarque aucune raréfaction du rythme cardiaque.

De cette expérience il résulte déjà que le méthylglyoxal exerce une action bien déterminée sur le vague.

Ce résultat semble contraster avec les résultats des expériences faites sur les organes isolés; expériences qui n'ont mis en évidence aucune

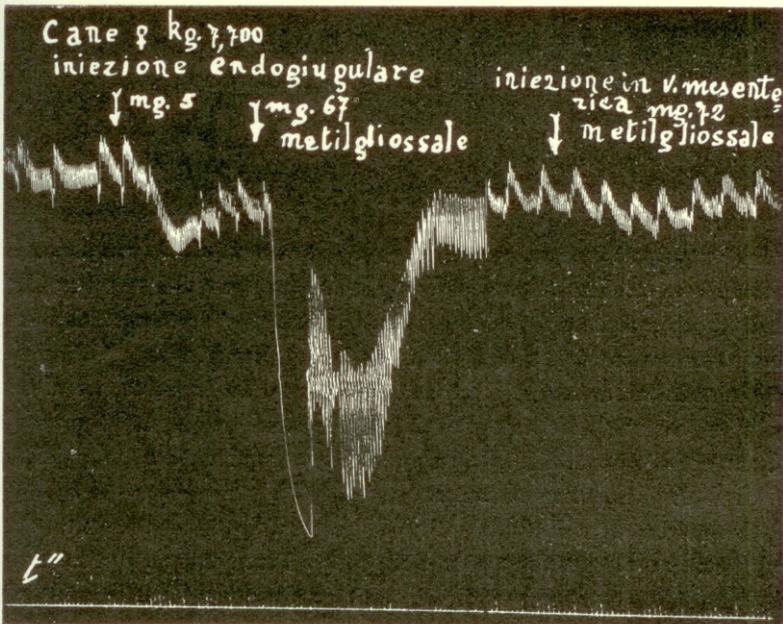


Fig. 3. - Action du méthylglyoxal sur la courbe hémodynamique (narcose chloralosique) ( $t''$  - temps en secondes). - Réduit  $\frac{10}{3}$ .

excitation des terminaisons du vague, mais qui, au contraire, révèlent, pour l'intestin, une action qu'on pourrait comparer à celle de l'adrénaline.

Il est vrai que plusieurs AA., et tout particulièrement SPADOLINI, font remarquer que la réaction à des stimulus de la part d'agents, dont l'action est typiquement vagale ou sympathique, peut être diverse selon les conditions de réceptivité de l'organe sur lequel on fait l'expérience. Dans notre cas on n'eut aucune action du vague ni sur l'intestin de cobaye, ni sur le cœur de grenouille ou de lapin. Pour cela il serait difficile d'admettre que, si une action vagale dans le sens classique du mot (excitation des mouvements de l'intestin, raréfaction du rythme cardiaque) pouvait être exercée par le méthylglyoxal sur les terminaisons périphériques du vague, elle aurait pu échapper à mon observation dans toutes les expériences que j'ai faites sur des organes divers et sur des animaux d'espèces différentes. D'ailleurs les données que j'exposerai en suite confirment mon opinion qui exclue une action périphérique vagale du méthylglyoxal.

Un autre fait à remarquer c'est le manque d'une action du méthylglyoxal injecté dans la veine porte. Evidemment il faut attribuer ce fait à la destruction de cette substance, destruction due au foie qui, comme plusieurs autres tissus, possède, et même à un degré très élevé, la propriété de transformer le méthylglyoxal en acide lactique.

*Interprétation des résultats des expériences.* - De l'ensemble des expér. que nous venons de décrire on peut conclure que le méthylglyoxal, injecté dans la v. jugulaire à la dose de 5-6 mg par Kg (en sol. 2-3%), produit dans le chien une action vagale caractéristique. En poursuivant mes recherches j'ai trouvé des animaux qui ne réagissaient pas du tout au méthylglyoxal, même si on l'injectait à des doses un peu plus fortes (dans une expér. même 9 mg par Kg). On pouvait attribuer ce fait à une diverse rapidité de transformation du méthylglyoxal dans les différents animaux.

Je commençai alors *in vitro* les expér. de transformation du méthylglyoxal, en procédant ainsi: j'ajoutai 1 cc de sol. de méthylglyoxal (c'est-à-dire 24 mg environ) à 5 cc de sang défibriné et je prélevai des échantillons d'un cc de ce mélange, immédiatement, après 15 et après 30 minutes de permanence dans le thermostat à 37° C. J'hémolysais les échantillons en les versant en 5 cc d'eau et en les traitant immédiatement avec 5 cc d'acide trichloroacétique 20%. Sur le filtratum je déterminais le méthylglyoxal suivant le procédé de SIMON

et NEUBERG, opportunément adapté au dosage de petites quantités de méthylglyoxal, en recueillant le précipité sur des microfiltres en verre (12 GZ. *Schott-Jena*) munis d'amiante et en pesant avec la microbalance de *Kuhlmann*.

