PREMIER MINISTRE
COMMISSARIAT A
L'ÉNERGIE ATOMIQUE

CEA-R 2787

BILANS THYROIDIENS DE LONGUE DUREE APRES ADMINISTRATION D'IODE RADIOACTIF

par

Docteur René RIVIERE

Attaché de Recherches Médicales
à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Rapport CEA - R 2787

1965
Ea

CENTRE D'ETUDES
NUCLÉAIRES DE SACLAY

CEA-R 2787 - RIVIERE René

BILANS THYROIDIENS DE LONGUE DUREE APRES ADMINISTRATION D'IODE RADIOACTIF

Sommaire. - Dans le cadre d'une théorie à compartiments, l'étude cinétique du métabolisme thyroïdien chez l'homme nécessite la détermination de l'activité spécifique de l'iode à tous les niveaux accessibles (plasma, urines, fécès), pendant des périodes dépassant un mois.

Les méthodes de base indispensables pour une telle étude sont donc l'utilisation de l'iode 125 comme traceur, le dosage précis de l'iode 127 grâce à l'analyse par activation et l'établissement d'une diète journalière constante en iode.

Les résultats sont présentés pour chaque cas et les principaux paramètres du métabolisme thyroïdien calculés.

La discussion fait part de considérations particulières liées à l'état pathologique du sujet ou à une rupture de l'équilibre thyroïdien. Elle met surtout en lumière des désaccords constants entre les courbes expérimentales d'activité spécifique de l'iode et les courbes théoriques correspondantes

./.

CEA-R 2787 - RIVIERE René

LONG-TERM THYROID VALUES AFTER INTAKE OF RADIO-ACTIVE IODINE

Summary. - In connection with a compartment theory, a kinetic study of thyroid metabolism in man requires the determination of the specific iodine activity at all accessible levels (plasma, urines, faeces), during periods of over a month.

The basic methods required for such a study are therefore the use of iodine-125 as a tracer, the exact determination of iodine-127 using activation analysis and the setting-up of a daily diet of constant iodine content.

The results are presented for each particular case and the main parameters of thyroid metabolism are calculated.

The discussion includes some special considerations concerning the pathological condition of the subject or a break in the thyroid equilibrium. It shows in particular that constant disagreement exists between the experimental curves for the specific iodine activity and the corresponding theoretical curves for a conventional thyroid process based on 3 compartments;

./.

conformes au schéma thyroïdien classique à 3 compartiments ; ces discordances concernent d'une part l'iode minéral, d'autre par l'iode organique éliminé dans les fécès.

1965 49 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

---

these discrepancies concern both the inogarnic iodine and the organic iodine eliminated with the faeces.

1965 49 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

Les rapports du COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE sont, à partir du n° 2200, en vente à la Documentation Française, Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de la Documentation, 16, rue Lord Byron, PARIS VIIIème.

The C.E.A. reports starting with n° 2200 are available at the Documentation Française, Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de la Documentation, 16, rue Lord Byron, PARIS VIIIème.

— Rapport CEA—R 2787 —

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

BILANS THYROIDIENS DE LONGUE DUREE APRES ADMINISTRATION D'IODE RADIOACTIF

par

Le Dr René RIVIERE
Attaché de Recherches Médicales
à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

MEMOIRE
Pour le Certificat d'Etudes Spéciales d'Electro—Radiologie

Travail effectué au Commissariat à l'Energie Atomique
Département de Biologie
Service Hospitalier Frédéric Joliot ORSAY (S et O)

— Juillet 1965 —

BILANS THYROIDIENS DE LONGUE DUREE APRES ADMINISTRATION D'IODE RADIOACTIF

INTRODUCTION

Les premiers bilans thyroïdiens de longue durée, étalés sur une période dépassant trois semaines, datent déjà de plus de dix ans. L'emploi de l'iode 131 comme traceur, l'insuffisance des techniques de dosage de l'iode stable n'avaient alors permis de présenter que des résultats partiels.

Depuis cette époque, les études prolongées du métabolisme thyroïdien se sont surtout adressées au cas particulier du goître endémique.

Il nous est apparu nécessaire de compléter de telles études, de les appliquer à différents états normaux ou pathologiques, de confronter les résultats obtenus avec les données fournies par les tests diagnostiques courants et par les nombreux travaux consacrés à la biosynthèse et au catabolisme des hormones thyroïdiennes.

A cet égard, deux techniques sont essentielles :

— l'utilisation de l'iode 125 dont la période radioactive (60 jours) est bien plus longue que celle de l'iode 131 (8 jours)

— les dosages en série de l'iode stable rendus possibles dans tous les milieux biologiques grâce à l'analyse par activation.

Ils permettent les mesures directes de l'iode alimentaire et de l'iode fécal, mesures qui ont été le plus souvent négligées jusqu'à présent et qui sont indispensables à la mise en route de bilans diététiques précis.

Ils permettent surtout des études cinétiques par l'établissement de courbes d'activité spécifique.

Il est bien connu en effet que les mesures utilisant les radioisotopes sont relatives ; elles ne concernent que les vitesses des réactions et non point la quantité absolue d'iode métabolisé.

Par étude cinétique d'un système biologique à l'aide d'un indicateur, on entend, au sens strict du terme, l'étude des variations en fonction du temps de la radioactivité spécifique de cet indicateur dans les différents compartiments du système ; tel est, appliqué au métabolisme thyroïdien, le but principal que nous nous sommes proposés d'atteindre en effectuant des bilans de longue durée.

En première partie, nous parlerons de la réalisation pratique de ces bilans.

Puis nous essaierons de justifier ces études sur le plan théorique.

Dans une troisième partie, nous présenterons les résultats expérimentaux obtenus.

Enfin, nous discuterons ces résultats et nous tenterons de les interpréter à la lumière de faits déjà bien établis et d'hypothèses plus récentes.

PREMIERE PARTIE : METHODES ET MATERIEL

I - Dosage de l'iode 127 (bibliogr. 1 à 9)

L'analyse par activation, lorsqu'elle est utilisable dans de bonnes conditions, est la méthode de choix pour le dosage de l'iode qui se trouve dans l'organisme à des taux extrêmement faibles (en dehors de la thyroïde). Trois avantages primordiaux assurent sa supériorité sur les méthodes chimiques classiques :

- on ne dose que de l'iode : il s'agit d'une méthode spécifique, contrairement à la méthode catalytique
- on dose tout l'iode, mais pas plus : la séparation chimique intervenant après l'irradiation, on supprime toute cause d'erreurs provenant de la contamination des réactifs par l'iode
- enfin le dosage est applicable à tous les milieux biologiques.

Nous passerons rapidement sur les principes généraux ainsi que sur les différentes étapes du dosage.

L'iode 127 naturel de 100 pour cent d'abondance isotopique donne par réaction (n, γ) l'iode 128 qui se désintègre avec une période de 25 minutes en émettant des particules β^- et des photons γ.

Le mode opératoire lui-même, mis au point au Service F. Joliot, consiste essentiellement à irradier un échantillon donné, après son conditionnement dans un tube de polythène, à pratiquer ensuite le traitement chimique destiné à séparer l'iode le plus rapidement possible et à faire la mesure de la radioactivité de l'iode 128 par comptage β à l'aide d'un compteur Geiger-Müller. Dans une même série, huit échantillons sont irradiés dans la pile EL3 de Saclay pendant 1/2 heure en même temps qu'un étalon contenant une quantité connue d'iode 127. Le rendement des différents traitements chimiques est calculé avec précision en ajoutant une quantité standard d'iode 131 aux échantillons et à l'étalon ; cet iode 131 est mesuré le lendemain par spectrométrie γ.

Les résultats se discutent en fonction des critères classiques :

- précision : si l'on tient compte de la statistique des différentes mesures radioactives effectuées sur un échantillon moyen donné, le coefficient de variation est de 5 pour cent

- reproductibilité : si l'on tient compte de la statistique de nombreux dosages d'un même sang échelonnés sur de nombreux mois, le coefficient de variation est également de 5 pour cent.

- sensibilité : la sensibilité maxima du dosage de l'iode par activation est de l'ordre de 10^{-10} gr pour un flux de neutrons thermiques de $5.10^{12} n/cm^2/s$, pour une irradiation de 30 minutes et lorsque les mesures sont pratiquées par comptage β moins d'une demi-heure après la fin de l'irradiation. En fait, pour des

mesures de routine, des concentrations de l'ordre de 0,001 γ sont mesurées facilement.

— Enfin, un des avantages majeurs de l'analyse par activation est la possibilité de pratiquer des dosages dans tout milieu (9) ; en effet, même si l'échantillon est volumineux ou difficilement minéralisable, le dosage d'iode sera valable, puisque les erreurs introduites par les "blancs" de réactifs n'interviennent pas. C'est ainsi que le dosage de l'iode plasmatique total de même que le dosage des fractions protéiques iodées du plasma séparées par passage sur résine selon la technique de Blanquet modifiée (4) représentent au Service Hospitalier F. JOLIOT un test systématique appliqué au diagnostic des dysfonctionnements thyroïdiens.

Mais pour établir un bilan complet en iode, il faut au surplus évaluer les excreta et les ingesta :

l'iode urinaire est mesuré simplement à partir d'échantillons de 1 ou 2 ml prélevés sur les urines de 24 heures,

l'iode fécal est mesuré à partir d'échantillons prélevés sur les selles de 24 heures, après homogénéisation,

enfin, un certain nombre d'aliments pouvant être stockés suffisamment longtemps ont été dosés en iode. Il s'agissait dans un premier temps d'obtenir des éléments d'appréciation nécessaires à la constitution de menus contenant peu d'iode ; les aliments riches en iode ont pu être ainsi systématiquement éliminés. A titre d'exemple, le tableau I donne les teneurs en iode de quelques aliments utilisés.

Par la suite et pour plus de précision, nous avons préféré doser une partie aliquote du pool alimentaire d'une journée.

TABLEAU I

Concentration en iode des principaux aliments utilisés pour la réalisation des bilans diététiques

Echantillon	Iode 127 µ g/100g	Echantillon	Iode 127 µ g/100g
Lait en poudre	32	Potage en poudre	10,5
Lait en poudre écrémé	20	Haricots verts congelés	0,7
Boeuf (filet)	2,35	Petits pois congelés	0,4
Veau (noix)	2,15		
Pain	2,4	Carotte (conserve)	1,65
Pâtes	0,7	Abricots	0,5
Riz	0,4	Fruits mélangés	0,4
Pomme de terre	2	Ananas (jus)	0,35

II — Le bilan diététique

Au cours d'un "pré-bilan" d'au moins 7 jours, alors que le sujet soumis à l'examen continue de suivre un régime alimentaire normal, l'excrétion quotidienne moyenne d'iode est calculée ; la diète en iode du bilan proprement dit est alors adaptée aux résultats obtenus. Deux menus sont composés, contenant chacun peu d'iode (15 à 30 γ par jour, alors que la ration journalière habituelle en Ile-de-France peut être évaluée à environ 70 γ) ; le complément est donné sous forme d'iode minéral (iodure de potassium).

Les recueils des urines et des féces se font sur 24 heures dans des récipients réservés à ces bilans, de façon à éliminer toute source de contamination extérieure.

III — Les mesures de radioactivités

Il ne peut être question de mener à leur terme des bilans thyroïdiens de plus d'un mois, après une dose traceuse d'iode 131. L'iode 125 de 60 jours de période est donc indispensable. Ce radioélément n'émet pas de rayonnements β^- et la dose en rads délivrée au niveau d'une thyroïde normale est moitié moindre que celle délivrée par une quantité équivalente d'iode 131.

Autre avantage appréciable : le rendement de comptage est excellent et le mouvement propre très faible lorsqu'on utilise une spectrométrie fine. Enfin, la différence des niveaux d'énergie des rayonnements électro-magnétiques émis par l'iode 125 (30 keV) et l'iode 131 (364 keV) permet le double marquage.

Par contre, étant donné sa très grande absorption dans les tissus (couche de demi-absorption # 2 cm), les valeurs absolues de fixation thyroïdienne sont moins valables que celles obtenues avec l'iode 131. C'est pourquoi le taux maximum réel de fixation, qui représente un paramètre fondamental, est évalué à plusieurs reprises au cours d'un bilan prolongé :

— tout d'abord, avant le début de l'épreuve proprement dite, après l'ingestion d'une dose faible d'iode 131

— puis, lors de l'administration de l'iode 125

— enfin, 2 ou 3 semaines plus tard, après l'ingestion d'une dose minime d'iode 131 (en dehors du premier jour, la radioactivité parasite ainsi introduite est tout à fait négligeable).

Pour ces trois déterminations, il est essentiellement tenu compte de l'excrétion urinaire de l'iode radioactif dans les premiers jours.

Toutes les mesures de radioactivités se font selon les techniques classiques. L'utilisation d'un cristal plein d'iodure de sodium de 4" de diamètre sur 3" de hauteur permet le comptage de quantités importantes d'urines et de féces après homogénéisation (200 à 400 gr) et conditionnement dans des boîtes en carton paraffiné d'un diamètre égal à celui du cristal. La précision statistique atteinte est alors excellente.

DEUXIEME PARTIE : ASPECTS THEORIQUES

L'étude du métabolisme thyroïdien présente deux aspects :

— les renseignements fournis par les dosages chimiques nous donnent l'aspect quantitatif

— les renseignements fournis après une dose traceuse d'iode radioactif nous donnent l'aspect cinétique. Il est bien certain que c'est seulement par l'usage combiné de ces deux méthodes, en calculant les activités spécifiques, que l'on peut obtenir une image claire du métabolisme de l'iode.

I — Schéma du métabolisme thyroïdien (bibl. 10 à 24)

Il est indispensable, lorsqu'on entreprend l'étude d'un système biologique complexe, de partir d'un schéma simplifié. Celui que nous avons pris comme hypothèse de travail, représenté sur la figure 1, a été décrit initialement par BROWNELL [10] et RIGGS [11] . Il est en accord avec les données cinétiques et biochimiques qui sont admises classiquement chez l'homme normal.

— Le compartiment 1 représente l'iode inorganique

— le compartiment 2, l'iode organique contenu dans la thyroïde

— le compartiment 3, l'iode organique extrathyroïdien.

Les flèches indiquent les différentes voies métaboliques suivies par l'iode dans l'organisme.

Dans le tableau II sont définis les principaux symboles utilisés.

Enfin, on doit admettre comme postulats les propositions suivantes, chez un sujet à l'équilibre thyroïdien :

— la quantité d'iode hormonal sécrété par la thyroïde chaque jour est égale à la quantité d'iode minéral entrant dans la glande

— l'iode excrété par les reins se trouve uniquement sous forme d'iodure

— l'iode excrété dans les féces se trouve sous forme organique.

II — Validité de ce schéma

Elle est surtout à discuter à propos du pool thyroïdien. La figure 2 représente très sommairement les étapes successives de la biosynthèse hormonale. En réalité, les problèmes posés par la biochimie thyroïdienne apparaissent de plus en plus complexes et sont encore assez mal connus.

C'est ainsi que LISSITZKY [29] , a établi chez le rat des courbes d'activités spécifiques relatives des composés iodés de la thyroglobuline et des fractions libres (tyrosines et peptides) des protéines thyroïdiennes séparées après dialyse. L'étude comparative de ces courbes suggère l'hypothèse de l'existence dans la glande de deux compartiments de thyroglobuline : l'un à taux de renouvellement très élevé, l'autre de stockage.

