

Aspects biochimiques de la nutrition protidique

Par B. BLANC

Institut de Biochimie et Institut Suisse des Vitamines, Lausanne (Suisse)

Dès l'aube de la vie sur la terre à nos jours, du premier organisme vivant primitif en passant par tous les degrés de l'évolution jusqu'à l'homme, le secret de la matière vivante, constamment renouvelé par les possibilités de duplication liées aux acides nucléiques, paraît déposé dans ces longues chaînes d'acides aminés que sont les protéines.

Toutes les hypothèses sur les origines de la vie, contradictoires souvent, s'accordent cependant pour reconnaître que les acides aminés sont les représentants principaux des premiers composés qui se sont formés dans les mers chaudes de l'ère précambrienne, en présence de sels minéraux, d'acides et de bases, à la faveur de fortes concentrations de gaz dissous tels l'azote, l'hydrogène, l'ammoniaque, le méthane, et sous l'influence de la puissante irradiation ultraviolette d'alors.

MILLER¹ vérifia le bien-fondé de ces hypothèses en reproduisant expérimentalement les conditions qui régnèrent sur notre planète, voici 2 billions et demi d'années; après une semaine d'incubation déjà, il put mettre en évidence la présence d'acides aminés.

La synthèse rapide de ces acides aminés, qui se prolongea sans solution de continuité pendant des millions d'années, a déterminé leur importante accumulation dans l'océan primitif; ce fut le premier milieu nutritif.

Nous ne nous arrêterons pas à l'étude de la constitution des premières molécules de protéines par polymérisation des acides aminés de ce milieu, ni à celle des acides nucléiques qui, apparus avec un certain décalage, vont permettre la multiplication de molécules protéiques semblables et nous conduire par là à la genèse du premier organisme vivant. Nous retiendrons en revanche la dualité fonctionnelle des acides aminés et des protéines qui représentent à la fois, et dès les origines, des éléments nutritionnels et des éléments constitutifs.

Nous retrouverons cette dualité tout au long de cet aperçu, au cours duquel je me propose d'aborder successivement les grandes lignes de la synthèse protéique, l'état dynamique des composants protidiques corporels, la notion de l'essentialité de certains acides aminés dont l'apport dépend de la valeur nutritive des protéines ou de l'état des dépôts protéiques. Je terminerai en présentant les principales manifestations pathologiques des carences protidiques et leurs incidences sur la santé.

Impliquées dans toutes les manifestations de la vie, les protéines, comme l'étymologie grecque *proteios* le suggère, occupent le premier rang des constituants essentiels du protoplasme cellulaire. Dans le corps humain, il a été possible d'estimer à 100 000 le nombre de protéines différentes, tissulaires ou plasmatiques, enzymes, nucléoprotéines et anticorps.

