

SUR L'ÉLIMINATION BILIAIRE DE LA  
TRIIODOTHYRONINE ET DE LA THYROXINE ET SUR  
LEUR GLYCOURCONJUGAISON HÉPATIQUE

par

JEAN ROCHE, ODETTE MICHEL, RAYMOND MICHEL ET JAMSHED TATA\*

*Laboratoire de Biochimie générale et comparée, Collège de France, Paris (France)*

La présence de glycuroconjugués de la thyroxine<sup>1, 2</sup> et de la triiodothyronine<sup>3</sup> dans la bile et la circulation entérohépatique des hormones thyroïdiennes<sup>4, 5</sup> ont été récemment établies. Nous nous sommes proposés d'étudier quantitativement l'élimination biliaire de ces dernières et de leurs dérivés de conjugaison, après administration de doses diverses de triiodothyronine et de thyroxine, allant de 1  $\mu$ g à 2000  $\mu$ g. Le comportement biologique de ces dérivés, en particulier leur élimination et leur répartition entre divers organes<sup>6</sup>, est en effet très différent selon que la quantité de produit injectée est d'ordre physiologique (1 à 10  $\mu$ g chez des rats adultes) ou pharmacologique (100 à 2000  $\mu$ g)<sup>7</sup>. Aussi pouvait-on espérer préciser par ce travail le rôle de la glycuroconjugaison hépatique des deux produits hormonaux, processus susceptible d'être associé, d'une part à la régulation physiologique du taux sanguin de ceux-ci lorsqu'ils sont administrés à faible dose et, d'autre part, à un phénomène de détoxication<sup>6, 7, 8</sup> lorsqu'ils sont injectés en quantité plus grande. Nous avons en outre recherché si les glycuroconjugués de la triiodothyronine et de la thyroxine prenant naissance dans le foie ne diffusent pas dans le plasma sanguin. Les deux acides aminés libres<sup>9, 10</sup> sont en effet accompagnés dans celui-ci d'un dérivé non identifié du second, que l'on rencontre par ailleurs en abondance dans la bile chez la souris<sup>11</sup>.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

L'ensemble des recherches a été poursuivi sur des rats ♂ de 180 à 200 g, thyroïdectomisés depuis 15 jours au moins, maintenus sous anesthésie au pentotal et porteurs d'un tube de polythène à demeure dans le canal bilaire. La 3:5:3'-triiodothyronine et la thyroxine marquées par  $^{131}\text{I}$  ont été administrées par voie sous-cutanée dans des conditions où leur radioactivité (de 1.4  $\mu\text{c}$  pour les doses physiologiques à 15.5  $\mu\text{c}$  pour les doses pharmacologiques) n'apportait aucune perturbation notable dans les fonctions hépatiques.

*A.- Elimination biliaire et glycuroconjugaison de la triiodothyronine et de la thyroxine.*

24 rats thyroïdectomisés à canal bilaire cathétérisé ont été divisés en lots de 3 sujets. Les animaux de chaque lot ont reçu individuellement, soit 1.1, 8.9, 112 ou 1750  $\mu\text{g}$  de L-3:5:3'-triiodo-

\* Avec l'assistance technique de RENÉE ZANETTO (C.N.R.S.).

thyronine marquée en 3', soit 1.1, 9.0, 113 ou 1800  $\mu\text{g}$  de L-thyroxine marquée en 3':5.<sup>13,14</sup>. La bile a été recueillie toutes les heures au cours des 8 premières, puis à la 24ème. Un chromatogramme (papier Whatman N° 1; solvant: collidine 100 p., eau: 35.5 p., atmosphère saturée d' $\text{NH}_4\text{OH}$ ) a été établi sur un échantillon de chaque prélèvement et la répartition de la radioactivité entre les taches des hormones libres et de leurs glycuroconjugués respectifs<sup>1,2,3</sup> a été déterminée par des mesures au compteur de Geiger-Müller (compteur cloche, type CEA). L'élimination d' $^{131}\text{I}$  total a été étudiée par ailleurs sur des échantillons prélevés dans chacune des portions de la bile des 24 heures recueillies successivement. En dehors des combinaisons dosées et des iodures, le foie excrète d'autres produits iodés<sup>1,2,3</sup>; toutefois, la nature de ceux-ci étant inconnue et leur taux relativement faible, leur dosage n'aurait pas présenté d'intérêt pour le travail actuel.

Les résultats obtenus ont été groupés dans le Tableau I et dans les Figures 1 et 2. L'examen du premier rend compte de l'élimination globale d' $^{131}\text{I}$  total, de la triiodothyronine, de la thyroxine libres et de leurs glycuroconjugués entre 0 et 8 heures et entre 8 et 24 heures. Les graphiques des Figures 1 et 2 illustrent la cinétique de ce phénomène au cours des 8 premières.