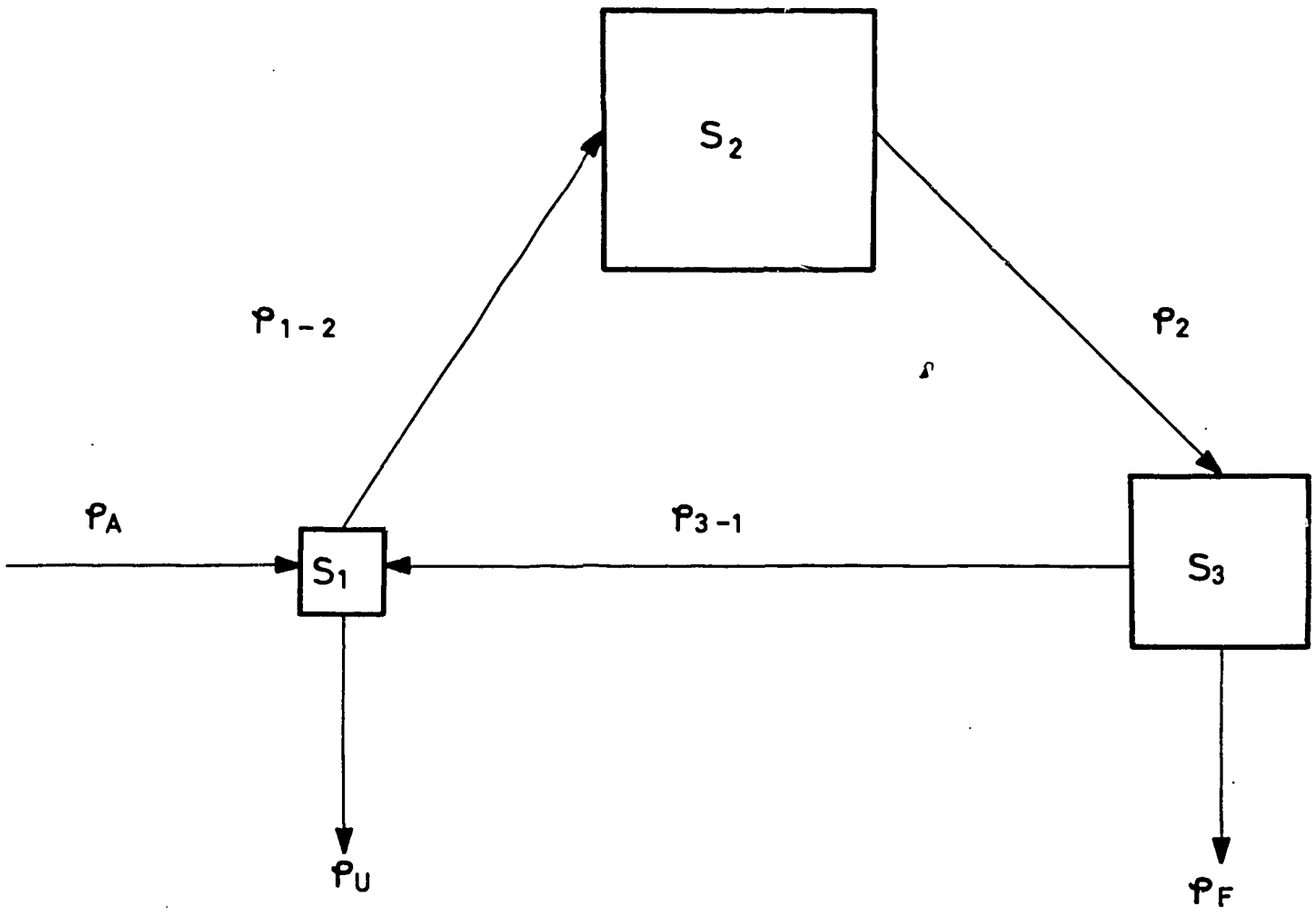


Fig. 1 - Schéma à 3 compartiments du métabolisme thyroïdien.

TABLEAU II

Tableau des symboles

Symboles	Unités	Définitions
S_1 S_2 S_3	µg	Quantités d'iode contenues dans les compart. 1,2 et 3
ϱ_A	µg/jour	Flux d'iode alimentaire/jour
ϱ_{1-2}) $\varrho_1 = \varrho_{1-2} + \varrho_u$ ϱ_u)		Flux d'iode minéral capté par la thyroïde/jour Flux d'iode minéral excrété par les urines/jour
$\varrho_{2-3} = \varrho_2$		Flux d'iode sécrété par la thyroïde/jour
ϱ_{3-1}) $\varrho_3 = \varrho_{3-1} + \varrho_F$ ϱ_F)		Flux d'iode déshalogéné/jour Flux d'iode excrété par les féces/jour
K (même nomenclature que pour ϱ)	proportion/jour	Taux constants = ϱ/S
R_1 R_2 R_3	pourcentage de la radioactivité totale	Proportion de la radioactivité totale dans les compartiments 1, 2 et 3
a_1 a_2 a_3	pourcentage de la radioactivité totale/µg	Activités spécifiques de l'iode des compartiments $1=R_1/S_1$, $2=R_2/S_2$ et $3=R_3/S_3$

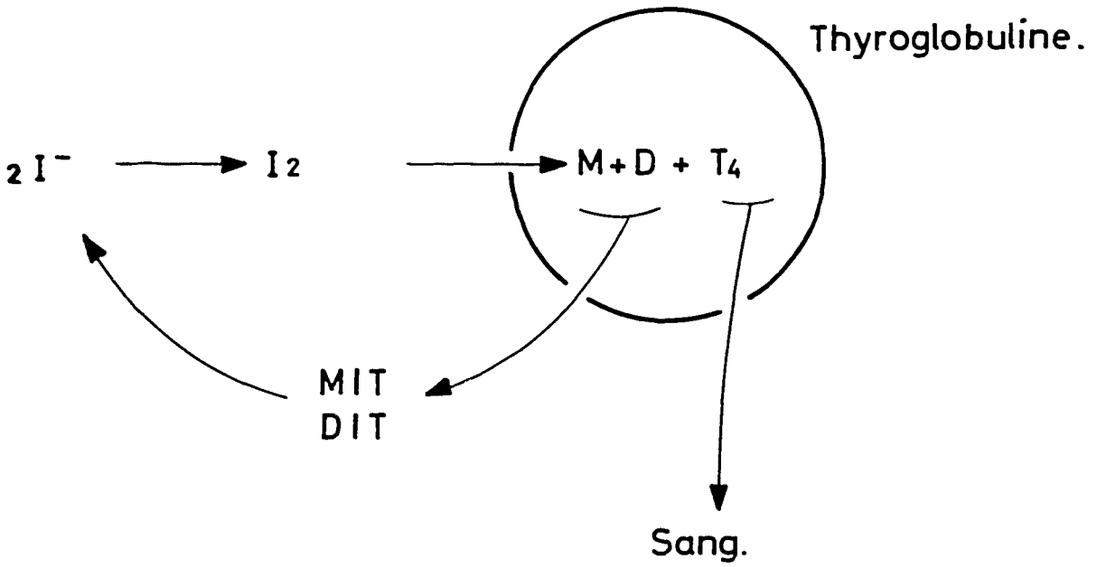


Fig. 2 - Schéma de la biosynthèse hormonale.

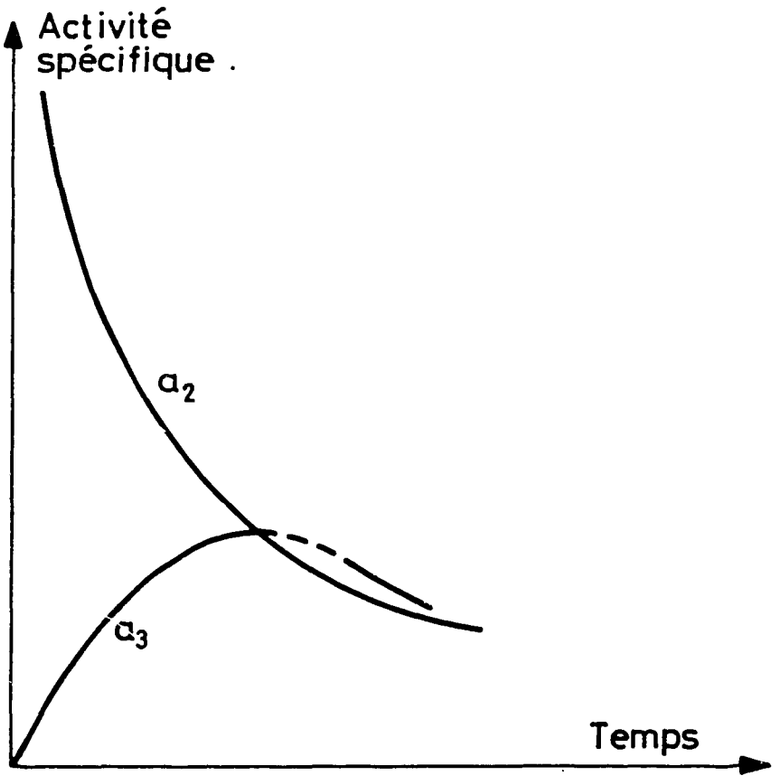


Fig. 3- Courbes d'activité spécifique théoriques de l'iode dans les compartiments 2 et 3.

D'autres travaux (ROBBINS et RALL) font état de l'existence d'une thyralbumine à vitesse de renouvellement plus rapide que la thyroglobuline.

De leur côté, TRIANTAPHYLLIDIS et TUBIANA [30] ont constaté chez le rat une hétérogénéité fonctionnelle de la thyroïde; ils ont montré en particulier que, rapportée à l'activité spécifique moyenne de la glande thyroïde, l'activité spécifique de l'hormone sécrétée était plus élevée au cours des premiers jours et plus basse par la suite.

Quelles que soient les hypothèses proposées pour expliquer le mécanisme de la biosynthèse hormonale, il est donc évident que le pool thyroïdien ne peut répondre à la définition stricte du compartiment ("ensemble de molécules d'une espèce donnée ayant une probabilité égale de subir un évènement défini décelable"), mais qu'il représente en fait la succession de plusieurs pools élémentaires.

Cependant, comme il n'est pas possible chez l'homme de suivre ces étapes intermédiaires par des biopsies répétées, nous considérerons à priori le raccourci :

I^- entrant dans la glande $\longrightarrow$ iodothyronines déversées dans le sang

comme suffisamment proche de la réalité pour ne pas entraîner d'erreurs d'appréciation trop grandes.

En fait, nous reprendrons cette discussion lors de l'interprétation des résultats, car le meilleur moyen de vérifier la validité du schéma proposé est encore de comparer, pour un système métabolique donné, les courbes expérimentales obtenues et les courbes théoriques, établies à partir des résultats expérimentaux, en déterminant les fonctions qui définissent ce système.

III — Détermination des principaux paramètres

Les équations que nous présenterons brièvement ne sont valables en toute rigueur que pour un système stationnaire (les paramètres restant constants pendant la durée de l'expérience) ; ceci implique en particulier une balance d'iode équilibrée.

Deux grandeurs sont essentielles à connaître :

S_2 = quantité d'iode organique contenue dans la thyroïde
ρ_2 = flux d'iode sécrété chaque jour par la thyroïde

1° Détermination de S_2

Elle est basée sur les activités spécifiques (fig.3). Si un pool homogène d'iode intra-thyroïdien sert de précurseur à l'iode organique extra-thyroïdien, on peut démontrer que les activités spécifiques des pools 2 et 3 doivent être égales au moment où l'activité spécifique de l'iode organique plasmatique atteint sa valeur maximale :

$$\frac{da_3}{dt} = \frac{\rho_2\, a_2}{S_3} - \frac{\rho_3\, a_3}{S_3} = 0$$

ρ_2, flux d'iode sécrété par la thyroïde par jour et ρ_3 , flux d'iode catabolisé à la périphérie par jour, sont égaux, donc $a_2 = a_3$

par suite :

$$\frac{R_2}{S_2} = \frac{R_3}{S_3} = \frac{PBI^*}{PBI127}$$

et :

$$S_2 = \frac{R_2 \times PBI127}{PBI^*} \qquad (1)$$

Il est également possible de déterminer S_2 à partir des activités spécifiques maximales urinaire et fécale, si on admet que chez un sujet normal la vitesse de renouvellement de l'iode hormonal catabolisé à la périphérie est bien plus rapide que la vitesse de renouvellement de l'iode hormonal sécrété par la thyroïde :

$$S_2 = \frac{R_2 \times \rho_u \text{ corrigé}}{R_u} \qquad (2)$$

ρ_u corrigé ($\rho = \rho_{3-1} = \rho_u - \rho_A\ (1-f)$) est la fraction d'iode minéral urinaire provenant du catabolisme hormonal (f = fraction de l'iode inorganique captée par la thyroïde).

Enfin,

$$S_2 = \frac{R_E \times \rho_F}{R_F} \qquad (3)$$

Un autre moyen de déterminer S_2 est de faire un bilan en iode radioactif (méthode de BERSON, cf.Bibl. 13). On établit des courbes de radioactivité thyroïdienne et de concentration plasmatique de PBI* exprimées en pourcentage de l'I retenu dans l'organisme.

Ces courbes tendent vers des valeurs asymptotiques et le maintien des plateaux horizontaux sur une longue période indique que le traceur s'est mélangé uniformément dans le pool d'iode organique total échangeable (thyroïdien et extrathyroïdien).

Si on désigne par r_2 et r_3 les pourcentages de l'iode radioactif retenu respectivement dans les compartiments 2 et 3 :

$$S_2 + S_3 = \frac{S_3}{r_3} = \frac{PBI127/\text{litre}}{\text{fraction } PBI^*_{ret.}/\text{litre}} \qquad (4)$$

$$S_2 = (S_2 + S_3)\ r_2 \qquad (5)$$

$$S_3 = (S_2 + S_3)\ r_3 \qquad (6)$$

S_3 étant connu, on peut calculer V_3, volume du pool d'iode organique extrathyroïdien exprimé en litres d'équivalent plasmatique

$$V_3 = \frac{S_3}{PBI127/\text{litre}} \qquad (7)$$

2° Détermination de ϱ_2, quantité d'iode sécrétée chaque jour par la thyroïde

— Méthodes basées sur la captation d'iode radioactif par la thyroïde et sur l'excrétion d'iode stable.

Tous les auteurs qui se sont intéressés à ces données quantitatives ont jusqu'à présent tenu compte seulement de l'excrétion urinaire et ont appliqué la formule :

$$\varrho_2 = \frac{f\,\varrho_u}{1-f} \qquad (8)$$

Une telle détermination de ϱ_2 suppose un équilibre thyroïdien rigoureux.

Si l'on tient compte en plus de l'excrétion fécale d'iode qui n'est pas du tout négligeable, la détermination de ϱ_2 atteint à une plus grande précision :

au niveau du pool 1 $\qquad \varrho_{1-2} = (\varrho_{1-2} + \varrho_u)\, f$

$$\varrho_u = (\varrho_{1-2} + \varrho_u)\,(1-f)$$

donc $\qquad \varrho_{1-2} + \varrho_u = \frac{\varrho_u}{1-f}$

De toute évidence également $\qquad \varrho_{3-1} = \varrho_{1-2} + \varrho_u - \varrho_A = \frac{\varrho_u}{1-f} - \varrho_A$

Et puisque $\varrho_2 = \varrho_{3-1} + \varrho_F$, le flux d'iode quittant chaque jour la thyroïde peut être déterminé à partir de quantités d'iode qui toutes sont dosées directement

$$\varrho_2 = \frac{\varrho_u}{1-f} - \varrho_A + \varrho_F \qquad (9)$$

On voit qu'il n'est plus besoin d'admettre comme postulat un équilibre thyroïdien rigoureux.

— Détermination du flux d'iode ϱ_2 à partir de la courbe de fixation thyroïdienne.

Nous citons seulement cette méthode assez imprécise même lorsque la courbe de fixation a été tracée à partir de nombreux points de mesure.

TROISIEME PARTIE : RESULTATS

Quatre sujets ont été soumis à des bilans de longue durée. Deux d'entre eux ont suivi un régime normal en iode ; les deux autres, un régime pauvre en iode. Enfin, chez deux sujets, l'équilibre a été perturbé, pour l'un, par une série d'injections de TSH, pour l'autre, par une surcharge de 10 mg d'iode. La phase d'équilibre était étudiée au moyen d'iode 125, la phase de rupture par l'administration d'iode 131 simultanément avec la TSH ou l'iode minéral.

