

QUELQUES ASPECTS DE LA RÉGULATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE ÉTUDIÉS A L'AIDE DE RADIOÉLÉMENTS

par

Maurice MAROIS

INTRODUCTION

La thyroïde a pour fonctions d'élaborer, de stocker et de mettre en circulation une hormone : la thyroxine.

Les constatations cliniques, chirurgicales ou expérimentales, avaient mis en évidence le rôle de la thyroïde. La morphologie de la glande selon son état fonctionnel, son insertion dans l'organisme, le contrôle exercé sur elle par l'hypophyse, la nature chimique et l'action des produits de son métabolisme avaient été si complètement étudiés qu'en 1938, les ressources de l'expérimentation semblaient épuisées (1).

1° L'apparition des éléments radio-actifs a donné une stimulation nouvelle à l'exploration de la fonction thyroïdienne. C'est en 1938 que fut publiée la première communication sur l'emploi de l'iode radio-actif dans l'étude de la thyroïde (2). L'application du radio-iode à cette étude offre l'un des rares exemples où toutes les possibilités de la nouvelle technique peuvent être exploitées.

a) Cette technique permet, en effet, d'utiliser des doses infinitésimales de substance active, et de respecter ainsi la physiologie normale : or, l'iode est dans l'organisme un oligo-élément.

b) Elle permet encore de saisir les étapes d'un métabolisme. Or, il se trouve que la glande thyroïde avait fait l'objet d'un grand nombre de travaux biochimiques. On savait au début de l'ère des radio-éléments artificiels, qu'elle était très riche en iode et qu'elle l'utilisait à la synthèse de son hormone. La structure de la thyroxine était connue et l'on soupçonnait les intermédiaires qui devaient la précéder. Grâce aux progrès de nos connaissances chimiques il était rapidement possible de suivre le métabolisme de l'iode radio-actif au sein de la glande et hors d'elle.

Analysons une thyroïde normale : on y trouve d'une manière constante le même pourcentage d'iode inorganique, de diiodotyrosine et de thyroxine. Cet équilibre remarquable est un équilibre dynamique : la synthèse de l'hormone compense à chaque instant la mise en circulation de thyroxine. L'étude des radio-activités spécifiques des diverses fractions iodées montre qu'une étape intermédiaire entre l'iode inorganique et la thyroxine est la diiodotyrosine (3, 4).

Aujourd'hui, la radiochromatographie révèle que la monoiodotyrosine précède la diiodotyrosine (5 à 9). La forme circulante de l'hormone (6, 7), fixée solidement ou non à des protéines plasmatiques, est la thyroxine.

L'étude dans le temps de ces phénomènes indique à quelle vitesse la thyroïde élabore son hormone et en combien de temps celle-ci est métabolisée dans l'organisme (10).

c) La technique autohistoradiographique a trouvé grâce à la structure particulière de la glande, une de ses plus importantes applications. Le principe de la méthode consiste à placer au contact d'une coupe histologique radio-active, une plaque photographique. Les rayonnements émis par le radio-élément fixé dans le tissu, ionisent la plaque. On peut obtenir ainsi une superposition de l'image histologique et des trajectoires d'ionisation dans la pellicule. Mais ces trajectoires dépassent souvent la dimension d'une cellule. Dans le cas de la glande thyroïde, les vésicules colloïdes mesurent plusieurs dizaines de microns et il a été possible d'y déceler une accumulation d'iode radio-actif. Des techniques plus délicates, utilisant des émulsions photographiques très minces ont permis une localisation fine (11 à 18).

d) L'affinité de l'iode pour la thyroïde (19 à 24) est telle qu'après l'injection d'une « tracer dose », la concentration dans la glande dépasse de plusieurs centaines de fois celle du reste de l'organisme. Il est ainsi possible d'accumuler dans le tissu thyroïdien des doses nocives de radio-activité capables de détruire les cellules alors que les autres tissus restent au-dessous du seuil. Tel est le principe de l'application thérapeutique aux hyperthyroïdies (25) et aux cancers thyroïdiens (25).

2° Les progrès récents de nos connaissances ne sont pas dus seulement à l'utilisation des éléments radio-actifs.

La découverte des antithyroïdiens, les études enzymologiques, l'analyse des réactions *in vitro* de l'iode avec les protéines ont apporté de nouvelles lumières sur les processus biochimiques de la synthèse de la thyroxine.

Selon E. B. ASTWOOD (26) on peut distinguer trois étapes essentielles : concentration de l'iode ionique dans la thyroïde, conversion oxydative des ions iode en une forme organique, probablement en radicaux diiodo-

tyrosyl d'une protéine, enfin couplage oxydatif de paires de radicaux diiodotyrosyl en groupes thyroxyl.

Après ce bref regard sur les méthodes nouvelles et sur quelques-unes de leurs acquisitions, nous allons étudier plus particulièrement quelques aspects de la régulation de la fonction thyroïdienne.

L'AUTORÉGULATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE

Une des caractéristiques les plus remarquables des phénomènes de la vie, est la précision des mécanismes régulateurs qui assurent l'homéostasie. L'autorégulation de la fonction thyroïdienne en est un bel exemple.

On définit pour chacune des fonctions un équilibre physiologique. Il existe un état d'euthyroïdie qu'on oppose aux dysthyroïdies pathologiques : hyper- ou hypothyroïdies.

On peut reproduire expérimentalement ces états pathologiques en agissant sur les mécanismes de contrôle de la glande, sur les métabolites qu'elle utilise ou en intervenant dans son fonctionnement enzymatique.

I. QUELQUES EXEMPLES D'AUTORÉGULATION. — Une thyroïdectomie partielle suscite une hypertrophie compensatrice du parenchyme restant (30). Des vésicules nouvelles se forment aux dépens des cellules interraccineuses de Weber. L'épithélium vésiculaire est très élevé, la colloïde pâle. Nous verrons qu'un régime déficient en iode ou l'administration d'antithyroïdiens provoquent de même une hyperplasie et une hypertrophie de la thyroïde. Le point commun à toutes ces expériences est qu'un effort est imposé aux cellules thyroïdiennes pour rétablir un taux suffisant de thyroxine.

Opposons à ces faits, l'hyperthyroïdisation expérimentale. Les travaux de R. COURRIER, entrepris entre 1922 et 1928 (27, 28, 30), démontrent d'une manière définitive que l'ingestion de thyroïde provoque une homo-inhibition, une « atrophie compensatrice » de la thyroïde selon l'expression de SELYE.

R. COURRIER définit d'abord les critères morphologiques pour estimer l'état fonctionnel de la glande. Il note ensuite que les expériences d'hyperthyroïdisation donnent des résultats variables selon les auteurs : hypertrophie de la glande homonyme pour BALLETT et ENRIQUEZ (1894), GHEDINI (1903), atrophie pour LANZ (1895), GEOGIEWSKY (1897), KAHN (1916), HEWITT (1920), UTTERSTROM (1910), KOZIMA (1917), KAUFMAN (1918), CAMERON et CARMICHAEL (1921) (29), CHAMPY (1922), ABEL (1925).

La plupart de ces travaux portaient sur le têtard.

R. COURRIER choisit des chats et des chiens pour « poursuivre des expériences de longue durée, et éviter les causes d'erreurs occasionnées par la métamorphose ». Les animaux reçoivent pendant deux à quinze mois 0,50 g à 50 grammes de thyroïde fraîche par jour. La mise au repos se caractérise d'abord par la présence de vésicules vastes confluentes, à épithélium plat. Puis l'involution de la glande se produit. Un certain nombre de vésicules disparaissent. Les cellules interfolliculaires de Weber constituant les cordons de Wolfler, ne sont pas touchées. L'auteur peut ainsi réfuter la notion de l'action homostimulante de l'opothérapie spécifique défendue par ISCOVESCO (31), L. HALION (32). « Il semble y avoir, écrit R. COURRIER, une relation entre la quantité d'hormone qui circule dans le milieu intérieur et l'activité glandulaire : c'est une sorte d'équilibre glandulo-humoral. » A l'appui de cette affirmation, l'auteur rappelle les belles recherches de CRISTIANI (1905) qui montrent qu'une greffe de thyroïde reprend chez l'animal éthyroïdé. Elle ne reprend plus chez l'animal qui a conservé sa thyroïde ou qui reçoit des extraits thyroïdiens. Ces expériences furent confirmées par HOSKINS (1923).

R. COURRIER souligne encore qu'on « ne mesure pas l'activité physiologique d'une glande au nombre de ses cellules. Ce qui importe, c'est la puissance sécrétrice de ses éléments. Une cellule glandulaire peut sécréter avec une intensité variable ».

L'auteur rappelle les expériences d'hypertrophie compensatrice et conclut qu'il n'existe pas de « sécrétion de luxe ». Dans les conditions normales, un organisme reçoit d'une glande endocrine la quantité exacte de sécrétion qui lui est nécessaire; le parenchyme glandulaire s'adapte à ce besoin. Son activité fonctionnelle sera d'autant plus intense qu'il sera morphologiquement plus réduit et inversement » (1). C'est donc selon l'expression de J. BENOIT (1927) (33), la notion de parenchyme de luxe qu'il faut substituer à celle de sécrétion de luxe.

De nombreux travaux ont montré depuis que l'hormone thyroïdienne exogène, met au repos la thyroïde de l'animal intact (34 à 37).

Cette homo-inhibition se manifeste encore par une diminution de l'affinité de la thyroïde pour le radio-iode.

L'expérience suivante de F. JOLIOT, R. COURRIER, P. SÛE et A. HOREAU (39) le démontre.

Des cobayes et des rats sont soumis pendant onze à vingt-deux jours

(1) C'est dans cette même publication (30) que R. COURRIER attire l'attention sur les conséquences secondaires de l'hyperthyroïdisation : en donnant un coup de fouet aux dépenses de l'organisme on déclenchait des carences partielles seules responsables de troubles comme l'involution thymique ou testiculaire. En comblant le déficit par un apport alimentaire accru, on supprime ces troubles primitivement attribués à l'action directe de l'hormone thyroïdienne. Depuis l'action carencielle due à l'augmentation des dépenses causées par l'hyperthyroïdisme a été amplement confirmée (38).

à des injections sous-cutanées de 0,25 mg de thyroxine tous les jours ou tous les deux jours. Un milligramme d'iodure radio-actif de sodium est injecté à la suite de ce traitement. Une heure après, la radio-activité des thyroïdes est mesurée. L'iode n'a pénétré que très difficilement. Des animaux témoins n'ayant subi aucun traitement présentent au contraire une concentration considérable de radio-iode dans leur glande.

