Rôle du foie dans la régulation périphérique de la fonction thyroïdienne

Autor(en): **Vannotti, A. / Béraud, T.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **14 (1958)**

Heft 3-4

PDF erstellt am: **28.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307371

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

C.D.: 612.44:616.36

Clinique Médicale Universitaire, Lausanne – Directeur: Prof. A. Vannotti

Rôle du foie dans la régulation périphérique de la fonction thyroïdienne

Par A. Vannotti et Th. Béraud

L'utilisation de l'iode radioactif pour l'étude de la fonction thyroïdienne par *Hamilton* et collab., ainsi que par *Hertz* et collab., en 1938, a offert de nouvelles possibilités d'études cliniques et expérimentales dans le domaine de la physiopathologie de cette glande endocrine et a permis d'élargir nos connaissances au sujet de la formation de l'hormone thyroïdienne et de ses transformations dans les tissus périphériques par une série de travaux expérimentaux de la plus grande valeur.

Abelin avait déjà remarqué que des protéines, iodées artificiellement, pouvaient avoir des effets métaboliques semblables à ceux de la thyroxine. Aujourd'hui, nous savons qu'à côté de la thyroxine, l'organisme produit de la triiodothyronine qui a une action plus intense et plus rapide, mais de moins longue durée que la thyroxine; elle est formée en partie dans la thyroïde, mais elle provient surtout de la déioduration de la thyroxine dans les tissus périphériques. Enfin, d'autres composés ayant une certaine action stimulante sur le métabolisme basal, tels que les composés avec les acides acétique et propionique, peuvent se former dans les cellules à partir de la thyroxine et de la triiodothyronine.

Etant donné que ces substances peuvent être produites dans les tissus à partir de la thyroxine, on peut se demander si cette dernière n'est pas une préhormone nécessitant une élaboration intracellulaire ultérieure pour manifester son activité. En nous attachant à ce problème, nous avons voulu étudier les conséquences possibles d'une lésion cellulaire sur l'utilisation périphérique de l'hormone thyroïdienne et son retentissement secondaire sur la fonction de la thyroïde.

Nous nous sommes donc tout particulièrement intéressés à l'étude du métabolisme intermédiaire de l'iode et des composés iodés dans les affections hépatiques. Nous avons choisi le foie en tant qu'organe essentiel des échanges métaboliques et énergétiques et siège possible d'altérations importantes au cours des thyréopathies. En effet, nombreuses sont les

observations cliniques et anatomo-pathologiques, qui montrent l'apparition de lésions hépatiques au cours de la maladie de Basedow (dégénérescence parenchymateuse hépatique allant jusqu'à la cirrhose).

En étudiant systématiquement la fonction thyroïdienne dans les différents groupes d'affections hépatiques, nous avons fait les constatations suivantes en élaborant statistiquement les résultats de nos observations:

1. La courbe de fixation de l'I^{131} dans la thyroïde, ainsi que l'index de conversion de l'iode inorganique en iode hormonal sont légèrement diminués chez les individus atteints d'hépatite épidémique.

2. Le taux de l'iode lié aux protéines et correspondant en grande partie au taux de l'iode hormonal circulant dans le sang (P.B.I. des auteurs anglo-saxons) au cours d'une hépatite épidémique est nettement supérieur à celui qui est constaté chez l'individu normal (Fig. 1).