I — BILAN V — Equilibre dynamique stationnaire — Pas de phase de rupture

1° Mesures en iode 127

A ce sujet, normothyroïdien, nous avons voulu donner chaque jour une quantité d'iode équivalente à celle excrétée. Cette quantité (75 µg dont 60 µg dans les urines et 15 µg dans les féces) avait été mesurée auparavant sur une moyenne d'excrétion portant sur 7 jours. Aux menus contenant 25 µg d'iode, on a donc ajouté un complément de 50 µg sous forme d'iodure de potassium. Sur la figure 4, est présenté ce bilan diététique ; il a été établi à partir de moyennes de 4 jours pour étaler les variations dues principalement à l'irrégularité de l'excrétion fécale. Le total des pertes journalières d'iode a été effectivement de 75 µg pendant les 15 premiers jours ; puis il s'est situé aux alentours de 86 µg .

Les schémas du métabolisme thyroïdien correspondant à ces 2 périodes sont représentés sur la figure 5, les flux d'iode sécrété par la glande étant respectivement de 62 µg pour la première période et de 79 µg pour la seconde période (d'après l'équation 9).

L'iodémie est de 6,3 µg pour 100 cm^3 ; les dosages des fractions organiques (iode lié aux globulines : 5,2 µg pour cent — iode lié aux albumines : 1,06 µg pour cent) montrent que la proportion d'iode minéral est négligeable.

2° Mesures en iode 125

La courbe de fixation thyroïdienne présente un maximum de 50 pour cent à la 24ème heure, suivie d'une pente qui traduit une période biologique initiale T_1 de 47 jours, puis à partir du 12ème jour, une période biologique T_2 de 105 jours. La courbe de PBI125 atteint un maximum de 0,40 pour cent par litre au 28ème jour du bilan.

Etant donné les clearances urinaire et thyroïdienne pour l'iode minéral, on peut admettre qu'à partir du 4ème jour, l'activité de l'iode urinaire doit provenir uniquement de la désiodation des hormones marquées. Très vite, chez Monsieur V., les activités mesurées dans les urines des 24 heures deviennent presque constantes et comprises entre 0,20 pour cent et 0,22 pour cent de l'activité totale administrée.

Enfin, nous avons trouvé dans les trois premiers jours de ce bilan, comme au cours de tous nos bilans, une activité en iode 125 dans les féces supérieure

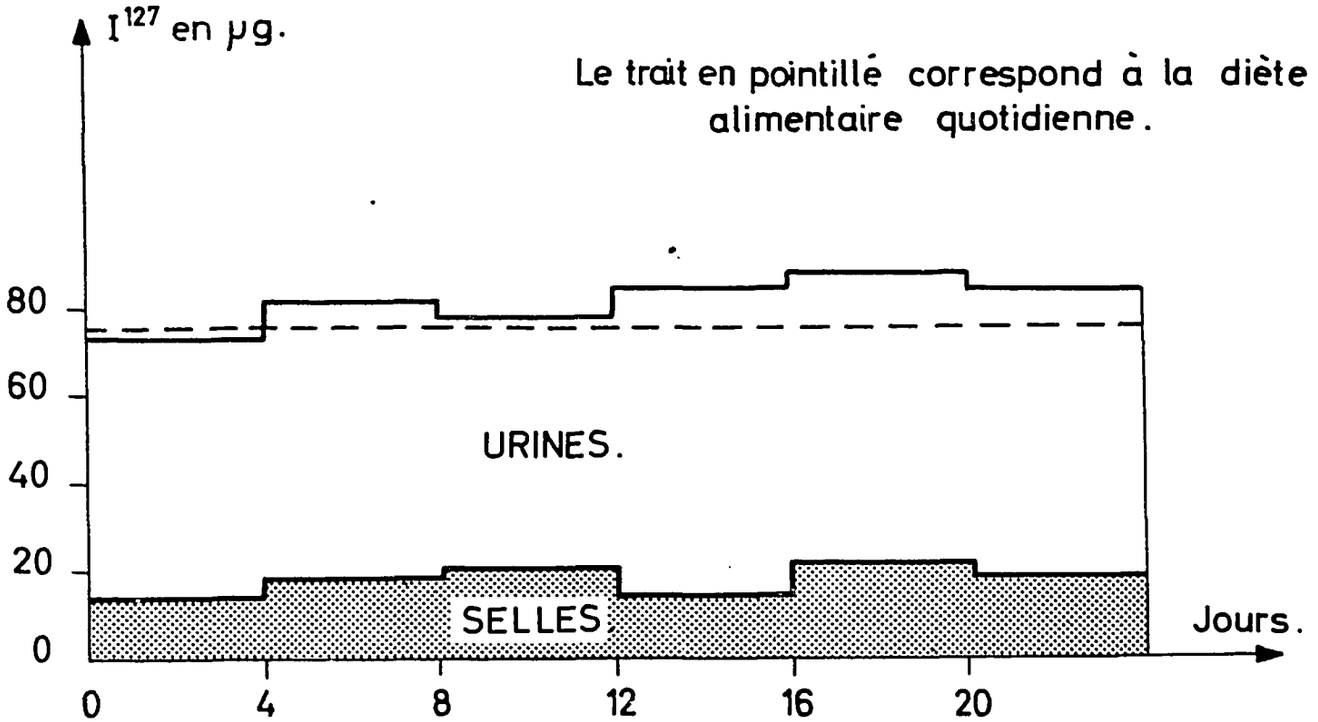
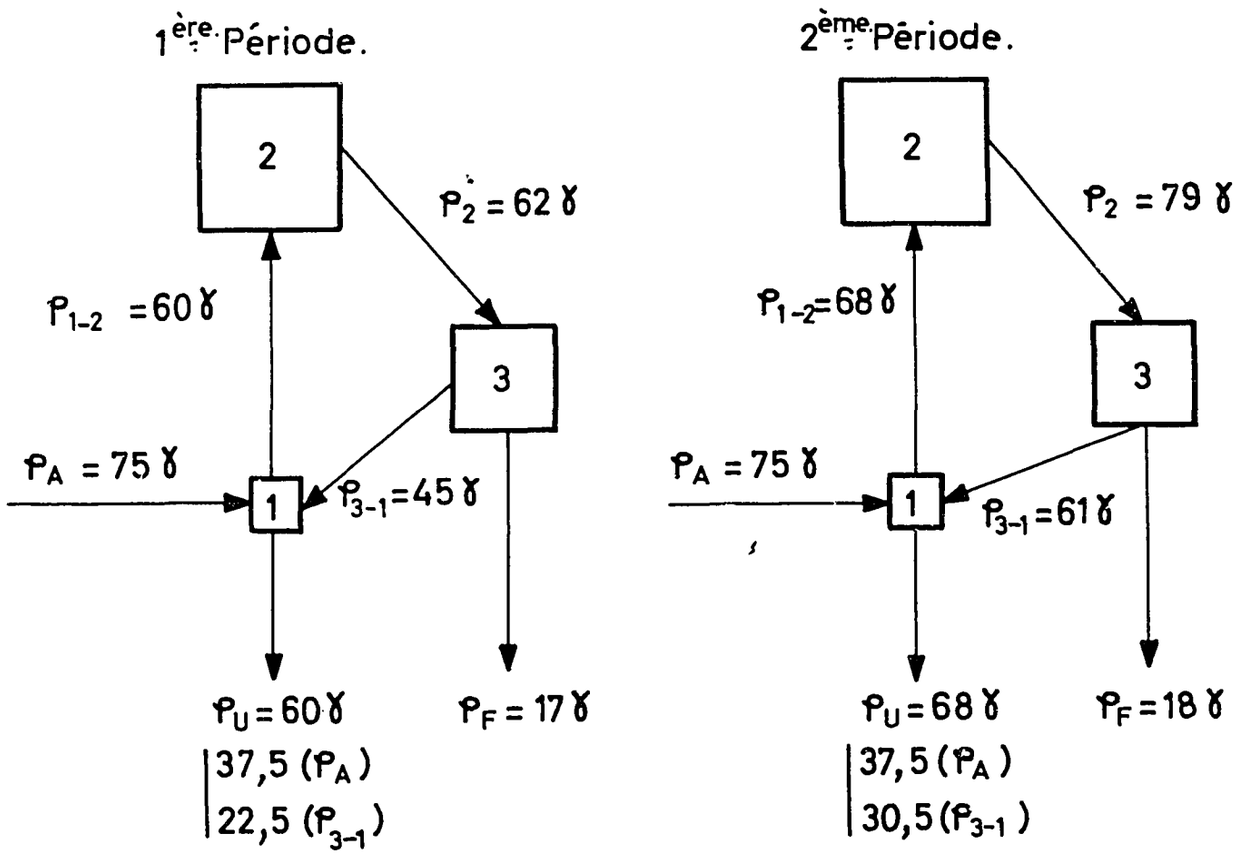


Fig.4. V. Balance d'iode.



V.

Fig. 5 - Schémas simplifiés du métabolisme thyroïdien.

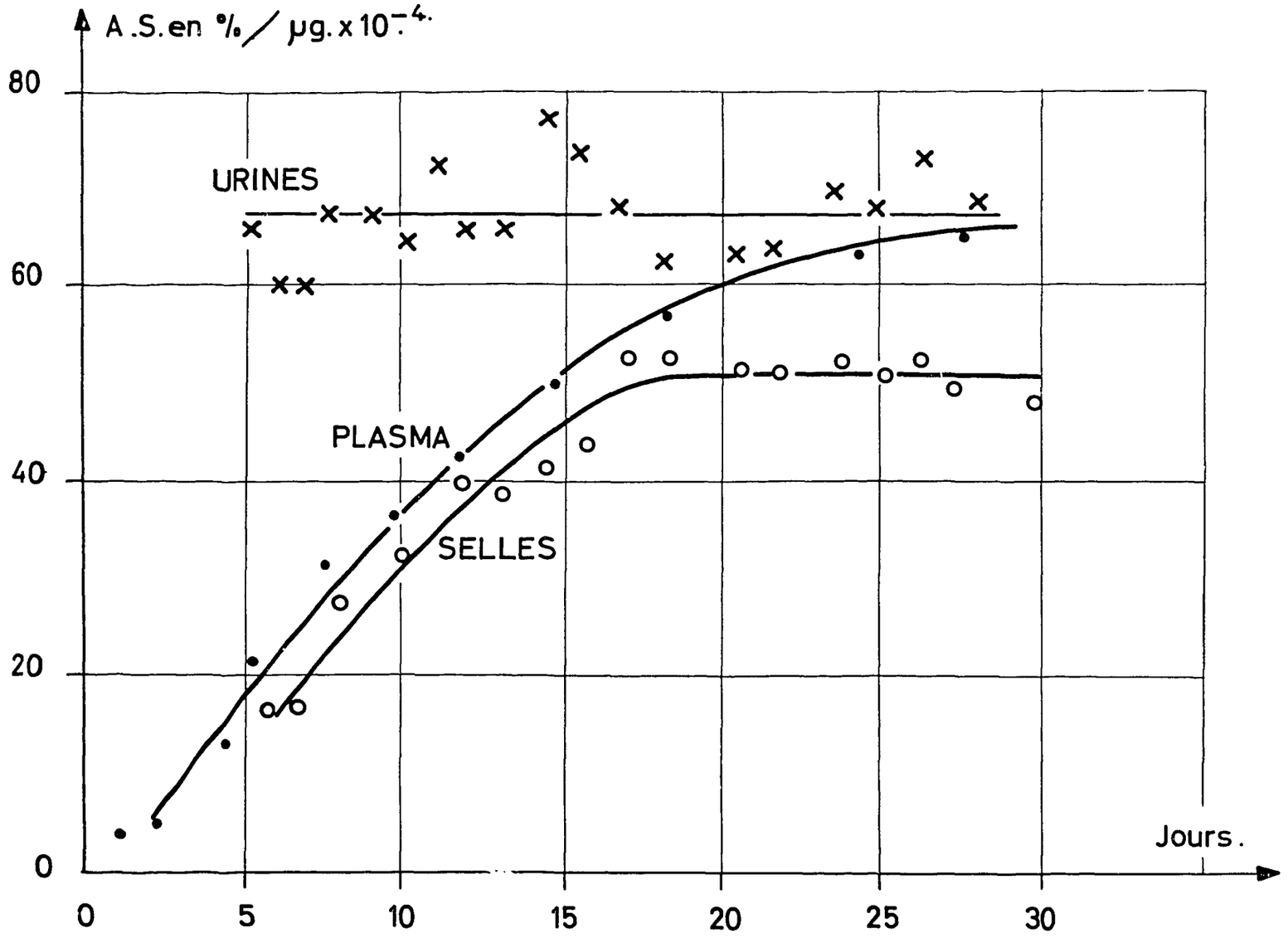


Fig. 6.-V- Courbes d'activité spécifique de l'iode urinaire, plasmatique et fécale.

supérieure à celle qu'on pouvait attendre, compte tenu du schéma à trois compartiments ; ainsi, dans le cas présent, au 2ème jour, 1,33 pour cent et au 3ème jour 0,31 pour cent de l'activité totale sont retrouvés dans les féces. A partir du 4ème jour, par contre, les activités mesurées retombent à environ 0,02 pour cent par jour pour augmenter ensuite graduellement avec le temps.

L'intensité de ce phénomène initial est imprévisible ; au cours du "pré-bilan", nous avions trouvé dans les trois premiers jours une activité fécale en iode 131 de 0,83 pour cent au lieu de 1,64 pour cent lors du bilan proprement dit.

Jusqu'à preuve du contraire, nous admettrons que la majeure partie de cette radioactivité est due au passage direct d'une certaine fraction de l'$I^{125}Na$ ingéré, fraction ne dépassant jamais 2,5 pour cent de l'activité totale.

3° Les courbes d'activité spécifique

Elles sont représentées sur la figure 6 ; les activités spécifiques sont exprimées comme les rapports

$$\frac{\text{Radioactivités en pour cent de la dose administrée}}{\text{Quantités d'iode stable en } \mu g}$$

L'activité spécifique de l'iode urinaire a été corrigée ; en effet, comme le compartiment 1 est le lieu de passage de l'iode minéral alimentaire non marqué, il est nécessaire de soustraire chaque jour l'iode "exogène" ainsi excrété dans les urines de l'iode urinaire total. Les différentes valeurs d'activité spécifique ainsi calculées sont assez dispersées, mais, étant donné le grand nombre de déterminations effectuées, il est permis de penser que la courbe moyenne tracée correspond bien à la réalité ; cette courbe est pratiquement étale dès le 5ème jour.

Quant à la courbe d'activité spécifique fécale, elle semble dessiner un plateau dès le 18ème jour.

4° Détermination de S_2, quantité d'iode organique thyroïdien métabolisable

A partir de l'activité spécifique plasmatique	: 6.140 µg
A partir de l'activité spécifique urinaire	: 5.740 µg
A partir de l'activité spécifique fécale	: 7.960 µg
En appliquant la méthode de Berson	: 6.164 µg

(Par cette même méthode, on trouve S_3 = 536 µg
et V_3 = 8,5 litres)

II — Bilan H.

Sujet hyperthyroïdien
Equilibre dynamique non stationnaire (régime de privation en iode)

1° Mesures en iode 127

Il s'agissait d'un homme présentant des signes cliniques évidents de maladie de Basedow ; le régime choisi pour lui était carencé en iode (25 µg par jour) : les schémas de la figure 8 montrent que la balance d'iode a subi des variations importantes pendant la durée du bilan (60 jours). Au début de l'épreuve, la balance est négative, puisque 25 µg d'iode sont éliminés dans les urines et 26 µg dans les fécès. Progressivement, la quantité d'iode excrété tend à diminuer ; à partir du 33ème jour, l'équilibre est réalisé (12 µg d'iode urinaire et 13 µg d'iode fécal par jour).

Il est facile de calculer la perte absolue d'iode par l'organisme au cours de la première période : elle a été de 450 µg (270 µg par les fécès et 180 µg par les urines). Les taux d'iode 127 plasmatique ont également varié dans de larges proportions :

au	2ème jour :	10,8 µg	pour	100 cm^3	de plasma
'	4ème '	8,8 µg	'	'	'
'	7ème '	12,2 µg	'	'	'
'	12ème '	9,3 µg	'	'	'
'	18ème '	6,8 µg	'	'	'
'	29ème '	5,3 µg	'	'	'
'	33ème '	5,4 µg	'	'	'

Au cours de la période d'équilibre, le taux d'iode plasmatique est resté pratiquement constant.