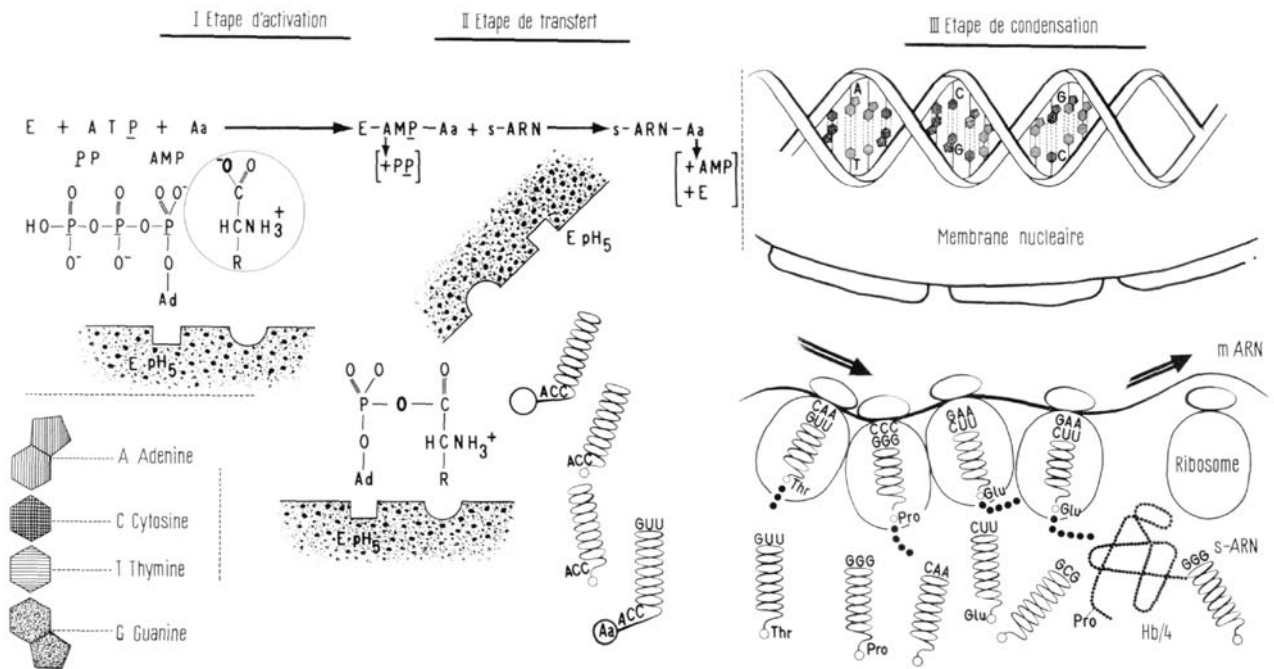
La synthèse protéique consiste en l'assemblage des acides aminés, unités de structure, en une chaîne de protéine. Une vingtaine d'acides aminés s'incorporent tour à tour et à plusieurs reprises dans la molécule de protéine, qui peut en contenir de quelques dizaines à plusieurs milliers. Notons ici que le terme «protide» est la dénomination la plus large qui englobe tous les stades entre les protéines et leurs sous-unités les acides aminés, ainsi que les polypeptides ou peptides intermédiaires.

Un mécanisme commun intervient dans la synthèse protéique. Il comporte 3 étapes principales (voir Figure). Au cours de la première étape (I) dite d'*activation*, l'acide aminé forme avec la molécule riche en énergie d'adénosine-triphosphate (ATP) et avec une molécule d'enzyme particulière à chaque acide aminé, un complexe activé: E-AMP-Aa (E = enzyme pH 5: précipitant par acidification du suc cellulaire jusqu'à pH 5; AMP = adénosine-monophosphate; Aa = acide aminé). Il y a libération de pyrophosphate: PP.

Dans la seconde étape ou étape de *transfert* (II), une deuxième molécule d'enzyme pH 5 spécifique de l'Aa considérée effectuée la combinaison de l'Aa activé avec une molécule d'acide ribonucléique (ARN)-transfert ou soluble désigné par le symbole s-ARN-C-C-A, parce qu'il se termine, à son pôle fixateur de l'Aa, par les trois bases Cytosine, Cytosine, Adénine. Un nouveau complexe s'est constitué: s-ARN-C-C-A-Aa ou s-ARN-Aa qui est la forme de transfert de l'acide aminé. Il y a libération simultanée d'une molécule d'AMP et de l'enzyme de l'étape d'activation.

Pour la troisième étape de *condensation* des acides aminés liés aux acides ribonucléiques transferts en une chaîne polypeptidique, l'acide désoxyribonucléique des chromosomes du noyau porteur des informations génétiques a dépêché par delà la membrane nucléaire et

¹ S. L. MILLER, J. Am. chem. Soc. 77, 2351 (1955).