Je rapporte dans le tableau suivant les données obtenues.

TABLEAU I.

Chien	Observations	Méthylglyoxal mg % de mélange		
		immédiatement	après 15' à 37°	après 30' à 37°
♂ kg 14	réagit aum.	314	161	14
♀ " 7,7	"	306	145	40
♀ " 15,7	ne réagit pas	403	185	96
♂ " 15	"	322	149	40

Les données analytiques obtenues ne démontrent pas, dans les animaux sensibles, une moindre transformation du méthylglyoxal de la part du sang, comparativement aux animaux réfractaires à l'action du méthylglyoxal. Sans pouvoir exclure qu'il existe des différences dans les autres tissus, si l'on considère aussi la rapidité avec laquelle se manifeste l'action vagale du méthylglyoxal, il est plus facile de penser qu'il s'agit d'une différente intensité de réaction des organes qui sont stimulés. Deux ordres de considérations confirment cette hypothèse.

Dans les animaux, dans lesquels le méthylglyoxal ne provoque pas une action vagale sur la courbe hémodynamique, le réflexe oculo-cardiaque est également nul, ou presque nul, et parfois même inversé. Quelquefois j'ai essayé d'augmenter la sensibilité de l'appareil vagal avec l'ésérine.

Il est connu que l'ésérine prolonge la durée de l'effet du stimulus électrique du vague (*WINTENBERG*), action qu'on ne peut attribuer uniquement à l'inhibition de la destruction de la substance vagale (action que l'ésérine possède aussi) en ce qu'elle augmente aussi l'efficacité de la choline (*VIALE* et *MARTINI*). Je rapporte une expérience type.

Chien de 15 Kg: narcose avec chloralose. Pression carotidienne moyenne 130 mm. Injection de cc 6 sol. méthylglyoxal (égale à mg 144): aucune action. Après 10 minutes, injection de mg 2 ésérine: aucun effet sur la pression. Après 5 minutes injection de 6 cc de méthylglyoxal: descente de la pression de 130 à 65 mm et raréfaction des pulsations.

On voit qu'un traitement préalable avec de l'ésérine suffit à rendre nettement positive la réaction vagale au méthylglyoxal. D'autre part, de mes expériences *in vitro* il ne résulta point que l'ésérine ait une influence sensible sur la transformation du méthylglyoxal opérée par le sang.

Le parallélisme entre la phase vagale du réflexe oculo-cardiaque et l'action du méthylglyoxal sur la courbe hémodynamique et la possibilité de rendre évidente et d'exalter la phase vagale du réflexe oculo-cardiaque et de rendre positive contemporanément l'action du méthylglyoxal moyennant l'ésérine, et, d'autre part, le manque de différences sensibles entre la rapidité de transformation du méthylglyoxal due au sang dans les animaux sensibles et celle des animaux réfractaires font penser qu'un certain état d'excitabilité du système vagal est nécessaire à l'action du méthylglyoxal.

De plus, puisque certains animaux insensibles au méthylglyoxal se montrent très sensibles à de petites doses d'acétilcholine, à action périphérique, il résulte que l'excitabilité de certaines parties déterminées du système vagal, sur lesquelles agit le méthylglyoxal, doit être nécessaire.

Je résume dans le tableau suivant un groupe d'expériences.

TABLEAU II.

Animal	Réflexe oculo-cardiaque	Dose de méthylglyoxal injectée mg	Comportement
Chien ♂ kg 5	positif	23	réagit
„ ♀ „ 7,7	„	52	„
„ ♀ „ 15,7	négatif	124	ne réagit pas
„ ♂ „ 15	faible	144	„
le même après ésérine	positif	144	réagit
Chien ♂ kg 11,5	négatif	72	ne réagit pas
„ ♂ „ 14	positif	72	réagit
„ ♂ „ 9	„	76	„
„ ♂ „ 18	„	100	„
„ ♂ „ 17,6	„	110	„
„ ♀ „ 18	„	140	„

Me rappelant les expériences sur les organes isolés, dans lesquelles

je n'avais pu réussir à démontrer aucune action vagale, je pensai que le méthylglyoxal exerçait son action essentiellement sur le centre du vague.