Il fallait pourtant, avant de conclure à une action propre de l'hormone éliminer une objection. LEBLOND et SÛE (1942) (21) avaient montré qu'une administration prolongée d'iodure sature la glande qui refuse alors l'accès de l'iode radio-actif. La thyroxine n'aurait-elle pas eu le même effet par l'intermédiaire des iodures provenant de sa dégradation dans l'organisme?

C'est pourquoi JOLIOT, COURRIER, HOREAU et SÛE (39) injectent à d'autres animaux témoins 0,25 mg d'iodure de potassium par jour ou tous les deux jours. Dans ce cas, la fixation d'iode radio-actif est très diminuée.

Fallait-il admettre que le comportement de thyroïdes traitées aux iodures ou à la thyroxine était identique? Les auteurs ont pu démontrer qu'il s'agissait pourtant de deux phénomènes différents. En effet, quatre ou cinq jours après l'arrêt du traitement, la thyroïde des animaux soumis aux injections d'iodures recommençait à se charger normalement d'iode alors que celle des autres animaux restait bloquée. L'obstacle à la pénétration de l'iode a disparu plus vite après l'iodure qu'après la thyroxine.

En conclusion, lorsque le milieu circulant ne contient pas assez d'hormones thyroïdiennes, la thyroïde s'hypertrophie, les greffes reprennent facilement (1).

Au contraire, si le milieu circulant renferme un excès d'hormone, la thyroïde subit une atrophie compensatrice, « son affinité pour l'iode est diminuée », les greffes ne reprennent plus.

Par quel mécanisme la thyroxine met-elle au repos la glande qui l'élabore?

a) L'hormone agit-elle directement sur les cellules thyroïdiennes?

GALLI MAININI (40) démontre, contrairement aux affirmations de PALL (41) que la thyroxine inhibe la respiration de coupes de thyroïde *in vitro*.

M. ARON et ses collaborateurs (222) implantent dans la thyroïde un extrait thyroïdien total et provoquent une inhibition.

Tels sont les arguments en faveur d'une action directe.

b) Une autre hypothèse a été formulée : la thyroxine s'opposerait à l'action stimulante de l'hypophyse.

(1) C'est la « faim d'organe » selon l'expression de PARHON et GOLDSTEIN ou la « loi de la déficience » de HALSTED, INGLE et CRAFF (1939).

Cette hypothèse nous conduit à étudier les rapports thyro-hypophysaires.

II. HYPOPHYSE ET THYROÏDE. — L'hypophyse agit sur la thyroïde. La thyroïde réagit sur l'hypophyse. Entre les deux glandes s'établit un équilibre, résultante de ces deux phénomènes.

A. *Action de l'hypophyse sur la thyroïde.* — 1° L'hypophysectomie provoque une mise au repos et une atrophie de la thyroïde (43, 44). Les fonctions de la glande sont abolies ou diminuées : les larves de grenouille ne se métamorphosent plus (45), le métabolisme de base est abaissé chez le chien (47), chez la grenouille (48) et chez le rat (49).

La thyroïde des animaux hypophysectomisés est riche en iode (46) alors que l'iodémie est diminuée. CHAIKOFF et TAUROG (53) constatent chez ces animaux que le taux abaissé de thyroxine sanguine ne stimule pas la décharge d'hormone thyroïdienne et concluent qu'il n'y a pas d'action directe de la thyroxinémie sur la sécrétion de la glande.

L'utilisation de l'iode radio-actif a donné les résultats suivants chez l'animal hypophysectomisé :

a) La thyroïde concentre très lentement l'iode radio-actif (20, 54, 55).

JOST, MOREL et MAROIS (57) ont fait les mêmes observations sur la thyroïde fœtale du lapin. Des fœtus sont décapités le 19^e jour du développement. Le 28^e jour ils reçoivent une « tracer dose » d'iode radio-actif ; une heure après la thyroïde et du sang sont prélevés et la radio-activité est comparée à celle de fœtus témoins de même portée. Voici les résultats :

		POIDS EN G	ACTIVITÉ SANG PAR MG	ACTIVITÉ THYROÏDE PAR MG	ACTIVITÉ THYR. MG. ACTIVITÉ SANG PAR MG	
Lapin I	{	décapité. . . .	17	1,9	18	9,5
		normal	21,5	0,70	60	85
		normal	21,5	0,75	110	146
Lapin II	{	décapité. . . .	21	0,58	21,5	37
		normal	31	0,57	55	96

La thyroïde a fixé deux à trois fois moins d'iode que celle des témoins les moins actifs de même portée.

b) Le radio-iode qui pénètre dans la glande d'un animal hypophy-

sectomisé forme de la diiodothyrosine mais la synthèse organique s'arrête là (1).

c) Il n'y a guère de libération de thyroxine dans la circulation (59).

Ainsi, l'effet de l'hypophysectomie sur le métabolisme de l'iode par la thyroïde est triple : ralentissement de l'entrée de l'iode dans la glande, blocage de la synthèse de l'hormone et de sa mise en circulation dans l'organisme.

Les fractions iodées du plasma reflètent cette altération de la fonction thyroïdienne. Il semble d'autre part, que l'excrétion de l'iode par les reins soit diminuée (58).

2° L'injection d'extraits préhypophysaires provoque des effets inverses de ceux de l'hypophysectomie (50, 51, 52).

En 1929, M. ARON (60) injecte pour la première fois un extrait total d'hypophyse de taureau à des cobayes dont il active la thyroïde. Il donne au principe hypophysaire responsable de cette action le nom de « thyroostimuline ». Cette expérience a été largement confirmée depuis (61 à 67).

La thyroostimuline augmente le poids de la thyroïde (68, 69), augmente la hauteur des cellules folliculaires (71) et leur surface, provoque la formation et la multiplication de gouttelettes colloïdes intracellulaires (72). Ces actions diverses ont été utilisées comme test pour le dosage de l'hormone thyrotrope (73).

La spécificité de ces tests morphologiques est discutée.

En effet, chez le rat hypophysectomisé, un régime pauvre en iode suffit à provoquer l'hyperplasie et l'hypertrophie de la thyroïde et une augmentation de sa vascularisation (74). D'autre part, la formation de gouttelettes colloïdes à l'intérieur des cellules folliculaires peut être suscitée par l'injection d'agents toxiques comme la toxine typhique chez l'animal privé de son hypophyse (75).

Quelles sont les actions métaboliques de la thyroostimuline sur la thyroïde?

La quantité de radiophosphore retrouvée dans la glande augmente après l'injection d'hormone thyrotrope. Le nombre des atomes marqués de phosphate est multiplié par dix alors que la hauteur des cellules thyroïdiennes a doublé (76).

Le contenu en iode de la thyroïde diminue (70) alors que l'iodémie s'élève. La thyroostimuline augmente le pouvoir de concentration du radioiode par la glande, favorise sa liaison organique et la libération de thyroxine (77).

Les activités enzymatiques sont modifiées sous l'action de l'hormone

(1) Ce résultat est mis en doute par W. P. WANDERLAAN et M. A. GREER (58) qui ne trouvent pas l'iode radio-actif lié aux protéines dans la thyroïde du rat hypophysectomisé.

thyroïdienne. Les enzymes protéolytiques sont activés (83, 84) et libèrent ainsi la thyroxine de la thyroglobuline.

Pour RAWSON, cette augmentation de l'activité protéolytique serait la seule action de l'hormone thyroïdienne sur la thyroïde, tous les autres phénomènes étant des processus secondaires entraînés par le premier (83).

Mais l'étude à l'aide de l'iode radio-actif, de la succession dans le temps des actions de l'hormone thyroïdienne sur le métabolisme de l'iode dans la thyroïde et celle de l'action des antithyroïdiens sur les thyroïdes stimulées (85) rendent difficile cette interprétation univoque des faits.

Le mode d'action de l'hormone thyroïdienne pose d'autres problèmes encore en discussion.

Pour certains auteurs, la thyroïdostimuline agirait sur la thyroïde par l'intermédiaire de la chaîne sympathique cervicale (86) ou du diencéphale.

Mais des thyroïdes greffées (87), ou en survie (89) répondent à la stimulation directe de l'hormone thyroïdienne. De plus les résultats des greffes d'hypophyse dans la thyroïde (90) plaident aussi en faveur d'une action directe.

Signalons pourtant que le domaine d'action de la thyroïdienne ne se limite pas à la thyroïde. C'est à la thyroïdostimuline seule qu'on attribue l'exophtalmie de la maladie de Basedow (91).

On a décrit d'autre part des exemples de synergie entre la thyroïdostimuline et la thyroxine (92). Il est enfin un cas où la présence de l'hypophyse est nécessaire à l'action de la thyroxine sans que l'on sache quelles hormones hypophysaires sont en cause : il s'agit de l'action de la thyroxine sur la croissance (93). A l'opposé, il existe chez l'animal intact un antagonisme entre l'hormone thyroïdienne qui stimule la thyroïde et la thyroxine qui la met au repos (94, 95).

Il était intéressant de revoir s'il s'agissait d'un antagonisme sur le récepteur thyroïdien.

La thyroxine neutralise *in vitro* l'effet stimulant de la thyroïdostimuline sur la respiration (40) des coupes de thyroïde.

D'autre part, chez la souris (98) et le rat (99) hypophysectomisés la thyroxine diminue l'action stimulante sur la thyroïde de l'hormone hypophysaire. Mais M. R. COURRIER (100) n'est jamais parvenu à abolir cette action chez le cobaye dans les mêmes conditions.

Une autre hypothèse demeure qui n'a pas été vérifiée : la thyroxine inactiverait directement par voie chimique l'hormone hypophysaire. La thyroïdostimuline est inactivée *in vitro* par le tissu thyroïdien (101), par

(1) L'effet sur l'accélération de la synthèse de thyroxine peut être aboli si l'animal hypophysectomisé est saturé en iodures (78).

l'iode (103) ~~et par des réducteurs divers~~ (mais l'action de la thyroxine n'a pas été recherchée (83)).

B. Action de la thyroïde sur l'hypophyse. — 1° La thyroïdectomie retentit sur l'hypophyse.

Au point de vue morphologique, les cellules basophiles du type δ de Romeis se vacuolisent et s'hyperplasient. Les cellules acidophiles disparaissent (105). Leur persistance est la preuve que la thyroïdectomie est incomplète (106). M. S. HALMI (107) différencie avec une technique particulière de coloration les deux types de cellules β et δ décrits par ROMEIS. La régression des cellules β qui accompagne l'hyperplasie des cellules δ est plus sensible à la déficience en thyroxine que la disparition des acidophiles.

