

Etude du métabolisme des acides aminés par la chromatographie sur papier

Autor(en): **Martin, Eric / Milbaud, Gérard**

Objektyp: **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): **8 (1952)**

Heft 4

PDF erstellt am: **11.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307092>

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.

Policlinique médicale universitaire de Genève

Etude du métabolisme des acides aminés par la chromatographie sur papier

Par **Eric Martin** et **Gérard Milhaud**

Introduction

Nous aimerions insister sur l'intérêt que présente pour le clinicien la chromatographie sur papier dans l'étude du métabolisme des acides aminés. Cette méthode a été introduite en 1944 par *Consden, Gordon* et *Martin*. L'un d'entre nous (*Milhaud*) a, depuis deux ans, pratiqué plus de 1000 chromatogrammes des urines et du sérum. Les renseignements concernant la technique employée se trouvent dans des travaux antérieurs, qui figurent dans la bibliographie. En Suisse, le Professeur *Fanconi* et ses élèves ont utilisé également sur une large échelle la chromatographie des acides aminés.

La méthode est assez sensible pour révéler, dans l'urine normale, quelques taches d'acides aminés, de glycocolle, d'alanine, de sérine, de valine, etc., qui varient peu chez le même sujet, avec un régime relativement stable. Les acides aminés aromatiques, en particulier la phénylalanine et la tyrosine, n'apparaissent jamais dans une urine normale.

Un chromatogramme a, par rapport à un dosage global, les avantages suivants: il réalise un examen analytique, il permet d'apprécier le nombre d'acides aminés éliminés dans l'urine ou présents dans le sang, et d'identifier chacun d'eux. L'intensité des taches donne une idée quantitative sur leur taux d'élimination.

Nous avons étudié le résultat d'une surcharge d'acides aminés sur l'élimination urinaire chez le sujet normal et chez le sujet malade, et nous avons recherché les conditions dans lesquelles apparaissent spontanément dans l'urine des acides aminés pathologiques.

Pour une orientation rapide et pour suivre l'évolution d'un cas, on doit employer la chromatographie à *une* dimension; quand il s'agit d'identifier avec certitude les taches, on doit utiliser la méthode à *deux* dimensions, qui permet une différenciation bien meilleure.

La chromatographie sur papier est d'une utilité incontestable pour

révéler des *acides aminés pathologiques* dans les urines. La méthode a été employée par nous, soit chez des sujets où existait un trouble du métabolisme azoté, soit après ingestion d'acides aminés ou administration d'un stéroïde à action catabolisante, la Cortisone.

«*Inborn metabolic errors*» (Garrod) et troubles du métabolisme des acides aminés aromatiques

Il s'agit plutôt d'un «blocage métabolique» que d'une erreur dans la dégradation des acides aminés aromatiques. Ces troubles sont représentés par les affections suivantes:

- a) idiotie phénylpyruvique
- b) tyrosinurie
- c) tyrosinose
- d) alcaptonurie
- e) albinisme

La *tyrosinose* n'est représentée, dans la littérature, que par une seule observation: la *tyrosinurie* se voit dans des affections graves du foie.

Dans un cas d'*albinisme*, nous avons trouvé un grand nombre de taches d'acides aminés, parmi lesquelles, la phénylalanine et la tyrosine.

Nous avons le privilège de suivre depuis plusieurs années deux cas d'*alcaptonurie*, sur le chromatogramme desquels nous avons pu mettre en évidence la tache d'acide *homogentisique*, qui s'accroît quand on pratique une surcharge de phénylalanine et de tyrosine. Les réactions urinaires étaient caractéristiques.

Dans 4 cas d'*idiotie phénylpyruvique*, nous avons pu révéler dans l'urine, par le chromatogramme, la présence de quantités importantes de phénylalanine. Par ces réactions chimiques caractéristiques, il est facile de mettre en évidence, dans l'urine, l'acide phénylpyruvique.

Récemment, l'un d'entre nous (*Milhaud*), dans un cas de *mélanurie*, a pu identifier, à côté de nombreux acides aminés, une tache caractéristique de la mélanine.

Surcharge orale d'acides aminés chez le normal et dans des cas pathologiques

On donne au sujet en expérience 22,5 g d'hydrolysate de protéine (Nesmida Nestlé) sous forme de potage, soit 1,7 g d'azote aminé. On réalise un chromatogramme urinaire avant l'épreuve, ½ heure, 1 heure et 2 heures après la surcharge, et en même temps, on dose l'aminocidémie (Folin-Krauel) et l'aminocidurie (van Slyke-Kirk) globales. En règle générale, la presque totalité (95%) des acides aminés ingérés est résorbée.

Chez l'individu *normal*, l'acidoaminurie s'accroît dans l'heure qui suit la surcharge, avec apparition de phénylalanine et de tyrosine, puis diminue rapidement. L'élimination urinaire globale d'azote aminé est faible et ne représente que le 1,8% de l'azote ingéré.

