

# ETUDE DE LA CINETIQUE D'ABSORPTION, DE DISTRIBUTION ET D'ELIMINATION DE L'ACIDE *N,N*-DICHLORO-2, ETHYL, *p*-AMINO-PHENYL-4, BUTYRIQUE (CHLORAMINOPHENE) MARQUE AU $^{14}\text{C}$ CHEZ LE RAT

D. GODENECHÉ, J. C. MADELMONT, B. SAUVEZIE et A. BILLAUD

Unité de Recherche Inserm U 71, étude Métabolique des Molécules marquées—B.P. 184, 63005 Clermont-Ferrand Cedex, et

Chaire de Thérapeutique, 30, place Henri Dunant, 63003 Clermont-Ferrand Cedex, France

(Received 9 December 1974; accepted 9 January 1975)

**Abstract**—The absorption, distribution and elimination of *N,N*-2-dichloroethyl *p*-amino-4, phenyl butyric acid, labelled with  $^{14}\text{C}$  on three different positions, was studied in the rat. The compound was labelled on either the carbon of the carboxyl group, the four carbons of the dichloroethyl group or the vicinal carbon of the carboxyl group. The results show a difference of behaviour at all the levels of metabolism between the compound labelled on the chloroethyl group and those labelled on the butyric part of the compound. This divergence seems to be due to the cleavage of the molecule by a  $\beta$  oxidation reaction of the butyric group.

De nombreuses revues ont été consacrées à l'étude du mode d'action des agents alkylants et notamment des chloro-2, éthylarylamines [1-4]. L'une de ces moutardes à l'azote l'acide *N,N*-dichloro-2, éthyl, *p*-amino-phényl-4, butyrique (chloraminophène) a fait l'objet de nombreux travaux [5, 6, 7]. C'est à Everett *et al.* [8] que l'on doit la première synthèse de ce dérivé. Il a été utilisé avec succès dans le traitement de la leucémie lymphoblastique chronique [9] et son efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde est actuellement bien établie pourtant son mécanisme d'action est mal connu [10-13]. L'étude pharmacocinétique de ce composé chez l'animal devrait permettre de préciser ses modalités d'absorption, de distribution et d'élimination. Linford par l'emploi de la spectrométrie en ultra-violet a mis au point une méthode intéressante de dosage du chloraminophène [14]. Cette méthode d'analyse ne permet pas d'identifier les fragments "actifs" de la molécule. Le marquage de ce composé par un isotope radioactif doit apporter des renseignements nouveaux quant aux groupements responsables de l'activité pharmacologique du chloraminophène. Cette méthode de travail a été introduite par Hill *et al.* [15, 16, 17] qui ont utilisé le chloraminophène tritié sur le noyau benzénique en position 3,5. Nous avons pensé apporter des précisions sur le comportement de la molécule dans l'organisme en marquant les chaînes latérales par  $^{14}\text{C}$ .

## MATERIEL ET METHODES

### Obtention des produits marqués

La synthèse et le marquage par  $^{14}\text{C}$  du chloraminophène dont la formule générale est rappelée sur la Fig. 1, ont été effectués dans nos laboratoires et récemment décrits [18].

Ce composé a été marqué sur trois fragments différents: (a) sur le carbone de la fonction carboxylique (Ia); (b) uniformément sur les quatre carbones des groupements dichloroéthyl (Ib); (c) sur le carbone placé en  $\alpha$  de la fonction carboxylique (Ic).

Dans ce travail, nous avons étudié successivement Ia, Ib, Ic et nous rapportons les résultats relatifs à chacun des composés.

Les activités spécifiques sont respectivement de: 0,80  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$  pour le composé (Ia); 0,53  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$  pour le composé (Ib); 0,08  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$  pour le composé (Ic).

Des contrôles de pureté des trois produits sont effectués fréquemment par chromatographie ascendante sur couche mince de silice dans le système  $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$  (1:10 v/v), par IR et RMN.