2° Mesures en iode 125

Le taux réel de fixation thyroïdienne, dans ce cas particulier, est trop proche de 100 pour cent pour être évalué avec précision.

La courbe complète d'activité thyroïdienne est représentée sur la figure 7 ; elle a une allure biphasique très accusée, avec dans les premiers jours une fuite très rapide d'hormone marquée.

3° Courbes d'activité spécifique

Elles sont comparées aux courbes d'activité en iode 125 correspondantes sur les figures 9, 10, 11. Il faut noter :

— jusqu'au 30ème jour, la disparité dans l'allure de ces deux types de courbes, en particulier pour l'iode plasmatique, ce qui traduit une perte d'iode particulièrement importante au niveau du pool d'iode organique extrathyroïdien

— à partir du 30ème jour, lorsque l'équilibre véritable est réalisé, les courbes d'activité spécifique de l'iode plasmatique, urinaire et fécal sont

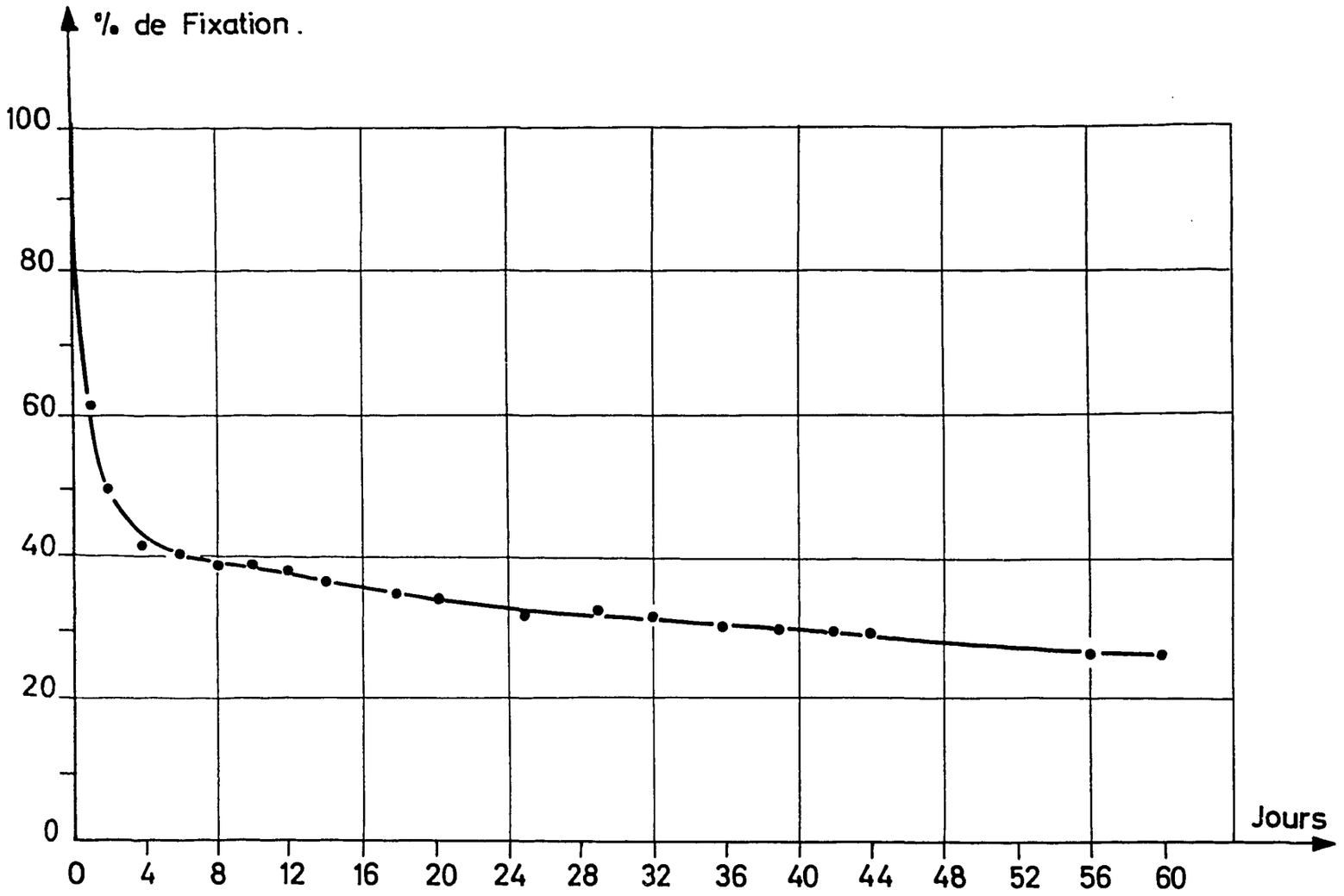
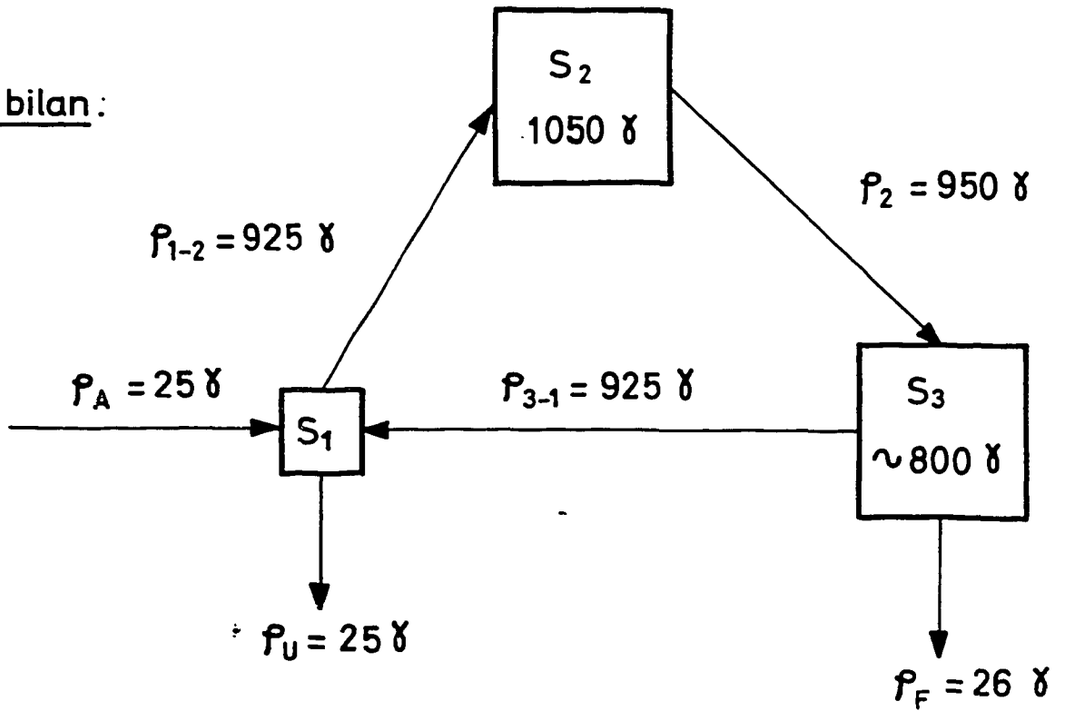


Fig. -7-H.- Fixation thyroïdienne aprés administration d'iode ^{125}.

(1) Au début du bilan :



(2) 30 jours plus tard.

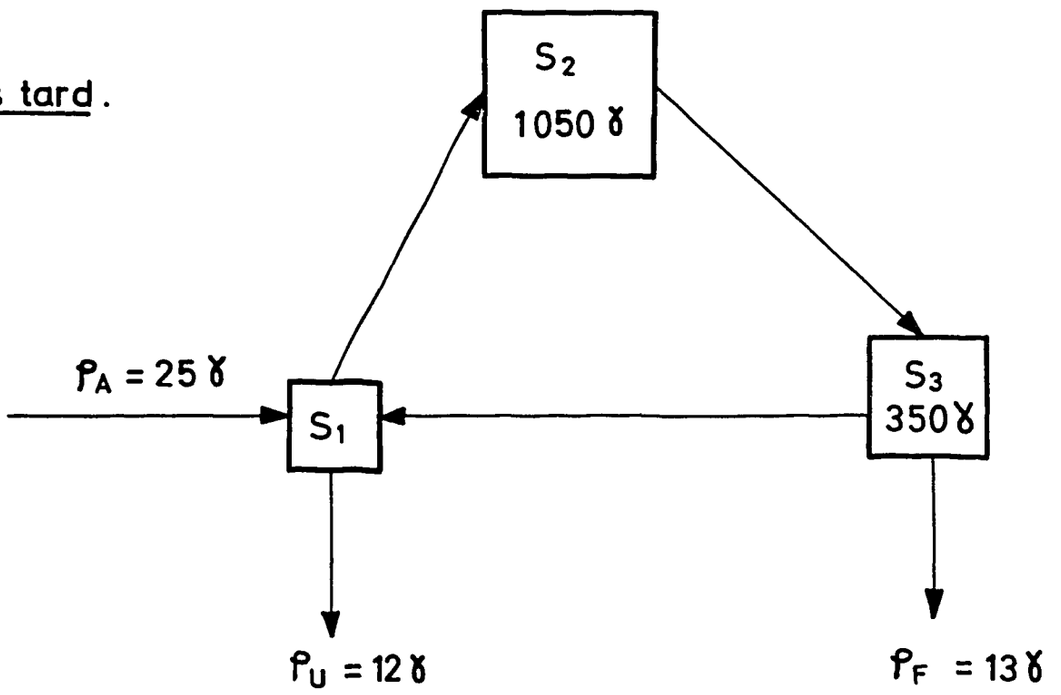


Fig. 8.-H- Schémas du métabolisme thyroïdien.

parallèles

— par contre, la figure 12 montre les variations différentes de a_2 et de a_3 en fonction du temps, durant les 60 jours de l'épreuve

— il faut remarquer, enfin, que l'activité spécifique de l'iode fécal est au moins égale à l'activité spécifique de l'iode plasmatique et de l'iode urinaire, contrairement à ce que nous avons vu en étudiant le précédent bilan.

4° Déterminations de différents paramètres

Elles ne peuvent être tout à fait rigoureuses ni surtout valables pour toute la durée du bilan puisque nous avons affaire à un système métabolique en évolution.

Détermination de S_2 : au maximum d'activité spécifique (au 2ème jour), S_2 = 1050 µg.

Par ailleurs, si la méthode de BERSON n'est pas utilisable, il est tout de même possible de faire un bilan radioactif en soustrayant chaque jour de la radioactivité totale (100 pour cent) la radioactivité retenue par la thyroïde et la radioactivité cumulée des urines et des féces ; il est par conséquent possible de déterminer R_3 et par suite V_3 et S_3.

	V_3 en litres d'équivalent plasmatique	V_3 en pour cent du poids du corps (50 kgs)	S_3 en µg
2ème jour	7,7	15,4	831
4ème jour	8,6	17,2	757
7ème jour	5,7	11,4	695
12ème jour	6,5	13	594
18ème jour	6,5	13	442
29ème jour	6,6	13,2	349
33ème jour	6,6	13,2	356

D'après ce tableau, on voit que le volume apparent du pool 3 subit des variations sensibles dans les premiers jours du régime de privation en iode, variations qui coïncident avec les accidents que présente la courbe de PBI^{125} (Fig.9). Dans le même temps, on voit que la quantité d'iode hormonal périphérique S_3 diminue dans d'importantes proportions, passant de 800 µg environ au début du bilan à 350 µg au 30ème jour (soit une différence de 450 µg qui est égale à la perte absolue d'iode par l'organisme mesurée grâce aux dosages par radioactivation).

On peut donc en déduire que la perte d'iode stable pendant la période de déséquilibre s'est pratiquement faite uniquement aux dépens du pool d'iode organique extrathyroïdien.

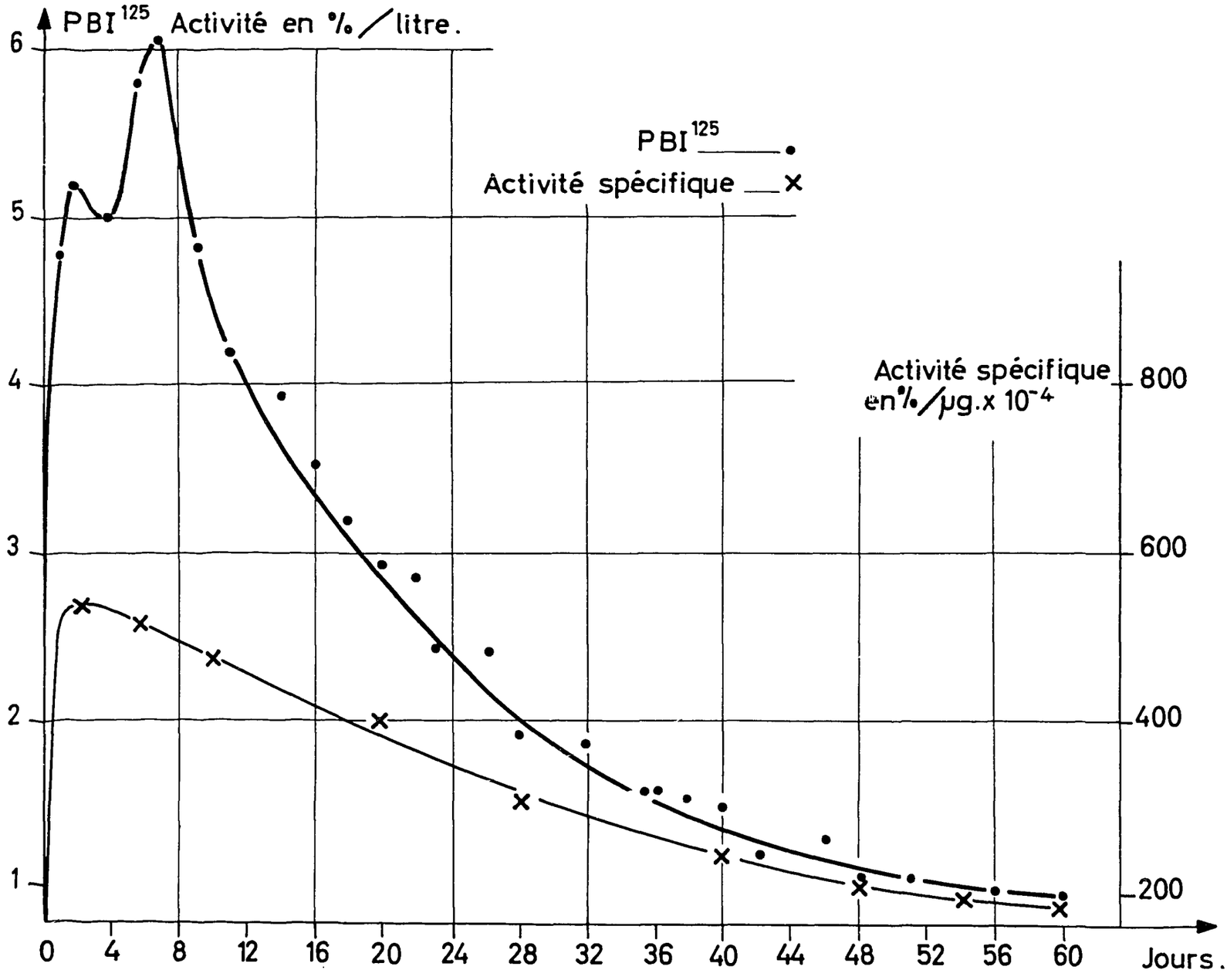


Fig. 9-H- Courbes plasmatiques.

