

Influence des hormones thyroïdiennes sur le contenu en noradrénaline et l'activité de la catéchol-O-méthyltransférase du cœur du jeune rat

par D. GRIPOIS, C. KLEIN

Laboratoire d'Endocrinologie, Université Paris XI
91405 Orsay, France.

Summary. *Effect of thyroid hormones on cardiac norepinephrine content and catechol-O-methyl transferase activity in the young rat.*

In order to determine the influence of thyroid hormones on cardiac norepinephrine content and catechol-O-methyl transferase (COMT) activity, newborn rats were made either hyperthyroid by thyroxine injections or hypothyroid by propylthiouracil administration to their dams. Cardiac norepinephrine content ($\mu\text{g}/\text{heart}$) was lower in the hypothyroid and higher in the hyperthyroid pups than in the controls. Norepinephrine concentration ($\mu\text{g}/\text{g}$ of heart weight) was unchanged by the thyroid state : the hearts of hypothyroid pups were smaller and those of the hyperthyroids slightly larger than the hearts of the controls. COMT activity per unit of heart weight was higher in the hypothyroid, pups and lower in the hyperthyroids than in the controls. No difference in noradrenaline values or in COMT activity was observed in adult rats receiving the same treatments. Thyroid hormones thus affect cardiac norepinephrine metabolism in young rats but not in adult rats.

Introduction.

Les effets des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme des catécholamines sont étudiés depuis de nombreuses années (voir revue par Harrison, 1964). Dans la plupart des articles récents qui ont été consacrés à ces problèmes chez le nouveau-né, les auteurs ont décrit les répercussions de l'hyper- et de l'hypothyroïdisme sur le métabolisme des catécholamines du cerveau. Selon Singhal *et al.* (1975) l'hypothyroïdisme entraîne une diminution de l'activité de la tyrosine hydroxylase (TH) et de la concentration en noradrénaline ; l'hyperthyroïdisme augmente l'activité de la TH mais ne modifie pas le taux de noradrénaline. Selon Schwark et Keesey (1976) l'hypothyroïdisme provoque une augmentation du taux de noradrénaline et une diminution de l'activité de la monoamine oxydase (MAO) et de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT).

Le cœur semble avoir été fort peu étudié de ce point de vue, sauf toutefois en ce qui concerne l'activité de la MAO (Tong et d'Iorio, 1976 ; Gripois et Fernandez, 1977).

Nous avons montré que l'évolution de l'activité de la MAO du cœur de Rat nouveau-né est ralentie par l'hypothyroïdisme et accélérée par l'hyperthyroïdisme (Gripois et Fernandez, 1977). De plus, c'est le taux de synthèse de l'enzyme qui semble être modifié (Gripois, 1978).

Le taux de noradrénaline cardiaque du Rat adulte hypothyroïdien a été trouvé inférieur (Dominguez *et al.*, 1973), égal (Lipton *et al.*, 1968), ou supérieur (Tu et Nash, 1975 ; Tedesco *et al.*, 1977) à celui des témoins. Chez l'adulte hyperthyroïdien ce taux serait diminué (Proulx *et al.*, 1966), inchangé (Tu et Nash, 1975) ou augmenté (Dominguez *et al.*, 1973) par rapport à celui des rats témoins.

L'activité de la COMT du cœur de Rat adulte semble insensible à l'état thyroïdien (Wurtman *et al.*, 1963).

A notre connaissance, il n'existe aucun résultat concernant l'effet de l'hyper- ou de l'hypothyroïdisme sur le contenu en noradrénaline du cœur, ni sur son activité COMT, chez le jeune Rat au cours du développement.

Matériel et méthodes.

