PREMIER MINISTRE
COMMISSARIAT A
L'ÉNERGIE ATOMIQUE

ETUDE A L'AIDE DES ISOTOPES ^{131}I et ^{15}N D'UN CAS D'HYPOPROTEINEMIE ESSENTIELLE

par

A. DUBERT, J. COURSAGET,
P. FALLOT et P. ROYER

Commissariat à l'Energie Atomique
Hôpital des Enfants Malades, Paris.

Rapport CEA No 1216

1959

CENTRE D'ÉTUDES
NUCLÉAIRES DE SACLAY
SERVICE DE DOCUMENTATION
Boite postale n° 2 - Gif-sur-Yvette (S.-et-O.)

DUBERT A., COURSAGET J., FALLOT P., ROYER P.

Rapport CEA n° 1216

Etude à l'aide des isotopes ^{131}I et ^{15}N d'un cas d'hypoprotéinémie essentielle.

Sommaire. - Les hypoprotéinémies humaine et expérimentale ont été explorées à l'aide d'indicateurs nucléaires. Une étude comparative du devenir des protéines sériques marquées par voie endogène, après administration de glycocolle-^{15}N et de l'albumine sérique marquée par voie exogène à l'iode-131 a été réalisée. On a déterminé la période biologique de la sérumalbumine et des globulines sériques ainsi que la grandeur des "pools" vasculaire et extravasculaire de la sérumalbumine.

Il a été ainsi possible d'évaluer la vitesse de renouvellement des protéines plasmatiques. La confrontation des résultats tirés de l'observation clinique et de l'expérimentation conduit à une discussion sur le mécanisme pathogénique de l'hypoprotéinémie.

1959 11 pages

DUBERT A., COURSAGET J., FALLOT P., ROYER P.

Report CEA n° 1216

Study of a case of essential hypoproteinaemia using the isotopes ^{131}I and ^{15}N.

Summary. - Hyoproteinaemia both human and experimental has been studied with the help of nuclear labelling. A comparative study has been made of the fate of serum proteins labelled by an endogenous path after administration of nitrogen-15 glycine and also of serum albumin labelled by exogenous path using iodine-131. We have determined the biological period of the serum albumin and serum globulins and also the magnitude of the vascular and extravascular pools of serum albumin. In this way it has been possible to measure the speed of replacement of plasma proteins. A presentation of results taken from both clinical observation and experiment leads to a discussion on the pathogenic mechanism of hypoproteinaemia.

1959 11 pages

PREMIER MINISTRE
COMMISSARIAT A
L'ÉNERGIE ATOMIQUE

ETUDE A L'AIDE DES ISOTOPES ^{131}I et ^{15}N D'UN CAS D'HYPOPROTEINEMIE ESSENTIELLE

par

A. DUBERT, J. COURSAGET,
P. FALLOT et P. ROYER

Commissariat à l'Energie Atomique
Hôpital des Enfants Malades, Paris.

Rapport CEA No 1216

1959

CENTRE D'ÉTUDES
NUCLÉAIRES DE SACLAY
SERVICE DE DOCUMENTATION
Boîte postale n° 2 - Gif-sur-Yvette (S.-et-O.)

Etude à l'aide des isotopes I^{131} et N^{15} d'un cas d'hypoprotéinémie essentielle

par A. DUBERT, J. COURSAGET, P. FALLOT et P. ROYER
Commissariat à l'Energie Atomique, Saclay
Hôpital des Enfants Malades, Paris, France
n'a pas été présenté

Résumé

Les hypoprotéinémies humaine et expérimentale ont été explorées à l'aide d'indicateurs nucléaires Une étude comparative du devenir des protéines sériques marquées par voie endogène, après administration de glycocolle-N^{15} et de l'albumine sérique marquée par voie exogène à l'iode 131 a été réalisée On a déterminé la période biologique de la sérumalbumine et des globulines sériques ainsi que la grandeur des 'pools' vasculaire et extravasculaire de la sérumalbumine.

Il a été ainsi possible d'évaluer la vitesse de renouvellement des protéines plasmatiques. La confrontation des résultats tirés de l'observation clinique et de l'expérimentation conduit à une discussion sur le mécanisme pathogénique de l'hypoprotéinémie.

INTRODUCTION

L'hypoprotéinémie peut faire partie du tableau biologique de certaines maladies infantiles. Souvent les divers signes observés peuvent être rattachés à une étiologie définie mais il n'en est pas toujours ainsi. Dans certains cas, l'hypoprotéinémie résume la pertubation biologique et conditionne toute la symptomatologie clinique. Ni les antécédents, ni les examens biologiques classiques ne révèlent de trouble organique ou nutritionnel. Cette hypoprotéinémie sans étiologie connue constitue l'hypoprotéinémie essentielle.