Les mêmes altérations hypophysaires apparaissent à la suite d'autres interventions: «Thyroïdectomie chimique» par les antithyroïdiens, destruction de la thyroïde par de fortes doses d'iode radio-actif. Quatre-vingts microcuries de radio-iode injectées à des rats nouveau-nés, provoquent une dégranulation des acidophiles et l'apparition de larges cellules basophiles (108). L'hypophyse de rat adulte réagit de la même manière (109). Chez la souris il est même possible de faire apparaître dans ces conditions de véritables tumeurs (111). Celles-ci sont limitées au lobe antérieur. Il n'y a pas d'altération du lobe intermédiaire ni du lobe postérieur (112).

La thyroïdectomie retentit sur la sécrétion d'hormone thyroïdienne. On en retrouve en quantité plus élevée dans le sang et les urines (113 à 115).

2° On peut opposer à ce tableau les effets de la thyroxine sur l'hypophyse.

a) Les cellules de thyroïdectomie disparaissent dans tous les cas (thyroïdectomie chirurgicale, chimique par les antithyroïdiens (229, 230) ou radiologique par le radio-iode (112)).

b) La teneur en thyroïdienne est diminuée (116).

Cette action si bien établie de l'hormone thyroïdienne permet-elle d'expliquer par un freinage hypophysaire l'homo-inhibition de la thyroïde par la thyroxine?

Les radio-éléments allaient fournir un nouveau moyen d'investigation pour l'étude de ces problèmes.

III. LA THYROXINE RADIO-ACTIVE. — Dès qu'apparut la possibilité d'utiliser le radio-iode en biologie, M. R. COURRIER songea à faire la synthèse de thyroxine radio-actif pour étudier l'aventure physiologique et métabolique de l'hormone dans l'organisme. Ce fut la première application de la méthode des radio-éléments à la synthèse d'une hormone.

A. *Les premières expériences.* — La thyroxine était préparée à partir de la diiodothyronine avant-dernier terme dans la synthèse de BARGER et HARRINGTON (119). L'iodure de sodium contenant du $^{131}_{53}\text{I}$, libère son iode en présence d'iodate de sodium en milieu acétique. L'iode libéré se fixe sur la diiodothyronine dissoute dans une solution ammoniacale concentrée (120).

Deux sortes de recherches pouvaient être entreprises : l'étude du métabolisme de la thyroxine dans l'organisme (absorption, distribution, catabolisme, excrétion), et l'étude de questions plus directement liées à la physiologie endocrinienne, telles que l'autorégulation de la fonction thyroïdienne.

Ces deux recherches doivent se poursuivre parallèlement. Leurs domaines s'interpénètrent. La physiologie d'une glande endocrine est liée au métabolisme de l'hormone qu'elle sécrète. Il est important d'autre part, de savoir en combien de temps la thyroxine est dégradée. Cette notion permet de fixer la durée des expériences. La radio-activité retrouvée dans un organe a d'autant plus de chance d'appartenir à l'iode thyroïdien que la thyroxine n'a pas encore été détruite. Enfin, la distribution de l'hormone dans l'organisme peut éclairer certains problèmes comme ses rapports avec les récepteurs, ou en poser de nouveaux.

F. JOLIOT, R. COURRIER, A. HOREAU et P. SÛE injectent la radio-thyroxine par voie intraveineuse à des lapines gestantes et sacrifient les animaux cinq heures après. Les animaux témoins reçoivent dans les mêmes conditions, la même quantité en iode, sous forme d'iodure radio-actif de sodium. Dans certains cas, l'iode ionique, la diiodothyroxine et la thyroxine étaient séparés dans les organes et les humeurs selon la technique de LELAND et FOSTER modifiée par BLAU.

Les premières recherches ont donné les résultats suivants (117, 118)

a) Les globules rouges sont perméables aux iodures : la radio-activité se répartit également entre le plasma et les globules. Ils ne le sont pratiquement pas à la thyroxine : la presque totalité de la radio-activité du sang se trouve dans le plasma.

b) La radio-activité des urines et de la bile est beaucoup plus forte chez l'animal ayant reçu de la thyroxine que chez celui traité à l'iodure. La quantité d'iode par gramme de bile fut cinquante fois plus grande dans le cas de la thyroxine que dans celui de l'iodure de potassium.

c) Cinq heures après l'injection, l'iode ionique s'est concentré avec un tropisme extraordinaire dans la thyroïde, l'animal excrète déjà de la thyroxine et de la diiodotyrosine radio-actives synthétisées par l'organisme. Après injection de thyroxine on retrouve beaucoup d'iode ionique dans la thyroïde; il y a donc désintégration d'une partie de l'hormone

d) Vers le milieu de la gestation l'iode ionique traverse le placenta plus facilement que la thyroxine.

e) La thyroxine pénètre plus facilement dans l'hypophyse que l'iode ionique, il semble qu'elle soit capable de pénétrer aussi dans la thyroïde elle-même, mais cette pénétration paraît peu importante.

Ce travail renferme un certain nombre de notions importantes. Il montre la rapide dégradation de la thyroxine dans l'organisme, l'intervention du foie, l'importance de l'émonctoire rénal, la réutilisation des iodures par la thyroïde, l'imperméabilité des globules rouges à la thyroxine, la perméabilité relative de la barrière placentaire.

Il aborde surtout le problème du comportement de l'hormone à l'égard de l'hypophyse et de la thyroïde.

B. Le métabolisme de la thyroxine. — Depuis cette publication *princeps*, divers auteurs utilisant le plus souvent la méthode de synthèse de la thyroxine radio-active décrite par HOREAU et SÜE, ont étudié le métabolisme de l'hormone chez le rat, chez le chat et chez l'homme.

1^o GROSS et LEBLOND injectent par voie intraveineuse au rat des doses extraphysiologiques de thyroxine, ils soulignent le rôle important du foie et du tractus gastro-intestinal. Mais ils ne retrouvent pas de thyroxine dans l'hypophyse (121).

Pour disposer de quantités physiologiques d'hormone, d'une radio-activité spécifique suffisante, LEBLOND et GROSS (122, 123) demandent à des rats de faire la biosynthèse de thyroxine à partir de traces d'iode radio-actif. Ils injectent cette thyroxine à d'autres rats, mais ils ne peuvent pas davantage déceler une pénétration dans l'hypophyse.

J. C. CLAYTON, A. A. FREE, J. E. PAGE, G. F. SOMERS et E. A. WOOLLETT (124) démontrent chez le rat et le chat, que la thyroxine est absorbée par voie orale et que l'excrétion se fait sous forme d'iodures par les reins, de thyroxine et d'iodure par le foie.

ALBERT, RALL, KEATING JR, POWER et WILLIAMS (125) et ALBERT et KEATING JR (126) constatent chez l'homme myxœdémateux une forte radio-activité du foie, une élimination d'iode inorganique et organique par les fèces, et surtout inorganique par les reins.

C'est encore aux problèmes du métabolisme de la radiothyroxine que MYANT et POCHIN (127) consacrent leurs recherches chez l'homme.

En résumé, le mode d'administration de la thyroxine n'influe guère sur sa destinée. Tous les auteurs retrouvent ce rôle important du foie dans le catabolisme de l'hormone. LEBLOND remarque que ce rôle pourrait être moins marqué lorsque de faibles doses sont injectées. Il y a quelques divergences selon l'espèce, dans la nature des produits excrétés par les reins : iodure exclusivement chez le rat et le chat, iodure et thyroxine après

injection de fortes doses chez le lapin ; une forte quantité d'iodure mais aussi de l'iode organique (diiodotyrosine et thyroxine) chez l'homme.

C. *La radiothyroxine dans l'hypophyse.* — Après ses premiers travaux (1944) R. COURRIER a repris avec la radiothyroxine le problème particulier de la pénétration de l'hormone dans l'hypophyse au cours de deux séries d'expériences (1949-1951) (128 à 130).

Dans une première série (1949), cette pénétration est déterminée quantitativement chez le lapin.

Dans une deuxième série (1951) le lieu de fixation est précisé en même temps qu'est entreprise une étude d'endocrinologie comparée.

La radio-activité, mesurée au compteur de Geiger-Muller était de 100 impulsions/minute par gamma d'hormone en 1944, de 40 000 impulsions/minute par gamma en 1949 et de 700 000 impulsions-minute par gamma en 1951. Si l'on songe que 10 impulsions par minute sont encore mesurables au compteur, on voit qu'il était possible de déceler successivement 1/10 γ , 1/4 000 γ et 1/70 000 γ de thyroxine. Aucune méthode biologique (métamorphose des têtards, métabolisme de base, etc...) ne permet de déceler d'aussi faibles quantités.

Grâce à la très forte radio-activité spécifique des deux dernières thyroxines, on pouvait diminuer les doses administrées aux animaux et rester ainsi dans les limites de la physiologie normale.

1° Détermination quantitative de la pénétration de la thyroxine radio-active dans l'hypophyse du lapin (128, 129).

Voici le schéma de l'expérience : des lapins mâles de 2 kilogrammes environ reçoivent par voie veineuse, une quantité connue de solution de radiothyroxine. Ils sont sacrifiés deux heures après l'injection ; sang, hypophyse et divers organes sont prélevés, pesés, desséchés et passés au compteur.

Deux sortes de lapins témoins sont utilisés selon le même schéma expérimental. Les uns reçoivent la même quantité en iode radio-actif, mais sous forme d'iodure de potassium. Ces animaux en nous montrant la destinée de l'iode ionique nous renseignent sur le sort de l'iode provenant de la dégradation de la thyroxine. Les autres témoins reçoivent une solution isotonique de chlorure de sodium dont le sodium est radio-actif. Le sodium, ion extracellulaire, permet de chiffrer le pourcentage des espaces extracellulaires d'un organe : il suffit de diviser la radio-activité de l'organe par la radio-activité d'un même poids de plasma ; telle est la définition de l'espace sodium.

Dans certaines expériences nous avons pu évaluer simultanément l'espace sodium et l'espace thyroxine de l'hypophyse, en injectant les deux solutions radio-actives en même temps. Il est facile de distinguer les

radio-activités des deux éléments, grâce à la différence importante que présentent les périodes de l'Iode 131 (8 jours) et du Sodium 24 (14 h. 8).

En huit jours la radio-activité de l'iode a décréu de moitié. Celle du sodium a pratiquement disparu. Huit jours avant, la radio-activité du sodium s'ajoutait à celle de l'iode. Les mêmes échantillons d'organes sont mesurés deux fois à huit jours d'intervalle. On peut ainsi faire la part du sodium et celle de l'iode hypophysaire.

Voici les résultats obtenus pour l'hypophyse :

— La moyenne du rapport de radio-activité $\frac{1 \text{ mg d'hypophyse}}{1 \text{ mg de sang}}$ est de 0,55 pour l'iodure de potassium et de 0,53 pour le chlorure de sodium.

— pour la radiothyroxine, le rapport dépend de la dose injectée.