Les rats mâles de souche Sherman ont été divisés en quatre groupes :

- Témoins : animaux n'ayant reçu aucun traitement ;
- PTU : animaux rendus hypothyroïdiens par administration à la mère de propylthiouracile (PTU ; 50 mg/jour dans 3 ml d'eau) par gavage stomacal ;
- NaOH : animaux témoins recevant des injections quotidiennes, par voie sous-cutanée, de soude $9 \cdot 10^{-3}$ N (le solvant de la thyroxine), à raison de 10 μ l par g de poids corporel ;
- T₄ : animaux rendus hyperthyroïdiens par des injections quotidiennes de thyroxine (T₄ Roche, 250 μ g par jour et par kg de poids corporel) en solution dans de la soude $9 \cdot 10^{-3}$ N et à raison de 10 μ l par g de poids corporel.

Les traitements sont commencés le jour de la naissance (jour 0) et poursuivis jusqu'à la veille du sacrifice.

Le nombre de petits par portée est fixé entre 8 et 10.

Des rats mâles adultes, pesant environ 300 g ont été traités de la même manière pendant 20 jours.

Pour les dosages de noradrénaline, les cœurs ont été broyés aussitôt après le sacrifice, dans de l'acide perchlorique 0,4 N, à raison de 5 à 10 cœurs par détermination, selon l'âge des animaux. Après centrifugation, le surnageant est passé sur des colonnes d'alumine (von Euler et Lishajko, 1961). Après élution, la noradrénaline est dosée par fluorométrie à l'aide d'un spectrofluoromètre Aminco Bowman, selon la méthode de Cohen et Goldenberg (1957), modifiée par von Euler et Lishajko (1959).

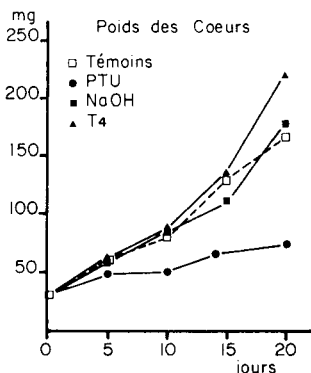
L'activité de la COMT a été dosée selon la méthode radio-isotopique de Wurtman et Axelrod (1966), avec de la S-adénosyl-méthionine-méthyl-¹⁴C comme coenzyme. Les résultats sont exprimés en cpm/h/10 mg de cœur.

Les moyennes sont accompagnées des erreurs standards. L'analyse statistique des résultats a été effectuée selon le test t de Student.

Résultats.

L'évolution du poids du cœur est représentée sur la figure 1. La croissance du cœur est très nettement ralentie par l'hypothyroïdisme ; par contre, l'hyperthyroïdisme ne l'accélère que très légèrement.

FIG. 1. — Influence de l'hypo- et de l'hyperthyroïdisme sur l'évolution du poids du cœur.



Le contenu en noradrénaline du cœur des rats hypothyroïdiens de 20 jours, exprimé en $\mu\text{g}/\text{cœur}$, est inférieur de 50 p. 100 à celui des témoins (fig. 2, partie gauche).

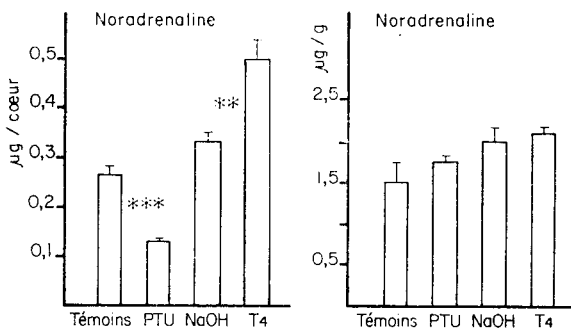


FIG. 2. — Contenu en noradrénaline des cœurs de rats de 20 jours. Les moyennes sont représentées avec les erreurs standards.