C'est sans doute dans les processus d'anabolisme et de catabolisme des protéines sériques que doit être recherchée la cause de ce syndrome. Une diminution de l'anabolisme ou une augmentation du catabolisme pourrait constituer le trouble primitif. Le taux des protéines sériques diminuerait jusqu'à ce qu'un nouvel équilibre s'établisse pour une valeur plus faible de la concentration.

Nous nous proposons d'aborder ce problème grâce à l'utilisation de l'albumine marquée par des isotopes. Cette technique permet en effet de déterminer la quantité totale d'albumine échangeable et la vitesse de renouvellement. Nous avons marqué les molécules d'albumine en fixant de l'iode 131 par voie chimique. Ce procédé, utilisé par de nombreux auteurs, a suscité un certain nombre de critiques. Le comportement de ces molécules marquées dans l'organisme dépend en effet des caractéristiques de l'albumine et de la technique d'iodation utilisées.

Pour cette raison, nous avons simultanément étudié le comportement d'une albumine marquée a l'azote 15 par voie endogène.

La comparaison des résultats expérimentaux obtenus par ces deux méthodes permet d'évaluer le degré de précision des mesures et de fonder les interprétations sur des données expérimentales solides.

A. TECHNIQUES UTILISEES POUR LA PREPARATION D'ALBUMINE MARQUEE

1. *Biosynthèse de l'albumine sérique marquée avec l'azote 15*

L'incorporation de l'atome d'azote 15 dans la molécule d'albumine a été obtenue en faisant ingérer au sujet du glycocolle N^{15}. Dès lors toutes les protéines synthétisées et en particulier l'albumine sérique contiennent dans leurs molécules l'isotope indicateur.

2. *Préparation de l'albumine iodée* (I^{131})

Plusieurs méthodes ont été proposées pour la fixation de l'iode I^{131} sur la molécule d'albumine et elles peuvent être groupées en quatre types différents selon les substances qui accompagnent l'iode libre lors de sa fixation sur l'albumine.

Latta (1950) (1) met en présence la protéine, en solution à pH = 9,5, avec l'iode libre dissous dans une solution d'iodure de potassium. La décoloration de la solution s'effectue lentement. Le rendement de la fixation est de l'ordre de 3 à 5%.

D'autres auteurs ont recours à la libération d'iode métalloïdique à partir du mélange iodure-iodate, en présence d'un acide et mettent en contact cette solution avec la solution de protéine. Francis, Mulligan et Wormall (2) utilisent ce procédé. MacFarlane (3) a imaginé un dispositif ingénieux qui permet un temps de contact entre la solution de protéine et la solution oxydante extrêmement court et un rétablissement du pH à une valeur physiologique très rapidement après le début de l'iodation. La fixation de l'iode aux protéines s'effectue avec un rendement de 25 à 30%.

Staub, Springs et Elrich (4) ont décrit un procédé d'iodation du glucagon qui consiste en une distillation préalable de l'I^{131} à partir de la solution oxydante suivie du mélange goutte à goutte de l'iode, ainsi obtenu, avec la solution de glucagon, maintenue à un pH alcalin. Le rendement en iode fixé sur le polypeptide est de 15 à 25% de l'iode radioactif utilisé.

Le procédé qui nous a paru le plus satisfaisant est celui qui consiste à dissoudre l'iode dans le chloroforme et à mettre en contact la solution chloroformique avec une solution tamponnée (pH = 9,5) de protéine. L'iode se fixe sur la protéine et le chloroforme se décolore. Cette méthode a été utilisée par Berson, Yalow, Schreiber et Post en 1953 (5). Ces auteurs oxydent l'iodure de potassium I^{131} avec de l'acide nitreux en présence de chloroforme. L'iode libéré se dissout dans le chloroforme. La solution chloroformique est ensuite ajoutée goutte à goutte à la solution de protéine que l'on agite de façon à obtenir un rendement maximum. La technique que nous avons utilisée dans ce travail, repose sur le même principe. L'oxydation des ions I^- se fait, non par l'acide nitreux, mais par la réaction iodure-iodate en milieu sulfurique et on laisse diffuser lentement l'iode de la couche chloroformique vers la solution protéique. L'ensemble est laissé en contact sans agitation à 4°C jusqu'à décoloration de la couche inférieure. L'iode de l'iodate ne s'échange pas avec celui de l'iodure en milieu acide. Il est donc possible d'ajouter un excès d'iodate de potassium. Le rendement de la réaction est de l'ordre de 25 à 30%.