Les principales étapes de la *synthèse protéique*: Dans l'étape d'activation (I), l'acide aminé (Aa) forme avec l'ATP (adénosine-tri-phosphate) et une molécule d'enzyme (E pH 5) un complexe activé: E-AMP-Aa (AMP = adénosine-mono-phosphate); il y a libération d'une molécule de pyrophosphate: PP. Lors de la seconde étape (II) dite de *transfert*, une deuxième molécule d'enzyme effectue la combinaison de l'Aa activé avec une molécule d'acide ribonucléique soluble (s-ARN-C-C-A- ou s-ARN) pour former le nouveau complexe: s-ARN-Aa. La troisième étape (III) est constituée par la *condensation* des acides aminés liés aux molécules d'acide ribonucléique soluble en une chaîne polypeptidique. Le s-ARN-Aa porteur du triplet de bases complémentaires de l'acide ribonucléique messager (m-ARN) – m-ARN moulé sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) nucléaire – viendra se placer un instant dans le ribosome pour ajouter à la chaîne polypeptidique en formation l'acide aminé défini qu'il transporte. La chaîne polypeptidique représentée: Hb/4 correspond à l'une des quatre chaînes de l'hémoglobine (Hb). (4^e Aa: *Thréonine*; 5^e Aa: *Proline*; 6^e et 7^e Aa: acide *Glutamique*) (voir texte).

jusqu'au niveau de l'ergastoplasme cytoplasmique et des ribosomes où s'effectuent les premières phases, une molécule d'acide ribonucléique-messager (m-ARN). Celle-ci a capté au contact d'une des spires de l'acide désoxyribonucléique, une série caractéristique de bases puriques et pyrimidiques complémentaire capable de déterminer une séquence d'acides aminés propre à une protéine bien définie. Dans les acides ribonucléiques transferts ou messagers l'adénine (A) est complémentaire de l'uracile (U) et inversement; la cytosine (C) est complémentaire de la guanine (G).

Par combinaison de ces quatre bases sous forme de groupe de trois, triplets suffisant à désigner un acide aminé déterminé, on aboutit à 4³ combinaisons, soit 64 possibilités; or, il existe 20 acides aminés naturels environ. CRICK et al.² qui ont émis cette théorie, expliquent cette contradiction numérique par le fait que plusieurs triplets différents peuvent déterminer le même acide aminé.

L'acide ribonucléique transfert viendra par l'intermédiaire de son triplet caractéristique se placer un instant dans le ribosome, au contact des bases complémentaires de l'acide ribonucléique-messager et ajouter à la chaîne polypeptidique déjà en formation l'acide aminé qu'il transporte.

Dès qu'il a accompli son rôle, il est remplacé par un acide ribonucléique transfert ayant fixé un autre acide

aminé, porteur du triplet complémentaire du nouveau groupe de 3 bases que le ribosome vient d'aborder dans son mouvement unilatéral le long de l'acide ribonucléique. Il a été récemment suggéré³ que ce ne sont pas des ribosomes isolés qui parcourent l'acide ribonucléique messager, mais des groupes de 5 ribosomes reliés.

Ainsi, à chaque pas de 3 bases que fait le ribosome le long de l'acide ribonucléique messager, un acide aminé de plus s'ajoute à la chaîne protéique; celle-ci garde des attaches ribosomales jusqu'au moment où, le ribosome ayant parcouru le m-ARN sur toute sa longueur et la chaîne protéique étant par conséquent terminée, il y a séparation générale: le ribosome se détache de l'acide ribonucléique messager, la chaîne protéique est libérée dans les constituants solubles du cytoplasme.

De nombreux facteurs supplémentaires interviennent dans ces trois étapes de la *synthèse protéique* (ions minéraux, systèmes générateurs d'énergie), que nous avons omis volontairement dans cette description.