TABLEAU I

Pourcentage de la radioactivité de la triiodothyronine (TRITH) et de la thyroxine (Tx) administrées à des doses diverses, retrouvée dans la bile du rat thyroïdectomisé, à l'état d'acide aminé libre ou de glycuroconjugué (résultats globaux pour des périodes de 0 à 8 heures et de 8 à 24 heures après l'injection sous-cutanée, déterminés sur un lot de 3 animaux pour chaque dose de produit injectée).

Quantité de produit injecté (ng)	p. 100 de la radioactivité injectée retrouvée dans					
	$^{131}\text{I}$ total		glycuroconjugué de TRITH ou de Tx		TRITH ou Tx libres	
	0-8 h	8-24 h	0-8 h	8-24 h	0-8 h	8-24 h
A. Triiodothyronine marquée en 3'						
1.1	35.5	36.8	7.2	10.3	24.9	22.4
9.0	27.3	21.8	12.7	4.9	8.7	14.0
112.0	19.1	30.8	6.6	10.1	5.2	10.7
1750.0	22.5	31.3	11.5	13.4	4.0	7.0
B. Thyroxine marquée en 3':5'						
1.1	17.8	36.6	12.0	21.3	2.3	5.3
8.9	17.1	25.2	8.3	14.0	5.4	6.3
113.0	13.3	24.0	3.2	1.2	8.4	18.6
1800.0	29.3	19.7	6.5	6.2	16.0	9.3

Des différences très importantes dans l'élimination biliaire de la triiodothyronine, de la thyroxine et de leurs glycuroconjugués sont donc enregistrées selon les quantités des deux premières administrées à des rats thyroïdectomisés, en sorte que seuls les résultats obtenus avec des doses voisines de l'un et de l'autre produit peuvent être légitimement comparés. La triiodothyronine injectée en quantité voisine de 1  $\mu\text{g}$  est excrétée dans une proportion très élevée, pouvant atteindre 70 p.100 en 24 heures; elle est alors présente dans la bile surtout à l'état d'acide aminé libre (45 p.100). Dans les mêmes conditions, l'élimination de la thyroxine, moins rapide et moins intense, s'opère principalement par glycuroconjugaaison; l'acide aminé libre ne participe qu'à moins de 10 p.100 de la radioactivité totale de la bile. A dose voisine de 9  $\mu\text{g}$ , l'excrétion de la triiodothyronine demeure plus forte que celle de la thyroxine en 24 heures, mais la

glycuroconjugaison de la première est alors relativement plus intense, surtout dans les 8 premières heures. A dose pharmacologique (de 112 à 1800  $\mu\text{g}$ ), l'administration des deux hormones modifie le type de leur excrétion hépatique. Celle-ci traduit alors une forte diminution de la glycuroconjugaison de la thyroxine, mais non de la triiodothyronine. Dans le cas de cette dernière, l'élimination porte principalement sur le dérivé glycuronique et commence à un taux assez élevé 2 heures après l'injection. La signification de ces faits sera discutée plus bas.

*B. Passage dans le plasma sanguin de glycuroconjugués de la triiodothyronine et de la thyroxine après ligature du canal biliaire.*

Des lots de 3 rats thyroïdectomisés ont reçu par voie sous-cutanée, soit 6.8  $\mu\text{g}$  de thyroxine marquée en 3':5' (10  $\mu\text{c}$   $^{131}\text{I}$ ), soit 6.5  $\mu\text{g}$  de triiodothyronine marquée en 3' (9.5  $\mu\text{c}$   $^{131}\text{I}$ ). Le canal biliaire d'une partie d'entre eux a été ligaturé immédiatement après, les rats témoins étant soumis à une simple laparotomie. Nous basant sur les observations exposées dans le paragraphe précédent, nous avons sacrifié les animaux par saignée à des temps correspondant à des étapes diverses de la glycuroconjugaison des deux produits injectés (voir Tableau I et Figs. 1 et 2). Le plasma a été séparé par centrifugation du sang hépariné et l'on trouvera dans le Tableau II les valeurs moyennes des pourcentages de la radioactivité injectée retrouvée par ml.

La radioactivité du plasma diminue plus rapidement après l'administration de triiodothyronine qu'après celle de thyroxine, la première