Nombre de cas : Témoins (15) ; PTU (9) ; NaOH (6) ; T4 (8). Différences statistiquement significatives :

** : $P < 0.01$ (T_4 — NaOH) ; *** : $P < 0.001$ (Témoins — PTU).

L'évolution de ce contenu entre 0 et 20 jours est représentée sur la figure 3 : dès 5 jours, les cœurs des animaux hypothyroïdiens contiennent significativement moins de noradrénaline que les cœurs des animaux témoins. A 20 jours, les cœurs des animaux hyperthyroïdiens contiennent plus de noradrénaline que les cœurs de leurs témoins (groupe NaOH) (fig. 2, partie gauche). Quand les résultats sont exprimés en $\mu\text{g}/\text{g}$

de cœur (fig. 2, partie droite), aucune différence n'est plus observée ni entre témoins et hypothyroïdiens, ni entre témoins et hyperthyroïdiens.

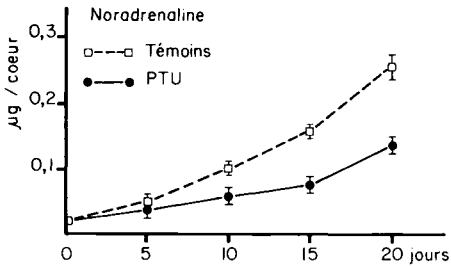


FIG. 3. — Evolution du contenu en noradrénaline du cœur chez des rats témoins et hypothyroïdiens (PTU) entre 0 et 20 jours. Chaque point représente la moyenne \pm l'erreur standard.

Nombre de cas : Témoins : 0, 5, 10 jours (3) ; 15 jours (6) ; 20 jours (15). PTU : 5 jours (7) ; 10 jours (4) ; 15 jours (6) ; 20 jours (9). Différences statistiquement significatives : de 5 jours à 20 jours : $P < 0.001$.

A 20 jours, l'activité COMT cardiaque est plus élevée chez les rats hypothyroïdiens que chez les témoins et plus basse chez les hyperthyroïdiens que chez leurs témoins (fig. 4). L'accélération de l'évolution de l'activité COMT chez les animaux hypothyroïdiens est significative à partir de 15 jours (fig. 5).

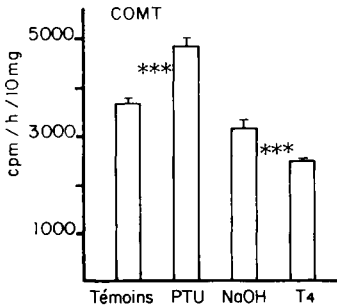


FIG. 4.

FIG. 4. — Activité COMT cardiaque chez des rats de 20 jours. Ces moyennes sont représentées avec les erreurs standards.

Nombre de cas : Témoins (9) ; PTU (11) ; NaOH (8) ; T₄ (9).

Différences statistiquement significatives : *** : $P < 0.001$ (Témoins-PTU et NaOH-T₄).

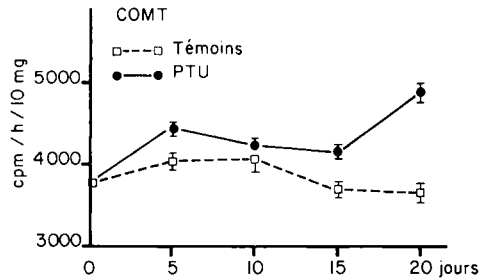


FIG. 5.

FIG. 5. — Evolution de l'activité COMT cardiaque chez des rats témoins et hypothyroïdiens entre 0 et 20 jours. Chaque point représente la moyenne \pm l'erreur standard. Nombre de cas compris entre 8 et 11. Différences statistiquement significatives : 15 et 20 jours : $P < 0.001$.

Discussion.

Chez le Rat nouveau-né, l'hypothyroïdisme diminue très nettement la croissance du cœur. De plus, le rapport poids du cœur/poids corporel est plus faible chez les animaux hypothyroïdiens que chez les témoins. Ces résultats indiquent un effet spécifique d'une baisse de concentration des hormones thyroïdiennes sur la croissance de cet organe. Une influence des hormones thyroïdiennes sur le poids du cœur a également été décrite chez le Rat adulte (Wurtman *et al.*, 1963 ; Tu et Nash, 1975).

