

(Extrait des *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*,
 t. 229, p. 275-277, séance du 25 juillet 1949.)

RADIO-ENDOCRINOLOGIE. — *Hormones radioactives et récepteurs*. Note de
 MM. ROBERT COURRIER, ALAIN HOREAU, JEAN JACQUES, MAURICE
 MAROIS, FRANÇOIS MOREL et PIERRE SÛE.

En fixant le radio-iode 131 sur la molécule de diiodothyronine, nous avons préparé une thyroxine radioactive qui, au moment de l'expérience, donnait, par millième de gamma, 40 impulsions-minute au compteur de Geiger⁽¹⁾. Cette forte radioactivité spécifique nous a permis de constater que l'hormone thyroïdienne pénètre électivement dans les cellules hypophysaires après son introduction dans le sang du Lapin; en voici la démonstration :

a. Six lapins mâles d'un poids moyen de 2^{kg} reçoivent chacun, dans la veine marginale de l'oreille, 250^γ de thyroxine radioactive par kilogramme d'animal. L'autopsie est pratiquée 2 heures après l'injection, et l'on étudie le sang et l'hypophyse. Le rapport de radioactivité 1^{ms} d'hypophyse/1^{ms} de sang varie de 1,7 à 2,3.

b. Le même rapport est de 0,5 lorsqu'on a administré, dans les mêmes conditions, de l'iodure de potassium contenant du radio-iode en quantité correspondant à la teneur en iode de la thyroxine injectée.

c. Le même rapport est aussi de 0,5 lorsqu'on a administré, dans les mêmes conditions, du chlorure de sodium contenant du radio-sodium. Or, on sait que le sodium est un élément *extra-cellulaire*.

On constate ainsi que l'iode ionique se comporte comme le sodium à l'égard de l'hypophyse : il se cantonne dans les liquides extra-cellulaires. L'iode thyroïdien, au contraire, pénètre dans les cellules de la glande. Si l'on introduit, non plus 250^γ, mais 1200^γ de thyroxine marquée par kilogramme d'animal, le rapport hypophyse/sang devient plus petit que 1 et varie de 0,6 à 0,9 : c'est qu'on atteint la saturation des cellules pituitaires à partir d'une certaine dose injectée. On vérifie cette saturation en appréciant de la manière suivante la quantité de thyroxine qui pénètre dans les cellules : le rapport

(1) R. COURRIER, A. HORRAU, M. MAROIS et F. MOREL, *C. R. Soc. Biol.*, Séance du 9 juillet 1949.

hypophyse/sang obtenu avec le sodium démontre qu'une hypophyse de 20^{ms} renferme environ 10^{ms} de liquides extra-cellulaires. La radioactivité du sérum sanguin permettra de connaître la radioactivité de ces 10^{ms} de liquides. La différence entre la radioactivité totale de l'hypophyse et cette radioactivité extra-cellulaire donnera la radioactivité des cellules hypophysaires, et l'on pourra ainsi connaître d'une façon approximative la quantité de thyroxine absorbée par les cellules.

Nous avons obtenu les valeurs suivantes en fonction des doses utilisées :

Thyroxine		Thyroxine	
injectée par kg d'animal.	absorbée par les cellules hypophysaires en 1000* de γ .	injectée par kg d'animal.	absorbée par les cellules hypophysaires en 1000* de γ .
5 γ	0,6	250 γ	de 12 à 29
25 γ	de 1,8 à 3,1	1200 γ	de 8 à 29

Il semble donc se produire une saturation à partir de 250 γ , l'autopsie étant faite 2 heures après l'injection.

Ces faits étant établis, il paraissait intéressant d'entreprendre des expériences analogues avec une hormone différente; nous avons choisi un œstrogène artificiel décrit dans ces *Comptes-rendus* (2). Il s'agit de l'acide diméthyl-éthyl-allénolique que l'on rend radioactif en fixant du radiobrome sur son noyau naphthalénique. L'éther méthylique de l'œstrogène bromé est actif chez nos rates castrées pour des doses comprises entre 10 et 20 γ , les injections étant pratiquées en une seule fois et en solution aqueuse (sel de sodium). Le radiobrome, préparé avec le cyclotron du Collège de France, renferme les deux isotopes de périodes 4 heures 4 minutes et 34 heures. Toutes les opérations, depuis l'extraction du brome après l'irradiation jusqu'aux mesures des organes au compteur, ont été poursuivies sans discontinuité pour utiliser surtout l'isotope de période 4 heures 4 minutes qui est le plus abondant, et gagner ainsi en radioactivité spécifique. Plusieurs expériences ont été faites; voici le résultat de la dernière qui fut effectuée les 16 et 17 février 1949.

Au moment de l'injection aux rates castrées, 1 γ d'œstrogène bromé donne 10 000 impulsions-minute. Tous les animaux reçoivent dans la cavité péritonéale la même dose de brome marqué, soit sous forme d'œstrogène bromé, soit sous forme de bromure; l'autopsie est faite 2 heures après l'injection. Les animaux sont divisés en 4 groupes, avec 5 sujets par groupe. Les organes homologues des 5 rates d'un même groupe sont traités sur la même lame pour permettre l'injection de doses plus faibles.

Pour les groupes I et II, chaque animal reçoit 100 γ d'œstrogène bromé.

(2) *Comptes rendus*, 227, 1948, p. 8.

Pour les groupes III et IV, chaque animal reçoit une dose équivalente de bromure.

Rapports des radioactivités (poids égaux) :	Hypophyse Sang	Utérus Sang	Vagin Sang
I	0,5	0,8	0,4
II	0,6	0,9	0,5
III	0,5	0,8	0,8
IV.....	0,5	0,8	0,7

Dans les conditions de nos expériences, il n'apparaît pas qu'une pénétration élective d'œstrogène bromé se fût effectuée dans les récepteurs prélevés. Les rapports enregistrés pour l'hypophyse correspondent aux valeurs de l'espace-sodium trouvées chez le Lapin.

Deux interprétations sont possibles :

ou bien l'œstrogène bromé n'a pas pénétré en quantité décelable dans les cellules des organes réactifs au cours de nos expériences.

ou bien le radio-bromé est détaché de l'œstrogène, et la fonction hormonale n'étant plus marquée, il devient impossible de la suivre. Cette dernière hypothèse est à rapprocher des résultats récents de Paterson, Gilbert et Gallagher chez la Souris. Reprenant les expériences de Daudel, Berger, Buu Hoi et Lacassagne (*), ces auteurs ne peuvent confirmer l'existence d'une absorption élective du triphényl-brom-éthylène radioactif dans certains organes des animaux injectés. Ils estiment que l'œstrogène bromé est rapidement décomposé dans l'organisme.

Nos résultats mettent en lumière la nécessité d'utiliser des radioactivités spécifiques très grandes : il fallait déceler la thyroxine au millième de gamma pour constater sa pénétration dans les cellules hypophysaires.

Il ne faut pas perdre de vue également que la radioactivité appartient à un élément chimique, et que cet élément peut être plus ou moins solidement lié à la molécule que l'on veut suivre, d'où l'obligation de prendre des témoins recevant le même élément radioactif sous la forme ionique. Toutefois, d'autres transformations de la molécule marquée restent possibles, il s'agit alors du problème général du métabolisme des corps physiologiquement actifs.

(*) *Nature*, 163, 1946, p. 804.

(*) *Expériences*, vol. 2, 1946, p. 107. Voir aussi P. DAUDEL, M. FLON et C. HERTZEG, *Comptes rendus*, 228, 1949, p. 1964.