### Voie d'administration

La voie choisie est la voie orale, seule voie d'administration utilisée chez l'homme. La facilité d'hydrolyse du produit en milieu aqueux nous a conduit à utiliser un solvant huileux. Notre choix s'est porté sur une huile composée d'esters triglycéridiques d'acide gras de bas poids moléculaire, le Labrafac.\*

### Etudes autoradiographiques chez la souris

On administre par voie orale, à l'aide d'une sonde gastrique à des souris  $\text{C}_3\text{H}$  d'un poids de 20 g environ, 0,125 ml du composé marqué dissous extemporanément dans le Labrafac. La dose utilisée est de

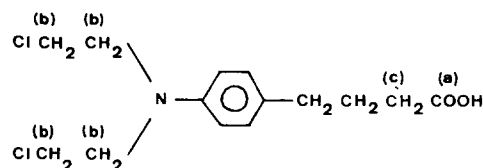


Fig. 1. Acide *N,N*-dichloro-2, éthyl, *p*-amino phényl-4, butyrique (chloraminophène). Les lettres a, b et c indiquent la position du  $^{14}\text{C}$  pour les trois marquages successifs.

\* Commercialisé par les Etablissements Gattefossé, Paris.

25 mg/kg. Les animaux sont ensuite sacrifiés à différents temps après ingestion du produit par immersion dans l'azote liquide et traités selon la méthode de Ullberg [19] modifiée par Cohen [20].

*Etude de l'absorption, de la distribution tissulaire et de l'élimination chez le rat*

Ces études sont toutes effectuées après administration orale, par sonde gastrique, à des lots de 5 à 10 rats mâles Sprague-Dawley d'un poids de 200 g environ, d'une dose de 25 mg/kg du composé marqué dissous dans le Labrafac.

*Absorption et distribution tissulaire.* Les rats sont sacrifiés entre 1 hr et 72 hr après l'ingestion du produit. Les organes sont prélevés et lyophilisés. Leur radioactivité est déterminée par scintillation en milieu liquide après broyage, digestion d'une aliquote par 2 ml de soluène et addition de 10 ml de mélange scintillant (PPO 8 g/l, POPOP 250 mg/l).

Le sang est décoloré selon la méthode de Oustrin [21].

*Élimination fécale et urinaire.* Après ingestion du composé marqué, les animaux sont placés dans des cages à métabolisme avec boisson et nourriture à volonté. Les urines et les fécès sont prélevées 24 et 72 hr après l'administration du produit. Une aliquote de chaque prélèvement d'urine est additionnée de 10 ml d'Instagel pour le comptage. Les fécès sont

séchées, pulvérisées et soumises à la combustion dans un appareil de type Oxymat (Intertechnique).

*Analyse de l'air expiré.* Les rats sont placés dans les cages individuelles de plexiglas. La circulation d'air à travers la cage se fait à l'aide d'une bouteille d'air comprimé dont le débit est ajusté à 0,3 l/min. L'air expiré est recueilli dans deux flacons laveurs munis de verre fritté contenant 100 ml ou 200 ml, selon les temps étudiés, d'une solution à 20% (v/v) d'éthanolamine dans du méthanol pour absorber le  $\text{CO}_2$ . Trois ml de la solution absorbante sont prélevés à différents temps, additionnés de 3 ml de méthanol puis de 10 ml de liquide scintillant.

*Élimination biliaire.* Après cathétérisation, sous anesthésie, du canal cholédoque du rat à l'aide d'un tube fin de polyéthylène, la bile est recueillie toutes les heures pendant 6 hr. Des aliquotes de 0,1 ml après digestion par 0,5 ml de soluène et addition de 10 ml de liquide scintillant sont comptées.

## RESULTATS

*Etude autoradiographique chez la souris.* Le composé Ic dont l'activité spécifique est faible ( $0,08 \mu\text{Ci/mg}$ ) n'a pu être utilisé pour ces études.