L'état thyroïdien du jeune rat affecte très sensiblement le contenu du cœur en

noradrénaline ($\mu\text{g}/\text{c}\ddot{\text{o}}\text{u}\text{r}$) mais reste sans effet sur sa concentration ($\mu\text{g}/\text{g}$). En effet le contenu du cœur en noradrénaline varie dans les mêmes proportions que le poids de l'organe lui-même. Par contre, chez des rats adultes traités de la même manière que les nouveau-nés, pendant 20 jours, aucune différence n'est observée ni dans le contenu ni dans la concentration en noradrénaline du cœur entre les 4 groupes d'animaux.

Il apparaît également que la thyroxine exerce un effet inhibiteur sur le développement de l'activité COMT du jeune Rat. L'importance de cet effet est soulignée par le fait qu'un traitement au PTU pendant les 10 premiers jours de la vie se traduit encore, à 30 jours, par une activité enzymatique plus élevée que celle des témoins (résultats non publiés). D'autre part, cet effet apparaît assez spécifique de cette enzyme ; en effet l'hypothyroïdisme se traduit par un retard dans la synthèse protéique dans le cœur du jeune Rat (Gripois et Fernandez, 1977) alors qu'il entraîne une accélération de l'évolution de l'activité COMT. Des dosages de COMT effectués chez l'adulte ont montré que, en accord avec les résultats de Wurtman *et al.* (1963), les hormones thyroïdiennes sont sans effet sur l'activité de cette enzyme dans le cœur, après la période de croissance et de développement.

Chez le jeune Rat, l'augmentation post-natale de l'activité de la MAO est accélérée par l'hyperthyroïdisme et ralentie par l'hypothyroïdisme (Tong et d'Iorio, 1976 ; Gripois et Fernandez, 1977). Il est surprenant de constater que les hormones thyroïdiennes ont des effets inverses sur les activités des deux principales enzymes qui catalysent l'inactivation et la dégradation des catécholamines. L'activité de chacune de ces deux enzymes contrôle le taux de noradrénaline cardiaque chez le Rat adulte (Iisalo, 1962 ; Kopin *et al.*, 1962) ; la part respective de chacune des deux enzymes dans ce contrôle reste par contre assez mal connue. Dans ces conditions, il apparaît difficile de déterminer quel peut être l'effet global des hormones thyroïdiennes sur la dégradation de la noradrénaline cardiaque chez le jeune Rat.

Il semble bien établi que l'hypothyroïdisme accélère la vitesse de renouvellement de la noradrénaline cardiaque chez le Rat adulte (Landsberg et Axelrod, 1968 ; Tedesco *et al.*, 1977), alors que l'hyperthyroïdisme ralentit la conversion de ^{14}C -tyrosine en noradrénaline (Prange *et al.*, 1970). Les présents résultats ne permettent pas de conclure d'une manière satisfaisante à la présence ou à l'absence de tels phénomènes chez le nouveau-né.

Les éventuelles conséquences physiologiques de l'hyper- ou de l'hypothyroïdisme sur le fonctionnement cardiaque semblent pouvoir être expliquées par des modifications de la croissance du cœur, plutôt que par des variations dans sa teneur en noradrénaline, puisque les hormones thyroïdiennes ne modifient pas la concentration de ce neurotransmetteur.

Enfin, la comparaison des résultats obtenus chez le jeune et chez l'adulte montre que les hormones thyroïdiennes règlent l'activité COMT et la croissance pondérale du cœur chez le jeune alors que, chez l'adulte, elles ne modifient pas l'activité COMT et n'affectent que légèrement le poids du cœur.

Reçu en novembre 1978.

Accepté en mars 1979.