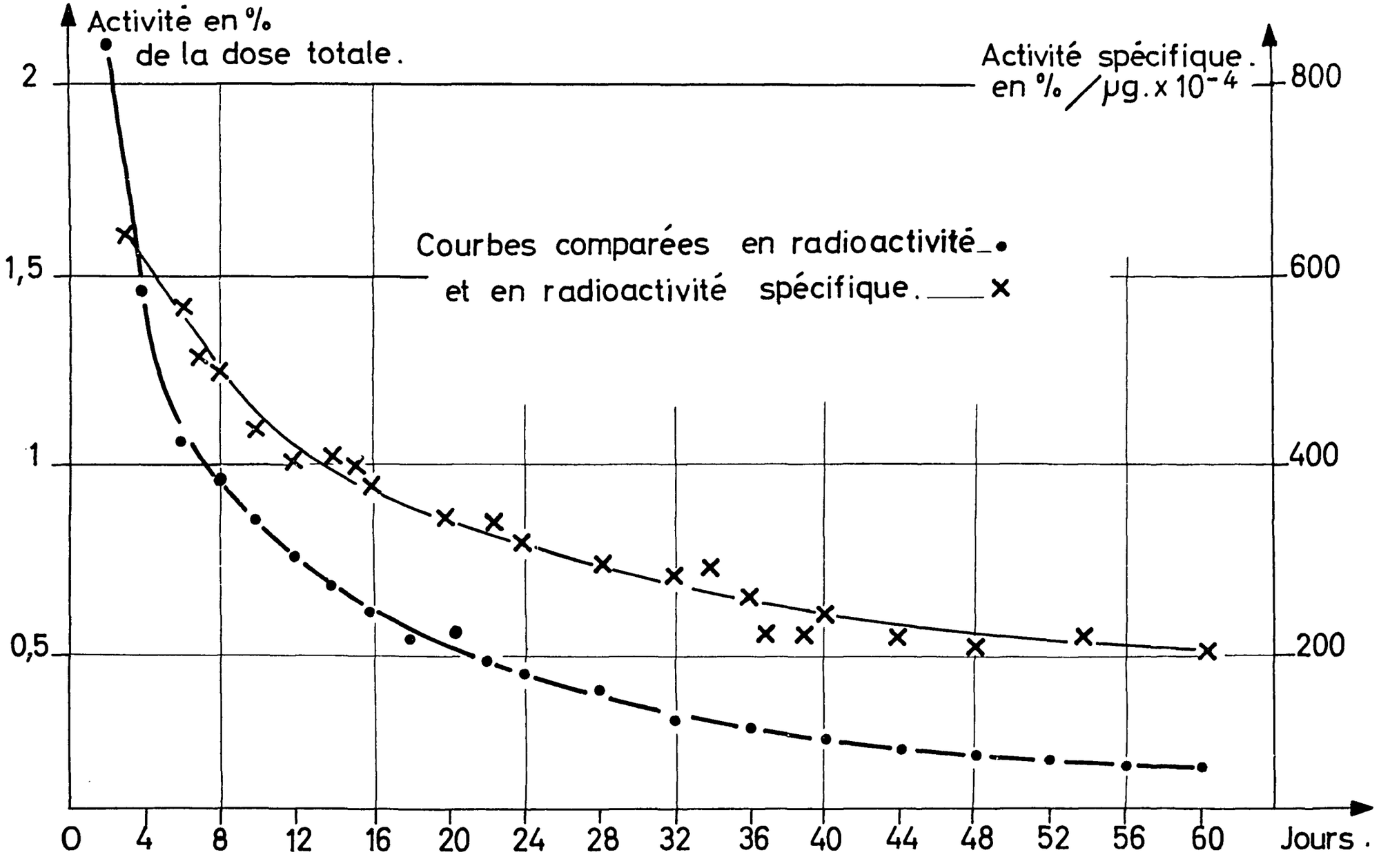


Fig. 10-H-. Excrétion urinaire - Iode^{125}.

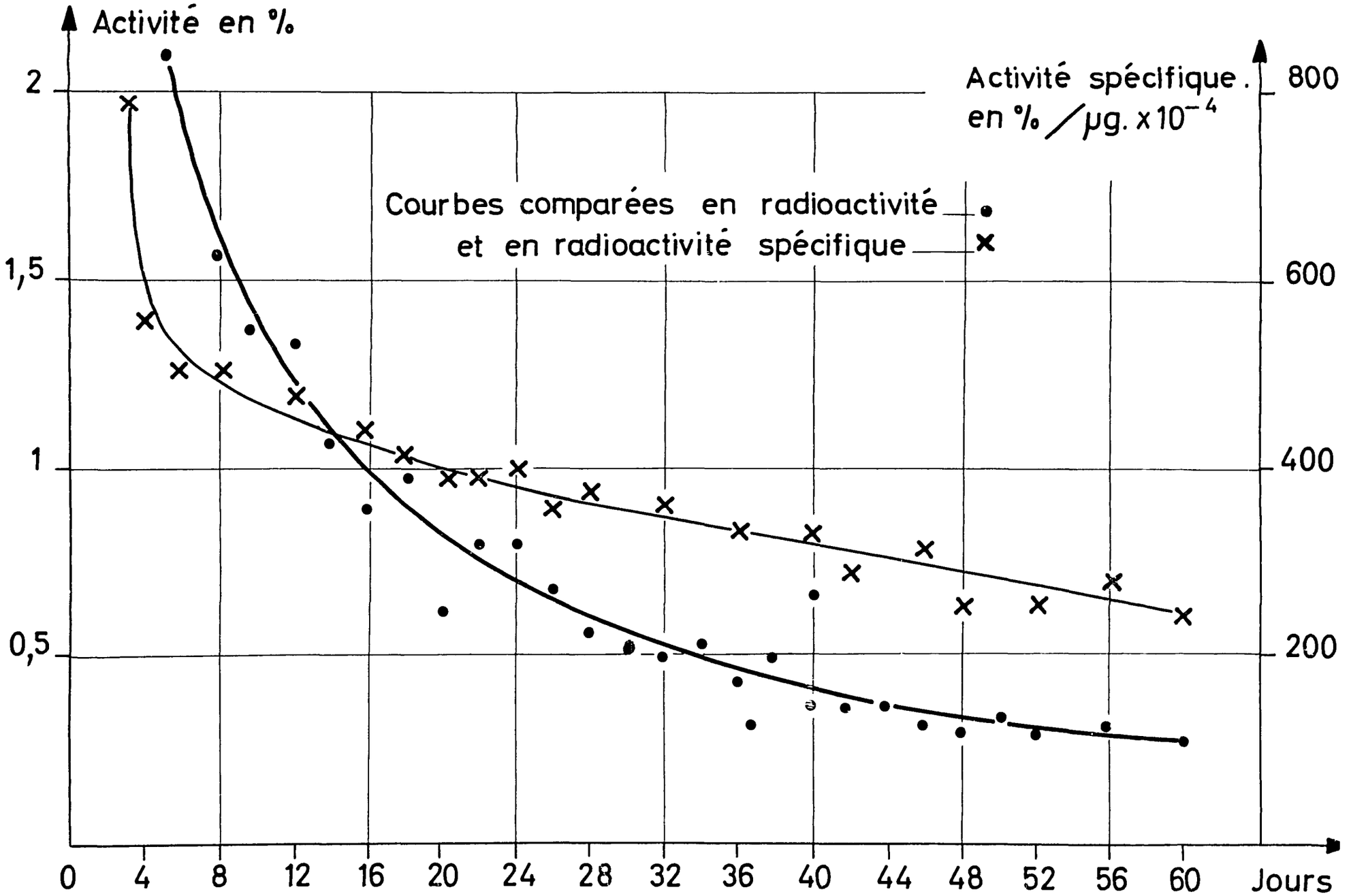


Fig. 11 - H - Excretion fécale - Iode ^{125}.

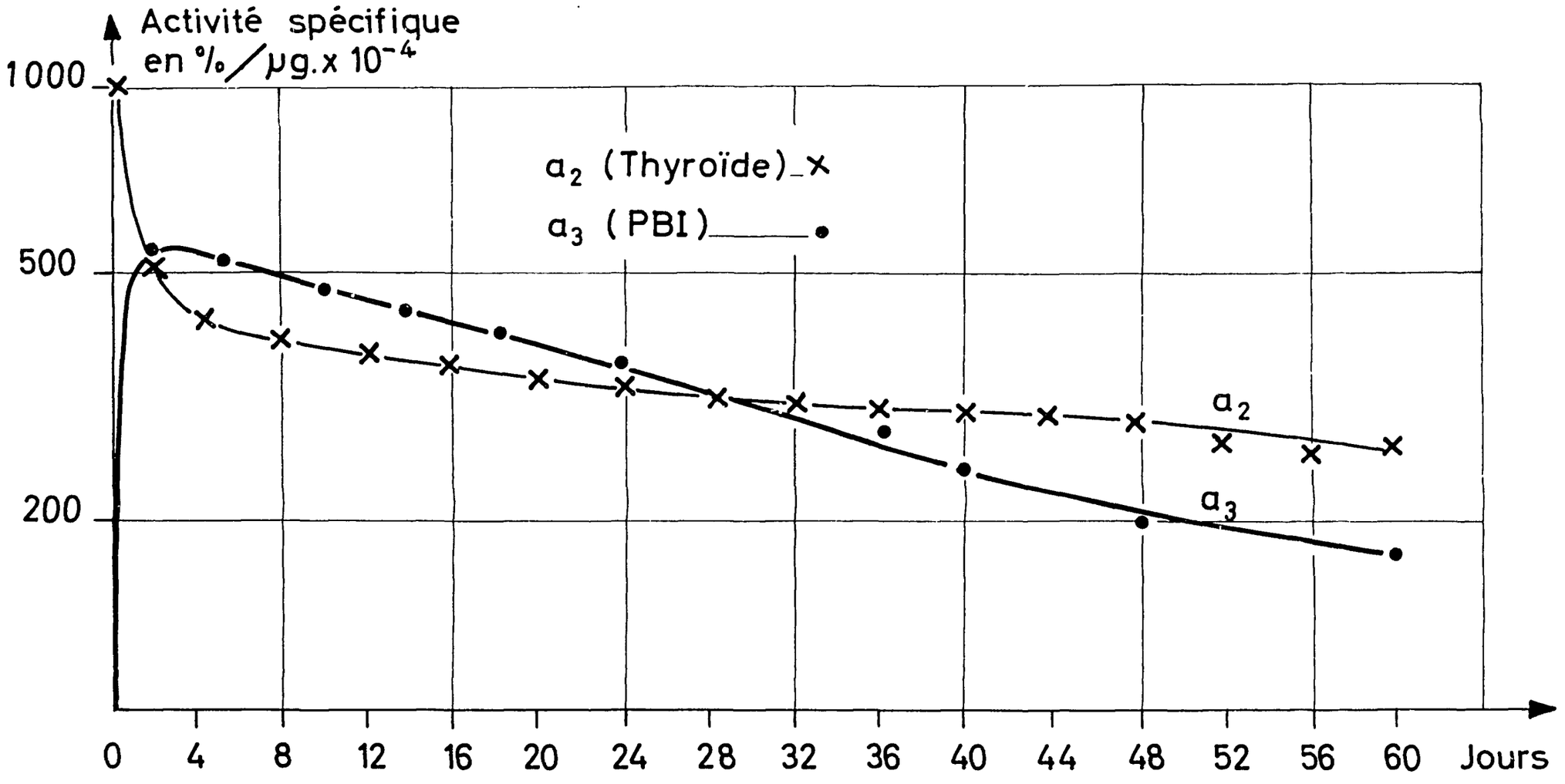


Fig. 12-H.- Courbes comparées des activités spécifiques a_2 et a_3 en coordonnées semi-logarithmiques.

— Détermination de ρ_2 : ρ_2 a été trouvé égal à 950 µg au début du bilan ; il s'agit là seulement d'une valeur approchée, déterminée en utilisant la portion rapidement descendante de la courbe d'activité thyroïdienne qui suit immédiatement le maximum de fixation et qui a été tracée en coordonnées semi—logarithmiques ($\rho_2 = S_2 \times K_2$).

Au surplus, il est impossible de suivre les variations de ρ_2 non plus que les variations du taux de fixation en fonction du temps.

III — Bilan D.

Sujet normothyroïdien
Equilibre dynamique non stationnaire (régime pauvre en iode)
Phase de rupture (stimulation de la thyroïde par la TSH)

Les résultats seront présentés brièvement, puisque les méthodes utilisées ont déjà été discutées en détail.

1° Phase d'équilibre dynamique non stationnaire

La diète en iode a été de 12 µg seulement par jour pendant toute la durée du bilan ; un tel régime n'a, avant la phase de rupture, provoqué de changements décelables ni dans le taux de fixation thyroïdienne (f = 0,22), ni dans la balance d'iode (flux d'excrétion totale toujours égal à 48 µg d'iode urinaire et 8 µg d'iode fécal).

La perte d'iode par l'organisme pendant cette période, estimée à 1000 µg par la même méthode que précédemment, s'est faite aux dépens, non seulement du compartiment organique extrathyroïdien (cf.fig. 14), mais également du compartiment organique thyroïdien.

Les valeurs des différents paramètres, au moment où l'activité spécifique de l'iode plasmatique est maximale (28ème jour) sont rassemblées sur le schéma de la figure 13. La variation dans le temps des radioactivités spécifiques (fig.17) est à peu près superposable à celle que nous avons constaté expérimentalement au cours du bilan V. (normothyroïdien).

2° Phase de rupture

L'équilibre dynamique a été perturbé par une série de 13 injections de TSH (une injection par jour de 100 unités H.L. de TSH "endopancrine") ; en même temps que la première injection, une dose traceuse d'I^{131} Na a été donnée per os.

Les principaux résultats sont résumés dans les figures 14, 15, 16 et 17 et permettent des constatations intéressantes.

En particulier, l'activité spécifique du PBI en iode 131 égale assez rapidement l'activité spécifique du PBI en iode 125, pour suivre ensuite une évolution parallèle. Nous avons donc réalisé, sous l'influence de la TSH un véritable bilan accéléré qui peut nous permettre de déterminer une nouvelle fois S_2 et S_3.

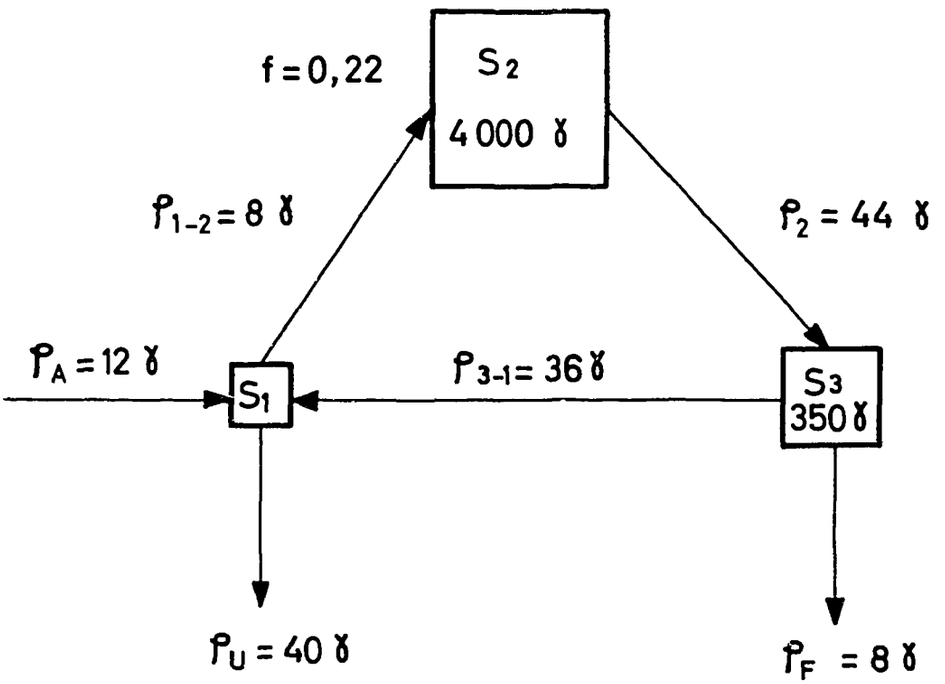


Fig. 13.-D- Valeurs des flux et des Pools d'iode organique avant T.S.H.