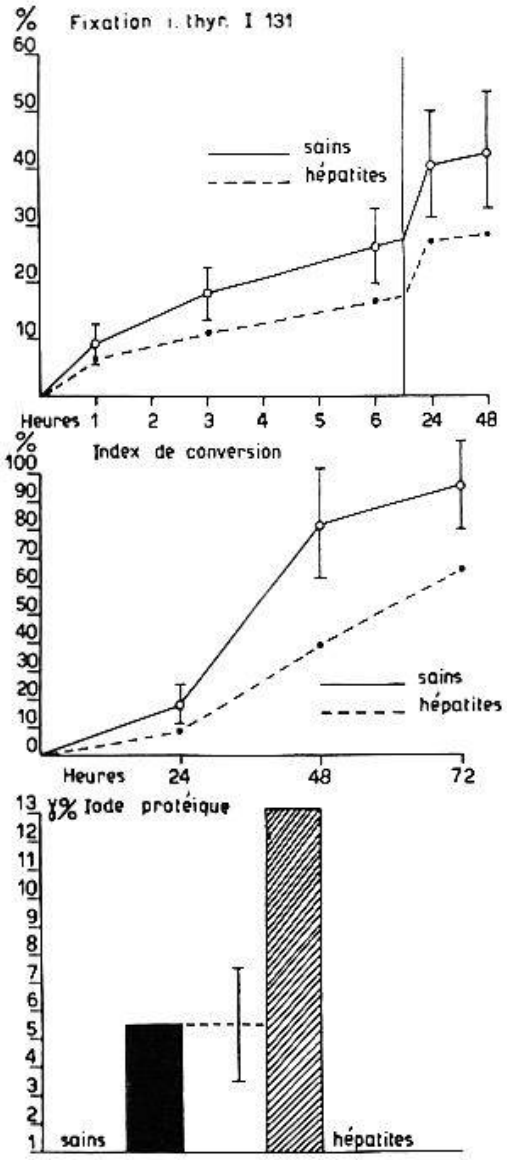

Fig. 1

Ces valeurs reviennent rapidement à la normale après la disparition des signes cliniques de l'hépatite et après le retour à la norme de la fonction hépatique. L'augmentation du taux de l'iode protéique avait été constatée auparavant par *Kydd* et *Man*.

Dans la cirrhose hépatique, on retrouve des variations analogues; cependant, l'analyse statistique des résultats ne nous permet pas de tirer des conclusions aussi nettes que celles qui ont été obtenues pour l'hépatite épidémique. Nous devions encore savoir si, dans la lésion hépatique, l'iode hormonal circule sous des formes différentes de celles du sujet normal et si l'élimination biliaire de l'hormone est altérée.

Par la chromatographie d'extraits au butanol de plasma et de bile d'individus sains et atteints d'ictère de différente nature auxquels nous avions donné préalablement de petites doses d'I^{131}, nous avons donc déterminé sous quelle forme l'hormone thyroïdienne circulait dans le sang et était éliminée par la bile.

Chez l'individu normal, le chromatogramme met en évidence seulement de la thyroxine dans le plasma, alors que dans la bile prélevée par sondage duodénal, il révèle soit de la thyroxine, soit un composé de la thyroxine avec l'acide glucuronique. Cette glucuro-conjugaison de la thyroxine à la hauteur du foie a été mise en évidence par *Briggs* et *Taurog* en 1952 et a été confirmée par *Roche* et collab. Le composé glucuronique n'est, métaboliquement, pas actif; il représente un mécanisme physiologique d'élimination de la thyroxine, ainsi que de la triiodothyronine.

Nos chromatogrammes ont montré dans l'hépatite épidémique un taux élevé de thyroxine circulant dans le sérum et l'absence de glucuro-conjugués dans la bile, tandis que dans l'ictère mécanique, nous avons trouvé dans le sang une forte accumulation de glucuro-conjugués de la thyroxine. Ce phénomène peut s'expliquer aisément par le fait que, dans l'ictère de rétention, la cellule hépatique n'a pas perdu son pouvoir de glucuro-conjugaison, mais le foie est empêché, mécaniquement, d'éliminer ce composé par la bile.

Pour être certains que la glucuro-conjugaison se fait réellement dans le foie, nous avons incubé in vitro des coupes de foie avec de la thyroxine marquée à l'I^{131}, chromatographiquement pure. Nous avons pu constater par la chromatographie d'extraits de butanol du foie la formation de glucuro-conjugués de la thyroxine, formation qui était nettement diminuée dans les coupes de foie d'animaux qui présentaient une lésion hépatique grave après une intoxication au formiate d'allyle.