Le premier acide aminé de la chaîne garde son groupement aminé (-NH₂) libre et se lie par son groupement carboxylique (-COOH) au groupe aminé

² F. H. C. CRICK, L. BARNETT, S. BRENNER et R. J. WATTS-TOBIN, *Nature* 192, 1227 (1961).
³ A. RICH, *Sci. Am.* 209, 44 (1963).

de la molécule d'acide aminé suivante; et ainsi de suite jusqu'au dernier qui conserve un groupement carboxylique libre, non engagé dans une liaison peptidique.

La représentation schématique choisie retrace les premières phases de la synthèse d'une des 4 chaînes de l'hémoglobine humaine. Chaque chaîne a un poids moléculaire (PM) de 17000 environ et comprend, selon le type de la chaîne, de 141 à 146 acides aminés. Les chaînes sont assemblées par paires dans la molécule entière qui contient 574 acides aminés.

Si un dérèglement d'ordre génétique transmis à l'acide ribonucléique messager lui impose d'incorporer en position 6 une molécule de valine (val) au lieu de celle d'acide glutamique, comme ce doit être normalement le cas, il aura suffi de ce seul changement pour rendre toute la chaîne hémoglobinique et par la suite toute la molécule d'hémoglobine anormale. L'anomalie aura des répercussions sur les érythrocytes eux-mêmes qui deviennent falciformes et sur le transport de l'oxygène chez le sujet atteint de ce dérèglement.

Abordons l'aspect dynamique des constituants protéiques corporels par quelques exemples sur la cinétique de leur renouvellement. Nous emprunterons à RIMINGTON⁴ le premier de ces exemples: 8 g d'hémoglobine, soit un peu moins d'un centième de l'hémoglobine totale, doivent être remplacés journellement chez un adulte sain. Le renouvellement de 8 g d'hémoglobine par jour paraît peu de chose, mais cela représente à chaque seconde des 24 h, la synthèse de 3 millions de globules rouges. A titre indicatif chaque globule rouge contient lui-même, d'après PERUTZ⁵, 280 millions de molécules d'hémoglobine. Chacune des 3.10^{23} molécules de protéines du corps humain représentant 15% de son poids, soit environ 13,5 kg chez un individu de 70 kg, peut être synthétisée en quelques secondes (70 sec pour une chaîne hémoglobinique).

Dans la première moitié du XIX^e siècle déjà, le physiologiste et médecin français MAGENDIE avait pressenti ce perpétuel mouvement de destruction et de reconstruction de la matière vivante. Il l'explique dans un texte savoureux datant de 1816⁶: «La vie de l'homme et celle des autres corps organisés est fondée sur ce qu'ils s'assimilent habituellement une certaine quantité de matière qu'on nomme aliment. La privation de cette matière pendant un temps assez limité entraîne nécessairement la cessation de la vie. D'un autre côté, l'observation journalière apprend que les organes de l'homme, de même que ceux de tous les êtres vivants, perdent à chaque instant une certaine quantité de la matière qui les compose; c'est même sur la nécessité de réparer ces pertes habituelles que repose le besoin des aliments. De ces deux données et de quelques autres que nous ferons connaître par la suite, on a conclu avec raison que les corps vivants ne sont point composés de la même matière à toutes les époques de leur existence; on a même été jusqu'à dire que les corps subissent une rénovation totale. Les an-

ciens ont avancé que cette rénovation s'opère dans l'espace de sept ans. Sans admettre cette idée conjecturale, nous dirons qu'il est extrêmement probable que toutes les parties du corps de l'homme éprouvent un mouvement intestin, qui a pour double effet d'expulser les molécules qui ne doivent plus servir à composer les organes, et de les remplacer par des molécules nouvelles. Ce mouvement intime constitue la nutrition».

Cette notion du renouvellement continu des constituants de la substance corporelle variable selon les tissus, devait succomber aux théories de LIEBIG et aux conceptions statiques de FOLIN et attendre un siècle pour ressusciter avec l'importante publication de SCHOENHEIMER⁷ sur l'état dynamique des constituants corporels.