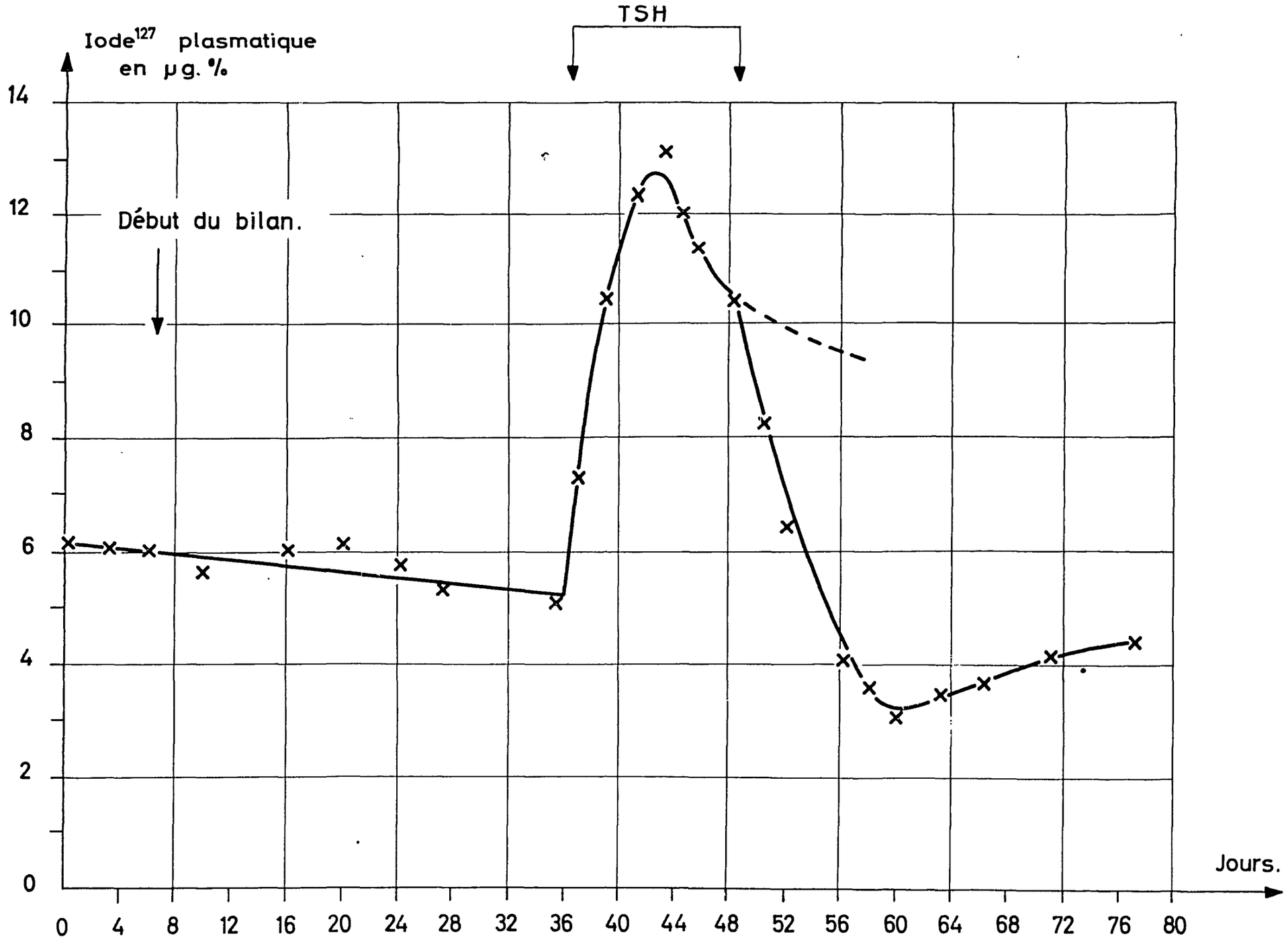


Fig. 14 - D - Evolution du taux d'iode^{127} plasmatique .

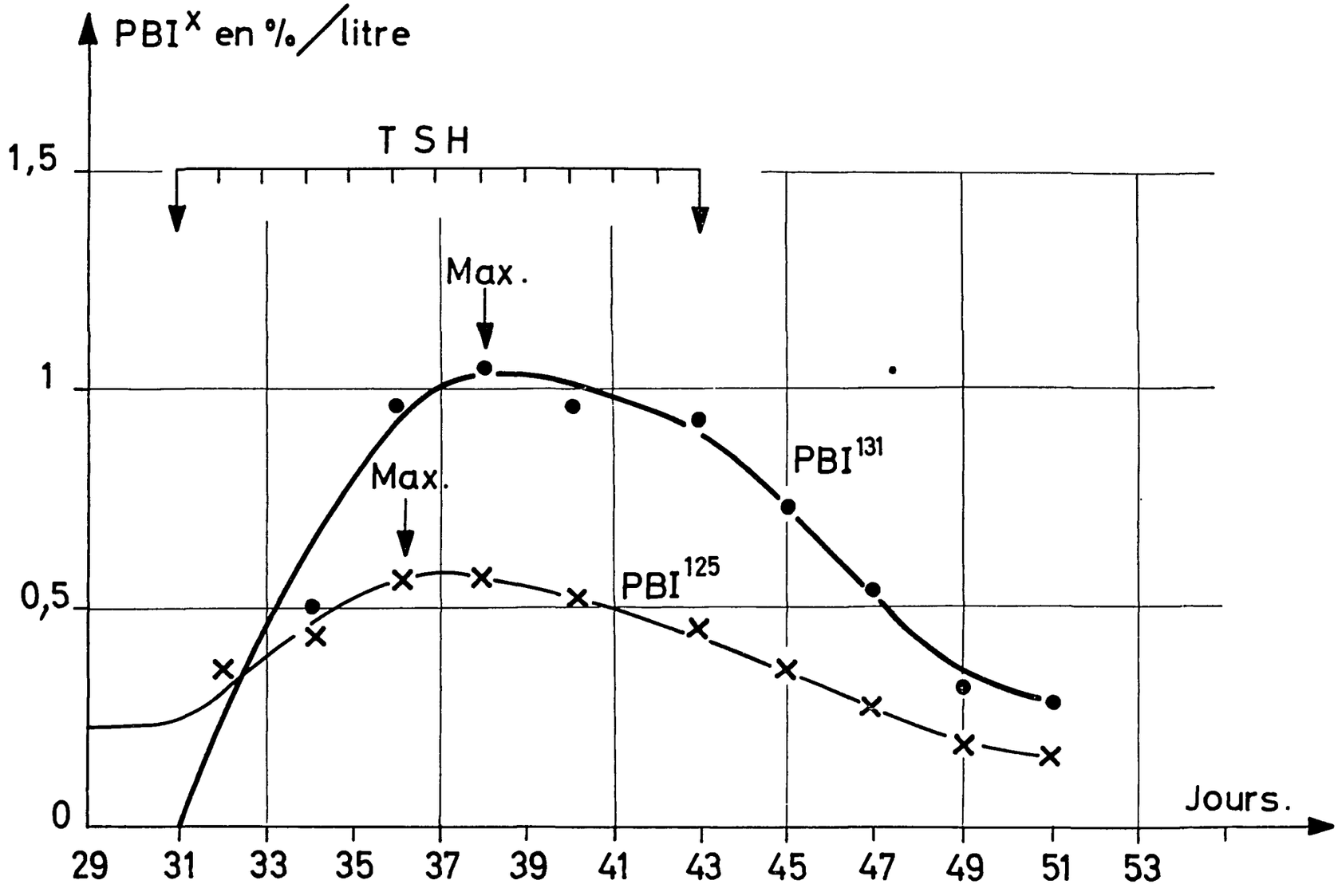


Fig. 15 -D- Courbes de PBI^{125} et de PBI^{131}.

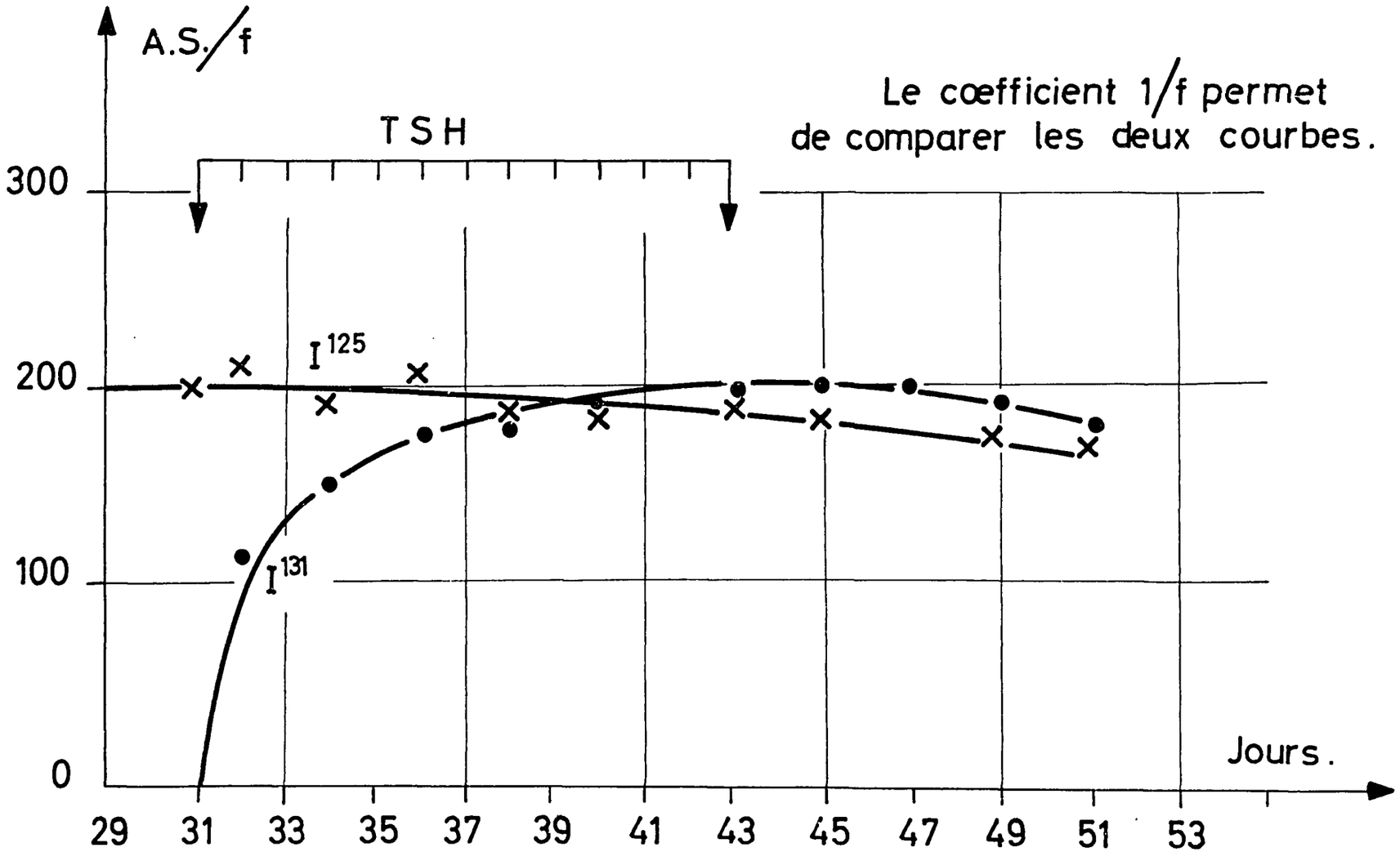


Fig.16 - D - Courbes d'activité spécifique de l'iode plasmatique aprés I^{125} et I^{131}.

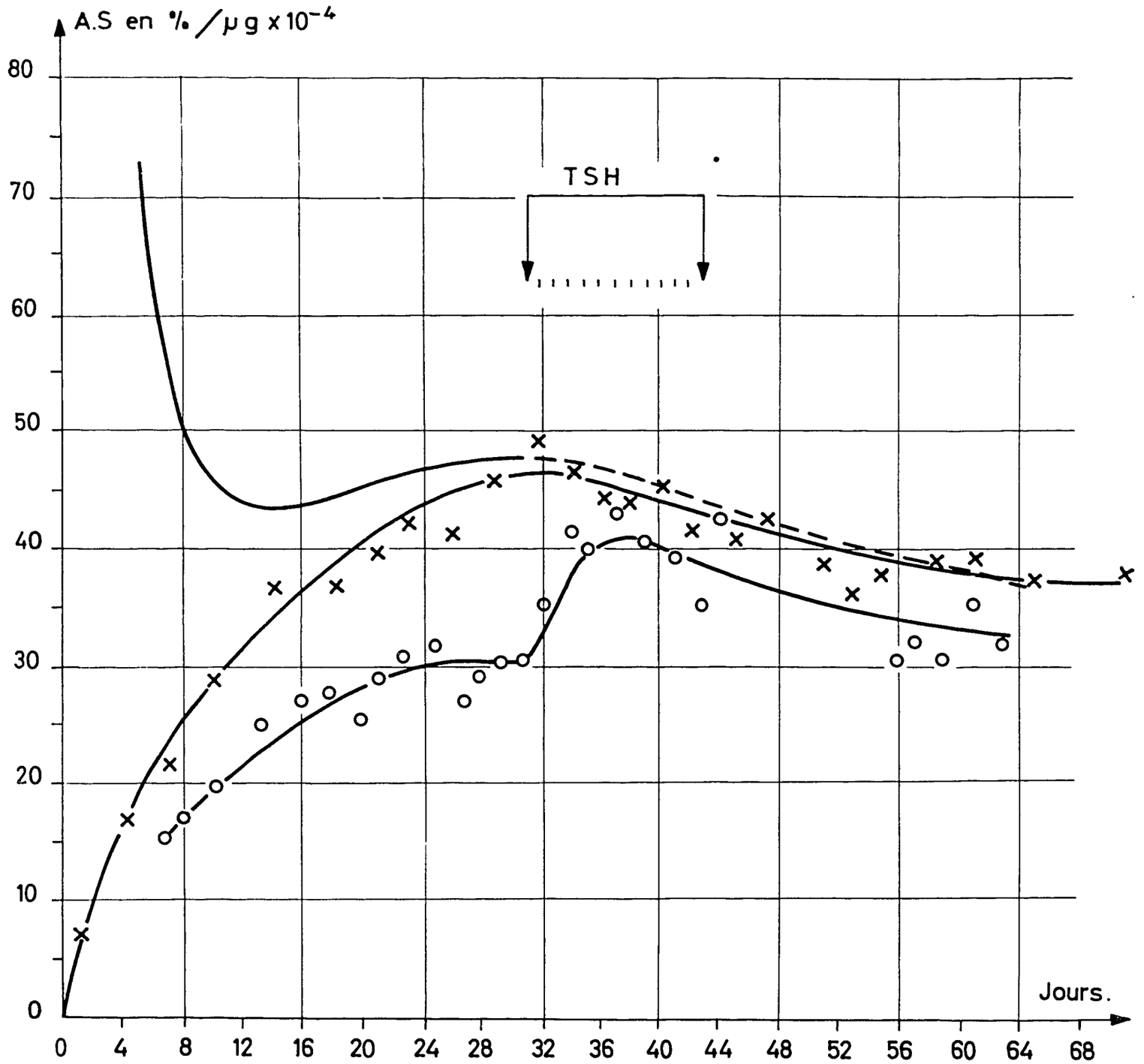


Fig. 17 - D - Courbes d'activité spécifique de l'iode plasmatique (x), fécal (o) et urinaire aprés administration d'iode^{125}.

IV — Bilan L.

Sujet normothyroïdien
Equilibre dynamique stationnaire
Phase de rupture (surcharge de 1 cg d'iode minéral)

L'équilibre stationnaire a été obtenu grâce à une diète alimentaire de 75 µg d'iode (dont 40 µg sous forme d'iodure de potassium).

Sur le graphique de la fig. 18 ont été tracées les courbes d'activité spécifique qui ont la même allure générale que celles des deux normothyroïdiens déjà étudiés, à ceci près que l'activité spécifique de l'iode fécal est encore plus faible si on la compare à l'activité spécifique de l'iode plasmatique.