Ces expériences nous ont donc montré que le foie joue un rôle important dans la régulation du taux des hormones thyroïdiennes circulantes,

soit en éliminant la thyroxine sous forme libre, soit en la couplant avec l'acide glucuronique. La lésion hépatique provoque la diminution ou même l'abolition de la glucuro-conjugaison et ainsi une rétention de thyroxine dans le sang, tandis que l'obstruction biliaire entraîne une accumulation considérable de ce composé dans la circulation.

On peut se demander si dans la lésion de la cellule hépatique, il n'y aurait pas aussi une diminution de la déioduration intracellulaire de la thyroxine, diminution que nous avions mise en évidence chez le rat, lors d'une lésion expérimentale du foie.

Une preuve directe de nos déductions nous a été donnée, lorsque nous avons suivi le sort de très faibles doses de thyroxine marquée à l'I^{131}, chromatographiquement pure, injectée à l'individu normal et au malade atteint d'hépatite épidémique (5–10 γ de thyroxine radio-marquée correspondant à 300 μc d'I^{131}), en contrôlant la décroissance de la radioactivité du plasma pendant 28 jours, l'élimination journalière de l'I^{131} dans l'urine et dans les selles, ainsi que la radioactivité au niveau de la thyroïde et du foie (Fig. 2).

Ces observations ont donné les résultats suivants:

La disparition de la radioactivité plasmatique est nettement plus lente dans les cas d'hépatite épidémique que chez les sujets normaux. En effet, si chez le sujet normal la disparition du 50% du taux d'I^{131} injecté est atteinte en 7 jours – comme l'ont aussi constaté *Ingbar* et *Freinkel* –, la même diminution de la radioactivité n'est observée dans l'hépatite épidémique qu'au cours des 9e et 10e jours.