Les expériences de SCHOENHEIMER utilisant des acides aminés marqués par des isotopes radioactifs, poursuivies par WHIPPLE⁸, montraient la rapidité de l'incorporation des acides aminés administrés dans les protéines, c'est-à-dire l'anabolisme, ainsi que la vitesse de libération d'acides aminés à partir de protéines: le catabolisme. De plus, ces expériences indiquaient clairement le mélange des acides aminés en provenance de la diète ou produits par le catabolisme tissulaire et la participation de cet ensemble à la néosynthèse protéique.

Une question se pose: qu'advient-il de la chaîne protéique en voie de synthèse si un acide aminé fait défaut dans le milieu, s'il ne peut donc être transéré par l'acide ribonucléique transfert (s-ARN-C-C-A) correspondant? Le résultat sera complètement différent selon que l'acide aminé manquant appartient à l'un ou à l'autre des deux groupes aminés que les travaux fondamentaux de ROSE⁹ ont permis de distinguer: les acides aminés essentiels et les non-essentiels.

Les acides aminés essentiels ne peuvent être synthétisés par l'organisme ou alors ils le sont dans une trop faible mesure pour satisfaire les besoins de la synthèse protéique. Pour ces acides aminés essentiels, comme pour les vitamines, l'organisme dépend de l'apport extérieur. Chez l'adulte on compte 8 acides aminés essentiels dont le besoin minimum journalier est indiqué sur le Tableau, l'apport recommandé étant le double du besoin minimum présenté.

Il suffit qu'un seul de ces acides aminés essentiels fasse défaut lors de la synthèse protéique, pour que la chaîne polypeptidique avorte et soit livrée aux processus de dégradation.

⁴ C. RIMINGTON, *Exp. Med. Surg.* 12, 121 (1954).

⁵ M. F. PERUTZ, *Sci. Am.* 211, 64 (1964).

⁶ F. MAGENDIE, *Précis élémentaire de physiologie* (Paris 1816), vol. I, p. 19.

⁷ R. SCHOENHEIMER, *The Dynamic State of Body Constituents* (Harvard University Press, Cambridge 1942).

⁸ G. H. WHIPPLE, *Hemoglobin, Plasma Protein and Cell Protein* (Thomas, Springfield 1948).

⁹ W. C. ROSE, *Physiol. Rev.* 18, 109 (1938); *Fed. Proc.* 8, 546 (1949); *Nutr. Abstr. Rev.* 27, 631 (1957).

Besoin journalier minimum en acides aminés essentiels (mg/jour) selon ROSE^a

Isoleucine 700	Leucine 1100	Lysine 800	Méthionine 1100 ^a
Phénylalanine 1100 ^b	Thréonine 500	Tryptophane 250	Valine 800

^a La Cystine peut remplacer le 83% du besoin de Méthionine qui n'est plus alors que de 200 mg/jour. ^b La Tyrosine peut remplacer le 70 à 75% du besoin de Phénylalanine qui n'est plus alors que de 300 mg/jour.

Si par contre, un acide aminé non-essentiel fait défaut, il sera synthétisé par la cellule. Dans une certaine mesure les acides aminés non-essentiels permettent d'épargner les acides aminés essentiels présentant une analogie structurelle et fonctionnelle entre eux; nous avons indiqué les relations entre cystine et méthionine d'une part, entre phénylalanine et tyrosine d'autre part dans le Tableau.

Deux acides aminés, histidine et arginine, dits semi-essentiels, occupent une position intermédiaire: ils sont normalement non-essentiels, mais leur synthèse est limitée. L'histidine est en défaut dans les périodes anaboliques intenses après dénutrition. Le nourrisson pour qui l'histidine est essentielle se trouve dans un état métabolique semblable. L'arginine doit au contraire développer dans les états cataboliques sévères (brûlures, catabolisme post-opératoire) son pouvoir de détoxication hépatique de l'ammoniaque.