L'étude de la phase de rupture n'a pas donné de résultats très interprétables ; il est certain cependant que nous n'avons pas mis en évidence, chez cet homme normal, d'augmentation décelable de la sécrétion thyroïdienne d'iode après une surcharge unique, contrairement à ce qu'avaient trouvé STANBURY et coll. (Bibl.12) chez des malades atteints de goître endémique.

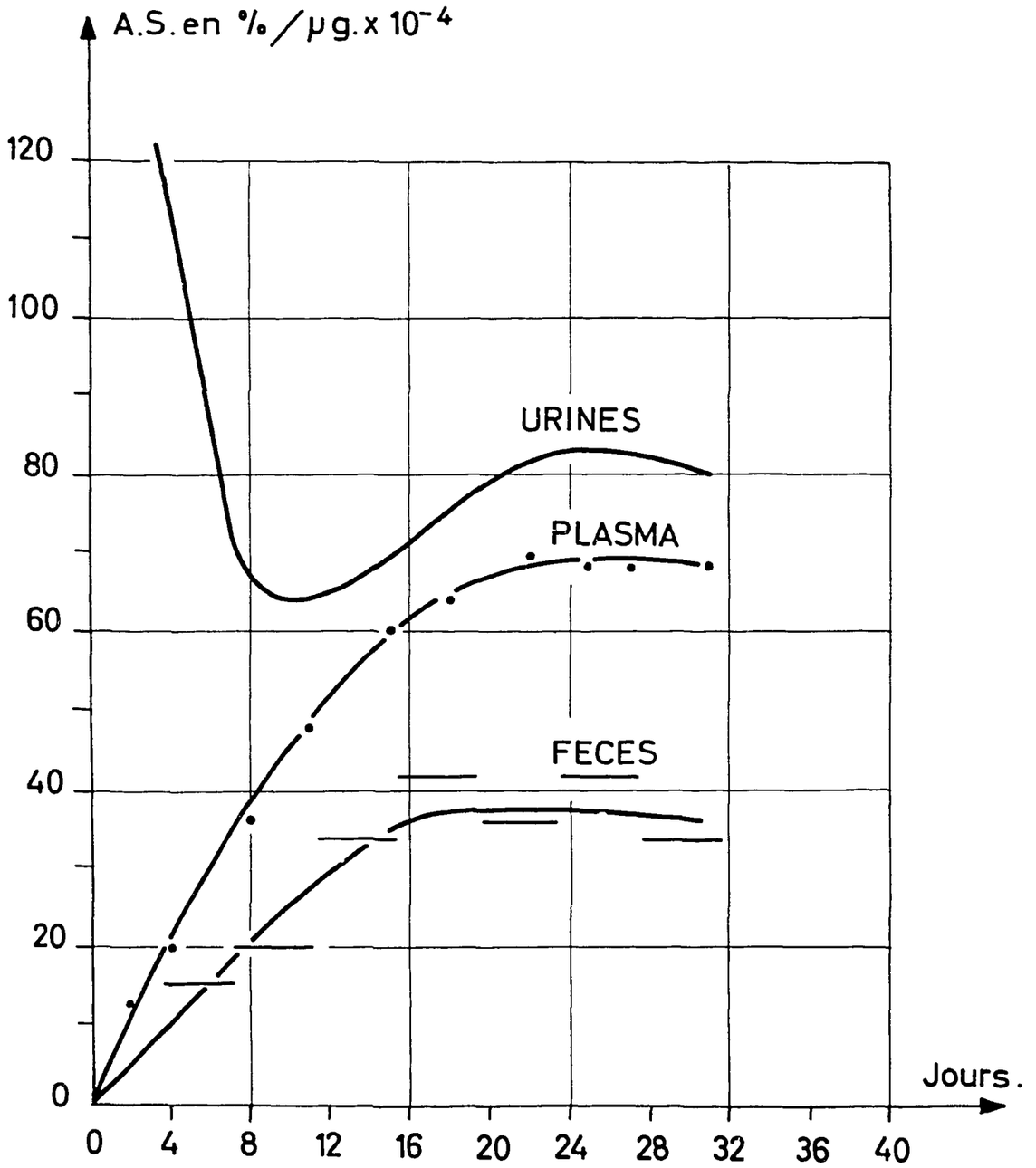


Fig. 18-L- Courbes d'activité spécifique.

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION DES RESULTATS

Nous venons d'énumérer dans la troisième partie un certain nombre de constatations expérimentales. Les unes tiennent à des conditions d'étude particulières (diète pauvre en iode, injections de TSH) ou à l'état pathologique particulier du sujet soumis à un bilan (hyperthyroïdie).

Les autres sont plus générales ; elles concernent, chez des sujets normaux, les variations en fonction du temps, des activités spécifiques de l'iode présent dans les différents compartiments ou de l'iode excrété. Nous insisterons tout particulièrement sur ces aspects cinétiques.

I - Courbes comparées des activités spécifiques expérimentales et théoriques

Le problème consiste d'abord à construire des courbes théoriques conformes au schéma proposé, en utilisant les valeurs numériques déterminées des différents paramètres ; ensuite, à comparer ces courbes théoriques aux courbes expérimentales.

L'analyse mathématique des processus cinétiques demande en premier lieu la mise en équation des variations d'activités spécifiques au niveau des trois compartiments (si le système est en équilibre stationnaire). On aboutit à un système d'équations différentielles du premier ordre :

$$\frac{da_1}{dt} = \left[\frac{\rho_{3-1}}{S_1} \cdot a_3\right] - \left[\left(\frac{\rho_{1-2}}{S_1} + \frac{\rho_u}{S_1}\right) a_1\right]$$

$$\frac{da_2}{dt} = \left[\frac{\rho_{1-2}}{S_2} \cdot a_1\right] - \left[\frac{\rho_{2-3}}{S_2} \cdot a_2\right]$$

$$\frac{da_3}{dt} = \left[\frac{\rho_{2-3}}{S_3} \cdot a_2\right] - \left[\left(\frac{\rho_{3-1}}{S_3} + \frac{\rho_F}{S_3}\right) a_3\right]$$

a_1 (t) , a_2(t) et a_3(t) sont définis au temps 0 :

$$a_1 = \frac{100}{S_1}$$

$$a_2 = 0$$

$$a_3 = 0$$

La solution simultanée des trois équations peut être trouvée en appliquant la transformation de Laplace.

Sur la figure 19 sont comparées les courbes théoriques et expérimentales concernant le bilan V. dans la première phase d'équilibre.

Les courbes représentant les variations de a_2 et de a_3 concordent assez bien : en particulier les maximums d'activité spécifique plasmatique sont atteints

en même temps. Par contre, il existe un désaccord très net entre les deux courbes d'activité spécifique urinaire (c'est-à-dire les courbes a_1 corrigées) ; en effet la courbe théorique, comme il était prévisible, est bien confondue à partir du 4ème jour avec la courbe d'activité spécifique de l'iode plasmatique.

II — Hypothèses proposées

Il s'agit d'interpréter, non seulement le désaccord mis en évidence entre la courbe d'activité spécifique urinaire expérimentale et le schéma classique du métabolisme thyroïdien, mais encore le désaccord existant entre les courbes d'activité spécifique de l'iode organique extrathyroïdien et de l'iode fécal.

Pour expliquer le premier désaccord, on peut avancer l'hypothèse de deux compartiments organiques thyroïdiens, l'un à vitesse de renouvellement plus rapide. Il ne saurait s'agir d'une simple hétérogénéité fonctionnelle : l'allure même des courbes de radioactivité spécifique de l'iode hormonal plasmatique obtenues au cours de nos bilans va à l'encontre d'une telle hypothèse. Il faudrait donc supposer que l'iode organique du compartiment rapide soit très vite catabolisé à la périphérie : ni la thyroxine, ni même la triiodothyronine, ne répondent à cette condition.

En réalité, l'hypothèse la plus simple semble être d'envisager l'existence d'un deuxième pool d'iode minéral qui pourrait du reste être lié à un pool d'iode organique rapide. BROWNELL [10] imaginait l'existence d'un compartiment thyroïdien d'iode minéral qui ne relâcherait cet iode que sous certaines conditions.

Des travaux récents [38-39] portant sur l'iode minéral thyroïdien chez le rat viennent à l'appui de cette hypothèse. Deux fonds communs d'iodure, d'activité spécifique différente, ont pu être mis en évidence. Le premier correspondrait à l'iodure concentré par la thyroïde à partir de celui circulant dans le sang, le second proviendrait de la désiodation des iodotyrosines libres libérées par la protéolyse de la thyroglobuline et serait caractérisé par une vitesse de renouvellement plus faible et le fait qu'il ne pourrait pas être déchargé de la thyroïde dans le sang par les ions perchlorate.

Le retour d'iode minéral provenant de la désiodation des iodotyrosines peut fort bien expliquer les variations d'activité spécifique de l'iode minéral que nous avons pu constater.

Un argument supplémentaire est fourni par la comparaison des courbes de radioactivité urinaire dans les premiers jours chez les normo- et les hyperthyroïdiens (cf. fig. 20). Si, dans les premiers jours suivant l'administration d'une dose traceuse d'iode radioactif, on détermine les différences entre les radioactivités mesurées expérimentalement et les radioactivités "théoriques" correspondantes, les pourcentages de radioactivité ainsi obtenus s'alignent en coordonnées semi-logarithmiques suivant une droite ; la "période" définie est toujours comprise entre 2 et 3 jours pour tous les cas étudiés et quelle que soit l'activité fonctionnelle de la thyroïde.

D'autre part, la dissociation existant entre la courbe urinaire expérimentale et la courbe théorique est toujours plus nette dans les cas d'hyperthyroïdie où, dans l'hypothèse envisagée, le recyclage des iodotyrosines doit être plus rapide.

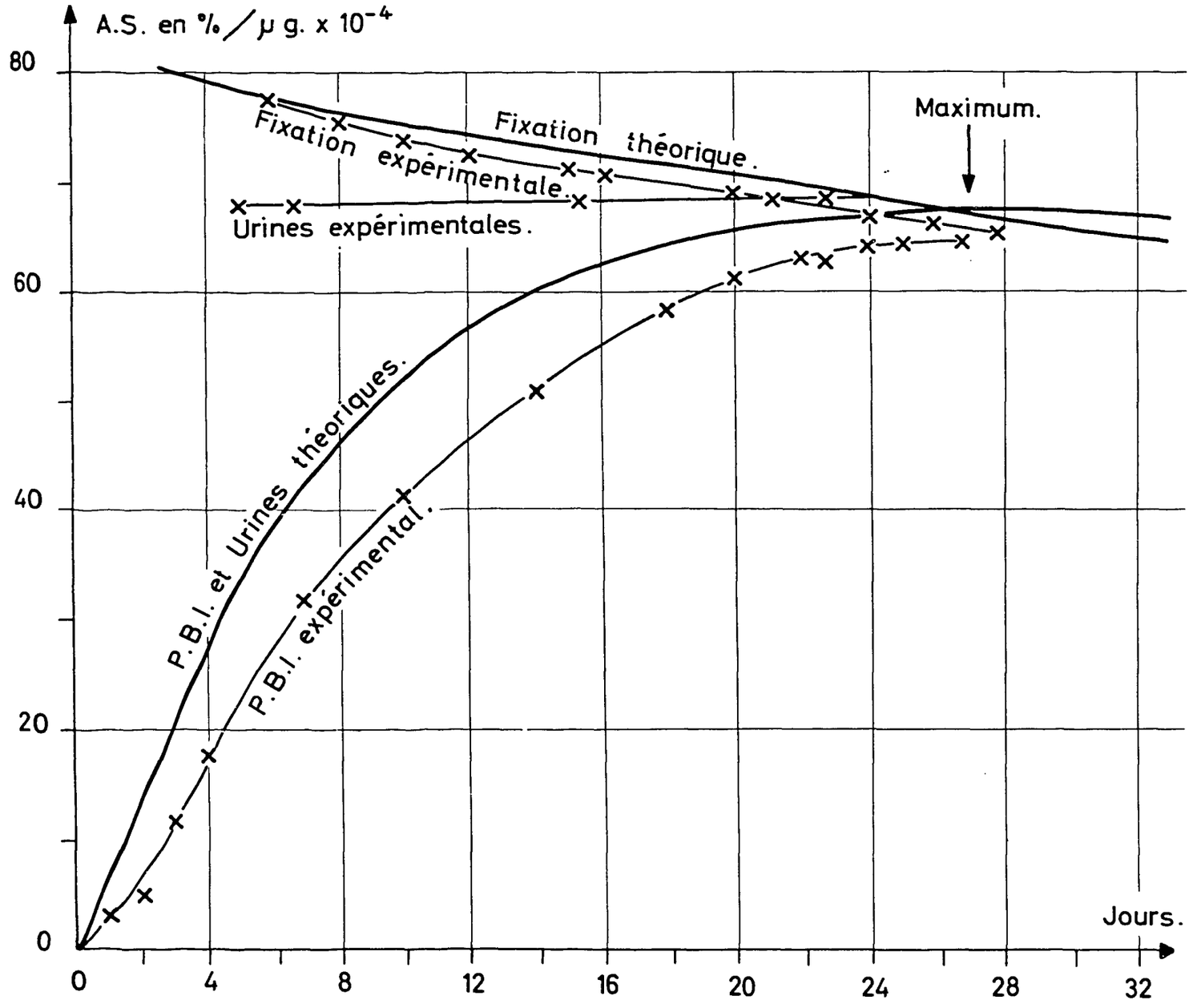


Fig.-19 -V - Comparaison des courbes théoriques et expérimentales d'activité spécifique de l'iode thyroïdien, plasmatique et urinaire.

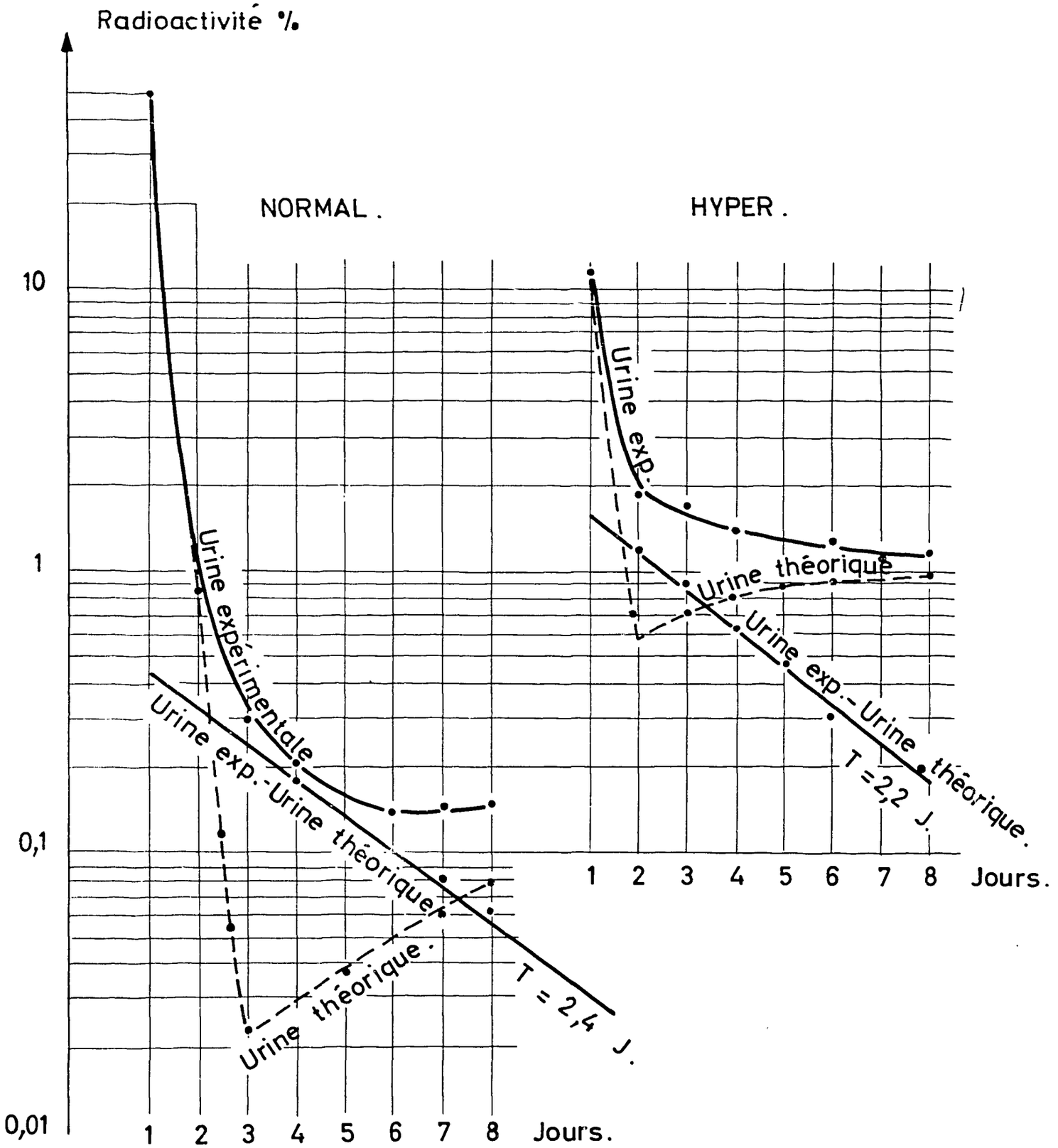


Fig. 20 - Courbes de radioactivité urinaire (recueils d'urines de 24 heures) dans les premiers jours suivant une dose traceuse d'iode radioactif chez un normothyroïdien et un hyperthyroïdien.