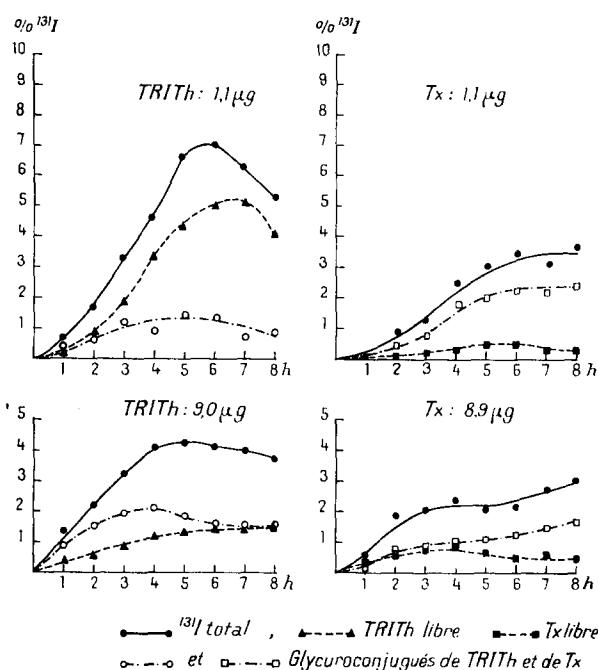


Fig. 1. Pourcentage de la radioactivité totale injectée avec la triiodothyronine (TRITh) ou la thyroxine (Tx) marquées, éliminé par la bile du rat thyroïdectomisé, à l'état d'acide aminé libre ou glycuroconjugué (administration de TRITh et de Tx à dose physiologique). Abscisses: %  $^{131}\text{I}$  total injecté; ordonnées: temps (heures) après l'injection. (—)  $^{131}\text{I}$  total bilaire; (---) TRITh et Tx libres; (----) glycuroconjugués de TRITh et de Tx.

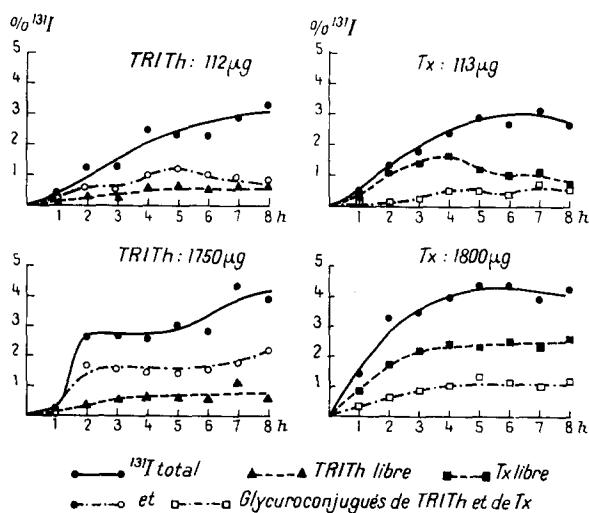


Fig. 2. Pourcentage de la radioactivité totale injectée avec la triiodothyronine (TRITh) ou la thyroxine (Tx) marquées, éliminé par la bile du rat thyroïdectomisé, à l'état d'acide aminé libre ou glycuroconjugué (administration de TRITh et de Tx à dose pharmacologique). Abscisses: %  $^{131}\text{I}$  total injecté; ordonnées: temps (heures) après l'injection. (—)  $^{131}\text{I}$  total bilaire; (---) TRITh et Tx libres; (----) glycuroconjugués de TRITh et de Tx.

étant fixée et métabolisée par les tissus à une plus grande vitesse. Dans les deux cas, la ligature du canal biliaire provoque un ralentissement de l'élimination du produit injecté, dû à la suppression de l'émonctoire hépatique. Ce phénomène est particulièrement marqué pour la thyroxine, dont la dégradation cellulaire est moins rapide. Le mode opératoire adopté bloquant l'excrétion biliaire et, de ce fait, la résorption intestinale des produits hormonaux après hydrolyse de leurs combinaisons glycuroniques, on pouvait penser qu'il réalise des conditions favorables à la présence de celles-ci dans le plasma. Nous avons pu les y caractériser de la manière suivante.

TABLEAU II

Pourcentage de la radioactivité totale administrée retrouvée par ml de plasma après injection de triiodothyronine (6.5  $\mu$ g) ou de thyroxine (6.8  $\mu$ g) marquées par  $^{131}\text{I}$ , à des rats thyroïdectomisés porteurs ou non d'une ligature du canal biliaire.

Produit injecté	Temps après l'injection (heures)	État du canal biliaire	p. 100 $^{131}\text{I}$ total injecté retrouvé dans 1 ml de plasma
Triiodothyronine (3'*)	6	non ligaturé	0.70
Triiodothyronine (3'*)	6	ligaturé	0.75
Triiodothyronine (3'*)	24	non ligaturé	0.10
Triiodothyronine (3'*)	24	ligaturé	0.40
Thyroxine (3'*:5'*)	24	non ligaturé	0.95
Thyroxine (3'*:5'*)	24	ligaturé	1.40
Thyroxine (3'*:5'*)	48	non ligaturé	0.36
Thyroxine (3'*:5'*)	48	ligaturé	0.96