Pour vérifier cette hypothèse, après avoir constaté l'effet du méthylglyoxal sur la courbe hémodynamique, je coupai les vagues au cou et je vérifiai de nouveau l'action de la même dose de méthylglyoxal. Dans ces conditions l'action vagale sur le cœur manque complètement et l'animal se comporte comme s'il avait été atropinisé. Dans les graphiques que je rapporte ici (fig. 4) on observe, en effet, une légère diminution passagère de la pression du sang sans qu'il y ait, pourtant, raréfaction des pulsations: après cette diminution on a une augmentation plus ou moins sensible de pression. Ces oscillations de la pression

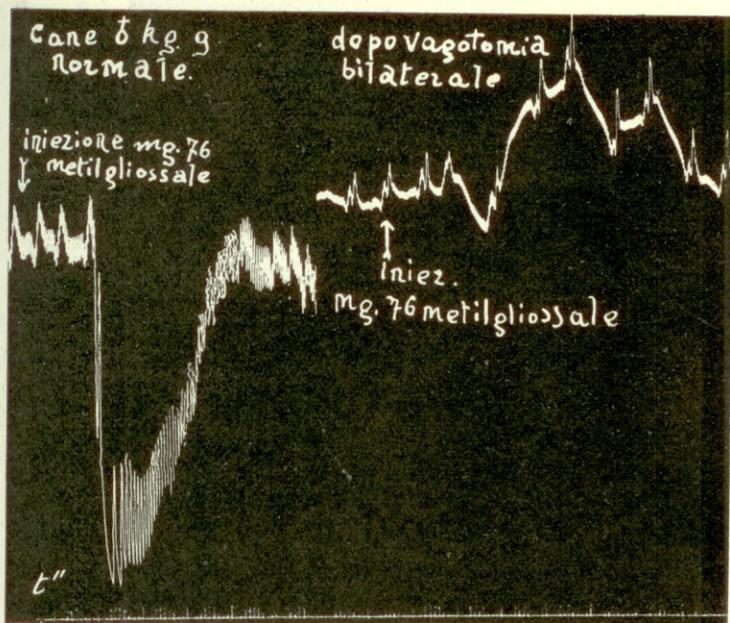


Fig. 4 - Action du méthylglyoxal sur la courbe hémodynamique (narcochloralose) avant et après la vagotomie bilatérale  
t'' - temps en secondes. (Réduit  $\frac{10}{13}$ ).

qu'on observe soit dans l'animal atropinisé soit dans celui qui a eu les vagues coupés, doivent probablement dépendre de l'action directe sur les parois des vaisseaux, ou à l'action inotrope négative démontrée

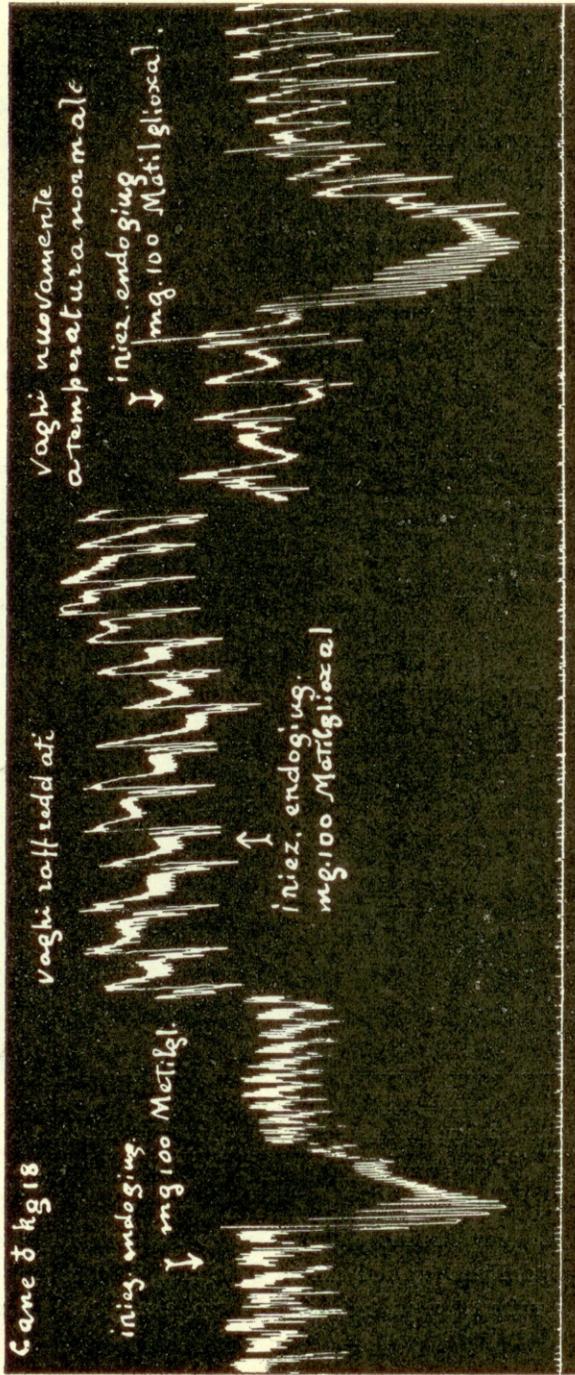


Fig. 5 - Action du méthylglyoxal sur la courbe hémodynamique (narcose chlorallosique) à vagues intègres et à vagues refroidis.  
 (Réduit 6/11).