Des études portant sur des dysfonctionnements thyroïdiens avec troubles de l'hormonogénèse (par défaut de couplage des iodotyrosines) aboutissent à la même conclusion.

Enfin, les quantités d'iode minéral 127 qui sortiraient ainsi de la thyroïde seraient négligeables, au moins dans les cas normaux, puisque l'activité spécifique urinaire corrigée seulement pour l'iode alimentaire est bien égale à l'activité spécifique plasmatique, au moment où celle-ci passe par un maximum.

- Pour expliquer le désaccord existant entre la courbe d'activité spécifique de l'iode organique extrathyroïdien et la courbe d'activité spécifique de l'iode fécal, plusieurs suppositions peuvent être faites.

Nous avons déjà vu qu'une petite partie de l'iode minéral ingéré passait probablement directement dans les féces, mais en principe jamais au-delà de 2,5 pour cent, ce qui ne saurait expliquer les différences d'activité spécifique observées.

De même, on peut supposer qu'une partie non négligeable de l'iode organique alimentaire ne franchit pas la barrière digestive sous forme d'iodure, puis est éliminée dans les féces sans suivre les étapes du métabolisme thyroïdien. Une telle hypothèse est difficile à admettre dans le cas de nos bilans où la quantité d'iode apportée par l'alimentation a toujours été faible et complétée par de l'iode minéral.

Enfin, une hypothèse accordant une signification physiopathologique au phénomène observé peut être avancée :

trois mécanismes différents interviennent dans le catabolisme des hormones thyroïdiennes au niveau des tissus :

- la désiodation représente le mécanisme spécifique et principal du catabolisme hormonal ; il conduit à la formation d'iodure et de thyronine sous l'influence de la thyroxine-désiodase
- la désamination-décarboxylation (foie et reins) conduit aux analogues acétiques (TRIAC et TETRAC)
- enfin, la conjugaison assurée essentiellement par le foie aboutit à la formation des glycuro-conjugués et des sulfo-conjugués.

Comme le pool thyroïdien, le "pool extrathyroïdien" est donc le siège de plusieurs transformations chimiques. Dans la mesure où ces transformations chimiques n'ont pour seul but que la dégradation des hormones, les activités spécifiques des composés iodés issus de ce catabolisme peuvent être considérées comme égales à l'activité spécifique de l'iode hormonal ; tel semble bien être le cas du mécanisme de désiodation, puisque l'activité spécifique maximale de l'iode protéïque plasmatique est bien égale à l'activité spécifique urinaire corrigée.

Par contre, on a pendant longtemps considéré le mécanisme de conjugaison des hormones par le foie comme étant uniquement un mécanisme non spécifique de détoxication destiné à réduire l'hormonémie dans des conditions toxiques, les glycuro - et sulfo- conjugués en excès étant éliminés dans les féces.

Certains auteurs (Bibl.40) estiment actuellement que la conjugaison est un mécanisme physiologique qui s'opère même dans des conditions normales ;

les glycuro — et les sulfo—conjugués seraient alors de véritables hormones — retard endogènes, réalisant une réserve hormonale périphérique.

Dans ces conditions, on peut considérer le foie et la circulation entéro—hépatique comme formant un compartiment supplémentaire qui stocke l'excès d'hormone sécrété par la thyroïde et où se forment, à partir de ces hormones, les glycuro— et les sulfo—conjugués qui seront métabolisés au fur et à mesure des besoins de l'organisme. On conçoit donc que l'activité spécifique de l'iode organique fécal, c'est—à—dire de l'iode excrété par la bile, puisse être, dans des circonstances normales, inférieure à l'activité spécifique de l'iode hormonal plasmatique.

Au contraire, au cours du bilan H., l'activité spécifique fécale a été trouvée égale à a_3. On peut envisager dans ce cas où la thyroïde très hyperactive était soumise à une forte stimulation par l'hypophyse, que les réserves hormonales immédiates constituées par les conjugués des hormones devaient être épuisées, de même que les réserves d'iode de la thyroïde (S_2 = 1050 µg) ; au cours du régime de privation en iode, l'établissement d'un nouvel équilibre n'aurait pu se faire qu'aux dépens du pool extrathyroïdien d'hormone.

De même, au cours du bilan D., nous avons vu que l'activité spécifique fécale a atteint rapidement le même niveau que l'activité spécifique plasmatique, après quelques injections de TSH.

III — Aspects quantitatifs

D'autres bilans, de courte durée ou effectués pendant une stimulation prolongée de la thyroïde par la TSH, nous permettent d'avoir une vue plus précise de ces aspects quantitatifs.

Nous signalerons seulement quelques points importants :

— les quantités d'iode éliminées par les fèces sont quelquefois très importantes et même supérieures à celles excrétées par les reins (contrairement à l'opinion classiquement admise jusqu'ici et selon laquelle on pouvait négliger cette excrétion fécale).

— les quantités d'iode contenues dans la thyroïde varient dans d'importantes proportions. La connaissance de ces variations présente un intérêt tout particulier dans les cas où le métabolisme est accéléré ; quelquefois en effet les taux d'iode 127 plasmatique sont alors normaux ou même inférieurs à la normale et les quantités d'iode thyroïdien métabolisable très faibles.

— enfin, il faut souligner l'intérêt clinique et physiopathologique qui s'attache à la détermination de ρ_2 , puisqu'elle doit traduire directement l'activité fonctionnelle de la glande. Nous avons montré (Bibl. 24) en présentant les résultats de bilans de courte durée — d'une part que ce flux de sécrétion thyroïdienne pouvait être en contradiction avec les signes cliniques ou les épreuves cinétiques — d'autre part, combien il était difficile dans tous les cas d'affirmer que cet iode sécrété par la glande thyroïde était bien de l'iode hormonal.

CONCLUSION

En conclusion, nous pensons que les bilans thyroïdiens de longue durée présentent un intérêt certain :

— d'abord, parce que les études cinétiques du métabolisme thyroïdien chez l'homme ont été négligées dans ces dernières années, alors que les mécanismes biochimiques de synthèse et de catabolisme hormonal faisaient l'objet de nombreux travaux

— ensuite, parce que nous avons bénéficié de perfectionnements techniques indispensables ; par exemple, la possibilité de pratiquer des dosages d'iode en série grâce à l'analyse par activation nous a permis de multiplier les mesures des activités spécifiques plasmatique, urinaire et fécale.

— enfin, parce que les résultats obtenus font ressortir un certain nombre de constatations générales parmi lesquelles il faut souligner le désaccord constant existant entre les courbes d'activités spécifiques expérimentales et le schéma classique du métabolisme thyroïdien.

Manuscrit reçu le 15 mars 1965

BIBLIOGRAPHIE

[1] KELLERSHOHN C., COMAR D., LE POEC C.
Détermination de l'iode sanguin par analyse d'activation
Intern. J. Appl. Rad. Isotop., 1961, 12, 87

[2] COMAR D.
Dosage de l'iode dans les milieux biologiques au moyen de l'analyse par radioactivation
Thèse Fac. de Pharmacie, Paris, 1962

[3] BLANQUET P., MEYNIEL G., SAVOIE J.C.
Résines échangeuses d'ions et métabolisme thyroïdien.
Détermination quantitative portant sur le plasma
Compte rendu Acad. Sci. Paris, 1960, 250, 217

[4] COMAR D., BLANQUET P., RIVIERE R., KELLERSHOHN C.
Dosage de l'iode lié aux différentes fractions iodées plasmatiques au moyen de l'analyse par radioactivation
Ann.Fac.Sci. Université de Clermont—Ferrand Phys.
7e fasc. t.V, éd. de Bussac, Clermont—Ferrand 1963

[5] ASTWOOD E.B, CASSIDY C.E, RABEN M.S., ASTWOOD S.M.
Iodine in blood — in Ciba Fondation Coll. on Endocr.
11, éd. Churchill, London

[6] SIMON C., COMAR D., KELLERSHOHN C.
Quantitative aspects of iodine metabolism in the rat.
Comparative study of results obtained by the isotopic equilibrium method and by thermal neutron radioactivation analysis. Nature 1963

[7] SPECTOR W.S.
Handbook of biological data.
W.B. Saunders Cy, 1956

[8] WAGNER H.N., NELP W.B., DOWLING J.H.
Use of neutron analysis for studying stable iodine uptake by the thyroïd, J. Clin. Invest. 1961, 40, 1984

[9] COMAR D., RIVIERE R., KELLERSHOHN C.
Le dosage de l'iode au moyen de l'analyse par radioactivation et ses applications en physiopathologie thyroïdienne, L'analyse par radioactivation et ses applications aux sciences biologiques, 307. 3ème Congrès Intern. de Biologie de Saclay Sept. 1963. Presses Univers. de France

[10] BROWNELL G.L.
Analysis of techniques for the determination of thyroïd function with radioiodine. J.Clin. Endocrinol. 1951, 11, 1095-1105

[11] RIGGS D.S.
Quantitative aspects of iodine metabolism in man
Pharmacol. Rev. 1952, 4, 283-370

[12] STANBURY J.B., BROWNELL G.L., RIGGS D.S., PERINETTI M., ITORY J., DEL CASTILLO E.B.
Endemic goiter : the adaptation of man to iodine deficiency.
Harvard Univers. Press, Cambridge, Mass., 1954

[13] BERSON S.A., YALOW R.S.
Quantitative aspects of iodine metabolism, exchangeable organic iodine pool and rates of thyroïdal secretion, peripheral degradation and fecal excretion of endogeneously synthetized organically bound iodine
J. Clin. Invest., 1954, 33, 1533

[14] VANNOTTI A.
Etude de la fonction thyroïdienne avec l'iode radioactif
Benno Schwabe et Cie Edit., Bâle 1957

[15] BERGER M., MORET R.
Modèles du métabolisme de l'iode
J. Phys. et Radium, 1955, 16, 128

[16] TUBIANA M.
L'iode radioactif et la thyroïde
Revue du Praticien, 1958, 8, 2683

[17] TUBIANA M., VALLEE G.
L'étude de la fonction thyroïdienne chez l'enfant grâce à l'iode radioactif. Pathologie et Biologie
Juin 1959, 1258–1277

[18] ERMANS A.M., DUMONT J.E., BASTENIE P.A.
Thyroid function in a goiter endemic :
I. Impairment of hormone synthesis and secretion in the goitrous gland
II. Non hormonal iodine escape from the goitrous gland
The J. of Clin. Endocrin. and Metabolism
1963, 23, 6

[19] DUMONT J.E., ERMANS A.M., BASTENIE P.A.
Thyroid function in a goiter endemic :
V. Mechanism of thyroid failure in the Uele endemic cretins.
The J. of Clin. Endocrin. and Metabolism,
Sept. 1963, 23, 9, 847–860

[20] FELLINGER K., HOFER R., VETTER A.
The disturbance in iodine metabolism produced by thyroid surgery
J. Clin. Endocrin., 1957, 17, 483

[21] FEUER G.
Advances in thyroid research. Pergamon Press
London 1961

[22] HÖFER R. :
Der Jodstoffwechsel nach Strumektomie. Fortschritte der Schilddrüsenforschung. Internationales Symposium über Schilddrüse und Jodstoffwechsel
am 27 und 28 oktober 1961 in Düsseldorf, 70–80

[23] ADAMS C.A., BONNEL J.A.
Administration of stable iodide as a means of reducing thyroid irradiation resulting from inhalation of radioactive iodine. Health Physics Pergamon Press, 1962, 7, 127–149

[24] RIVIERE R.
Aspects quantitatifs et cinétiques du métabolisme thyroïdien chez l'homme, Thèse Fac. de Médecine
Paris, 1964

[25] ROCHE J., MICHEL R.
Nature et métabolisme des hormones thyroïdiennes.
Biologie médicale, 1956, 45, 5

[26] ROBBINS J., WOLFF J., RALL J.E.
Iodoproteins in normal and abnormal human thyroid tissue
and in normal sheep thyroid. Endocrinology
1959, 64, 37

[27] PITT—RIVERS R.
Iodine metabolism in the thyroid gland of the rat
Biochem. J. 1962, 82, 108

[28] PITT—RIVERS R.
Heterogeneity of rat thyroglobulin labelled with I 131 in vivo
Biochem. J. 1963, 87, 340

[29] LISSITZKY S.
Biosynthèse des hormones thyroïdiennes
Exposés annuels de Biochimie médicale,
Paris 1964, Ed. Masson, 25ème série, 1

[30] TRIANTAPHYLLIDIS E., TUBIANA M., AMBROSINO et MUZARD
Iode radioactif et hétérogénéité thyroïdienne fonctionnelle
J. Physiol., 1957, 49, 404

[31] BLOCK R.J., WERNER S.C., MAUDL R.H., ROW V.V.
The probable presence of diiodotyrosine and monoiodotyrosine
in human serum. A discrepancy between the distribution
of iodo compounds when estimated by I 131 and by I 127
Arch. Biochem. Biophys. 1960, 88, 98

[32] DIMITRIADOU A., TURNER D.C.R., SALTER J.D.H., FRASER R.
Iodotyrosine like material in serum detected by analysis
for I 127 but not I 131
Biochem. J. 1962, 82, 2

[33] PITT—RIVERS R., SACKS B.I.
The separation of iodinated tyrosines
and thyroxine from serum
Biochem. J. 1962, 82, 111

[34] LISSITZKY S., SIMON C., BISMUTH J.
The absence of free iodotyrosines in the plasma of the rat
Nature 1963

[35] RIVIERE R., COMAR D., BLANQUET P., KELLERSHOHN C.
Precocious organic iodine secretion in the blood
by the thyroid gland
Nature, 1963, 200, 682, 4907

[36] LISSITZKY S.
Métabolisme cellulaire des hormones thyroïdiennes et désiodation
Bull. de la Soc. de Chimie Bio. 1960, 42, 1187, 11

[37] MOREL F., SIMON C.
Etude du métabolisme iodé du rat par une méthode d'équilibre
isotopique, vitesse de renouvellement de l'iode total de
l'organisme dans diverses conditions physiologiques
Cpte R. Soc. Biol., 1957, 151, 1106

[38] SIMON C.
The iodide pool of the thyroid studied by means of the isotopic
equilibrium method and double labeling with I 125 and I 131
Biochem. et Biophys. Acta 1963, 74, 565

[39] HALMI N.S., PITT-RIVERS R.
The iodide pools of the rat thyroid
Endocrinology, 1962, 70, 660

[40] CLOSON J.
Mécanismes de conjugaison des hormones thyroïdiennes
Exposés annuels de Biochimie médicale
25ème série, éd. Masson, 1964

FIN