DOSE DE THYROXINE INJECTÉE PAR KG D'ANIMAL	RAPPORT : $\frac{1 \text{ MG D'HYPOPHYSE}}{1 \text{ MG DE SANG}}$
5 γ	2,6
25 γ	1,6 à 2,3
250 γ	1,7 à 2,3
520 γ	1,2 à 0,75
1 200 γ	0,6 à 0,9

Il semble donc que l'iode ionique se comporte comme le sodium : il demeure 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 une saturation. Le rapport devient plus petit que 1 car l'hormone augmente dans le sang, sans augmenter dans les cellules. En appréciant la quantité de thyroxine qui pénètre dans les cellules, on vérifie cette saturation.

Le rapport enregistré avec le sodium démontre que les liquides extracellulaires représentent environ 50 p. 100 du poids de l'hypophyse. Une hypophyse de 20 milligrammes, par exemple, contiendrait approximativement 10 milligrammes de liquides. Si l'on admet qu'au moment de l'autopsie la thyroxine radio-active des espaces extracellulaires est en équilibre avec celle du plasma, il suffit de connaître la radio-activité du plasma pour apprécier celle des 10 milligrammes de liquides hypophysaires. En la retranchant de la radio-activité totale de l'hypophyse on obtient la radio-activité intracellulaire. On sait, d'autre part, que telle radio-activité marque telle quantité d'hormone injectée.

Ces calculs nous ont donné les résultats suivants :

THYROXINE INJECTÉE PAR KG D'ANIMAL	THYROXINE ABSORBÉE PAR LES CELLULES HYPHYSAIRES EN 1/1 000 DE γ
5 γ	0,6
25 γ	1,8 à 3,1
250 γ	12 à 29
1 200 γ	8 à 29

Ainsi, chez le lapin quelques millièmes de gamma de radiothyroxine ont pénétré dans les cellules hypophysaires deux heures après l'injection intraveineuse de l'hormone.

2° Sur la pénétration de la thyroxine dans le lobe postérieur de l'hypophyse (130).

La dernière série d'expériences a été entreprise par R. COURRIER, A. HOREAU, M. MAROIS et F. MOREL avec une thyroxine d'une très forte radio-activité spécifique (30 millicuries pour 12,5 mg de thyroxine, 700 000 impulsions-minute par γ). Des animaux de diverses espèces ont reçu par voie veineuse des doses physiologiques d'hormone. Ils ont été sacrifiés deux heures après l'injection.

Voici les conclusions qui se dégagent de cette recherche :

a) La méthode de synthèse d'HOREAU et SÛE, fournit une thyroxine très pure. La pureté de cette hormone a été vérifiée de deux manières

— par dilution isotopique : on ajoute à quelques gammas de thyroxine marquée, 25 milligrammes de thyroxine ordinaire en solution sodique et l'on purifie à fond cet ensemble par dissolution, reprécipitation et cristallisation du sel de potassium. La mesure de la radio-activité spécifique montre que la pureté de la thyroxine marquée dépasse 95 p. 100 ;

— par radiochromatographie sur papier : la radio-activité du chromatogramme se concentre sur une tache unique dont la localisation est celle de la thyroxine.

b) La pénétration de l'hormone dans les cellules hypophysaires est confirmée chez le lapin.

— Après injection de 25 γ de thyroxine par kilogramme d'animal, le rapport $\frac{1 \text{ mg d'hypophyse}}{1 \text{ mg de sang}}$ fut de 1,6 en moyenne sur cinq lapins. Après injection de 250 γ par kilo il fut de 1,8 sur quatre lapins.

— L'iode radio-actif décelé dans l'hypophyse est bien, en majeure partie, de l'iode thyroïdien. C'est ce qu'a montré l'analyse de l'hypophyse par dilution isotopique, par chromatographie sur papier et par extraction butylique.

c) Un traitement préalable des lapins par l'hormone thyroïdienne ne modifie guère les résultats. Par contre, l'administration de propylthiouracil semble provoquer une légère diminution du rapport $\frac{\text{hypophyse}}{\text{sang}}$

Voici un tableau de chiffres résumant les faits :

TRAITEMENT	LAPINS DOSE INJECTÉE γ KILO	NOMBRE D'ANIMAUX	HYPHYPHSE SANG
Témoins	25	5	1,6
	250	4	1,8
Hormone thyroïdienne	25	5	1,8
	250	5	1,5
Antithyroïdien	25	5	1,3
	250	5	1,0

d) La thyroxine se concentre dans l'hypophyse postérieure du lapin.

Deux heures après l'injection intraveineuse de 50 γ de thyroxine par kilo d'animal, on note les résultats moyens suivants :

Pour l'hypophyse antérieure, radio-activité de 1 mg d'hypophyse/radio-activité 1 mg sang = 0,58.

Pour l'hypophyse postérieure, radio-activité de 1 mg d'hypophyse/radio-activité 1 mg sang = 4,38.

e) Des recherches analogues furent entreprises chez d'autres espèces. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

ESPÈCES	DOSES DE THYROXINE γ KILO	ANTEHYP. SANG	POSTHYP. SANG	HYPHYPHSE TOTALE SANG
Chat	50	0,42	0,42	0,42
Cobaye	150	0,48	0,47	0,48
Rat	150	0,53	0,85	0,57
Coq	150	0,74	0,93	0,80
Singe (cercopithèque callitriche).	50	0,41	1,67	0,97
Lapin	50	0,58	4,38	1,38

Ces résultats montrent qu'il existe des différences d'espèces. Chez celles où une fixation intrahypophysaire de thyroxine est décelable, c'est dans l'hypophyse postérieure que l'hormone a pénétré davantage.

f) L'étude de récepteurs tels que la glande sous-maxillaire (131, 132) du rat, le testicule du poussin ou du coq n'a pas montré de concentration de thyroxine radio-active.

Nous n'en avons pas décelé non plus dans le myocarde, le muscle strié volontaire, la surrénale ni dans les ganglions lymphatiques du lapin (128).

Ces constatations soulignent davantage la singularité de l'hypophyse.

D. *Quelques points d'interrogation.* — Les hormones radio-actives doivent permettre d'étudier les rapports entre hormones et récepteurs.

Des tissus d'origine embryologiques et de structure différentes, répondent à la stimulation d'une même hormone, alors que des tissus de même nature sont sensibles ou non selon les territoires. Quelles sont les réactions intimes avec la cellule réceptrice? Faut-il admettre une accumulation éiective de l'hormone ou, au contraire, une différence de sensibilité sans accumulation?

Les mécanismes doivent varier selon le mode d'action de l'hormone et la nature du récepteur.

Les recherches futures éclaireront ces problèmes.

Il reste pour l'immédiat à tenter de comprendre la signification physiologique de la présence de thyroxine dans la posthypophyse.

Nous avons longuement montré les rapports hormonaux qui unissent la thyroïde et l'antéhypophyse. Les expériences de R. COURRIER, A. HOREAU, M. MAROIS et F. MOREL, révèlent un lien entre la thyroxine et la posthypophyse. Est-il permis de fermer le circuit entre la post- et l'antéhypophyse? S'agit-il, au contraire, de deux phénomènes distincts, l'antéhypophyse et la thyroïde d'une part, la thyroïde et la posthypophyse d'autre part, assurant d'une manière indépendante, leurs interrelations?

Dans la première hypothèse, il faudrait admettre que la thyroxine règle la sécrétion de l'hormone thyrotrope par l'intermédiaire de la posthypophyse. C'est le problème du contrôle du lobe antérieur par le lobe postérieur qui se trouve ainsi posé (1). Les biologistes sont frappés par la juxtaposition anatomique des deux glandes dans la totalité des vertébrés et dès les premiers stades de la vie embryonnaire. Ils en recherchent depuis longtemps l'intérêt physiologique. Or, jusqu'ici, les fonctions endocrines reconnues à l'une et à l'autre sont tellement distinctes qu'il est difficile d'apercevoir un lien entre elles.

Des nombreuses recherches anatomiques et expérimentales sur les rapports entre la *pars nervosa* et la *pars buccalis*, on peut dégager deux conclusions (133, 134).

— Il n'y a pas de terminaison nerveuse excito-sécrétrice au contact des cellules antéhypophysaires.

(1) Nous ne pouvons pas étudier ici les rapports entre l'hypophyse et les centres supérieurs (140).

— Le système porte hypophysaire assure une liaison vasculaire entre l'éminence médiane et la tige d'une part et l'antéhypophyse d'autre part. Des médiateurs chimiques provenant soit des cellules nerveuses dont les noyaux sont dans les centres hypothalamiques, soit des cellules gliales de la post-hypophyse, iraient exciter par voie sanguine les cellules de la *pars buccalis*.

Nous avons seulement envisagé l'action possible du lobe nerveux sur le lobe antérieur, la seule qui se place dans notre perspective. Mais il est démontré qu'à son tour le lobe épithélial agit sur la posthypophyse : migration holocrine des cellules de la *pars intermedia*, neurocrinie et hydrencéphalocrinie (134).

En ce qui concerne tout particulièrement l'hormone thyroïdienne, les constatations suivantes méritent d'être rapportées.

a) Observations cliniques : exophtalmie thyroïdienne d'origine di-encéphalique (135) changement de l'activité thyroïdienne associé à un kyste de l'infundibulum (136).

— Résultats expérimentaux : des lésions hypothalamiques provoquent une chute du métabolisme de base chez le chat (137) et le chien (138). Deux centres infundibulaires contrôleraient la sécrétion de l'hormone thyroïdienne ; l'un exciterait, l'autre inhiberait (139) cette sécrétion.

b) La section de la tige chez des animaux maintenus à température constante, ne retentit pas sur la thyroïde, pour certains auteurs (142, 143).

Mais des travaux plus récents signalent dans ce cas, une hypofonction thyroïdienne (144, 145). L'exposition au froid ne provoque plus de stimulation (143, 146). L'hypertrophie compensatrice reste cependant possible.

Une hypophyse greffée continue de contrôler la thyroïde pour les uns (147), elle ne la contrôle plus pour d'autres (148, 149). L'activité thyroïdienne d'antéhypophyses greffées dans la chambre antérieure de l'œil de cobaye hypophysectomisé est considérablement réduite d'après SCHWEIZER et LONG (150).

Il est bien difficile de tirer une conclusion définitive de résultats aussi divers.

Nous ne pouvons pas citer ici les nombreux travaux analogues sur les fonctions corticotrope et gonadotrope.

Notons que la progestérone (151, 152) et l'acétate de désoxycorticostérone (152) marqués à l'aide du Carbone 14, ont été retrouvés dans l'hypophyse totale du rat à une concentration plus forte que dans le sang. Ces observations peuvent être rapprochées des travaux avec la radiothyroxine. Il serait intéressant de rechercher si la progestérone et l'acétate de désoxycorticostérone se sont concentrés dans la posthypophyse.