Dans toutes ces techniques, l'iode radioactif est entraîné par l'élément naturel, de telle sorte que la quantité totale d'iode fixé par molécule de protéine soit de l'ordre de 0,5 à 1 atome d'iode. Si la teneur en iode atteint 4 à 6 atomes par molécule de protéine, les propriétés immunologiques de celle-ci sont en général modifiées.

Solutions

- Tampon carbonate pH = 9,5 Na_2CO_3 - 0,1 M = 35 ml
  $NaHCO_3$ - 0,1 M = 65 ml
- Chloroforme lavé 3 fois avec de l'eau distillée
- Iodate de potassium N/100
- Iodure de potassium N/50
- H_2SO_4 N/50

Technique

100 mg d'albumine humaine (fournie par le Central National de la Transfusion) sont dissous dans 10 ml de tampon carbonate. Dans une ampoule à décanter, on verse 10 ml de chloroforme, puis on ajoute 0,10 ml de KIO_3 N/100; 0,12 ml de KI^{131} N/50; et enfin la quantité de H_2SO_4 nécessaire pour libérer la totalité de l'iode. Le chloroforme prend la teinte caractéristique, mauve violet après agitation de l'ampoule. Le chloroforme est décanté dans un flacon bouché émeri, et la solution de protéine versée lentement dans le même flacon de telle façon qu'elle s'étale sans provoquer d'émulsion au-dessus du chloroforme. On laisse la flacon au repos pendant 12 h à 4°. A ce moment le chloroforme est décoloré. Le contenu du flacon est alors versé dans une ampoule à décanter et, après élimination du chloroforme, on recueille la solution de protéine iodée dans un sac de cellophane. On effectue une dialyse à 4°, contre de l'eau physiologique, fréquemment renouvelée pendant 48 h. La solution de protéine est alors recueillie, filtrée sur bougie, mise en ampoule et scellée aseptiquement. La précipitation par l'acide trichloracétique à 5% montre que 98,5% de la radioactivité sont liés à la fraction protéique.

La mesure de la radioactivité est effectueé par rapport à une source simulée.

3. *Caractéristiques physico-chimiques et biologiques de l'albumine iodée*

Nous avons réalisé quatre types d'examens pour contrôler que le procédé d'iodation n'entrainait pas de dénaturation de la protéine

1. Electrophorèse sur papier

électrophorèse sur papier a donné les résultats montrés sur la figure 1.

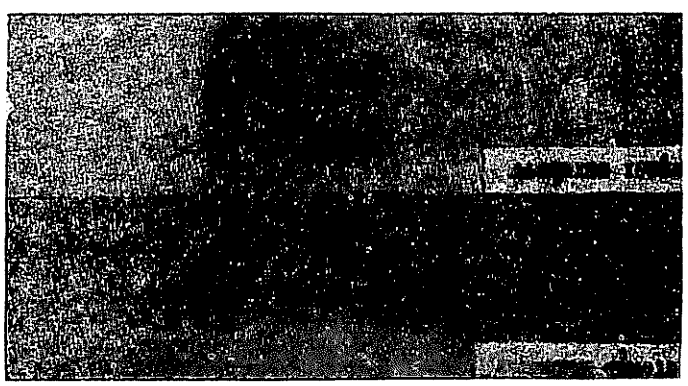

Fig. 1. Migration électrophorétique de l'albumine témoin non iodée et de l'albumine iodée. (tampon au véronal ph = 8,6 ;tension par cm de papier de 3,4 volts pendant 16h)

On voit que la vitesse de migration de la protéine iodée est semblable à celle du témoin non iodé. Aucune fraction nouvelle n'a pu être décelée. Les dimensions des taches sont identiques.

2. Ultracentrifugation

L'ultracentrifugation, réalisée avec une ultracentrifugeuse Spinco - E a révélé la présence d'un seul pic symétrique.