Dans deux cas de *néphrose*, on obtient avant la surcharge un chromatogramme urinaire assez riche, avec une tache très faible de tyrosine: après l'administration d'acides aminés, les taches augmentent en nombre et s'accroissent, la phénylalanine apparaît. L'élimination globale d'acides aminés est plus élevée que dans les cas normaux.

A l'inverse de ce qui existe dans les néphroses, dans la *néphrite chronique azotémique*, le chromatogramme est d'une pauvreté remarquable et ne s'enrichit en aucune façon après la surcharge.

Chez le *cirrhotique*, l'acidoaminémie est élevée à jeun. Au cours de l'épreuve, la courbe reste sensiblement en plateau. L'élimination urinaire d'azote aminé est relativement élevée. Le chromatogramme avant la surcharge montre la présence de nombreux acides aminés; après un certain retard par rapport au sujet normal, il s'enrichit considérablement, avec apparition de phénylalanine et de tyrosine.

Indiquons encore la richesse du chromatogramme urinaire dans un cas de *néphrose tubulaire avec ostéomalacie*, rencontré chez l'adulte et qui rappelle de très près le syndrome de Fanconi chez l'enfant, caractérisé par une acidoaminurie importante. Chez notre malade cependant, il n'y avait pas de cystine décelable au chromatogramme.

Décharge urinaire d'acides aminés sous l'effet de la Cortisone

L'action de la Cortisone sur le métabolisme azoté est bien connue. On sait que pendant le traitement les malades peuvent présenter un bilan azoté négatif et qu'ils éliminent une quantité exagérée d'acides aminés urinaires.

On s'est surtout efforcé de mettre en évidence l'élimination d'un acide aminé particulier: histidine, lysine, tyrosine ...

En utilisant la chromatographie sur papier, on a une image de l'importance de cette décharge urinaire, du grand nombre et de la variété des acides aminés éliminés: histidine, tryptophane, phénylalanine, tyrosine, etc.

Nous avons étudié avec *Doret* l'effet de la Cortisone chez 14 sujets atteints d'affections diverses et obtenu une acidoaminurie pouvant dépasser 6 fois celle qui existait précédemment. Alors que, chez le sujet soumis à une surcharge orale, il y a une augmentation urinaire qui dure quelques heures, après Cortisone, l'acidoaminurie est massive, se maintient au cours de toute la journée et dure aussi longtemps qu'est pour-

suivi le traitement, à condition que l'hormone soit donnée en quantités suffisantes.

Il n'y a aucune relation entre le résultat du traitement et l'importance de l'acidourie sous l'effet de la Cortisone.

L'acidourie débute entre le premier et le cinquième jour du traitement, se maintient pendant plusieurs jours et diminue, soit après cessation de l'administration de l'hormone, soit lorsque les doses injectées sont réduites.

Nous n'avons pas rencontré jusqu'à présent d'acidourie aussi massive que celle qui accompagne le traitement à la Cortisone.

Le mécanisme de ce phénomène n'est pas si facile à expliquer: Il existe, au moment de la décharge urinaire, un certain degré d'hyperaminoacidémie, appréciable par dosage et par chromatogramme plasmatique; mais ce facteur nous paraît insuffisant pour expliquer l'augmentation du taux des acides aminés urinaires. Il est possible que sous l'effet de la Cortisone, apparaisse une modification du comportement rénal à l'égard des acides aminés, comme elle se produit sous l'influence hormonale au cours de la grossesse, pour l'histidine, par exemple.

Nous avons recherché l'effet d'un autre stéroïde, réputé pour son action anabolique: le propionate de testostérone. Effectivement, sous l'action de cette hormone, le chromatogramme s'appauvrit.

Nous sommes en train d'examiner si cet enrichissement du chromatogramme, après injection de Cortisone, présente un caractère spécifique et si on peut l'utiliser pour identifier l'effet de substances «Cortisone like».

En résumé: La chromatographie sur papier, dans l'étude du métabolisme des acides aminés, ne peut remplacer des dosages chimiques ou microbiologiques précis; elle permet cependant une orientation utile pour le clinicien.

Résumé

La chromatographie sur papier permet au clinicien une orientation utile sur l'élimination des acides aminés dans l'urine. Elle conduit à une appréciation quantitative et surtout qualitative, qui permettra de déceler des acides aminés aromatiques dont la présence est pathologique.

Les auteurs ont étudié les maladies du métabolisme des acides aminés aromatiques, soit l'alcaptonurie, l'idiotie phénylpyruvique et l'albinisme. Ils ont en outre pratiqué des surcharges d'acides aminés chez l'individu normal et dans des cas pathologiques, et observé les conséquences de ces surcharges par la chromatographie urinaire. Enfin, ils ont pu révéler que la Cortisone produit une décharge urinaire d'acides aminés qui sont augmentés en nombre et en quantité. Ces réactions à la Cortisone ne se retrouvent pas après administration de Testostérone.

Zusammenfassung

Die Papierchromatographie dient dem Kliniker zur Orientierung über die Ausscheidung von Aminosäuren im Urin und erlaubt durch quantitative und insbesondere auch qualitative Bestimmungen den Nachweis von aromatischen Aminosäuren, deren Vorkommen stets pathologisch ist.