La présence de thyroxine dans la posthypophyse pose le problème des rapports entre la *pars nervosa* et la *pars buccalis*. Nous avons signalé les faits qui autorisent et élargissent cette discussion.

Mais il est d'autres faits qui limiteraient la signification de ce résultat aux seules relations entre la thyroïde et la posthypophyse.

Existe-t-il des domaines physiologiques communs aux deux glandes? Si de tels domaines sont découverts, les actions de la thyroïde et de la posthypophyse sont-elles antagonistes ou synergiques?

L'antagonisme ou la synergie s'exercent-ils directement sur le récepteur? par autorégulation entre les deux glandes? par un système plus complexe d'interrelations endocriniennes auquel d'autres glandes participent?

L'étude du métabolisme de l'eau permet d'ouvrir une telle discussion. On sait, en effet, que la thyroïde (153 à 155) et la posthypophyse jouent un rôle important dans ce métabolisme.

La thyroïdectomie réduit le volume des urines d'animaux en diabète insipide expérimental (156, 141) ou de malades atteints de diabète insipide (157). La thyroxine augmente ce volume (158 à 161).

Les effets opposés de la posthypophyse et de la thyroïde ont reçu des explications diverses : la thyroxine agirait directement sur le rein (162) elle augmenterait la filtration glomérulaire (161, 164) et diminuerait la réabsorption tubulaire alors que l'hormone antidiurétique agit sur cette réabsorption.

D'autres travaux font intervenir la cortico-surrénale : en effet, la thyroxine accélère la diurèse d'animaux qui ont ingéré de fortes doses d'eau par sonde stomacale. Or, cette diurèse accélérée est considérablement réduite par la surrenalectomie (165).

Nous ne pouvons pas, sans sortir du cadre de ce rapport, céder à la tentation d'exposer les relations entre la cortico surrénale d'une part, et la thyroïde ou la posthypophyse d'autre part. Dans le métabolisme de l'eau, la thyroïde et la cortico-surrénale ont des effets opposés à ceux de la posthypophyse. Il était permis de penser que la thyroïde emprunte le relais surrénalien d'autant plus qu'elle agit sur le cortex surrénal (166 à 184) et que les antithyroïdiens ont une action nocive sur ce même cortex (174 à 185).

Mais un tel rapport de subordination d'une glande à l'autre, n'explique pas tous les faits (1).

En conclusion, la présence de thyroxine dans la posthypophyse pose des problèmes importants d'interrelations endocriniennes. L'orga-

(1) L'action catabolique de la surrénale et de la thyroïde sur les protéines est un autre exemple où des rapports de synergie entre les deux glandes ont été recherchés, mais les derniers travaux (186) montrent que dans ce cas particulier leurs actions sont indépendantes.

nisme forme un ensemble harmonieux; c'est à une vision harmonieuse de l'ensemble qu'il faudrait parvenir. La complexité de la physiologie rend plus difficile et plus nécessaire une telle vision.

S'il est permis sans dépasser les faits de s'élever dans un domaine pourtant plus théorique, signalons l'intéressante remarque de HARRIS (133). Pour cet auteur l'antéhypophyse contrôle la plupart des fonctions endocriniennes et c'est le contrôle de l'antéhypophyse par la neurohypophyse qui représenterait l'articulation si souvent recherchée entre le système endocrinien et le système nerveux.

Nous pensons aussi à la vue d'ensemble de HESS qui oppose système sympathique ergotrope et parasympathique trophotrope. On peut classer les glandes endocrines selon cette conception dualiste. Il a été maintes fois démontré que la thyroxine renforce l'action de l'adrénaline et du sympathique (187, 188). On rapproche d'autre part, la posthypophyse du parasympathique. La présence de thyroxine dans la posthypophyse révèle un lien entre ces deux systèmes neuro-endocriniens opposés.

Après cette incursion dans le domaine mouvant de l'hypothèse, nous voudrions revenir au problème des rapports thyro-antéhypophysaires.

Les effets de l'hypophysectomie et de l'injection d'extraits hypophysaires nous ont montré l'action de l'antéhypophyse sur la thyroïde. Les effets de la thyroïdectomie et de l'administration de thyroxine, celle de la thyroïde sur l'hypophyse.

Ces interactions entre les deux glandes ont permis de proposer un schéma de l'autorégulation de la fonction thyroïdienne : c'est le taux de thyroxine sécrétée qui règle le taux de l'hormone stimulante. Une déficience en thyroxine à la suite d'une carence de la glande ou d'une augmentation des dépenses entraîne une hypersécrétion d'hormones thyroïdienne. Un excès de thyroxine, au contraire, met l'hypophyse au repos. Le phénomène est si remarquable que HOSKINS (189) le compare à un servo-mécanisme auquel il voudrait appliquer les lois de la cybernétique.

IV. — LES ANTITHYROÏDIENS

Ce schéma de l'autorégulation semblait bien établi. Des substances nouvelles, les antithyroïdiens, malgré les problèmes histo-physiologiques délicats qu'elles ont posés, ne l'ont pas menacé. Ces substances comme le thiocyanate, la thiourée, ou l'aminothiazol, ont la propriété de provoquer les symptômes de l'insuffisance thyroïdienne. Elles abaissent le métabolisme de base (190), entravent la métamorphose des batraciens. Mais en même temps, la thyroïde augmente de poids et sa structure histologique est celle d'une stimulation (191 à 202).

Le divorce est surprenant entre la morphologie de la glande et l'état fonctionnel de l'organisme.

La stimulation de la thyroïde est bien due à l'action de l'hypophyse puisque les antithyroïdiens sont incapables de la provoquer chez les animaux hypophysectomisés.

L'emploi de l'iode radio-actif allait permettre d'interroger le fonctionnement de ces thyroïdes. En 1944 et 1945, quelques auteurs (203 à 206) montrent sur l'animal que le thiouracil ou la thiourée s'oppose à l'entrée de l'iode dans la glande. Cette observation accentuait encore le paradoxe. On savait, en effet, qu'une telle diminution d'affinité de la thyroïde pour l'iode se rencontrait seulement chez les animaux hypophysectomisés. Enfin, les résultats de l'action *in vitro* de la thiourée (207) sur des coupes de thyroïdes achevait d'obscurcir le problème, puisque dans ce cas, la glande conservait son pouvoir de concentrer le radio-iode, tandis que la synthèse de diiodotyrosine et de thyroxine était inhibée.

D'après HARINGTON (208) ces recherches n'apportaient pas la démonstration formelle de l'arrêt de la synthèse de la thyroxine par la thiourée parce que les résultats *in vitro* et *in vivo* semblaient contradictoires.

F. JOLIOT, D. BOVET, R. COURRIER, A. HOREAU, G. POUMEAU, DELILLE et P. SÛE (209) ont démontré chez l'animal qu'un antithyroïdien, l'aminothiazol, ne s'oppose pas à l'entrée de l'iode dans la thyroïde *in situ*, mais qu'il entrave la synthèse de diiodotyrosine et de thyroxine dans la glande.

Voici les expériences :

Des cobayes de 500 grammes reçoivent par voie sous-cutanée 50 milligrammes par kilogramme et par jour d'aminothiazol pendant une semaine. Des rats de 150 grammes en reçoivent 200 milligrammes par kilogramme et par jour pendant onze jours. On administre ensuite par voie intrapéritonéale 1 milligramme d'iode radio-actif ainsi qu'à des témoins non traités. La thyroïde est prélevée après un délai d'une heure et passée au compteur de Geiger-Muller.

Les résultats sont les suivants :

I en γ par gramme de tissu thyroïdien			
Cobayes traités	7,8	Cobayes témoins	108
—	100	—	184
—	127		
Rats traités	768	Rats témoins	748
—	818	—	800
—	730		

Ainsi l'aminothiazol n'a pas entravé la pénétration de l'iode dans la thyroïde, celle-ci ne s'est pas comportée comme une glande déficiente. Quel est le sort de cet iode dans la glande?

Les rats traités par l'aminothiazol reçoivent 257 γ d'iode radio-actif. Vingt-quatre heures après les thyroïdes sont prélevées. Les méthodes radiochimiques de séparation permettent d'apprécier les pourcentages des différentes formes d'iode qu'elles renferment.

Voici les résultats :

	IODE IONIQUE	DIIODOTYROSINE	THYROXINE
Rats traités	87,4 %	12,2 %	0,4 %
—	95 %	4,3 %	0,7 %
—	99,6 %	0 %	0,4 %
Rats témoins	35 %	51,8 %	12,2 %
—	5,5 %	67,7 %	26,8 %

Il est donc bien établi que l'aminothiazol n'empêche pas la pénétration de l'iode dans la thyroïde mais s'oppose à la synthèse de la diiodotyrosine et de la thyroxine. La glande paraît fonctionner à vide.

Depuis cette publication (mars 1945) les antithyroïdiens ont fait l'objet de recherches si nombreuses qu'il n'est pas question de les évoquer toutes ici. Limitons-nous à l'étude de l'entrée de l'iode dans la glande thyroïde, du mode d'action de ces substances et du retentissement sur l'hypophyse.

a) Pendant longtemps le désaccord a régné sur le problème de l'affinité pour l'iode de thyroïdes traitées.

In vivo, le thiouracil et la thiourée s'opposent, nous l'avons vu, à l'entrée de l'iode (203 à 206).

Par contre, pour les premiers expérimentateurs, le sulfocyanure de potassium favorise, au contraire, la collection du radio-iode (203).

A partir de 1945, ces affirmations furent controuvées : le thiouracil n'entrave plus l'entrée de l'iode (210) : c'est le sulfocyanure de potassium qui l'entrave. On montre même aujourd'hui sur une même glande, que le sulfocyanure de potassium chasse de la thyroïde le radio-iode dont le thiouracil avait permis l'accès (211).

En réalité, toutes ces contradictions se trouvent résolues si l'on prend garde :

1° A l'importance des doses respectives d'antithyroïdiens et d'iodures mises en jeu (212 à 215); 2° au taux effectivement présent d'antithyroïdiens, non dégradés dans l'organisme (213).

Les iodures interfèrent avec l'action des divers types d'antithyroïdiens; ils abolissent les effets du sulfocyanure de potassium (216), ils diminuent ceux du thiouracil (217) (l'antagoniste de la thiourée est la thyroxine); en faible quantité, ils favorisent ceux des sulfamides.