Si l'attention doit avant tout être portée sur un apport équilibré en acides aminés essentiels pour assurer le succès de la synthèse protéique, il ne faut pas négliger un apport d'une source interchangeable d'azote soit par des acides aminés non-essentiels, soit par des composés azotés non spécifiques: l'urée et les sels d'ammonium par exemple.

Avant même de considérer les éléments conditionnant la valeur nutritive des protéines de la diète, il s'agit d'éclaircir une question fort débattue pendant longtemps: est-il vraiment nécessaire de mettre à la disposition des mécanismes de synthèse protéique des acides aminés isolés ou bien est-il possible d'envisager une réincorporation d'oligopeptides, de séquences polypeptidiques de plus ou moins grande taille, dans une molécule protéique en cours de formation?

Ce sont les résultats des travaux de FLEISCHER, HAUROWITZ et al.¹⁰ qui permettent de répondre précisément à la question soulevée. Ces auteurs marquent biologiquement, in vivo, de l'albumine de rat avec des traceurs radioactifs différents: ¹⁴C et ³⁵S, ce dernier incorporé dans les acides aminés soufrés. Ils injectent cette albumine par voie parentérale et ils étudient le devenir du rapport de radioactivité ³⁵S/¹⁴C dans le plasma et les tissus. Ce rapport doit rester pratiquement inchangé si des fragments polypeptidiques relativement importants sont transférés des protéines plasmatiques aux protéines tissulaires nouvellement

synthétisées. A priori des séquences partielles semblables de protéines différentes pourraient être interchangeables bien que cette hypothèse ne s'accorde guère avec la conception actuelle, résumée plus haut, de la synthèse protéique. Un changement très net du rapport de radioactivité fournie par les deux traceurs signifierait au contraire que ce sont de petits fragments d'une hydrolyse avancée de la protéine infusée: acides aminés et peptides de bas ordre, qui sont réincorporés dans les protéines tissulaires néoformées. Il y a eu en effet un changement très marqué du rapport considéré, ce qui permet aux auteurs de ces expériences d'indiquer que les protéines injectées par voie intraveineuse doivent être très largement hydrolysées avant que leurs éléments constitutifs puissent participer à la synthèse des protéines tissulaires propres à l'organisme receveur. Le temps moyen pour que la moitié de la dose injectée soit catabolisée, soit la 1/2 durée de vie des protéines, varie de quelques jours à plusieurs mois. L'administration de protéines, ou de polypeptides engendre un retard indésirable dans le démarrage de la néosynthèse protéique.

Cette notion est primordiale pour l'alimentation protidique parentérale qui devra se réaliser sous la forme d'infusions intraveineuses de solutions équilibrées d'acides aminés. Dans l'alimentation normale par voie orale, l'apport adéquat en acides aminés dépend de la quantité et de la qualité des protéines alimentaires. Il n'est pas possible de donner une valeur absolue précise de la quantité nécessaire de protéines journalières: elle varie d'un individu à l'autre et selon les conditions physiologiques momentanées; en moyenne le besoin peut se calculer par la formule approximative suivante¹¹: Quantité de protéines/jour (en g) = 2,75. Poids (kg)^{0,75}.

De toute façon, le problème de la quantité de protéines est un problème de qualité, il en faut d'autant moins qu'elles sont plus efficaces. Cette qualité s'exprime par la valeur nutritive des protéines, soit leur capacité de promouvoir la croissance ou le renouvellement des tissus par l'utilisation optimale pour la synthèse protéique des acides aminés qu'elles contiennent.

La valeur nutritive englobe deux facteurs distincts que nous examinerons successivement: la digestibilité et la valeur biologique.