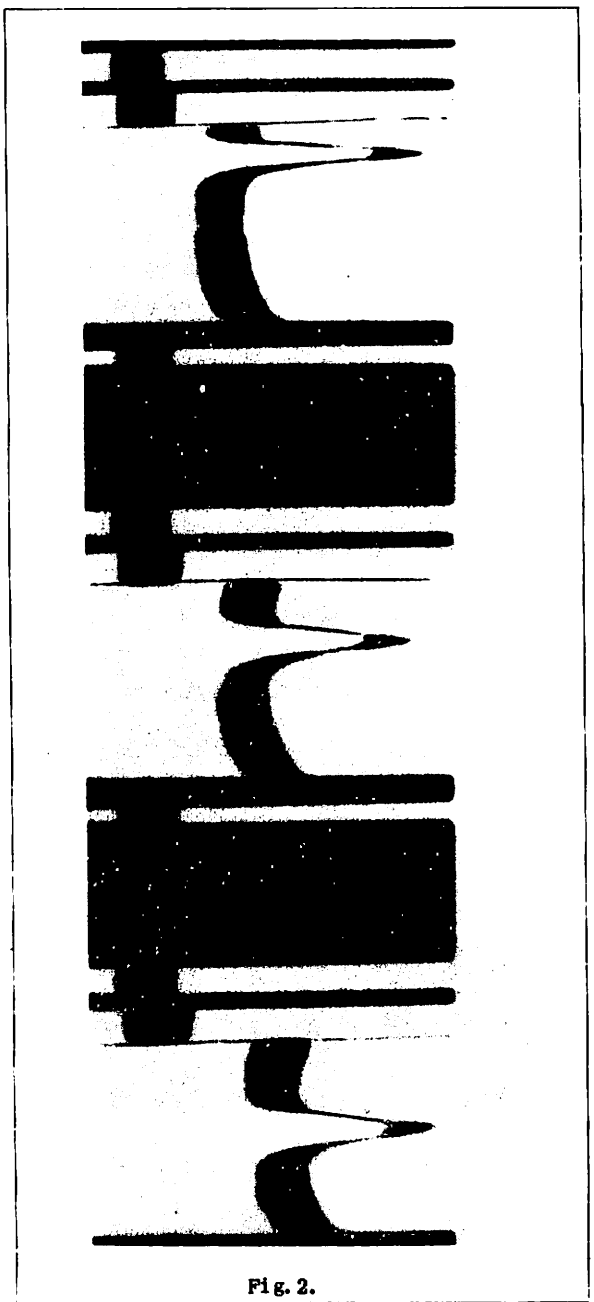

Fig. 2.

3. Contrôle immunologique:

P. Burtin (6) dans un travail sur la 'coexistence de complexes précipitants et non précipitants dans la réaction entre la sérum-albumine et les immunsérums spécifiques de chevaux' a été amené à contrôler la spécificité de la de la précipitation de l'albumine humaine iodée selon le procédé décrit ci-dessus. Ses conclusions ont été les suivantes: 'Par précipitation spécifique en milieu gélifié, la sérum albumine iodée donne avec la sérum albumine non iodée une réaction d'identité vis-à-vis des immunsérums correspondants.

La quantité de précipité donné par la sérum albumine iodée avec l'immunsérum correspondant, au milieu du plateau de précipitation et celle donnée par la sérum albumine non iodée dans les mêmes conditions sont les mêmes, aux erreurs d'expérience près'.

4. Contrôle Biologique

Nous avons comparé la vitesse de disparition chez l'animal, d'une albumine homologue marquée soit a l'I^{131} in vitro, soit au soufre ^{35} par voie endogène.

Pour éviter toute dénaturation de ces albumines au cours d'un fractionnement préalable, c'est l'ensemble des protéines sériques iodées ou marquées au soufre que nous avons injectées à l'animal. Sur chaque prélèvement de sang, nous avons effectué un fractionnement des albumines sériques par la méthode de Dubert, Slizewicz, Rebeyrotte, Macheboeuf (7).

Pour obtenir le sérum marqué au soufre ^{35}, nous avons d'abord effectué une culture d'Escherichia coli sur milieu limitant en soufre et contenant du sulfate radioactif. Dans la culture centrifugée et lavée, environ 90% du soufre se trouve sous forme de composé organique. Nous avons fait ingérer au lapin pendant plusieurs jours consécutifs quelques centimètres cubes de cette suspension, préalablement stérilisée par la chaleur. Après la dernière ingestion nous avons prélevé le sang, et le sérum radioactif dialysé pendant 24 h contre du sérum physiologique a été injecté par voie intra-veineuse à l'animal d'expérience. Pendant les trois jours qui ont précédé cette injection, et pendant tout le cours de l'expérience, on a ajouté de l'iodure de sodium à l'eau de boisson (100 mg/litre).

La radioactivité β a été déterminée avec un compteur G.M. en effectuant deux mesures sur chaque échantillon. Une première mesure correspond à la radioactivité β globale provenant à la fois de l'iode-131 et du soufre-35. La fraction du rayonnement qui passe à travers un écran d'aluminium arrêtant totalement les particules β du soufre et qui représente une fraction connue de la radiation de l'iode-131 est ensuite déterminée.

On voit que les périodes biologiques de ces deux albumines sont très voisines. La valeur légèrement supérieure obtenue pour l'albumine marquée au soufre 35 peut provenir d'une réutilisation des produits du catabolisme des protéines sériques. La légère différence observée pour le rapport de distribution $\frac{\text{Alb. totale}}{\text{Alb. circulante}}$ ne peut être considérée comme significative.