Le plasma des animaux des divers lots traités comme il a été indiqué plus haut, fortement coloré en jaune chez les rats à canal biliaire ligaturé, a été soumis à 4 extractions butanoliques successives après addition de 100  $\mu$ g de triiodothyronine, de thyroxine et d'iodure de potassium comme corps entraîneurs, et acidification à pH = 2.0 par HCl N. Les extraits, évaporés à sec sous vide à température inférieure à 35 °C, ont été

repris par 0.3 ml de *n*-butanol et la solution a été analysée par radiochromatographie (papier Whatman No. 1, solvants: (1) collidine 100 p., eau 35.5 p., atmosphère saturée d' $\text{NH}_4\text{OH}$ , et (2) *n*-butanol saturé d' $\text{NH}_4\text{OH}$  2N) et radioautographie. La radioactivité du plasma des rats sacrifiés 24 heures après l'injection de triiodothyronine marquée étant trop faible dans le cas des témoins, nous n'avons retenu comme significatifs que les résultats obtenus sur le plasma des animaux à canal biliaire ligaturé après l'administration de ce corps.

Les radiochromatogrammes d'ex-

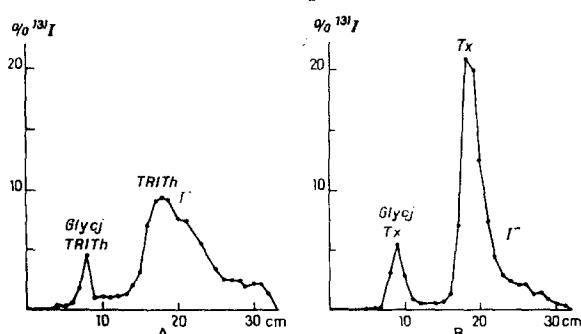


Fig. 3. Radiochromatogrammes d'extraits butanoliques de plasma de rats thyroïdectomisés ayant reçu: A, de la triiodothyronine (6.5  $\mu$ g); B, de la thyroxine (6.8  $\mu$ g) marquées, respectivement 6 et 48 heures avant la saignée totale (TRITH et Tx = triiodothyronine et thyroxine, GlycJ = glycoconjugué). Abscisses: %  $^{131}\text{I}$  total par ml de plasma; ordonnées: distance (cm) à partir de l'origine du chromatogramme.

traits butanoliques de plasma reproduits sur la Figure 3 illustrent la présence des glycuroconjugués de la triiodothyronine et de la thyroxine associés à celles-ci, dans les conditions expérimentales adoptées. Le glycuroconjugué renferme près de 10 p. 100 de la radioactivité totale 6 heures après l'injection de triiodothyronine et 13 p. 100 48 heures après celle de thyroxine chez des animaux à canal bilaire ligaturé. La caractérisation de ces corps a été réalisée au moyen de leur  $R_F$  dans les deux solvants utilisés et de la chromatographie bidimensionnelle, en sorte qu'elle doit être considérée comme satisfaisante\*.

Les deux glycuroconjugués n'ont pas pu être décelés dans le plasma des animaux à canal cholédoque non ligaturé, chez lesquels ils ne sont sans doute présents qu'à l'état de traces.

L'étude autographique des radiochromatogrammes bidimensionnels (solvants: isopentanol,  $\text{NH}_4\text{OH}$  6N et *n*-butanol saturé d' $\text{NH}_4\text{OH}$  2N) des extraits butanoliques

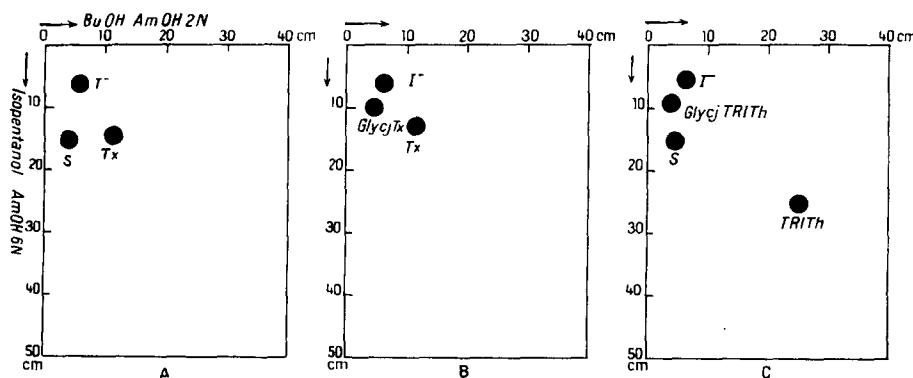


Fig. 4. Radioautogramme en deux dimensions (isopentanol ammoniacal et *n*-butanol ammoniacal) de l'extrait *n*-butanolique de plasma de rats thyroïdectomisés sacrifiés à divers temps après l'injection de thyroxine (Tx) ou de triiodothyronine (TRITH) marquées par  $^{131}\text{I}$ . A. Plasma prélevé 12 heures après injection de 6.8  $\mu\text{g}$  Tx (3':5\* ou 3'':5'') chez des animaux à canal bilaire non ligaturé. B. Plasma prélevé 48 heures après l'injection de Tx (3'':5'') chez des animaux à canal bilaire ligaturé. C. Plasma prélevé 6 heures après l'injection de 6.5  $\mu\text{g}$  TRITH (3'') chez des animaux à canal bilaire ligaturé.