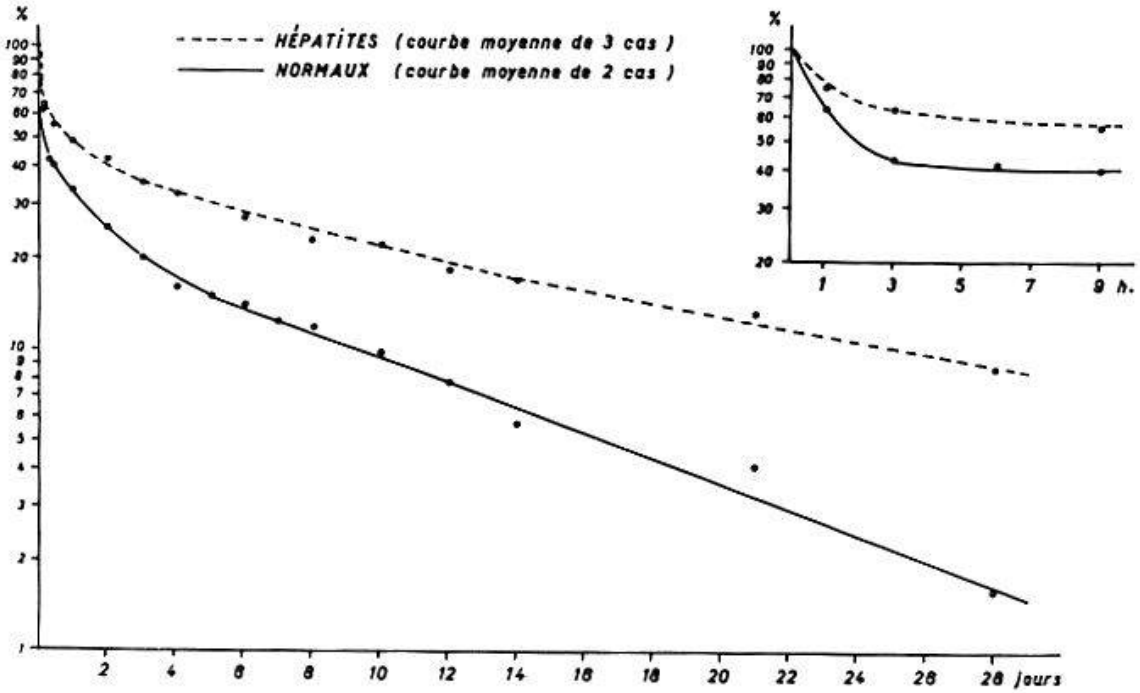

Fig. 2

Le chromatogramme d'extraits au butanol de sérum permet de constater qu'après 10 jours d'injections, la quantité de thyroxine radioactive circulante est nettement plus élevée dans le sang de malades atteints d'hépatite épidémique. Les éliminations urinaire et fécale d'I^{131}, ainsi que la fixation à la hauteur du foie sont nettement diminuées et retardées chez l'hépatique.

Toutes ces constatations démontrent que la thyroxine reste plus longtemps en circulation chez l'individu atteint d'hépatite épidémique que chez l'individu normal, ce qui indique avant tout un catabolisme ralenti de la thyroxine lors d'une lésion diffuse grave de la cellule hépatique.

Ces faits intéressants en eux-mêmes nous incitent à poser une question non moins importante, celle de savoir pourquoi l'individu ayant un taux élevé de thyroxine circulante ne présente pas, dans certaines circonstances, une augmentation du métabolisme basal et des signes cliniques d'hyperthyréose. Ce fait a été aussi soulevé récemment par quelques auteurs anglo-saxons au sujet de l'observation d'une augmentation du taux de l'iode hormonal dans le sang au cours de la grossesse, ainsi que chez des malades traités avec de fortes doses d'œstrogènes.

Les études faites surtout par *Freinkel* et collab. nous incitent à croire que, dans ces états, il se produit une nette augmentation de la capacité du sérum à lier la thyroxine circulante à son support protéique spécifique situé entre l'a_1 et l'a_2-globuline.

En enregistrant la radioactivité de la thyroxine radio-marquée sur une bande électrophorétique du plasma, *Albright* et collab. ont pu montrer que l'hormone se situe exactement entre l'a_1 et l'a_2-globuline; normalement, ce groupe protéique liant électivement la thyroxine n'est pas saturé. Si l'on ajoute de la thyroxine marquée à doses croissantes, on observe qu'après saturation de la globuline spécifique, l'hormone se fixe ensuite sur les albumines.

Par des adjonctions successives in vitro de thyroxine radio-marquée au plasma et par l'enregistrement de cette dernière sur la bande d'électrophorèse, on peut donc étudier la capacité de fixation hormonale de la globuline spécifique.

En effectuant ce test de saturation chez des sujets atteints d'hépatite épidémique, nous avons pu constater, qu'à concentrations égales de thyroxine, la protéine fixant électivement la thyroxine chez les hépatiques est capable d'en lier une quantité statistiquement plus élevée que celle des sujets normaux (Fig. 3).

Ces constatations nous font entrevoir des possibilités de régulation périphérique de la thyroxine inhérente à son transport par les protéines plasmatiques et nous obligent à approfondir le problème du rôle de la