Qualitativement (Fig. 2) on observe une répartition tissulaire assez similaire entre les deux marquages Ia et Ib. Dans les temps courts, on note une fixation

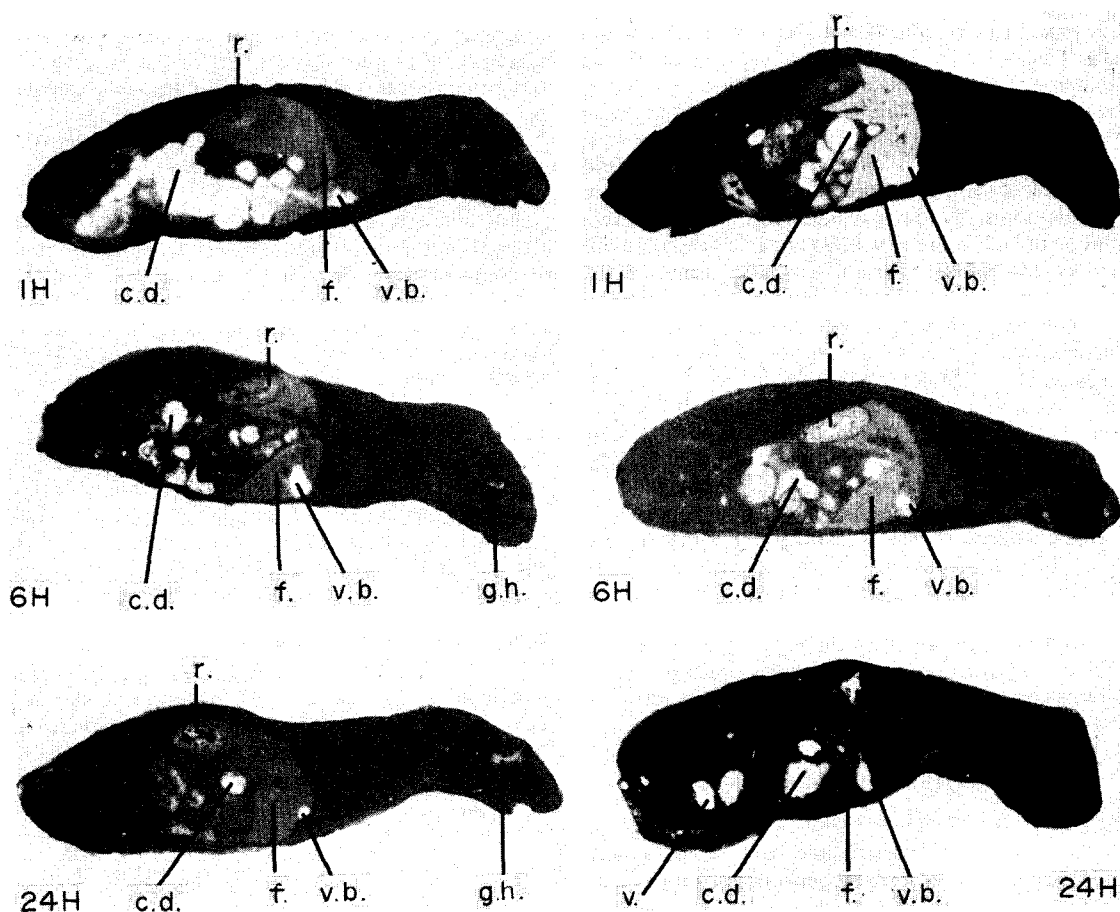


Fig. 2. Autoradiographies montrant la distribution de la radioactivité (zones claires) chez la souris 1 hr, 6 hr, et 24 hr après ingestion des composés Ia ou Ib. f, foie; r, rein; c.d., contenu digestif; v, vessie; v.b., vésicule biliaire; g.h., glande de Harder.

sur le foie, la vésicule biliaire, le rein et le contenu gastro-intestinal. A la 6ème heure, outre le marquage hépatique vésiculaire et rénal, apparaît une activité sur la vessie. A la 24ème heure, la fixation est encore nette sur le foie, le rein, la vessie et la vésicule biliaire. Dans les temps plus longs (72 hr), il y a une diminution globale de l'activité, seuls le foie et le rein restent encore visibles.