du plasma des mêmes animaux a révélé l'existence d'un corps iodé inconnu, désigné sur la Fig. 4 par la lettre S. Ce corps paraît dériver à la fois de la thyroxine et de la triiodothyronine. Il accompagne la première en quantité importante 12 et 48 heures après l'injection et l'on rencontre alors, en outre, dans le premier cas, des traces d'un autre produit iodé inconnu, de mobilité moindre dans l'isopentanol ammoniacal. Comme en rend compte l'examen de la partie A de la Fig. 4, le plasma des animaux à canal cholédoque non ligaturé ne renferme pas alors de triiodothyronine. Les autogrammes obtenus 6 heures après injection de triiodothyronine (partie C de la Fig. 4) et 48 heures après celle de thyroxine (partie B de la Fig. 4) à des rats à canal bilaire ligaturé, sont

\* Il a été vérifié que les taches radioactives de  $R_F$  identique à celui des glycuroconjugués de la triiodothyronine et de la thyroxine ne correspondent pas à une combinaison de ces dernières et d'un constituant du plasma, sur des mélanges de celui-ci et de bile (rat thyroïdectomisé) additionnés de TRITH ou de Tx marquées. Les chromatogrammes de l'extrait butanolique de ces milieux ne présentent alors qu'un tache radioactive dont le  $R_F$  est celui de l'acide aminé ajouté, que l'on retrouve intégralement à l'état libre.

identiques, à ceci près que l'un ou l'autre des produits injectés y est seul retrouvé à l'état libre. Ils présentent, en dehors d'une tache ( $I^-$ , sur A) dans laquelle les iodures et les glycuroconjugués sont confondus et de celles propres à la triiodothyronine (TRITH) ou à la thyroxine (Tx), celle du corps inconnu S, occupant la même position dans tous les cas (A, B et C, Fig. 4). L'origine hépatique des iodures et des glycuroconjugués est manifeste, puisqu'ils ne sont pas présents en quantité appréciable chez les témoins à canal biliaire perméable. En revanche, le corps S, dont les caractères chromatographiques sont identiques, que le canal soit ou non ligaturé et quelle que soit l'iodothyronine administrée, paraît être d'origine endogène. Dès lors, la question de savoir s'il constitue ou non un métabolite commun de la triiodothyronine et de la thyroxine doit être posée.

#### DISCUSSION DES RÉSULTATS

##### *A. Sur le métabolisme hépatique et l'excration biliaire de la triiodothyronine et de la thyroxine.*

Le rôle du foie en tant qu'organe excréteur des iodothyronines et de leur glycuroconjugués est bien établi<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>, mais l'aspect quantitatif de cette fonction hépatique n'avait pas été étudié en détail<sup>15</sup>. Il s'est montré dépendre à la fois de la nature et de la quantité du produit administré.

A la dose physiologique d' $1 \mu\text{g}$  pour un rat de 200 g, la plus grande partie de la triiodothyronine injectée (jusqu'à 70 p.100) est éliminée par la bile en 24 heures et la glycuroconjugaison ne porte alors que sur une fraction minime du produit. La vitesse et l'intensité de l'excration de la thyroxine sont bien moindres, mais sa conjugaison est relativement plus intense. Les valeurs obtenues sur des animaux fistulisés sont probablement inférieures au taux d'excration normal, en raison de l'absence de résorption intestinale, mais l'on peut considérer l'écart entre les taux d'excration des deux iodothyronines comme physiologique. Il en découle que la circulation entérohépatique de la triiodothyronine doit s'opérer presque exclusivement aux dépens de l'acide aminé libre. Elle doit, de ce fait, être plus rapide, sinon plus aisée, que celle de la thyroxine, laquelle exige l'hydrolyse bactérienne du glycuroconjugué dans lequel la plus grande partie de ce corps est bloquée. L'écart entre les résultats obtenus avec l'un ou l'autre dérivé s'atténue lorsque les doses atteignent 8-9  $\mu\text{g}$ , auxquelles la conjugaison est importante dans tous les cas. Aux doses de 100 à 1800  $\mu\text{g}$ , un certain dérèglement hépatique est provoqué par la toxicité des iodothyronines et il est probable que la glycuroconjugaison est alors le processus de détoxication de ces corps, que l'on a depuis longtemps été conduit à attribuer au foie<sup>6, 7</sup>. Le métabolisme hépatique des deux corps étudiés présente donc de notables différences, dont la signification paraît être la suivante.