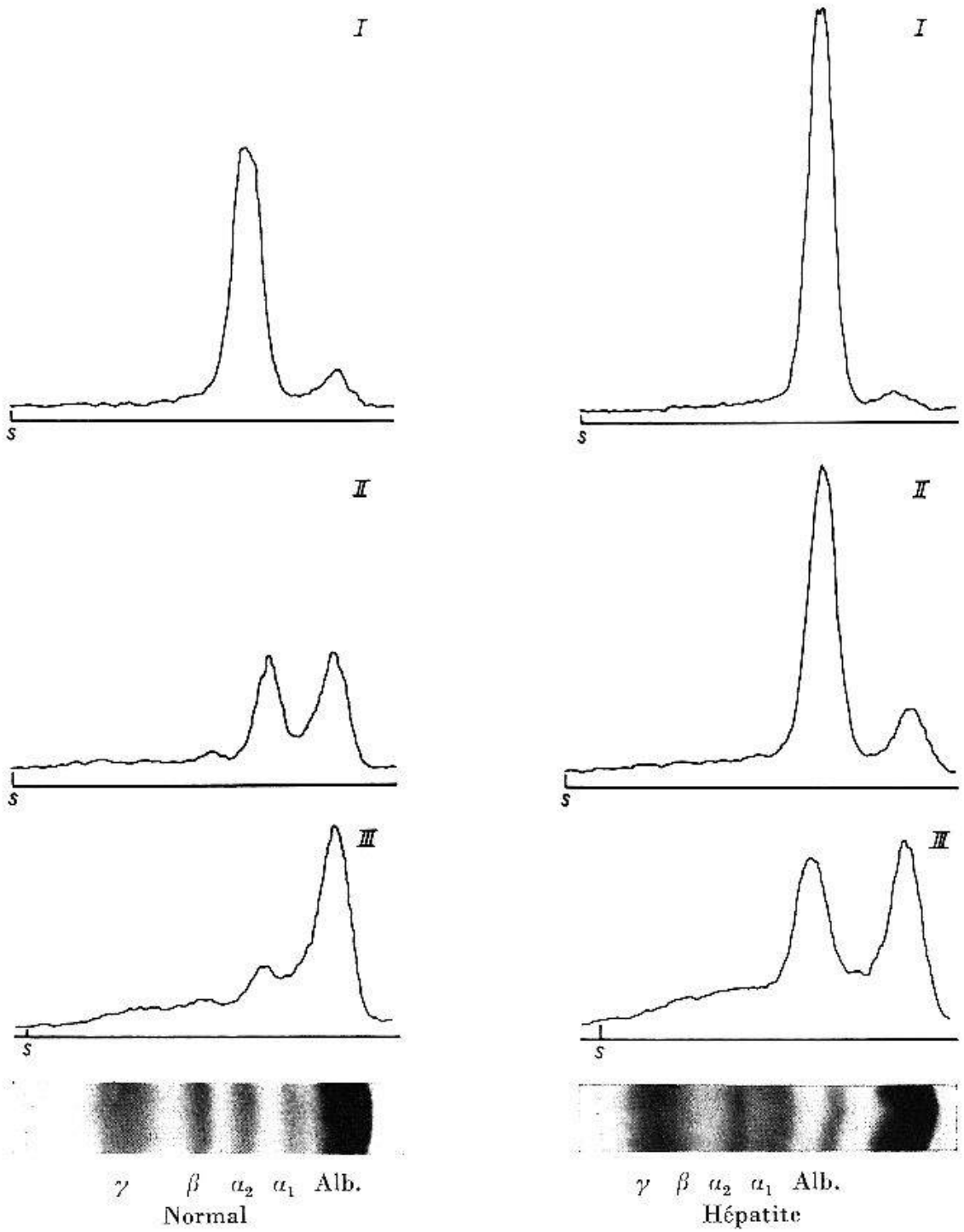

Fig. 3. Test de saturation. Test appliqué à des sera normaux et d'hépatiques incubés avec des concentrations croissantes de thyroxine: I = 10 γ%, II = 40 γ%, III = 80 γ%. s = origine de l'électrophorèse. Electrophorèse enregistrée au compteur de Geiger-Müller.

liaison thyroxine-support protéique spécifique dans la pénétration de l'hormone dans la cellule.

En mesurant la radioactivité dans le milieu liquide et dans les tissus avant et après l'incubation de coupes de reins de rats avec la thyroxine marquée dans un milieu physiologique sans protéines, d'une part et avec

l'adjonction de sérum normal ou de sérum de malade atteint d'hépatite épidémique, d'autre part, on constate une certaine diminution de la pénétration de la thyroxine dans les coupes, lorsque celles-ci sont incubées dans un milieu contenant des protéines sériques.