Ces études autoradiographiques mettent toutefois en évidence une affinité particulière du composé Ia apparaissant de façon précoce (Fig. 2), pour les tissus rétroorbitaires correspondant à la glande de Harder. Cette glande rétroorbitale existe chez de nombreux mammifères mais non chez l'homme [22]. C'est une glande graisseuse à haut contenu de porphyrine mais dont l'influence endocrinienne est peu connue. La radioactivité de cette glande après ingestion de Ib est pratiquement nulle; elle est encore très nette à la 72ème heure après administration du composé Ia.

L'étude quantitative de la répartition tissulaire de ces composés doit nous permettre de préciser l'importance de la différence de fixation sur cette glande entre Ia et Ib.

*Etude de l'absorption et de la distribution tissulaire.* Les différents résultats groupés sur le Tableau 1 expriment les moyennes des pourcentages d'activité fixée par gramme de tissu par rapport à la dose ingérée. L'activité sanguine est maximale au bout d'une heure avec toutefois une activité plus importante pour le composé Ib, ce qui reflète une absorption précoce des trois composés. La décroissance est ensuite rapide surtout pour le composé Ib pour lequel à la 6ème heure, l'activité sanguine atteint 30 pour cent de l'activité maximale.

Les résultats des fixations tissulaires confirment ceux des études autoradiographiques: nous retrouvons les plus grandes activités dans le foie, le rein et la glande de Harder mais avec des différences dans les taux d'activité fixée entre les trois composés. On note un bon parallélisme de comportement entre les

molécules Ia et Ic, par contre la fixation rénale de la substance Ib est beaucoup plus importante à la 3ème et 6ème heure que celles des deux autres dérivés. Sa fixation sur la glande de Harder est à tout moment inférieure à celle des deux autres composés. Les courbes d'activité des tissus rapportée à l'activité sanguine (Figs. 3, 4 et 5) qui sont le reflet de la concentration réelle du composé dans l'organe, objectivent plus nettement encore les différences de comportement entre le composé Ib d'une part et les composés Ia et Ic d'autre part. Les divergences au niveau hépatique sont moindres à l'exception d'une décroissance de l'activité du foie plus rapide pour le composé Ib. Pour éviter une surcharge des résultats nous n'avons pas fait figurer les fixations des autres organes étudiés (thymus, rate, muscle, testicules), ces tissus en effet ne présentent pas d'affinité particulière pour les composés étudiés. Le rapport de leur activité à l'activité sanguine est dans la plupart des cas inférieur à 1.

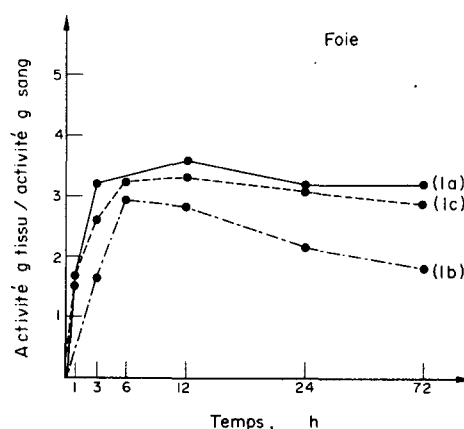


Fig. 3. Courbes d'activité hépatique rapportée à l'activité sanguine en fonction du temps. —, Ia; ----, Ib; - - -, Ic.