B. OBSERVATION CLINIQUE ET CONDUITE DES EPREUVES

1. Observation clinique

E.D. est hospitalisee en Janvier 1956 à l'âge de 6 ans 1/2. Elle pèse 16 kg et mesure 100 cm.

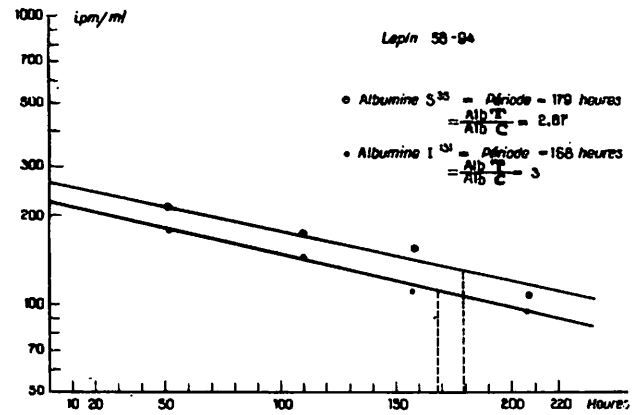

Fig. 3. Période biologique et rapport de distribution de l'albumine sérique après injection intra-veineuse simultanée d'albumine marquée par voie endogène avec du S^{35} et par voie exogène avec de l'I^{131}

L'anamnèse est la suivante: 1. pas d'antécédents familiaux notables sauf des oedèmes faciles chez la mère et la tante maternelle; 2. les antécédents personnels comportent un rachitisme et une anémie ferriprive dans la seconde année et de fréquents accès de diarrhée de 2 ans à 6 ans. Depuis six semaines, des oedèmes et une ascite sont apparus.

L'examen clinique met en évidence trois signes: 1. une anasarque avec oedèmes généralisés et ascite; 2. une diarrhée évoluant par poussées de 4 à 5 jours; 3. un hippocratisme digital. En outre, l'évolution ultérieure montre une grande sensibilité aux infections pharyngées.

Les examens de laboratoire montrent les faits suivants: 1. une anomalie des protéines plasmatiques: leur taux global oscille autour de 40 à 50 g/l; leur séparation électrophorétique met en évidence une baisse profonde des fractions albuminique et gamma-globulinique; leur étude immunoélectrophorétique montre une répartition voisine de celle d'un sérum normal. Le taux de l'albumine sérique a oscillé entre 30 et 38 g/l pendant les périodes d'oedèmes, et entre 36 et 49 g/l entre les poussées d'oedèmes. Le taux des gamma-globulines oscille entre 2,1 et 6 g/l, au cours de l'année. 2. Il existe une hypocalcémie avec un chiffre moyen de 76 mg/l. 3. Enfin, il persiste une hypochromie légère depuis l'anémie hypochrome de la première enfance.

Malgré des examens très nombreux et souvent renouvelés on n'a pu retrouver de cause à cette hypoprotéinémie: 1. pas de carence alimentaire: 2. pas de perte cutanée par dermatose suitante; 3. aucune anomalie fonctionnelle hépatique; 4. pas d'hyperaminoacidurie, ni de protéinurie; 5. pas de signes indirects d'hyperaldostèronisme comme en témoignent les ionogrammes plasmatiques normaux et l'élimination abondante et régulièrement contrôlée de sodium intestinal. Toutefois, le taux de trypsine duodénale est abaissé, bien qu'à trois reprises, l'hyperamino-acidémie après gélatine (épreuve de West) ait été normale. L'absorption intestinale d'huile iodée s'effectue de façon défectueuse.

Nous pensons pouvoir affirmer qu'il s'agit d'hypoprotéinémie idiopathique chronique, du type associant hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie. La nature familiale n'a pu être affirmée avec certitude.

2. Protocole des épreuves

Avant le début de l'épreuve, on donne à la malade V gouttes de solution de Lugol par jour pendant trois jours consécutifs.

Puis on fait ingérer 10 g de glycocolle N^{15} (33,3% d'atomes N^{15} en excès par rapport à l'abondance isotopique normale), par prises de 600 mg toutes les deux heures pendant la journée, et de 1 g toutes les trois heures la nuit (de 22 h à 7 h du matin). Le glycocolle a donc été pris à intervalles réguliers pendant 29 h.

Dès le début les ingestions, la malade reçoit une injection intra-veineuse d'albumine humaine marquée à l'Iode 131 (11,5 micro-curies).