On peut donc conclure que la fraction protéique du sérum liant électivement la thyroxine ne joue pas seulement le rôle de transporteur de l'hormone, mais aussi celui d'inhibiteur de son passage du sang dans les tissus. Le freinage du passage provoque indirectement une inactivation de l'hormone. La pénétration de l'hormone thyroïdienne dans les tissus dépendrait donc avant tout d'un équilibre entre les fractions protéiques cellulaires et extracellulaires liant la thyroxine.

Des études au sujet de la stimulation du métabolisme basal chez des rats ayant reçu de la thyroxine libre et de la thyroxine liée à du plasma d'individus sains et d'individus atteints d'hépatite épidémique sont en cours.

Ces constatations nous semblent particulièrement intéressantes, car elles soulignent la complexité des mécanismes dans la régulation de la thyroxine dans les tissus.

En effet, nous venons de voir que le foie peut jouer un rôle important dans le métabolisme intermédiaire de la thyroxine soit en la transformant par déioduration en triiodothyronine qui a une action métabolique plus rapide et plus intense, soit en la changeant en différents dérivés qui peuvent avoir une action hormonale plus ou moins forte, soit en l'éliminant directement dans la bile ou en la conjuguant avec l'acide glucuronique, produit métaboliquement inactif et excrété aussi rapidement par la bile.

Une lésion diffuse du parenchyme hépatique peut donc provoquer des altérations importantes dans le métabolisme de l'hormone thyroïdienne et augmenter, dans des cas particuliers, le taux de l'hormone circulante, sans que l'individu présente nécessairement une augmentation du métabolisme basal et des signes d'hyperthyréose. Ce fait peut s'expliquer soit par l'accumulation de glucuro-conjugués thyroxiniques dans le sang au cours de l'ictère par obstruction, soit par une modification de la fixation de l'hormone circulante à son support protéique spécifique, ce qui peut provoquer une altération de la pénétration de la thyroxine dans la cellule.

A ces faits nouveaux, il faut ajouter encore le rôle d'un autre organe d'excrétion, le rein. Comme nous l'avons montré, les premiers, en 1954, dans la néphrose, la thyroxine liée aux protéines plasmatiques quitte le rein lors de la protéinurie. Cette déperdition de thyroxine par l'urine est un phénomène lié uniquement à la lésion néphrotique du rein; cependant,

cet organe peut jouer un rôle indirect important dans la régulation de la thyroïde, en étant responsable de l'élimination de l'iode inorganique. Or, cette élimination peut être modifiée, d'une part, par une lésion du rein ou par une altération de la circulation rénale et, d'autre part, par l'action régulatrice des hormones cortico-surrénaliennes sur les électrolytes.

En conclusion, nous devons donc admettre qu'à côté de la régulation diencéphalo-hypophysaire, il existe toute une série de mécanismes périphériques ayant une influence sur la régulation du taux de l'hormone thyroïdienne circulante, ainsi que sur sa pénétration dans la cellule et, ainsi, sur sa fonction stimulant les combustions cellulaires.

Ces mécanismes dépendent, en partie, des nécessités métaboliques des tissus; ils sont en tout cas influencés profondément par des lésions cellulaires et peuvent avoir ainsi des répercussions indirectes sur la fonction thyroïdienne. Du fait de leur fonction d'organe excréteur, le foie et le rein peuvent jouer un rôle prépondérant dans la régulation périphérique des hormones thyroïdiennes, tandis que des changements de la structure protéique du plasma peuvent modifier le transport dans le sang, la pénétration intracellulaire et, de ce fait, l'activité de l'hormone dans les tissus.

Résumé

En étudiant la fonction thyroïdienne et le métabolisme intermédiaire de la thyroxine à l'aide de l'I^{131} dans les affections hépatiques, les auteurs arrivent à la conclusion que le foie joue un rôle important dans la régulation périphérique des hormones thyroïdiennes, en réglant son excrétion, sa destruction par déioduration et son inactivation par glucuro-conjugaison. En outre, en modifiant la structure protéique du plasma, la lésion diffuse du parenchyme hépatique peut influencer le transport de la thyroxine dans le sang, ainsi que sa pénétration dans la cellule et, de ce fait, modifier l'activité de l'hormone dans les tissus.