Tableau 1. Fixation tissulaire chez le rat des composés Ia, Ib et Ic. Résultats exprimés en pour cent de la dose ingérée par gramme de tissu humide. Chaque moyenne calculée à partir de 10 déterminations est suivie de son écart type

TISSU	COMPOSE	Temps exprimé en heure					
		1	3	6	12	24	72
FOIE	Ia	0,64 ± 0,07	0,71 ± 0,09	0,51 ± 0,04	0,29 ± 0,02	0,29 ± 0,01	0,27 ± 0,02
	Ib	0,74 ± 0,07	0,60 ± 0,03	0,50 ± 0,05	0,24 ± 0,02	0,23 ± 0,03	0,20 ± 0,01
	Ic	0,69 ± 0,09	0,70 ± 0,09	0,55 ± 0,05	0,35 ± 0,03	0,39 ± 0,06	0,28 ± 0,02
REIN	Ia	0,27 ± 0,04	0,23 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,121 ± 0,006	0,15 ± 0,02	0,21 ± 0,02
	Ib	0,45 ± 0,05	0,68 ± 0,05	0,69 ± 0,06	0,29 ± 0,01	0,28 ± 0,04	0,30 ± 0,02
	Ic	0,31 ± 0,04	0,33 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,18 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,01
GLANDE DE HARDER	Ia	0,32 ± 0,04	0,55 ± 0,08	0,60 ± 0,03	0,46 ± 0,03	0,60 ± 0,06	0,46 ± 0,05
	Ib	0,27 ± 0,03	0,29 ± 0,03	0,25 ± 0,03	0,12 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,11 ± 0,01
	Ic	0,30 ± 0,04	0,72 ± 0,06	0,66 ± 0,02	0,53 ± 0,04	0,78 ± 0,07	0,45 ± 0,04
POUMONS	Ia	0,24 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,17 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,17 ± 0,01
	Ib	0,27 ± 0,05	0,23 ± 0,01	0,18 ± 0,03	0,24 ± 0,02	0,23 ± 0,03	0,20 ± 0,01
	Ic	0,29 ± 0,06	0,25 ± 0,03	0,17 ± 0,01	0,16 ± 0,02	0,20 ± 0,03	0,19 ± 0,01
SANG	Ia	0,37 ± 0,05	0,22 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,080 ± 0,004	0,090 ± 0,006	0,083 ± 0,005
	Ib	0,50 ± 0,06	0,37 ± 0,03	0,17 ± 0,02	0,085 ± 0,006	0,106 ± 0,015	0,108 ± 0,001
	Ic	0,42 ± 0,04	0,27 ± 0,03	0,17 ± 0,01	0,106 ± 0,008	0,126 ± 0,021	0,096 ± 0,007
PLASMA	Ia	0,64 ± 0,08	0,52 ± 0,04	0,33 ± 0,04	0,117 ± 0,008	0,116 ± 0,010	0,084 ± 0,008
	Ib	0,87 ± 0,12	0,61 ± 0,04	0,29 ± 0,04	0,131 ± 0,010	0,135 ± 0,010	0,099 ± 0,005
	Ic	0,68 ± 0,06	0,52 ± 0,07	0,28 ± 0,03	0,121 ± 0,005	0,160 ± 0,025	0,099 ± 0,010

Tableau 2. Elimination urinaire chez le rat des composés Ia, Ib et Ic. Résultats exprimés en pour cent de l'activité excrétée par rapport à la dose ingérée. Chaque moyenne calculée à partir de 10 déterminations est suivie de son écart type

Temps	Ia	Ib	Ic
0 - 24 H	8,5 $\pm$ 1,5	26,4 $\pm$ 2,1	11,1 $\pm$ 1,7
0 - 72 H	9,0 $\pm$ 1,2	35,1 $\pm$ 3,4	12,2 $\pm$ 1,6

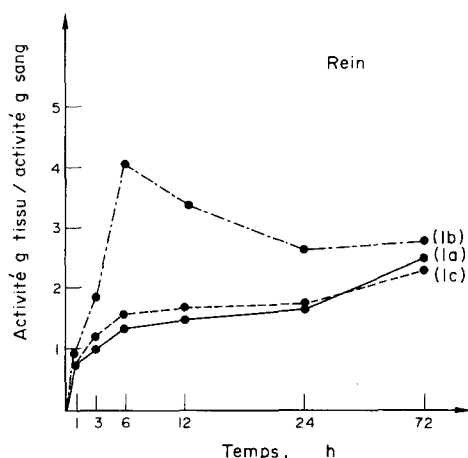


Fig. 4. Courbes d'activité rénale rapportée à l'activité sanguine en fonction du temps. —, Ia; ----, Ib; — — —, Ic.