A partir du troisième jour qui suit l'ingestion de glycocolle N^{15} et l'injection d'albumine iodée I^{131}, on fait des prélèvements de sang tous les deux jours pendant 18 jours.

3. Conditions de mesure des échantillons

Sur chaque échantillon de sérum, on détermine d'une part la radioactivité de l'iode lié à l'albumine injectée, d'autre part le pourcentage d'azote 15 en excès dans les fractions albuminique et globulinique de ces mêmes sérums.

La radioactivité a été mesurée sur un volume déterminé de sérum après avoir vérifié, par dialyse pendant 24 h contre du sérum physiologique, que la radioactivité non fixée sur la protéine était négligeable. On a utilisé un compteur à scintillation comportant un cristal creux d'iodure de sodium et un sélecteur d'amplitude qui permet d'obtenir une valeur optima pour le rapport signal/mouvement propre.

Toutes les mesures ont été réalisées en comptant pour chaque échantillon un nombre constant d'impulsions et les valeurs ont été corrigées en tenant compte de la décroissance de l'iode-131.

Les albumines et les globulines ont été fractionnées par la méthode au méthanol à froid décrite par Pillmer (8) et l'abondance en N^{15} de ces fractions a été mesurée à l'aide d'un spectromètre de masse.

C. RESULTATS

Les courbes suivantes (Fig. 4 et 5) expriment les résultats que nous avons obtenus. Le temps est porté en abscisse et le logarithme de l'abondance isotopique ou de la radioactivité spécifique en ordonnée. La décroissance du pourcentage de l'N^{15} en excès par rapport à l'abondance isotopique normale suit une loi exponentielle pour les albumines et les globulines dès le 3ème jour après l'injection de glycine N^{15}. La période biologique est pour l'albumine de 16,5 jours et pour les globulines de 8 jours.

Calculée à partir du 10ème jour après l'injection, la période biologique de l'albumine-I^{131} est de 15 jours. Les 10 jours qui suivent l'injection correspondent au temps nécessaire pour que l'albumine-I^{131} sérique diffuse hors des espaces vasculaires et que la radioactivé spécifique s'équilibre dans différents compartiments de l'organisme.

Ces valeurs expérimentales pour l'albumine concordent avec celles qui ont été trouvées par les différents auteurs, chez les individus normaux. En effet Berson, Yalow, Schreiber, Post (5) rapportent une valeur de 17 jours. Sterling (9), dans une étude portant sur 21 étudiants trouve une période biologique nettement plus faible de 10,5 jours; mais London, utilisant le procédé de

marquage endogène indique une valeur de 20 jours. Le marquage par voie endogène donne en général des périodes biologiques plus longues que celles obtenues par voie exogène par suite de la réutilisation des produits du catabolisme protéique.

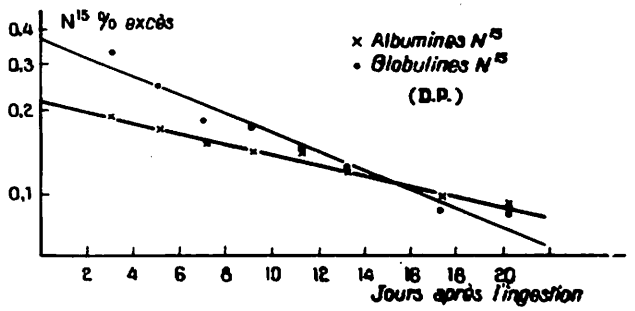

Fig. 4. Décroissance, au cours du temps, de N^{15} incorporé par voie endogène dans les albumines et les globulines sériques.

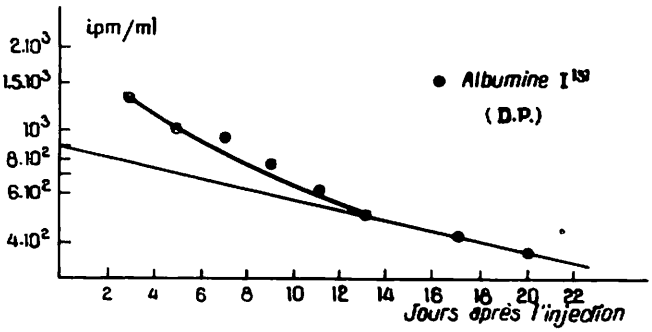

Fig. 5. Devenir de la radioactivité spécifique de l'albumine iodée-I^{131} dans le sérum après administration intra-veineuse au sujet

La période biologique de 8 jours que nous avons trouvée pour les globulines totales est du même ordre de grandeur que les valeurs obtenues par London (10) en utilisant le glycocolle-N^{15} comme précurseur.