Les études avec le thiocyanate (218) et la thiourée (219, 220) marqués à l'aide du soufre radio-actif, montrent la rapidité de destruction dans l'organisme et d'élimination de ces substances.

b) Les hypothèses concernant le mode d'action des antithyroïdiens portent toutes sur les processus d'oxydation de l'iode, oxydation nécessaire à la synthèse de la thyroxine.

Les antithyroïdiens entraveraient cette oxydation de différentes manières (26, 221).

1° En inactivant un enzyme : peroxydase, cytochrome-oxydase ou succinique-deshydrogénase. Ce mode d'action attribué à la thiourée est soutenu par certains auteurs, combattu par d'autres.

2° En entrant en compétition avec le substrat, l'antithyroïdien se ferait oxyder à la place des iodures. La thiourée marquée à l'aide du soufre radio-actif est oxydée en sulfate (220).

Ce mécanisme ne serait pas valable pour les sulfamides.

3° En réduisant l'iode oxydé en iodures. Encore faut-il une accumulation de l'antithyroïdien. Le sulfocyanure de potassium a les propriétés chimiques d'un halogène (26). Il n'y a pas pourtant de tropisme du sulfocyanure de potassium radio-actif (218) pour la thyroïde. Un tel tropisme a été mis en évidence pour la thiourée radio-active (219).

4° En agissant sur H_2O_2 nécessaire aux peroxydases (26).

Il est intéressant de noter que les antithyroïdiens modifient les oxydations cellulaires à d'autres niveaux que la thyroïde.

c) Quels que soient leurs modes d'action, le caractère commun de toutes ces substances est d'entraver la synthèse de thyroxine et d'entraîner une hypertrophie et une hyperplasie de la thyroïde.

Cette action sur la morphologie de la glande est directe pour M. ARON, C. ARON et J. MARESCAUX (222). En effet, on obtient une telle image avec la thiourée administrée par voie locale, au contact de la thyroïde.

Pour la plupart des auteurs elle emprunte un relais hypophysaire.

Les arguments qui étayaient cette hypothèse sont les suivants :

— Chez l'animal hypophysectomisé, les antithyroïdiens laissent au repos la thyroïde (191, 223).

— Chez l'animal intact traité par les antithyroïdiens, l'hypophyse présente des cellules basophiles de thyroïdectomie et une dégranulation des acidophiles (224 à 228). Ces altérations sont bien dues au déficit en thyroxine, puisque l'injection d'hormone normalise la cytologie hypophysaire. Ce phénomène a été utilisé pour tester et doser la thyroxine : c'est un des tests les plus sensibles que l'on connaisse (229, 230).

La diminution de l'hormone thyrotrope peut être un des mécanismes de l'action antigoiétrigène de la thyroxine (116).

— Enfin, les antithyroïdiens pourraient agir directement sur l'hypo-

physe : on a retrouvé dans cette glande une accumulation de thiouracil radio-actif (231).

Ces constatations nous ramènent à notre point de départ.

Nous avons vu comment les physiologistes ont interrogé la fonction thyroïdienne en plaçant l'organisme dans des conditions expérimentales diverses : hyperthyroïdisation, thyroïdectomie partielle ou totale, hypophysectomie, injection d'hormone thyrotrope, administration d'anti-thyroïdiens. Toutes ces interventions suscitent toujours une réponse régulatrice pour rétablir l'équilibre physiologique perturbé. L'utilisation des éléments radio-actifs permet de saisir dans leur dynamisme les processus intimes de cet équilibre harmonieux et mouvant.

L'effort commun de la clinique, de la physiologie, de l'endocrinologie, de la chimie organique, de la biochimie et de la radiobiologie, nous a montré sur l'exemple de la thyroïde, la précision et la complexité des phénomènes de régulation.

(Laboratoire de morphologie expérimentale et d'endocrinologie
du Collège de France.)

BIBLIOGRAPHIE

- (1) LEBLOND (C. P.). — *Advances in biological and medical physics. Academic press New-York*, 1948, **1**, 353.
- (2) HERTZ (S.), ROBERTS (A.) et EVANS (R. D.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, **38**, 510.
- (3) MANN (W.), LEBLOND (C. P.) et WARREN (S.). — *J. Biol. Chem.*, 1942, **142**, 905.
- (4) TAUROG (A.) et CHAIKOFF (I. L.). — *J. Biol. Chem.*, 1947, **169**, 49.
- (5) FINK (R. M.) et FINK (K.). — *Science*, 1948, **158**, 358.
- (6) GROSS (J. H.) et LEBLOND (C. P.), FRANKLIN (A. E.) et QUASTEL (J. H.). — *Science*, 1950, **111**, 605.
- (7) TAUROG (A.), TONG (W.) et CHAIKOFF (I. L.). — *J. Biol. Chem.*, 1950, **184**, 83.
- (8) ROCHE (J.), JUTISZ (M.), LISSITZKY (S.) et MICHEL (R.). — *C. R. Acad. des Sciences*, 1950, **231**, 723.
- (9) ROCHE (J.), DELTOUR (G. H.), LISSITZKY (S.) et MICHEL (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 1321.
- (10) TAUROG (A.), CHAIKOFF (I. L.) et ENTENMAN (C.). — *Endocrinology*, 1947, **40**, 86.
- (11) HAMILTON (J. G.), SOLEY (M. H.) et EICHHORN (K. B.). — *Pharmacol.*, 1940, **1**, n° 28. *Univers. Calif., Berkeley, Pubs.* cité par G. HEVESY. — *Radioactive indicators Inter-science publishers New-York*, 1948, 142.
- (12) HAMILTON (J. G.). — *Radiology*, 1942, **39**, 541.
- (13) LEBLOND (C. P.). — *Stain Technology*, 1943, **18**, 159.
- (14) BELANGER (L. F.) et LEBLOND (C. P.). — *Endocrinology*, 1946, **39**, 8.
- (15) EVANS (T. C.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1947, **64**, 313.
- (16) LEBLOND (C. P.), PERCIVAL (W. I.) et GROSS (J.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1948, **67**, 74.
- (17) LEBLOND (C. P.) et GROSS (J.). — *Endocrinology*, 1948, **43**, 306.
- (18) DONIACH (I.) et PELC (S. R.). — *The Brit. J. of Radiology*, 1950, **23**, 184.
- (19) LEBLOND (C. P.) et SUE (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **133**, 543.
- (20) LEBLOND (C. P.) et SUE (P.). — *Amer. Journ. Physiol.*, 1941, **134**, 549.
- (21) LEBLOND (C. P.). — *Rev. Canad. Biol.*, 1942, **1**, 402.
- (22) PERLMAN (I.), CHAIKOFF (I. L.) et MORTON (M. E.). — *J. Biol. Chem.*, 1941, **139**, 433.
- (23) PERLMAN (I.), MORTON (M. E.) et CHAIKOFF (I. L.). — *Am. J. Physiol.*, 1941, **134**, 107.
- (24) LEIN (A.). — *Endocrinology*, 1943, **32**, 429.

- (25) BLOCH-MICHEL (H.). — *Ann. Endocrin.*, 1950, **11**, 288.
 (26) ASTWOOD (E. B.). — *Annals of the N. Y. Acad. of Sc.*, 1949, **50**, 419.
 (27) COURRIER (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **86**, 869.
 (28) COURRIER (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, **91**, 1274.
 (29) CAMERON (A. T.) et CARMICHAEL (J.). — *J. Biol. Chem.*, 1921, **46**, 35.
 (30) COURRIER (R.). — *Rev. Fr. d'End.*, 1928, n° 1, 6^e année, 10. (On trouvera dans cet article toute la bibliographie jusqu'en 1927.)
 (31) ISCOVESCO (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **75**, 361.
 (32) HALION (L.). — *La Médecine*, sept. 1923, **4**, 909.
 (33) BENOIT (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **57**, 790.
 (34) KUSCHINSKY (G.). — *Arch. f. Exper. Path. u. Pharmacol.*, 1933, **170**, 510.
 (35) HOHLWEG (W.) et JUNKMANN (K.). — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1933, **232**, 148.
 (36) REFORZO-MEMBRIVES (J.). — *Endocrinology*, 1943, **32**, 263.
 (37) ADAMS (E. A.) et JENSEN (D.). — *Endocrinology*, 1944, **35**, 296.
 (38) BLAZOT (S. et J.). — *Ann. Nutr. et Al.*, 1947, **1**, 481.
 (39) JOLIOT (F.), COURRIER (R.), SUE (P.) et HOREAU (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1945, **139**, 657.
 (40) GALLI-MAININI (C.). — *Endocrinology*, 1941, **29**, 674.
 (41) PALL (H.). — *Arch. Exper. Path. u. Pharmacol.*, 1933, **173**, 513.
 (42) ASCHNER (B.). — *Wien. Klin. Woch.*, 1909, **22**, 1730.
 (43) ALLEN (B. M.). — *Science*, 1916, **44**, 755.
 (44) SMITH (P. E.). — *J. Amer. Med. Ass.*, 1927, **88**, 158.
 (45) ADLER. — *Arch. f. Entwicklunngsmech.*, 1914, **39**, 21.
 (46) HOUSSAY (B. A.) et BIASOTTI (A.) et MAZZOCO (P.). — *C. R. Soc. Biol.* 1931, **108**, 914.
 (47) ARTUNDO (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, 137.
 (48) WINTON (F. R.) et HOGGEN (L.). — *Quart., J. Exp. Physiol.*, 1923, **13**, 309.
 (49) FOSTER (G. L.) et SMITH (P. E.). — *J. Am. Med. Ass.*, 1926, **87**, 2151.
 (50) HOUSSAY (B. A.), MAZZOCO (P.) et BIASOTTI (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, 82.
 (51) HOUSSAY (B. A.), MAZZOCO (P.) et BIASOTTI (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, 401.
 (52) LOESER (A.). — *Klin., Woch.*, 1931, **10**, 2047.
 (53) CHAIKOFF (I. L.) et TAUROG (A.). — *Annals of the N. Y. Acad. of Sc.*, 1949, **50**, 377.
 (54) LEBLOND (C. P.), SUE (P.) et CHAMORRO (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **133**, 540.
 (55) MORTON (M. E.), PERLMAN (I.), ANDERSON (E.) et CHAIKOFF (I. L.). — *Endocrinology*, 1942, **30**, 495.
 (56) SCHACHNER (H.), FRANKLIN (A. L.) et CHAIKOFF (I. L.). — *Endocrinology*, 1944, **34**, 159.
 (57) JOST (A.), MOREL (F.) et MAROIS (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 142.
 (58) WANDERLAAN (W. P.) et GREER (M. A.). — *Endocrinology*, 1950, **47**, 36.
 (59) TAUROG (A.), CHAIKOFF (I. L.) et BENNETT (L. L.). — *Endocrinology*, 1946, **38**, 122.
 (60) ARON (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, 682.
 (61) LOEB (L.) et BASSETT (R. B.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1929, **26**, 860.
 (62) UHLENHUTH et SCHWARTZBACH. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1929, **26**, 152.
 (63) SCHOCKAERT (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **105**, 223.
 (64) SCHOCKAERT (J.). — *Am. J. Anat.*, 1931, **49**, 379.
 (65) SCHOCKAERT (J.). — *Arch. Int. Pharm. et de Ther.*, 1931, **41**, 23.
 (66) HEYL. — *Acta Brevia Neerlandica.*, 1933, **3**, III.
 (67) SCHNEIDER (E.) et WIDMANN (E.). — *Deut. Zeit. f. Chir.*, 1933, **241**, 15.
 (68) ROWLANDS (I. W.) et PARKES (A. S.). — *Biochem. J.*, 1934, **28**, 1829.
 (69) HINGLAIS (H. et M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1951, **155**, 16.
 (70) SCHOCKAERT (J. A.) et FOSTER (G. L.). — *J. Biol. Chem.*, 1932, **95**, 89.
 (71) JUNKMANN (K.) et SCHOELLER (W.). — *Klin. Woch.*, 1932, 1176.
 (72) De ROBERTIS (E.) et Del CONTE (E.). — *Rev. Soc. Argent. de Biol.*, 1944, **20**, 88.
 (73) ALBERT (A.). — *Annals of the N. Y. Acad. of Sc.*, 1949, **50**, 466.
 (74) CHAPMAN (A.). — *Endocrinology*, 1941, **29**, 680.
 (75) DVOSKIN (S.). — *Endocrinology*, 1947, **41**, 403 et 1948, **43**, 52.
 (76) BORRELL (U.) et HOLMGREN (H.). — *Acta Endocrin.*, 1949, **3**, 331.
 (77) CHAIKOFF (I. L.) et TAUROG (A.). — *Annals of the N. Y. Acad. of Sc.*, 1949, **50**, 377.
 (Cette revue générale contient la bibliographie de la question.)
 (78) RABEN (M. S.). — *Endocrinology*, 1949, **45**, 296.
 (79) SCHACHNER (H.), FRANKLIN (A. L.) et CHAIKOFF (I. L.). — *J. Biol. Chem.*, 1943, **151**, 191.
 (80) DEMPSEY (E. W.) et SINGER (M.). — *Endocrinology*, 1946, **38**, 270.
 (81) De ROBERTIS (E.) et GRASSO (R.). — *Endocrinology*, 1946, **38**, 137.
 (82) De ROBERTIS (E.). — *Am. J. Anat.*, 1941, **68**, 317.
 (83) RAWSON (R. W.). — *Annals of the N. Y. Acad. of Sc.*, 1950, **50**, 492.
 (84) ROCHE (J.), MICHEL (R.), MICHEL (O.), DELTOUR (G. H.) et LISSITZKY (S.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 917.
 (85) STANLEY (M. M.) et ASTWOOD (E. B.). — *Endocrinology*, 1949, **44**, 49.