Ce manque de corrélation dans les cinétiques des fixations tissulaires nous fait dès lors envisager une coupure de la molécule.

**Elimination urinaire et fécale.** On retrouve à l'analyse des Tableaux 2 et 3 au niveau des éliminations urinaire et fécale une différence entre le composé Ib et les composés Ia et Ic. L'activité urinaire dans le cas de Ib est significativement augmentée par rapport à Ia et Ic, ce qui est en accord avec la fixation rénale plus importante observée dans le cas de Ib. De même, au niveau de l'élimination fécale, l'activité retrouvée est supérieure pour le composé Ib. Par contre, on remarque une similitude de comportement entre les marquages Ia et Ic.

L'hypothèse d'une scission de la molécule envisagée précédemment trouve une confirmation dans les différences des taux d'élimination urinaire et fécale.

**Analyse de l'air expiré.** Sur le Tableau 4 sont rassemblés les résultats relatifs à l'analyse de l'air expiré. Une quantité importante de  $^{14}\text{CO}_2$  est éliminée après ingestion des composés Ia et Ic. Les pourcentages de  $^{14}\text{CO}_2$  retrouvés à 24 hr, 48 hr et 72 hr sont identiques après administration des composés Ia ou Ic. On note également une faible quantité de  $^{14}\text{CO}_2$  dans le cas de l'ingestion du composé Ib mais qui n'est pas en rapport avec celle retrouvée dans le cas des marquages Ia et Ic. Ces résultats sont la preuve indéniable d'une coupure moléculaire du chloraminophène dans l'organisme du rat.

**Elimination biliaire.** Les résultats font l'objet des courbes de la Fig. 6. L'élimination est plus importante dans le cas du composé Ib (8,5 pour cent en 6 hr) et le maximum plus tardif que dans le cas du mar-

Tableau 3. Elimination fécale chez le rat des composés Ia et Ib. Résultats exprimés en pour cent de l'activité excrétée par rapport à la dose ingérée. Chaque moyenne calculée à partir de 10 déterminations est suivie de son écart type

Temps	Ia	Ib
0 - 24 H	5,4 $\pm$ 0,5	6,8 $\pm$ 0,5
0 - 72 H	13,5 $\pm$ 1,3	36,2 $\pm$ 2,8

quage Ia (2,5 pour cent en 6 hr). L'étude du taux d'élimination biliaire mériterait d'être poursuivie sur des temps plus longs pour le composé Ib, la courbe d'activité biliaire étant encore élevée à la 6ème heure et les études autoradiographiques objectivant un marquage vésiculaire important à la 24ème heure.

#### DISCUSSION ET CONCLUSION

Quel que soit le composé marqué étudié, nos résultats sont assez différents de ceux obtenus par Hill et Riches [17]. En effet avec le chloraminophène marqué au tritium en position 3,5 du noyau benzénique l'élimination urinaire est beaucoup plus importante (60 pour cent en 24 hr) que pour les composés marqués au  $^{14}\text{C}$  et l'élimination fécale pratiquement nulle. Il faut préciser que ces auteurs ont utilisé la

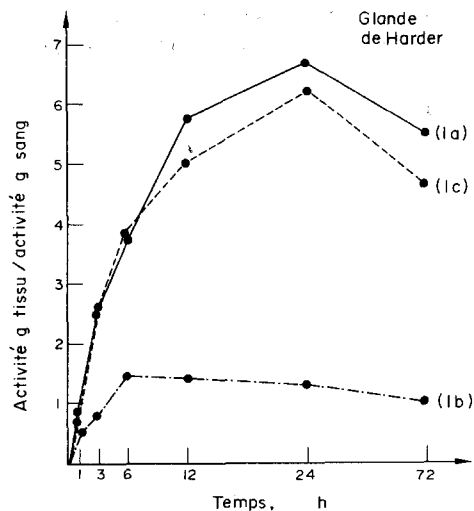


Fig. 5. Courbes d'activité de la glande de Harder rapportée à l'activité sanguine en fonction du temps. —, Ia; ----, Ib; — — —, Ic.