Il est à noter que le temps de diffusion de l'albumine iodée-I^{131} hors de l'espace vasculaire semble supérieur à celui qui a été observé par les différents auteurs pour les individus normaux. Un tel allongement de la période nécessaire à la réalisation de l'équilibre entre les différents espaces a déjà été mentionné dans des cas de cirrhose hépatique.

Nous avons calculé la quantité totale d'albumine échangeable en effectuant le rapport de la radioactivité totale injectée à la radioactivité spécifique de l'albumine sérique obtenue en extrapolant au temps zéro la partie linéaire de la courbe de décroissance de l'albumine iodée I^{131}. Nous avons obtenu une valeur de 82 g.

Le taux de remplacement, déterminé à partir de la valeur de la période biologique, est de 4,6% par jour.

D. DISCUSSION

Les observations portant sur les perturbations du métabolisme protéique au cours de l'hypoprotéinémie essentielle sont relativement rares. Kinsell (11) 1953 a déterminé la période biologique des protéines plasmatiques chez un sujet atteint de cette affection. Après injection de méthionine S^{35}, il a montré que la décroissance de la radioactivité spécifique était nettement plus rapide chez le malade que chez les sujets normaux pris comme contrôles. Janssen dans sa thèse (1956) a étudié deux cas d'hypoprotéinémie essentielle. Il a montré, en particulier, que pour un des deux malades, la période biologique était plus brève que celle d'un sujet normal. Dans le deuxième cas étudié, la période biologique était semblable à celle du témoin, mais le syndrome clinique s'accompagnait d'oedèmes particulièrement importants et il est possible, comme l'indique l'auteur, que l'équilibre normalement réalisé entre les compartiments extra et intra-vasculaires ne se soit pas établi. L'auteur conclut à une augmentation du catabolisme des protéines sériques.

Corbeel, Malbrain, De Visscher (14) en 1954 ont utilisé l'albumine iodée I^{131} comme moyen d'investigation dans un cas d'hypoprotéinémie idiopathique. Ces auteurs ont trouvé une période biologique très courte. Toutefois il semble que, pour avoir des résultats définitifs, il aurait été préférable de faire porter cette épreuve sur un nombre de jours plus important.

Dans l'observation que nous rapportons ici, la quantité d'albumine totale échangeable a été trouvée de 82 g, nettement inférieure à la normale (96 g pour un enfant de 16 kgs d'après les données fournies par Russel (12) sur le volume plasmatique). Le calcul effectué en tenant compte de cette quantité de 82 g d'albumine totale et de la période biologique de 15 jours montre que la quantité d'albumine catabolisée par jour est diminuée (de 3,2 g à 2,7 g). Comme, pendant la période d'observation, le sujet était en équilibre azoté, l'anabolisme protéique, égal au catabolisme doit être lui aussi inférieur à la valeur normale.

Si l'on essaie de déduire des modifications métaboliques que nous avons observées la perturbation primitive, l'hypoprotéinémie essentielle pourrait être déterminée par une baisse initiale du taux de synthèse. Le taux de catabolisme diminuerait secondairement jusqu'à ce qu'un nouvel équilibre s'établisse à une concentration plus faible des protéines sériques. L'hypothèse d'un hypercatabolisme, évoqué par certains auteurs, doit être rejetée dans le cas que nous avons considéré. S'il en était ainsi la période biologique serait augmentée, ce que nous n'avons pas observé.

Cette possibilité d'un trouble primitif de l'anabolisme a été envisagée en 1953 par Debré, Royer, Lestradet, Reiser (13) dans certaines hypoprotéinémies essentielles. Ces auteurs ont remarqué 'le rôle temporairement bienfaisant des transfusions de sang ou d'albumine concentrée, alors qu'un régime riche en hydrolysat de protéine n'apportait aucune amélioration aux symptômes cliniques'. L'observation que nous avons faite, par des méthodes entièrement différentes vient à l'appui de cette conception. Il est possible cependant que le syndrome d'hypoprotéinémie essentielle groupe des entités cliniques d'étiologie différente. Ce n'est que par d'autres études semblables que l'on saura si la conclusion à laquelle nous avons abouti peut être généralisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gitlin, D, Latta, H, Batchelor, W.H., & Janeway, C.A., 'Experimental hypersensitivity in the rabbit. Disappearance rates of native and

labelled heterologous proteins from the serum after intravenous injection', *J. Immunol.* 66 (1951) 451-61.

2. Francis, G.E., Mulligan, W. & Wormall, A., 'Labelling of proteins with I^{131}, S^{35}, and P^{32}' *Nature* 167 (1951) 748-51.

