

**Etude quantitative de la pénétration de la radio-thyroxine
dans les cellules hypophysaires.**

par R. COURRIER, A. HOREAU, M. MAROIS et F. MOREL.

L'un de nous (1) a signalé autrefois qu'un animal, soumis à de fortes doses d'hormone thyroïdienne, présente une thyroïde déficiente : les vésicules, distendues par la colloïde, ont un épithélium de plus en plus aplati. Plus tard, il fut constaté, au moyen de l'iode radioactif (2), que cet élément ne pénètre que faiblement dans une thyroïde mise au repos par l'administration de thyroxine.

Les données actuelles permettent de supposer que l'hormone thyroïdienne retentit sur la thyroïde par un relais hypophysaire : sous l'influence de cette hormone, la thyroïdostimuline ne serait plus libérée. Pour soumettre cette hypothèse à l'épreuve expérimentale, nous avons recherché si la thyroxine pénètre électivement dans l'hypophyse, et nous avons préparé, dans ce but, une thyroxine radioactive en fixant du radio-iode sur la diiodo-thyronine (3). Les premiers résultats obtenus furent publiés en 1944 (4) ; nous avons signalé alors, entre autres faits, que la thyroxine semblait pénétrer plus facilement dans

(1) R. Courrier, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. 86, p. 869 et 1924, t. 91, p. 1274.

(2) F. Joliot, R. Courrier, P. Süe et A. Horeau, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1945, t. 139, p. 657.

(3) On trouvera les renseignements sur la préparation chimique dans le mémoire de A. Horeau et P. Süe in *Bull. Soc. Chimie Biologique*, 1945, t. 27, p. 483.

(4) F. Joliot, R. Courrier, A. Horeau et P. Süe, *C. R. Acad. des Sc.*, 1944, t. 218, p. 769.

l'hypophyse que l'iode ionique. Mais Gross et Leblond (5), reprenant la méthode de préparation de radiothyroxine qui nous avait servi, n'ont pu confirmer la fixation spécifique de cette hormone dans l'hypophyse du Rat. Nous nous proposons dans cette note d'apporter une démonstration plus précise de la pénétration élective de la thyroxine dans les cellules hypophysaires chez le Lapin.

Il est indispensable, bien entendu, d'administrer l'hormone à très faible dose pour éviter de troubler la physiologie normale, et pour ne pas masquer le phénomène recherché en surchargeant le milieu intérieur de produit radioactif. Il est nécessaire pour cela de préparer une thyroxine à très forte radioactivité spécifique : nous avons utilisé une radiothyroxine qui, au moment de l'expérience donnait, par gamma, 40.000 impulsions-minute au compteur ; il était donc possible d'en détecter un millième de gamma.

Il nous a paru intéressant de déterminer les fractions intra-cellulaire et extracellulaire de la thyroxine dans l'hypophyse en comparant les rapports de radioactivité : hypophyse/sang, obtenus pour la thyroxine, pour un iodure et pour un élément « extracellulaire » comme le sodium. La précision sera d'ailleurs plus grande lorsqu'on injectera simultanément, au même animal, la thyroxine marquée et le radiosodium, car il sera facile de séparer les deux radioactivités par suite de la grande différence que présentent les périodes de l'iode 131 (8 jours) et du sodium 24 (14 heures 8).

Le schéma de l'expérience est le suivant : on injecte, dans la veine marginale de l'oreille de lapins mâles, d'un poids moyen de 2 kgs, une quantité connue de la radio-solution. L'autopsie est pratiquée deux heures après l'injection, et l'on prélève sang, hypophyse et divers autres organes. Après pesée et dessiccation, les échantillons sont passés au compteur. Voici les résultats obtenus :

La moyenne du rapport de radioactivité $\frac{1 \text{ mg. hypophyse}}{1 \text{ mg. sang}}$ est de 0,55 pour I¹³¹ K et de 0,53 pour Na²⁴ Cl. Pour la radiothyroxine, le rapport dépend de la dose injectée :

- avec 5 γ d'hormone par kg. d'animal, il est de 2,63
- avec 25 γ d'hormone par kg. d'animal, il varie de 1,60 à 2,30.
- avec 250 γ d'hormone par kg. d'animal, il varie de 1,72 à 2,34.
- avec 500 γ d'hormone par kg. d'animal, il varie de 1,2 à 0,75.
- avec 1200 γ d'hormone par kg. d'animal, il varie de 0,63 à 0,93.

Il semble donc que l'iode ionique se cantonne, comme le sodium, dans les liquides extracellulaires de l'hypophyse ; la thyroxine pénètre sûrement dans les cellules pituitaires ; mais en augmentant la dose injectée, on atteint sans doute la saturation, et le rapport devient plus petit que 1, car l'hormone augmente dans le sang sans augmenter dans les cellules glandulaires.

Le rapport enregistré avec le sodium (0,53) indique que les liquides extracellulaires représentent environ 50 p. 100 du poids de l'hypophyse. Considérons alors l'exemple suivant : un lapin reçoit 25 γ de radiothyroxine par kg., l'activité de cette préparation au temps T est de 26 impulsions-minute pour 1/1000 γ . Après deux heures, l'autopsie est faite, l'hypophyse pèse 20 mg., son activité totale est de 116 impulsions-minute au temps T. L'activité du sérum sanguin est de 4,5 impulsions-minute par mg. au temps T. L'hypophyse de 20 mg. contient approximativement 10 mg. de liquides extracellulaires ceux-ci possèdent une radioactivité de 45 impuls.-minute au temps T.

(5) J. Gross et C. P. Leblond, *J. Biol. Chem.*, 1947, t. 171, p. 309.

L'activité intracellulaire est donc de $116-45=71$ impuls.-minute. Comme 26 impuls.-minute correspondent au $1/1000 \gamma$ de thyroxine, les cellules hypophysaires ont absorbé $\frac{71}{26} = 2,7 \frac{\gamma}{1000}$ de thyroxine marquée.

Nous avons fait le même calcul pour les différentes doses d'hormone injectées, et obtenu les chiffres suivants qui représentent en $\frac{\gamma}{1000}$ la quantité de thyroxine captée par les cellules hypophysaires :

- avec 5γ d'hormone par kg. d'animal, on obtient 0,6.
- avec 25γ d'hormone par kg. d'animal on obtient de 1,75 à 3,1.
- avec 250γ d'hormone par kg. d'animal, on obtient de 12 à 29.
- avec 1200γ d'hormone par kg. d'animal, on obtient de 8 à 29.

Il semble bien se produire une saturation à partir de 250γ , l'autopsie étant faite 2 heures après l'injection. Nous recherchons actuellement la teneur en thyroxine marquée de l'hypophyse chez les animaux éthyroïdés, ou soumis à des injections préalables d'hormone thyroïdienne.

Si l'on fait abstraction des émonctoires comme le foie et le rein, l'hypophyse est le seul organe qui, dans nos expériences, ait accumulé une quantité décelable de radiothyroxine. Nous n'avons trouvé d'accumulation ni dans le myocarde, ni dans le muscle strié volontaire, ni dans la surrénale, ni dans le ganglion lymphatique (6).

Conclusion. — L'iode ionique et l'iode thyroïdien se comportent d'une façon très différente à l'égard de l'hypophyse. Il est vraisemblable que la thyroxine pénètre dans cet organe de façon élective. Nous apportons des données quantitatives sur ce phénomène.

(Collège de France).

(6) La thyroïde présente une certaine radioactivité qui peut être expliquée soit par la pénétration de radiothyroxine, soit par la libération de radioiode à partir de la thyroxine injectée.