sur le cœur isolé. Récemment FLEISCH et SIBUL remarquèrent une vasodilation dans le membre postérieur (uni au corps) du chat, sous l'action du méthylglyoxal.

Pour confirmer la nécessité de l'intégrité des vagues pour obtenir l'action vagale du méthylglyoxal et pour éliminer le doute que le résultat négatif après la section des vagues pût dépendre d'autres altérations, survenues entre une injection et l'autre, je pensai de suspendre, d'une manière réversible, la conductivité des vagues.

J'obtins facilement ce but par le refroidissement. Les graphiques que je rapporte montrent clairement que le refroidissement des vagues, obtenu simplement en mettant un morceau de glace sur une certaine portion des nerfs isolés et soutenus par une petite plaque en verre, (avec ou sans interposition d'une couche de coton imbibé de *Ringer*), suffisait pour faire disparaître l'action vagale du méthylglyoxal sur la courbe hémodynamique, action qui reparait peu de temps après le retour des deux nerfs dans des conditions normales de température (v. fig. 5).

Il reste donc prouvé que l'action vagale du méthylglyoxal part du centre du vague et ne s'exerce point sur les terminaisons vagues périphériques.

On peut encore se demander si l'excitation qui part du centre vagal est originée par l'action directe du méthylglyoxal, ou si elle est déterminée par l'excitation réflexe du centre à cause de l'action du méthylglyoxal sur d'autres parties du système nerveux, central ou périphérique. Cela pourra être étudié dans des recherches successives. Dès à présent j'ai voulu établir si l'action du méthylglyoxal avait pour point de départ les sinus carotidiens.

J'ai donc isolé et exclu de la circulation les sinus carotidiens dans un chien et puis j'ai vérifié l'action du méthylglyoxal. Après l'exclusion complète des sinus carotidiens l'action vagale du méthylglyoxal sur la courbe hémodynamique n'a pas été inférieure à celle qu'il exerce normalement. On exclue donc que le méthylglyoxal agisse en provoquant un réflexe partant des sinus carotidiens.

*Conclusions.* - 1) L'action la plus caractéristique du méthylglyoxal s'explique principalement en déterminant dans le chien, par injection endojugulaire, à la dose de mg 5-6 par Kg, une excitation du centre vagal qui, à vagues intègres, a une repercussion sur le rythme cardiaque et sur la pression du sang.

3) Cette action manque, si l'on fait l'injection de méthylglyoxal

dans le territoire de la v. porte (destruction du méthylglyoxal de la part du foie); par interruption de la conductivité des nerfs vagues (manque d'action sur les terminaisons vago-cardiaques), ou dans des animaux à centre vagal peu excitable (ce que l'on déduit du manque plus ou moins complet du réflexe oculo-cardiaque).

3) L'excitation du centre vagal n'est pas due à un réflexe partant du sinus carotidien.

4) Sur les organes isolés il ne se manifeste aucune action vagale typique. On remarque généralement une dépression des fibres musculaires, c'est-à-dire diminution et cessation des mouvements péristaltiques de l'intestin isolé de cobaye, diminution de l'ampleur des contractions du cœur isolé de grenouille ou de lapin sans raréfaction du rythme cardiaque.

\* \* \*

*Appendice* - Des recherches postérieures démontrent que l'action vagale centrale du méthylglyoxal est commune aussi à d'autres cétoaldéhydes comme, p. ex. le phénylglyoxal (*Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, VIII, 10-11, 1933), tandis qu'elle manque au diacétyl, à l'acide glyoxalique et même au glyoxal. Les cétoaldéhydes agissent en sens vagal, même sur des animaux où les pedoncules cérébraux ont été détruits. Donc l'action vagale n'est pas secondaire à une excitation corticale se reflétant sur le centre vagal (*Klin. Wochenschr.*, VIII, 633, 1934). Les cétoaldéhydes réagissent plus ou moins sur la préparation à la *Trendelenburg*, selon leur concentration. À de fortes dilutions ces composés chimiques provoquent une vaso-dilatation; à des concentrations plus fortes ils provoquent une vaso-constriction (E. MARTINI et F. PINOTTI, *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* IX, 1934).

---