3. MacFarlane, A.S., 'Labelling of plasma proteins with radioactive iodine', *Biochem. J.* 62 (1956) 135-143.

4. Staub, A., Springs, V. & Elrick, H., 'An improved technique for labelling proteins with I^{131}' *Int. J. Appl. Rad. and Isotopes* 2 (1957) 1-8.

5. Berson, S.A., Yalow, R.S., Schreiber, S.S. & Post, J., 'Tracer experiments with I^{131} labelled human serum albumine: Distribution and degradation studies' *J. Clin. Invest.* 32 (1953) 746-769.

6. Burtin, P., 'Coexistence de complexes précipitants et non-précipitants dans la réaction entre la sérum-albumine humaine et les immunsérums spécifiques de chevaux. Déductions quantitatives et conséquences théoriques', *Bull. Soc. Chim. Biol.* 37 (1955) 977-994.

7. Dubert, J.M., Slizewicz, P., Rebeyrotte, P. & Macheboeuf, M., 'Une nouvelle méthode de séparation des protéines sériques par le méthanol. Application au sérum de lapin et de cheval', *Ann. Ins. Pasteur.* 84 (1953) 370-5.

8. Pillemer, L. & Hutchinson, M.C., 'The determination of the albumin and globulin contents of human serum by methanol precipitation', *J. Biol. Chem.* 158 (1945) 299-301.

9. Sterling, K., 'Turnover rate of serum albumin in man as measured by I^{131} tagged albumin' *J. Clin. Invest.* 30 (1951) 1228.

10. London, I.M., *Plasma Proteins* Springfield (1950).

11. Kinsell, L.W., Margen, S., Tarver, H., Frantz, J.M. Flanagan, E.K., Michaels, G.D. & McCallie, D.P., 'Methionine metabolisme fate of intravenously administered S^{35} labelled methionine in normal adult males, in patients with chronic hepatic disease, idiopathic hypoproteinemia, and Cushing's syndrome' *J. Clin. Invest.* 29 (1950) 238-50.

12. Russel, S.J.M., 'Blood volume studies in healthy children' *Archives of Disease in Childhood.* 24 (1949) 88-98.

13. Debré, R., Royer, P., Lestradet, H., Reiser, D., 'L'hypoprotéinémie idiopathique de l'enfant' *Sem. Hop. Paris.* 29 (1953) 1899.

14. Corbeel, L., Malbrain, H., De Visscher, 'L'hypoprotéinémie essentielle chez l'enfant' *Extrait des Acta Pediatrica belgica.* 6 (1954) 337-350.

ABSTRACT

Hypoproteinaemia both human and experimental has been studied with the help of nuclear labelling. A comparative study has been made of the fate of serum proteins labelled by an endogenous path after administration of nitrogen-15 glycine and also of serum albumin labelled by exogenous path using iodine-131. We have determined the biological period of the serum albumin and serum globulins and also the magnitude of the vascular and extravascular pools of serum albumin. In this way it has been possible to measure the speed of replacement of plasma proteins. A presenta-

tion of results taken from both clinical observation and experiment leads to a discussion on the pathogenic mechanism of hypoproteinaemia.

RESUMEN

Las hipoproteinemias humana y experimental se han estudiado con ayuda de los indicadores radiactivos. Se ha realizado un estudio comparativo de la evolución de las proteínas séricas marcadas por vía endógena, luego de la administración de glicina y marcada con N^{15} albúmina sérica marcada por vía exógena, con I^{131}. Se ha determinado el período biológico de la seroalbúmina y de las globulinas séricas, al igual que la magnitud de los depósitos vasculares y extravasculares de la seroalbúmina.

Así ha sido posible calcular la velocidad de renovación de las proteínas. La confrontación de los resultados obtenidos mediante la observación clínica y la experimentación lleva a un estudio del mecanismo patogénico de la hipoproteinemia.

ИССЛЕДОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ ИЗОТОПОВ ГИПОПРОТЕИНЕМИИ У ЧЕЛОВЕКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОПРОТЕИНЕМИИ

Дюбер, Курсаже и Руайе

Гипопротеинемия у человека и экспериментальная гипопротеинемия изучались с помощью ядерных индикаторов. Проведены сравнительные исследования образования белков сыворотки крови, меченных эндогенно, после введения N^{15} глицина и альбумина сыворотки крови, меченного экзогенно J^{131}. Определяли биологическую продолжительность существования альбумина и глобулинов сыворотки крови, а также величину "фонда" альбумина сыворотки крови в сосудах и во внесосудистом пространстве.

Оказалось также возможным измерить скорость обновления белков плазмы крови. Сопоставление результатов, полученных при клинических наблюдениях и экспериментальным путем, приводит к обсуждению механизма патогении гипопротеинемии.