- (86) ARON (M.) et DOBRZANIECKI (W.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, 1323.
- (87) SILBERBERG (M.). — *Arch. Pathol.*, 1934, **17**, 381.
- (88) FOOT (N. C.), BAKER (L. E.) et CARREL (A.). — *J. Exp. Med.*, 1939, **70**, 39.
- (89) JUNQUEIRA (L. C.). — *Endocrinology*, 1947, **40**, 286.
- (90) GIROUD (A.) et MARTINET (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 1352.
- (91) BRUNTON (C.). — *Physiol. Rev.*, 1949, **29**, 219.
- (92) MAHAUX. — *Rev. Fr. d'Endocrin.*, 1937, **15**, 1.
- (93) EVANS (H. M.), SIMPSON (M. E.) et PENCHARZ (R. I.). — *Endocrinology*, 1939, **25**, 175.
- (94) ARON (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, 96.
- (95) LOEB (L.), BASSETT (R. B.) et FRIEDMAN (H.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1930, **28**, 209.
- (96) LOEB (L.). — *Endocrinology*, 1932, **16**, 129.
- (97) LOESER (A.) et THOMPSON (K. W.). — *Endokrinologie*, 1934, **14**, 144.
- (98) VAN ECK (E.). — *Acta Brev. Neerl.*, 1939, **9**, 72.
- (99) CORTELL (R.) et RAWSON (R. W.). — *Endocrinology*, 1944, **35**, 488.
- (100) COURRIER (R.). — Communication personnelle.
- (101) RAWSON (R. W.), STERNE (G. D.) et AUB (J. C.). — *Endocrinology*, 1942, **30**, 240.
- (102) LARSON (R. A.), KEATING JR. (F. R.), PEACOCK (W.) et RAWSON (R. W.). — *Endocrinology*, 1945, **36**, 149 et 160.
- (103) ALBERT (A.), RAWSON (W.), MERRILL (P.), LENNON (B.) et RIDDELL (C.). — *J. Biol. Chem.*, 1946, **166**, 637.
- (104) HOHLWEG (W.) et JUNKMANN (K.). — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1933, **232**, 148.
- (105) SEVERINGHAUS (A. E.). — *Physiological Rev.*, 1937, **17**, 556.
- (106) PURVES (H. D.) et GRIESBACH (W. E.). — *Brit. Journ. Exp. Path.*, 1946, **27**, 170.
- (107) HALMI (N. S.). — *Endocrinology*, 1950, **47**, 289.
- (108) GOLDBERG (R. C.) et CHAIKOFF (I. L.). — *Endocrinology*, 1949, **45**, 64.
- (109) GOLDBERG (R. C.) et CHAIKOFF (I. L.). — *Endocrinology*, 1950, **46**, 91.
- (110) GOLDBERG (R. C.), CHAIKOFF (I. L.), LINDSAY (S.) et FELLER (D. D.). — *Endocrinology*, 1950, **46**, 72.
- (111) GORBMAN (A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1949, **71**, 237.
- (112) GOLDBERG (R. C.) et CHAIKOFF (I. L.). — *Endocrinology*, 1951, **48**, 1.
- (113) LOESER (A.). — *Arch. Exper. Pathol. Pharmacol.*, 1934, **176**, 697.
- (114) EMERSON JR. (K.) et CUTTING (W. C.). — *Endocrinology*, 1938, **23**, 439.
- (115) RAWSON et STARR. — *Arch. Int. Med.*, 1938, **51**, 726.
- (116) PURVES (H. D.) et GRIESBACH (W. E.). — *Endocrinology*, 1946, **39**, 274.
- (117) JOLIOT (F.), COURRIER (R.), HOREAU (A.) et SÛE (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, 325.
- (118) JOLIOT (F.), COURRIER (R.), HOREAU (A.) et SÛE (P.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1944, **218**, 769.
- (119) BARGER (G.) et HARRINGTON (C. R.). — *Biochem. J.*, 1927, **21**, 169.
- (120) HOREAU (A.) et SUE (P.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1945, **27**, 483.
- (121) GROSS (J.) et LEBLOND (C. P.). — *J. Biol. Chem.*, 1947, **171**, 309.
- (122) LEBLOND (C. P.). — *Annals of the N. Y. Acad. of Sc.*, 1949, **50**, 444.
- (123) GROSS (J.) et LEBLOND (C. P.). — *J. Biol. Chem.*, 1950, **184**, 489.
- (124) CLAYTON (J. C.), FREE (A. A.), PAGE (J. E.), SOMERS (G. F.) et WOOLLETT (E. A.). — *Biochem. J.*, 1949, **45**, XX et 1950, **46**, 598.
- (125) ALBERT (A.), RALL (J. E.), KEATING JR. (F. R.), POWER (M. H.) et WILLIAMS (M. M. D.). — *J. Cl. Endocrin.*, 1949, **9**, 1392.
- (126) ALBERT (A.) et KEATING JR. (F. R.). — *J. Cl. Endocrin.*, 1949, **9**, 1405.
- (127) MYANT (N. B.) et POCHIN (E. E.). — *Clinical Science*, 1950, **9**, 421.
- (128) COURRIER (R.), HOREAU (A.), MAROIS (M.) et MOREL (F.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 935.
- (129) COURRIER (R.), HOREAU (A.), JACQUES (J.), MAROIS (M.), MOREL (F.) et SÛE (P.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1949, **229**, 275.
- (130) COURRIER (R.), HOREAU (A.), MAROIS (M.) et MOREL (F.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1951, **232**, 776.
- (131) RAYNAUD (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 245.
- (132) GABE (M.). — *Arch. Anat. Micr. et Morphol. Exp.*, 1950, **39**, 15.
- (133) HARRIS (G. W.). — *Physiological Review*, 1948, **28**, 139.
- (134) COLLIN (R.) et STUSTNSKY (F.). — *J. Physiologie*, 1949, **41**, 7. (Cette importante revue générale contient toute la bibliographie jusqu'à 1949.)
- (135) ZONDEK (H.) et TICHO (A.). — *Brit. Med. J.*, 1945, **1**, 836.
- (136) MOSCHL (H.). — *Z. Klin. Med.*, 1938, **134**, 719.
- (137) BLOCH (W.). — *Helv. Physiol. Pharm. Acta.*, 1943, **1**, 53.
- (138) GRAFE (E.) et GRUNTHEAL (E.). — *Klin. Wschr.*, 1929, **8**, 1013.
- (139) CAHANE (M.) et CAHANE (T.). — *Acta. Med. Scand.*, 1938, **94**, 320.