Toutes les observations faites jusqu'ici sur l'utilisation de la triiodothyronine et de la thyroxine dans les organismes des Mammifères traduisent uniformément la plus grande vitesse de la consommation tissulaire et de la dégradation métabolique de la première<sup>10, 16, 17</sup>. Celle-ci disparaît plus rapidement du plasma et l'excration urinaire de produits radioactifs après son injection est proportionnellement plus précoce et plus forte\*. Or, la combinaison de la thyroxine aux  $\alpha_2$ -globulines plasmatiques est assez stable et ne se dissocie que difficilement par dialyse<sup>18</sup>, tandis que celle de la triiodothyronine, beaucoup plus labile, ne porte sur aucune fraction particulière des protéines plasmatiques et se dissocie par dialyse. Le second de ces corps est donc seul véhiculé par le

\* La nature des produits iodés excrétés par l'urine après injection de triiodothyronine et de thyroxine sera étudiée dans une prochaine publication.

plasma sous un état lui permettant de diffuser rapidement dans les cellules; dès lors, il n'est pas surprenant que son élimination biliaire soit plus intense et plus rapide que celle de la thyroxine aux doses physiologiques des deux produits. Quant aux différences observées dans la glycuroconjugaison de ceux-ci, elles peuvent tenir soit à la plus grande diffusibilité de la première, soit au fait que le taux sanguin normal de celle-ci est beaucoup plus faible (10-20 p. 100) que la thyroxinémie. On peut en effet penser qu'une triiodothyroninémie à partir de laquelle la glycuroconjugaison devient intense n'est atteinte que par l'injection d'au moins quelques  $\mu\text{g}$  de produit. Le même processus aurait normalement lieu vis à vis de la thyroxine au taux relativement élevé où elle est présente dans les humeurs, taux suffisant pour que le système enzymatique actif puisse s'unir à son substrat.

Les faits décrits dans ce travail illustrent le rôle du foie dans le métabolisme général des iodothyronines, rôle portant à la fois sur la phase initiale de la circulation entéro-hépatique de ces corps et probablement aussi sur la régulation de leur taux sanguin, donc, indirectement, sur leur distribution aux tissus. La diffusibilité de la triiodothyronine et sa forte activité physiologique rendent nécessaire l'existence d'une régulation de sa concentration plasmatique; le foie prend à celle-ci une part importante, selon les modalités décrites plus haut. Pareil processus peut sans inconvénient être moins efficace dans le cas de la thyroxine, et nos observations indiquent que tel est bien le cas.

*B.-Sur la présence dans le plasma sanguin de dérivés de la triiodothyronine et de la thyroxine et sur l'utilisation par les tissus de l'hormone circulante.*

Après injection d'iodures marqués, le plasma renferme un mélange de constituants organiques radioactifs, dont les plus abondants sont la thyroxine<sup>9,19</sup> et la triiodothyronine<sup>10</sup>, que paraissent accompagner des traces de mono- et de diiodotyrosine. La présence de dérivés des iodothyronines prenant naissance par voie métabolique ou au cours de processus d'élimination ne peut être facilement mise en évidence dans les mêmes conditions, mais seulement après administration de ces acides aminés marqués.

L'injection de doses physiologiques de thyroxine à des souris conduit à la formation de dérivés de celle-ci dans le foie et le rein<sup>19</sup> et au passage dans le plasma d'un corps marqué abondant dans la bile<sup>11</sup>, que l'on pouvait penser être un glycuroconjugué. Les caractères de ces combinaisons ont été établis<sup>1,2,3</sup>. Par la suite, nous avons pu identifier aux glycuroconjugués de la thyroxine et de la triiodothyronine des constituants radioactifs du plasma chez des rats à circulation entéro-hépatique interrompue. Ils ne sont probablement présents dans le sang qu'à l'état de traces lorsque le canal biliaire n'est pas ligaturé; l'hydrolyse des glycuroconjugués paraît alors précéder la résorption de leur constituant iodé<sup>1,2,4</sup>.

L'absence de triiodothyronine plasmatique 12 ou 48 heures après l'injection de thyroxine marquée mérite d'être relevée, car des observations antérieures<sup>16</sup> pouvaient être interprétées comme favorables à l'hypothèse de la formation du dérivé triiodé aux dépens de la thyroxine chez la souris. En fait, nos résultats indiquent sans ambiguïté que la triiodothyronine plasmatique est, au moins pour une grande partie, d'origine thyroïdienne; elle provient de l'hydrolyse de la thyroglobuline, dont elle est un constituant formé sans l'intervention d'un processus de deshalogénéation<sup>20</sup>. Le corps S plasmatique diffère de tous les produits iodés du corps thyroïde, du foie ou de la bile, identifiés jusqu'ici; il apparaît régulièrement dans le plasma dans les conditions indiquées plus haut, que le canal biliaire soit ou non ligaturé et après injection de tri- comme

de tétraiodothyronine. On peut hypothétiquement le considérer comme un dérivé commun de celles-ci et la connaissance de sa structure présenterait, de ce fait, un grand intérêt pour l'étude du métabolisme des deux produits hormonaux thyroïdiens.