Remerciements. — Nous remercions Melle M. Valens pour son excellente collaboration technique.

Références

- COHEN G., GOLDENBERG M., 1957. The simultaneous fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in plasma. *J. Neurochem.*, **2**, 71-80.
- DOMINGUEZ A. E., CATANZARO O. L., FERNANDEZ B. E., VIDAL N. A., 1973. Interrelationship between the thyroid gland and sympathetic function. *Experientia*, **29**, 1291-1292.
- EULER U. S. von, LISHAJKO F., 1959. The estimation of catecholamines in urine. *Acta physiol. scand.*, **45**, 122-132.
- EULER U. S. von, LISHAJKO F., 1961. Improved technique for the fluorometric estimation of catecholamines. *Acta physiol. scand.*, **51**, 348-355.
- GRIPOIS D., FERNANDEZ C., 1977. Effects of thyroid hormones on the evolution of monoamine oxidase activity in the brain and heart of the developing rat. *Enzyme*, **22**, 378-384.
- GRIPOIS D., 1978. On the nature of monoamine oxidase control by thyroxine in the heart, brain and brown adipose tissue of the developing rat. *Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys.*, **18**, 1273-1278.
- HARRISON J. S., 1964. Adrenal medullary and thyroid relationships. *Physiol. Rev.*, **44**, 161-185.
- IISALO E., 1962. Enzyme action on noradrenaline and adrenaline. *Acta pharmacol. toxicol.*, **19**, Suppl. 1, 1-90.
- KOPIN I. J., HERTTING G., GORDON E. K., 1962. Fate of norepinephrine- H^3 in the isolated perfused rat heart. *J. Pharmacol.*, **138**, 34-40.
- LANDSBERG L., AXELROD J., 1968. Influence of pituitary thyroid and adrenal hormones on norepinephrine turnover and metabolism in the rat heart. *Circulation Res.*, **22**, 559-571.
- LIPTON M. A., PRANGE A. J. Jr., DAIRMAN W., UDENFRIEND S., 1968. Increased rate of norepinephrine biosynthesis in hypothyroid rats. *Fed. Proc.*, **27**, 399.
- PRANGE Jr A. J., MEEK J. L., LIPTON M. A., 1970. Catecholamines : diminished rate of synthesis in rat brain and heart after thyroxine pretreatment. *Life Sci.*, **9**, 901-907.
- PROULX L., D'ORIO A., BEZNAK M., 1966. The metabolism of catecholamines in hyperthyroid and vitamin B₁₂ deficient rats. *Can. J. Biochem.*, **44**, 1577-1585.
- SCHWARK W. S., KEESEY R. R., 1976. Influence of thyroid hormone on norepinephrine metabolism in rat brain during maturation. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **13**, 673-684.
- SINGHAL R. L., RASTOGI R. B., HRDINA P. D., 1975. Brain biogenic amines and altered thyroid function. *Life Sci.*, **17**, 1617-1626.
- TEDESCO J. L., FLATTERY K. V., SELLERS E. A., 1977. Effects of thyroid hormones and cold exposure on turnover of norepinephrine in cardiac and skeletal muscle. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **55**, 515-522.
- TONG J. H., D'ORIO A., 1976. Differential effects of L-thyroxine on cardiac and hepatic monoamine oxidase activity toward benzylamine and serotonin. *Endocrinology*, **98**, 761-766.
- TU T., NASH C. W., 1975. The influence of prolonged hyper- and hypothyroid states on the noradrenaline content of rat tissues and on the accumulation and efflux rates of tritiated noradrenaline. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **53**, 74-80.
- WURTMAN R. J., KOPIN I. J., AXELROD J., 1963. Thyroid function and the cardiac disposition of catecholamines. *Endocrinology*, **73**, 63-74.
- WURTMAN R. J., AXELROD J., 1966. Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids. *J. Biol. Chem.*, **241**, 2301-2305.
-