- (140) CACHERA (R.) et LAMOTTE (M.). — *Ann. Endocrin.*, 1948, **9**, 366 et *Paris Médical*, 9 octobre 1948, **135**, 445.
- (141) MAHONEY (W.) et SHEEHAN (D.). — *Brain.*, 1936, **59**, 61.
- (142) MAC BROOKS (C.). — *Am. J. Physiol.*, 1938, **121**, 157.
- (143) UOTILA (U. U.). — *Endocrinology*, 1939, **25**, 605.
- (144) WESTMAN (A.), JACOBSON (D.) et OKKELS (H.). — *Acta. Pathol. Micr. Scand.*, 1942, **19**, 42.
- (145) BROLIN (S. E.). — *Acta. Anat.*, 1945, suppl. 3.
- (146) DEMPSEY (E. W.) et SEARLES (H. F.). — *Endocrinology*, 1943, **32**, 119.
- (147) SCHWEIZER (M.), CHARRIPER (H. A.) et HATERIUS (H. O.). — *Endocrinology*, 1937, **21**, 30.
- (148) MARTINS (T.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **123**, 699.
- (149) CUTULY (E.). — *Anat. Rec.*, 1941, **80**, 83.
- (150) SCHWEIZER (M.) et LONG (M. E.). — *Endocrinology*, 1950, **47**, 454.
- (151) RIEGEL (B.), HARTOP Jr (W. L.) et KITTINGER (G. V.). — *Endocrinology*, 1950, **47**, 311.
- (152) LEBLOND (C. P.). — *Colloque Ciba foundation*, mars 1951, Londres.
- (153) CACHERA (R.) et LAMOTTE (M.). — *Semaine des Hôpitaux*, 1949, **25**, 1672.
- (154) CACHERA (R.), LAMOTTE (M.), DARNIS (F.), RAYNAUD (J.). — *Semaine des Hôpitaux*, 1949, **25**, 1659.
- (155) CACHERA (R.). — *Annales d'Endocrinologie*, 1949, **10**, 473.
- (156) FISHER (C.) et INGRAM (R.). — *Arch. int. Med.*, 1936, **58**, 117.
- (157) BLOTNER (H.) et CUTLER (E.). — *J. Am. Med. Ass.*, 1941, **116**, 2739.
- (158) WHITE (H. L.), HEINBECKER (P.) et ROBINSON (E. C.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*; 1938, **38**, 439.
- (159) BRÜHN (J. M.). — *Am. J. Physiol.*, 1939, **126**, 448.
- (160) RADCLIFFE (C. E.). — *Endocrinology*, 1943, **32**, 415.
- (161) HARE (K.), PHILLIPS (D. M.), BRADSHAW (J.), CHAMBERS (G.) et HARE (R. S.). — *Am. J. Physiol.*, 1944, **141**, 187.
- (162) BRULL (L.). — *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1940, **30**, 195.
- (163) BEAUMONT (G. E.) et ROBERTSON (J. D.). — *Brit. Med. J.*, 1943, **2**, 356.
- (164) CORCORAN (A. C.) et PAGE (I. H.). — *J. Clin. End.*, 1947, **7**, 801.
- (165) GAUNT (R.), CORDSER (M.) et LILING (M.). — *Endocrinology*, 1944, **35**, 105.
- (166) ZECKWER (I. T.). — *Am. J. Physiol.*, 1938, **121**, 224.
- (167) GARDNER (W. U.). — *Endocrinology*, 1942, **31**, 124.
- (168) ADAMS (E.), MEDLICOTT (M.) et HOPKINS (M.). — *Anat. Rec.*, 1942, **84**, 523.
- (169) LOWENSTEIN (B. E.) et ZWEMER (R. L.). — *Endocrinology*, 1943, **33**, 361.
- (170) TEPPERMAN (J.), ENGEL (F. L.) et LONG (C. N. H.). — *Endocrinology*, 1943, **32**, 373.
- (171) MARINE (D.) et BAUMANN (E. J.). — *Am. J. Physiol.*, 1945, **144**, 69.
- (172) ABELIN (I.) et BRACHER (G.). — *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1946, **4**, 383.
- (173) PEKKARINEN (A.), KOIVUSALO (M.) et PYORALA (K.). — *Acta Endocrinologica*, 1951, **6**, 233.
- (174) LEBLOND (C. P.), HOFF (H. E.). — *Endocrinology*, 1944, **35**, 229.
- (175) BAUMANN (E. J.) et MARINE (D.). — *Endocrinology*, 1945, **36**, 400.
- (176) ARVY (L.) et GABE (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 945.
- (177) MAC QUILLAN (M. T.) et TRIKOJUS (V. M.). — *Brit. Journ. Exp. Pathol.*, 1946, **27**, 247.
- (178) GAARENSTROOM (J. H.). — *Journ. Endocrinology*, 1947, **6**, 103.
- (179) MAC CLOSKEY (W. T.), LILLIE (R. D.) et SMITH (M. I.). — *J. Pharmacol.*, 1947, **89**, 125.
- (180) FLORENTIN (P.), MARTIN (R.) et SADOUL (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 177.
- (181) LAVEDAN (J. P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 338.
- (182) DEANE (H. W.) et GREEP (R. O.). — *Endocrinology*, 1947, **41**, 423.
- (183) DUREY (J. M.). — *Ann. Endocrinol.*, 1949, **10**, 31.
- (184) KOWALEWSKI (K.) et BASTONIÉ (P. A.). — *Ann. Endocrinol.*, 1950, **11**, 243.
- (185) DESCLAUX (P.), SOULAIRAC (A.), TESSEYRE (J.) et CHANEAC (H.). — *Bull. Ass. Anat.*, 1951, **63**, 521.
- (186) BONDY (P. K.). — *Endocrinology*, 1949, **45**, 605.
- (187) CHAUCHARD (B. et P.) et MAZOUÉ (H.). — *Ann. Endocrinol.*, 1948, **9**, 254.
- (188) THIBAUT (O.). — *Ann. Endocrinol.*, 1950, **11**, 212.
- (189) HOSKINS (R. G.). — *Journ. Clin. Endocrinol.*, 1950, **9**, 1429.
- (190) BARGETON (D.), KRUMM-HELLER (C.) et DE FOMBELLE (F.). — *J. Physiologie*, 1949, **41**, 125.
- (191) ASTWOOD (E. B.), SULLIVAN (J.), BISSELL (A.) et TYSLOWITZ (R.). — *Endocrinology*, 1943, **32**, 210.
- (192) ASTWOOD JR. (E. B.). — *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1943, **78**, 79.
- (193) ASTWOOD (E. B.) et BISSELL (A.). — *Endocrinology*, 1944, **34**, 282.
- (194) DELTOUR (G. H.) et HIOCO (D.). — *Ann. Endocrin.*, 1948, **9**, 388.
- (195) TUCHMANN DUPLESSIS (H.). — *C. R. Acad. Sc. Nov.*, 1945, **221**, 716.

- (196) JURAND (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 1109.
 (197) GINESTE (P. J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1035.
 (198) CHEYMOL (J.) et LAVEND (J. P.). — *J. Physiologie*, 1949, **41**, 144 A.
 (199) ASCHKENAZY (A.) et ROLLAND (G. J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 641.
 (200) BARGETON (D.), KRUMM-HELLER (G.) et DE FOMBELLE (F.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 650.
 (201) DESCLAUX (P.), SOULAIRAC (A.), GUYON (L.) et TEYSSEYRE (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 677.
 (202) PERRAULT et BOVET, DROGUET. — *Bull. et Mem. Soc. Med. Paris*, 1944, **60**, 355.
 (203) RAWSON (R. W.), TANNHEIMER (J. F.) et PEACOCK (W.). — *Endocrinology*, 1944, **34**, 245.
 (204) FRANKLIN (A. L.), LERNER (S. R.) et CHAIKOFF (I. L.). — *Endocrinology*, 1944, **34**, 265.
 (205) KESTON (A. S.), GOLDSMITH (E. D.), GORDON (A. S.) et CHARIPPER (H. A.). — *Journ. Biol. Chem.*, 1944, **152**, 241.
 (206) LARSON (R. A.), KEATING Jr (F. R.), PEACOCK (W.) et RAWSON (R. W.). — *Endocrinology*, 1945, **36**, 149.
 (207) FRANKLIN (A. L.), CHAIKOFF (I. L.) et LERNER (S. R.). — *J. Biol. Chem.*, 1944, **153**, 151.
 (208) HARRINGTON (C. R.). — *Proc. Roy. Soc. Biol. London*, 1944, **132**, 223.
 (209) JOLIOT (F.), BOVET (D.), COURRIER (R.), HOREAU (A.), POUMEAUX-DELILLE (G.) et SÛE (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1945, **139**, 278.
 (210) ASTWOOD (E. B.). — *Harvey Lectures*, 1944-45, **40**, 195.
 (211) STANLEY (M. M.) et ASTWOOD (E. B.). — *Endocrinology*, 1948, **42**, 107.
 (212) VANDERLAAN (W. P.) et BISSELL (A.). — *Endocrinology*, 1946, **39**, 157.
 (213) WOLFF (J.), CHAIKOFF (I. L.), TAUROG (A.) et RUBIN (L.). — *Endocrinology*, 1946, **39**, 140.
 (214) MAC GINTY (D. A.) et SHARP (E. A.). — *Endocrinology*, 1946, **39**, 74.
 (215) RABEN (M. S.). — *Endocrinology*, 1949, **45**, 296.
 (216) DELTOUR (G. H.) et HIOCO (B.). — *Ann. Endocrinol.*, 1949, **10**, 411.
 (217) MAC KENZIE (C. G.). — *Endocrinology*, 1947, **40**, 137.
 (218) WOOD (J. L.) et WILLIAMS Jr (E. F.). — *J. Biol. Chem.*, 1949, **177**, 59.
 (219) SCHULMAN Jr (J.) et KEATING (R. P.). — *J. Biol. Chem.*, 1950, **183**, 215.
 (220) SCHULMAN Jr (J.). — *J. Biol. Chem.*, 1950, **186**, 717.
 (221) PITT-RIVERS (R.). — *Physiol. Rev.*, 1950, **30**, 194.
 (222) ARON (M.), ARON (C.) et MARESCAUX (J.). — *Journ. Physiologie*, 1948, **40**, 107.
 (223) MAC KENZIE (C. G.) et MAC KENZIE (J. B.). — *Endocrinology*, 1943, **32**, 185.
 (224) LAROCHE (G.) et LOEPPER (J.). — *Ann. Endocrinol.*, 1948, **9**, 497.
 (225) WOLFF (J.), CHAIKOFF (I. L.), GOLDBERG (R. C.) et MEIER (J. R.). — *Endocrinology*, 1949, **45**, 504.
 (226) DESCLAUX (P.), SOULAIRAC (A.), TESSEYRE (J.) et CHANEAC (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 82.
 (227) GABE (M.) et PARROT (J. L.). — *J. Physiologie*, 1950, **42**, 259.
 (228) LELOUP (J.) et OLIVEREAU (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 772.
 (229) GRIESBACH (W. E.) et PURVES (H. D.). — *Brit. J. Exp. Path.*, 1945, **26**, 13.
 (230) GRIESBACH (W. E.), KENNEDY (T. H.) et PURVES (H. D.). — *Endocrinology*, 1949, **44**, 445.
 (231) BEZEM (J. J.), BRUNNEKREEFT (F.), ERNSTING (M. J. E.), LEVER (J.) et NAUTA (W. Th.). — *Acta. Endocrinol.*, 1949, **3**, 151.

Le Gérant : GEORGES MASSON.

Dépôt légal 1951 — 3^e trimestre — N^o d'ordre : 1.301 — MASSON et C^{ie}, Éditeurs, Paris

Imprimé par l'Imprimerie Alençonnaise, Place Poulet-Malassis, Alençon (Orne), France
 Dépôt légal 1951 — 3^e trimestre — N^o d'ordre : 2.063