Tableau 4. Analyse de l'air expiré. Résultats exprimés en pour cent de l'activité éliminée sous forme de  $^{14}\text{CO}_2$  par rapport à la dose ingérée. Chaque moyenne calculée à partir de cinq déterminations est suivie de son écart type

Temps	I a	I b	I c
0 - 24 H	36,7 $\pm$ 5,4	2,4 $\pm$ 0,3	38,5 $\pm$ 3,8
24 - 48 H	19,6 $\pm$ 1,1	1,5 $\pm$ 0,2	19,9 $\pm$ 2,8
48 - 72 H	6,8 $\pm$ 1,3	0,9 $\pm$ 0,1	5,5 $\pm$ 0,9
0 - 72 H	63,1 $\pm$ 4,3	4,8 $\pm$ 0,2	63,9 $\pm$ 3,5

voie d'administration sous-cutanée chez le rat porteur d'un sarcome et que la dose utilisée est de 8 mg/kg. Nos conditions expérimentales sont différentes: le produit a été administré par voie orale à des animaux sains à une dose de 25 mg/kg.

Cette étude souligne l'intérêt des marquages multiples d'une molécule qui nous ont permis de mettre en évidence à tous les niveaux du métabolisme que ce soit dans la distribution tissulaire ou les éliminations des différences de cinétique entre le composé marqué sur les groupements chloroéthyl (Ib) et ceux marqués sur la partie butyrique (Ia et Ic).

Le résultat le plus intéressant de ce travail nous est fourni par l'analyse de l'air expiré. Il est vraisemblable que le chloraminophène subit dans l'organisme du rat une réaction du type  $\beta$  oxydation qui libère un groupement acétyl au niveau de la partie butyrique de la molécule, fait qui n'avait pu être démontré jusqu'à présent par l'utilisation de chloraminophène tritié. Une preuve supplémentaire de ce mécanisme nous est donnée par la similitude de comportement du composé marqué sur la fonction carboxyle du radical butyrique (Ia) et celui marqué en  $\alpha$  de cette fonction (Ic). Le groupement acétyl libéré subit ensuite l'oxydation en  $\text{CO}_2$ . Il n'est pas exclu que l'affinité de ces deux derniers marquages pour la glande de Harder dont on a déjà noté le contenu important en lipides soit en liaison avec ce phénomène de  $\beta$ -oxydation, une partie des groupe-