Zusammenfassung

Bei der Untersuchung der Schilddrüsenfunktion und des intermediären Stoffwechsels des Thyroxins mit Hilfe von Radiojod (J^{131}) bei den Leberkrankheiten sind die Verfasser zum Schluß gekommen, daß die Leber eine wichtige Rolle bei der peripheren Regulation der Aktivität der Schilddrüsenhormone spielt. Die Leber kann sowohl die Ausscheidung sowie die Zerstörung durch Dejoduration und die Inaktivierung des Thyroxins durch Verbindung mit Glukuronsäure regulieren. Anderseits kann eine diffuse Leberparenchymschädigung die Eiweißstruktur des

Blutplasmas verändern und damit den Transport des Thyroxins durch das Blut beeinflussen, so daß das Durchdringen des Hormones in die Zelle und somit seine Aktivität in den Geweben verändert werden können.

Riassunto

Studiando la funzione tiroidea ed il metabolismo intermedio della tirossina mediante iodio radioattivo (I^{131}) nelle malattie del fegato, gli autori sono giunti alla conclusione che questo organo ha una parte importante nella regolazione periferica dell'attività degli ormoni tiroidei. Il fegato può regolare sia l'eliminazione della tirossina, quanto la sua distruzione mediante deiodurazione e l'inattivazione in seguito a coniugazione con acido glucuronico. D'altra parte un danno epatico diffuso può essere all'origine di cambiamenti nella struttura delle proteine plasmatiche tali da influenzare il trasporto della tirossina nel sangue, per cui può essere modificata la penetrazione dell'ormone nella cellula e quindi la sua attività nei tessuti.

Summary

Studying the thyroid function and the intermediary metabolism of thyroxine by means of I^{131} in hepatic diseases, the authors conclude that the action of the liver in the peripheric regulation of the thyroid hormones is important in regulating its excretion, its destruction by deioduration and its inactivation by glucuronic acid conjugation. Moreover, by the modification of the proteic structure of the plasma, the diffuse lesion of the hepatic parenchyma can influence the transport of the thyroxine in the blood and its penetration in the cell and, consequently, modify the activity of the hormone in the tissues.

Béraud, Th., et *Vannotti, A.*: Schweiz. med. Wschr. **87,** 56 (1957). – *Béraud, Th., Scazziga, B. R.*, et *Vannotti, A.*: Acta endocr. (Kbh.) **22,** 55 (1956). – *Scazziga, B. R., Béraud, Th.*, et *Vannotti, A.*: Schweiz. med. Wschr. **85,** 1019 (1955); **86,** 875 (1956). – *Vannotti, A.*: Helv. med. Acta **21,** 313 (1954). – *Vannotti, A.*: Helv. med. Acta Suppl. **37,** 24 (1957).

Discussion:

H. Welti (Paris): Les intéressantes recherches du Professeur *Vannotti* contribueront peut-être à mieux faire comprendre la pathogénie des crises d'hyperthyroïdie qui s'observent chez les basedowiens, en particulier après intervention chirurgicale. Ces crises, grâce aux thérapeutiques médicales modernes qui permettent de mieux préparer les malades à la thyroïdectomie, sont exceptionnelles. Il n'en serait pas moins utile de pouvoir les traiter dans des conditions plus rationnelles et nous nous permettons de demander au Professeur Vannotti quelles sont, à ce point de vue, les déductions qu'il est possible de tirer de ses travaux.

F. Leuthardt (Zürich): Zur Frage *Fanconis*: Die Synthese der gepaarten Glukuronsäure erfolgt nicht durch die Glukuronidase, sondern durch ein besonderes Fermentsystem über die Uridindiphosphat–Glukuronsäure. Frage an den Referenten: Handelt es sich bei der im Albumin nachgewiesenen Radioaktivität tatsächlich um Tyrosin?