Die Autoren haben die Stoffwechselstörungen der aromatischen Aminosäuren in Fällen von Alkaptonurie, phenylpyruvischer Idiotie und Albinismus untersucht. Sie führten ferner sowohl an gesunden als auch an kranken Individuen Belastungen mit Aminosäuren durch und haben deren Folgen mit Hilfe der Urinchromatographie geprüft. Sie stellten außerdem fest, daß das Cortison sowohl eine zahlen- als auch mengenmäßige Vermehrung der Ausscheidung der einzelnen Aminosäuren im Urin verursacht. Durch Verabreichung von Testosteron ließen sich diese Reaktionen jedoch nicht erzeugen.

Riassunto

La cromatografia su carta dà al clinico la possibilità di orientarsi sull'eliminazione degli amino-acidi nell'urina, permettendogli un giudizio esatto sia della quantità che della qualità degli amino-acidi, in modo speciale delle componenti aromatiche, la cui presenza è sempre patologica.

Gli autori hanno studiato le malattie del metabolismo degli amino-acidi aromatici, cioè l'alcaptonuria, l'idiozia fenilpiruvica e l'albinismo. In oltre essi hanno eseguito prove da carico con amino-acidi in individui normali e in casi patologici osservandone le conseguenze patologiche sullo spettro cromatografico dell'urina. Infine gli autori hanno potuto stabilire che il cortisone aumenta l'eliminazione sia del numero che della quantità dei singoli amino-acidi nell'urina. Questa reazione al cortisone non appare se si amministra il testosterone.

Summary

Paper chromatography gives the clinician a useful method of orientation about the elimination of amino acids in the urine. It gives him a quantitative and, above all, a qualitative appreciation, which reveals aromatic amino acids the presence of which is pathological.

The authors have studied three diseases of aromatic amino acid metabolism: alcaptonuria, phenyl pyruvic idiocy and albinism. They have also tested the effect of surcharges of amino acids in the normal individual and in pathological cases, and have observed the effects of these overdoses by means of urinary chromatography. Finally, they were able

to show that cortisone produces an increase in number and in quantity of amino acids in the urinary discharge. These reactions to cortisone do not occur after administration of testosterone.

Martin, E., Milhaud, G., Courvoisier, B., et Lapine, A.: J. suisse Méd. **80**, 981 (1950).
– *Martin, E., Milhaud, G., et Courvoisier, B.:* Sem. Hôp. Paris. **26**, 95, 4893 (1950).
– *Milhaud, G., et Courvoisier, B.:* Etude des troubles du métabolisme intermédiaire des acides aminés aromatiques, spécialement de l'alcaptonurie. Monographie inédite (53 p., Prix Humbert 1951, Faculté de Médecine, Genève). – *Milhaud, G., et Courvoisier, B.:* Helv. med. Acta **18**, 4/5, 475 (1951). – *Milhaud, G., et Doret, J. P.:* J. suisse Méd. **81**, 953 (1951).

Diskussion:

G. Fanconi (Zürich): Die schönen Demonstrationen von Prof. Martin zeigen, welche Bedeutung der Papierchromatographie für die Klinik zukommt. Wir konnten dieses Jahr in vier Fällen von Oligophrenia phenylpyruvica gerade mit Hilfe der Papierchromatographie etwas tieferen Einblick in diese merkwürdige Stoffwechselstörung bekommen. Es handelt sich nicht bloß um eine Blockade des Abbaues des Phenylalanins bis zur Phenylbrenztraubensäure, was zu einer Stauung des Phenylalanins führen kann, sondern wir fanden, daß es sich um eine wohl übergeordnete Störung des gesamten Aminosäurestoffwechsels handeln muß, denn es werden auch andere Aminosäuren in vermehrtem Maße im Urin ausgeschieden. Im Liquor konnten wir nachweisen, daß er ziemlich viel Phenylalanin enthalten muß. Wir fanden außerdem ähnliche Stoffwechselbefunde, wie beim Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom mit oder ohne Cystinosis, nämlich eine Hypophosphatämie, eine Verminderung der Alkalireserve, eine Nüchternhypoglykämie, einen abnormen Verlauf der Blutzuckerkurve. Unsere Befunde werden demnächst durch *Meister* in den Helvetica Paediatrica Acta publiziert.

E. Martin: Dans les 4 cas d'oligophrénie phénylpyruvique dont nous avons pu examiner les urines par chromatographie, nous avons mis en évidence de la phénylalanine qui, par dosage, s'est révélée en quantité importante.

En outre, nous avons trouvé du glycocole, de l'alanine, de la sérine et de la valine.

Le chromatogramme à deux dimensions de l'un des cas donne en outre de la tyrosine, à côté d'acide aminobutyrique.

Nous confirmons donc la constatation du Prof. Fanconi, à savoir que dans certains cas, les acides aminés peuvent être abondants; mais ce qui nous a paru le plus caractéristique, c'est la présence de phénylalanine en quantité importante.