ments acétyl libérés pouvant entrer dans le cycle des acides gras. En effet, des expériences effectuées parallèlement avec de l'acétate de sodium marqué par  $^{14}\text{C}$  injecté au rat par voie intrapéritonéale font apparaître une activité importante dans cette glande atteignant, à la 6ème heure, 1 pour cent de la dose injectée par gramme de tissu humide. Ce remaniement métabolique important de la molécule n'est sans doute pas le seul. Les marquages au  $^{14}\text{C}$  que nous venons d'étudier et le marquage au  $^3\text{H}$  conduisent à des résultats très différents. Cela prouve que le métabolisme du chloraminophène est complexe. Nous avons pu montrer grâce aux composés Ia et Ic qu'un des principaux métabolites était le  $\text{CO}_2$ . Le travail déjà avancé dans la recherche des autres produits de dégradation à l'aide du marquage Ib met en évidence au moins trois métabolites urinaires importants. Leur isolement et leur identification nous permettront certainement de cerner de plus près le devenir de la molécule dans l'organisme et de donner ainsi des précisions sur le mode d'action du chloraminophène.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. P. Alexander, M. Fox, L. F. Smith et K. A. Stacey, *Biochem. J.* **52**, 177 (1952).
2. P. Alexander et S. F. Cousins, *Biochem. Pharmac.* **1**, 25 (1958).
3. L. A. Elson, D. A. G. Galton et M. Till, *Br. J. Haemat.* **4**, 355 (1958).
4. J. J. Roberts et G. P. Warwick, *Biochem. Pharmac.* **12**, 1315 (1963).
5. J. H. Linford, *Can. J. Biochem. Physiol.* **41**, 931 (1963).
6. J. H. Linford, W. Hryniuk et L. G. Israels, *Biochem. Pharmac.* **18**, 2723 (1969).
7. K. R. Harrap et B. T. Hill, *Biochem. Pharmac.* **19**, 209 (1970).
8. J. L. Everett, J. J. Roberts et W. C. J. Ross, *J. Chem. Soc.* 2386 (1953).
9. E. Boesen, D. A. G. Galton et E. Wiltshaw, dans *Chemotherapy of Cancer* (Ed. Plattner). Londres (1964).
10. W. C. J. Ross, dans *Biological Alkylating Agents*. Butterworths, Londres (1962).
11. M. Bedoisseau, Thèse, Paris (1966).
12. H. L. F. Currey, dans *Modern Trends in Rheumatology*. Butterworths, Londres (1971).
13. D. Bontoux, A. Kahan, H. Brouilhet, B. Amor, F. Delbarre, M. Jouanneau et E. Gniazdowska, *Rev. Europ. Etud. Clin. Biol.* **216**, 166 (1971).
14. J. H. Linford, *Biochem. Pharmac.* **11**, 693 (1962).

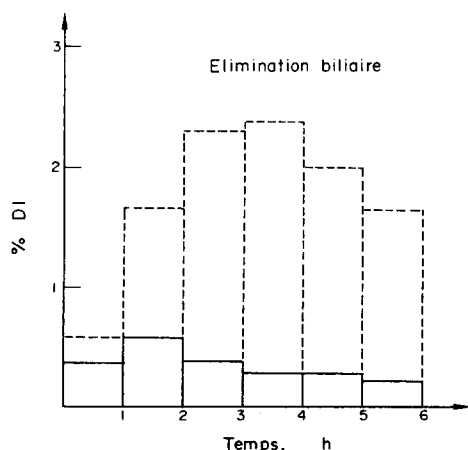


Fig. 6. Taux d'élimination biliaire fractionné après ingestion des composés Ia et Ib. —, Ia; ----, Ib.

15. B. T. Hill, M. Jarman et K. R. Harrap, *J. Med. Chem.* **14**, 614 (1971).
16. B. T. Hill, *Biochem. Pharmac.* **21**, 495 (1972).
17. B. T. Hill et P. G. Riches, *Br. J. Cancer* **25**, 831 (1971).
18. J. Moreau et J. C. Madelmont, *J. lab. comp.* **10**, 271 (1974).
19. S. Ullberg, *Acta. Radiol.*, suppl. 118 (1954).
20. Y. Cohen et H. Delassue, *C.r. Soc. Biol.* **153**, 300 (1959).
21. J. Oustrin et A. Rouquie, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **21**, 739 (1970).
22. N. F. Boas et A. W. Bates, *Endocrinology* **55**, 601 (1954).

**Résumé**—L'étude de la cinétique d'absorption, de distribution et d'élimination de l'acide *N,N*-dichloro-2, éthyl, *p*-amino-phényl-4, butyrique (chloraminophène) marqué par  $^{14}\text{C}$  sur trois positions différentes a été effectuée chez le rat. Ont été successivement étudiés les marquages portant: sur le carbone de la fonction carboxylique; sur les quatre carbones du groupement dichloroéthyl; et sur le carbone placé en  $\alpha$  de la fonction carboxylique. Les résultats obtenus mettent en évidence une différence de comportement à tous les niveaux du métabolisme entre le composé marqué sur les groupements chloroéthyl d'une part et ceux marqués sur la partie butyrique d'autre part. Cette divergence est attribuée à une scission de la molécule, dans l'organisme du rat, par une réaction de type  $\beta$  oxydation de la chaîne butyrique.