En dehors de ces faits, d'ordre qualitatif, des différences se manifestent dans la durée du séjour dans le plasma de la triiodothyronine et de la thyroxine marquées injectées en quantités voisines. La première en disparaît beaucoup plus rapidement que la seconde, même chez les animaux à canal bilaire ligaturé, ce que permettait déjà de prévoir la cinétique de l'excrétion urinaire de la radioactivité des deux produits<sup>16, 21</sup>. La triiodothyronine et la thyroxine n'ont donc pas, à de multiples égards, un comportement identique. La première diffuse plus facilement du sang aux tissus; ceux-ci la métabolisent plus vite et sa circulation entéro-hépatique paraît beaucoup plus intense. Aussi doit-on se demander dans quelle mesure la présence dans le sang de la thyroxine ne correspond pas, avant tout, à une sorte de marge de sécurité du ravitaillement des tissus en produits actifs, dont la triiodothyronine est celui qu'utilisent préférentiellement les cellules.

#### RÉSUMÉ

1. L'excrétion biliaire de la triiodothyronine et de la thyroxine a été étudiée au cours de 24 heures chez des rats fistulisés recevant des doses physiologiques (1-9 µg) ou pharmacologiques (100-1800 µg) de ces corps. Elle présente d'importantes variations dans sa vitesse et dans ses modalités en fonction de la nature et de la dose du dérivé administré. La triiodothyronine est excrétée en proportion très élevée (jusqu'à 70 %) et sa glycuroconjugaion ne porte que sur une fraction assez faible lorsqu'elle est injectée à dose physiologique. Dans les mêmes conditions, la thyroxine est éliminée par la bile à un taux plus faible, mais en grande partie à l'état glycuroconjugué. A forte dose, la conjugaison des deux dérivés hormonaux paraît liée à un processus de détoxication de ces corps.

2. Les glycuroconjugués de la triiodothyronine et de la thyroxine diffusent dans le plasma chez les animaux à canal bilaire ligaturé recevant les deux acides aminés à dose physiologique. Les mêmes corps n'ont pas été retrouvés dans le sang d'animaux à circulation entéro-hépatique normale. En revanche, le plasma des uns et des autres renferme une combinaison iodée nouvelle, de nature inconnue (corps S), paraissant être un métabolite commun de la triiodothyronine et de la thyroxine.

3. La triiodothyronine disparaît du plasma beaucoup plus rapidement que la thyroxine injectée à dose identique, même chez les animaux à canal bilaire ligaturé, ce qui traduit sa plus grande vitesse de fixation et d'utilisation par les cellules.

4. L'excrétion biliaire des deux produits hormonaux et de leurs dérivés joue un rôle important non seulement dans leur circulation entéro-hépatique, mais aussi dans la régulation de leur taux sanguin. Le mécanisme du comportement hépatique de la triiodothyronine et de la thyroxine est discuté à partir de diverses données sur leur transport par les protéines plasmatiques et sur leur utilisation cellulaire.

#### SUMMARY

1. Biliary excretion of triiodothyronine and of thyroxine has been studied within 24 hours on fistulized rats injected with physiological (1-9 µg) or pharmacological (100-1800 µg) doses of these substances. It shows important differences in its speed and characters, according to the nature and the dose of injected product. Triiodothyronine is excreted in very high proportion (up to 70 %) and only in a small part as glycuroconjugate, when administered in physiological doses. In the same conditions, thyroxine is excreted in a much smaller proportion, but chiefly as a glycuroconjugate. On higher doses, detoxication of both substances proceeds by the formation of combinations of this type.

2. Glycuroconjugates of triiodothyronine and of thyroxine diffuse into plasma when bile duct is ligated after injection of each free amino acid. They have not been found in the blood of animals with normal entero-hepatic circulation. On the other hand, a new iodinated unknown substance (S) has been detected in the plasma of all animals injected with physiological doses of triiodothyronine as of thyroxine; substance S appears to be a metabolite common to both.

3. Triiodothyronine disappears from plasma at a higher speed than thyroxine injected in the same amount, in normal as in bile duct ligated rats, owing to its faster fixation and use by the cells.

4. Biliary excretion of triiodothyronine and thyroxine and of their conjugates plays an important role not only in their entero-hepatic circulation, but also in the regulation of their blood level. The mechanism of the hepatic behaviour of the two active products of thyroid secretion is discussed from the actual knowledge of their transport by plasma proteins and on their metabolism in cells.

### ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Ausscheidung von Trijodthyronin und Thyroxin in der Galle im Laufe von 24 Stunden wurde bei mit Fisteln versehenen Ratten, die physiologische (1-9  $\mu$ g) oder pharmakologische (100-1800  $\mu$ g) Dosen dieser Körper erhalten, untersucht. Die Ausscheidung zeigt wichtige Unterschiede der Geschwindigkeit und der Bedingungen je nach der Natur und der Dosis des verabreichten Derivats auf. Trijodthyronin wird in sehr grossen Anteilen (bis 70%) und nur zu einem kleinen Teil als Glycuronsäurepaarling ausgeschieden, wenn es in physiologischen Dosen injiziert wird. Unter denselben Bedingungen wird Thyroxin durch die Zelle nur in sehr geringen Anteilen ausgeschieden, dagegen hauptsächlich als Glycuronsäurepaarling. Bei grösseren Dosen scheint die Konjugation der beiden Hormonderivate mit einer Entgiftung dieser beiden Körper einherzugehen.

2. Die Glycuronpaarlinge des Trijodthyronins und Thyroxins diffundieren bei den Tieren mit einem unterbundenen Gallenkanal ins Plasma, wenn sie die beiden Aminosäuren in physiologischen Dosen erhalten. Die gleichen Stoffe können nicht im Blut der Tiere mit normalem enterohepatischen Kreislauf gefunden werden. Im Gegenteil enthält das Plasma eine neue unbekannte Jodverbindung (Substanz S), die ein Stoffwechselprodukt, das dem Trijodthyronin und dem Thyroxin gemeinsam ist, zu sein scheint.

3. Trijodthyronin verschwindet, selbst bei Tieren mit unterbundenen Gallenkanal, wegen seiner schnelleren Bindung und rascheren Verbrauchs durch die Zelle, viel schneller aus dem Plasma als in gleich grossen Dosen injiziertes Thyroxin.

4. Die Ausscheidung der beiden Hormonprodukte und ihrer Derivate spielt, nicht nur bei ihrem enterohepatischen Kreislauf, sondern auch bei der Regulierung ihres Gehaltes im Blut, eine wichtige Rolle. Der Mechanismus des hepatischen Verhaltens von Trijodthyronin und Thyroxin wird ausgehend von den verschiedenen Daten über ihren Transport durch die Plasmaproteine und ihren Zellstoffwechsel besprochen.

### BIBLIOGRAPHIE

- 1 A. TAUROG, F. N. BRIGGS ET I. L. CHAIKOFF, *J. Biol. Chem.*, 191 (1951) 29; 194 (1952) 655.
- 2 H. M. KLITGAARD, H. J. LIPNER, S. B. BARKER ET T. WINNICK, *Endocrinol.*, 52 (1953) 79.
- 3 J. ROCHE, R. MICHEL ET J. TATA, *Compt. rend.*, 236 (1953) 1614.
- 4 A. ALBERT ET F. KEATING, *Endocrinol.*, 51 (1952) 427.
- 5 F. N. BRIGGS, A. TAUROG ET I. L. CHAIKOFF, *Endocrinol.*, 52 (1953) 559.
- 6 J. GROSS ET C. P. LEBLOND, *J. Biol. Chem.*, 184 (1950) 489.
- 7 C. P. LEBLOND, *Adv. Biol. Med. Physics*, 1 (1948) 353.
- 8 A. ALBERT ET F. KEATING, *Trans. Am. Goiter Ass.*, (1952) 231.
- 9 A. TAUROG ET I. L. CHAIKOFF, *J. Biol. Chem.*, 176 (1948) 639.
- 10 J. GROSS ET R. PITT-RIVERS, *Lancet*, 262 (1952) 349.
- 11 C. P. LEBLOND ET J. CAMBRON, *Anat. Rec.*, 112, suppl. (1952) 448.
- 12 J. ROCHE, R. MICHEL ET S. LISSITZKY, *Compt. rend.*, 234 (1952) 997.
- 13 A. HOREAU ET P. SÜE, *Bull. soc. chim. biol.*, 27 (1945) 483.
- 14 R. MICHEL, J. ROCHE ET J. TATA, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 34 (1952) 466.
- 15 F. N. BRIGGS, R. W. BRAUER, A. TAUROG ET I. L. CHAIKOFF, *Am. J. Physiol.*, 172 (1953) 561.
- 16 J. ROCHE, R. MICHEL ET J. TATA, *Compt. rend. soc. biol.*, 146 (1952) 1003.
- 17 J. GROSS ET R. PITT-RIVERS, *Biochem. J.*, 53 (1953) 62.
- 18 J. GROSS ET R. PITT-RIVERS, Comm. au XIXe Congrès International de Physiologie, Montréal, septembre 1953.
- 19 J. GROSS ET C. P. LEBLOND, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 76 (1951) 686.
- 20 J. ROCHE, S. LISSITZKY ET R. MICHEL, *Biochim. Biophys. Acta*, 11 (1953) 220.
- 21 J. ROCHE, S. LISSITZKY ET R. MICHEL, *Compt. rend. soc. biol.*, 146 (1952) 1474.

Reçu le 17 octobre 1953