La digestibilité se définit par le rapport existant entre les éléments protidiques résorbés et ingérés. Elle dépend de l'activité protéolytique exo- ou endocellulaire du tube digestif et des possibilités de l'absorption intestinale globale. Il est actuellement connu qu'en plus de la résorption principale sous la forme d'acides aminés libres, une faible proportion de polypeptides et

¹⁰ S. FLEISCHER, A. LIETZE, H. WALTER et F. HAUROWITZ, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 101, 160 (1959).
¹¹ S. BRODY, Bioenergetics and Growth (Reinhold, New York 1945).

de protéines peut traverser la paroi intestinale. Cette fraction doit subir une digestion ultérieure pour pouvoir participer à la synthèse protéique sous la forme obligée d'acides aminés libres. A la digestibilité est liée la notion primordiale de la simultanéité de l'apport en acides aminés essentiels nécessaires à la mise en marche des mécanismes de synthèse. C'est à CANNON¹² que l'on doit la démonstration la plus frappante de la nécessité de cette simultanéité. CANNON a en effet remarqué que si l'on donne à des rats préalablement soumis à un régime pauvre en protéines, la moitié des acides aminés essentiels à la fois, puis l'autre moitié après un certain laps de temps seulement, on enregistre une perte d'appétit suivie d'une chute immédiate et très marquée du poids. Alors que les animaux d'un groupe témoin recevant les mêmes acides aminés essentiels dans les mêmes proportions mais en une seule fois, s'alimentent normalement et reprennent régulièrement du poids.

Pour que l'organisme puisse utiliser pleinement les éléments de haute valeur biologique que sont les acides aminés, il est absolument indispensable qu'il y ait simultanéité de libération et de transport de tous les acides aminés essentiels jusqu'aux lieux de synthèse.

La valeur biologique indique quelle proportion des éléments protidiques résorbés est retenue pour la synthèse protéique. Cette valeur dépendra d'une façon assez étroite, de la composition en acides aminés de la protéine pour autant que les particularités de la digestion et du transport aient respecté l'équilibre initial.

Chaque jour les acides aminés essentiels doivent être fournis à nouveau à l'organisme, en quantité et proportions convenables, accompagnés des éléments protidiques déjà mentionnés. L'absence d'un ou de plusieurs de ces acides aminés essentiels ralentit la synthèse protéique et conduit à la destruction d'une importante proportion des autres acides aminés de la diète avec formation et excrétion d'urée.

Ainsi une corrélation directe existe entre le taux d'éléments protidiques retenus dans le corps et le spectre d'acides aminés essentiels fournis par les protéines alimentaires.

La valeur nutritive intègre les données de la valeur biologique et de la digestibilité; elle permet une caractérisation précise du type de protéine alimentaire considéré et reflète les possibilités d'utilisation cellulaire des acides aminés qui en sont issus.

La valeur nutritive des aliments peut s'exprimer en proportion d'une valeur théorique idéale. Dans cette échelle des valeurs, on trouve en premier rang entre 90 et 97% les protéines du lait maternel et des oeufs, suivies par celles du lait de vache, des fromages, des viandes et des poissons comprises entre 80 et 90%. La levure est une source intéressante de protéines avec une valeur de 77%, puis plus bas se situent le blé complet et le riz non décortiqué (auxquels il manque la thréonine et la lysine) et enfin la farine blanche avec 54% seulement.

L'apport protéique alimentaire devrait se répartir sur les trois repas de la journée pour que l'utilisation soit optimale. Les protéines végétales présentent souvent une répartition déséquilibrée pour l'homme en acides aminés essentiels.

Ce n'est que par un mélange judicieux de diverses sources de protéines végétales de composition complémentaire prises en grande quantité que l'on obtient une alimentation équilibrée, à moins d'ajouter aux aliments d'origine végétale les acides déficients qui s'obtiennent actuellement en grande quantité par synthèse chimique totale. Ainsi l'adjonction de lysine et de thréonine en proportions convenables dans le riz et le pain, augmentent considérablement leur valeur nutritive.

Les relations entre les protéines alimentaires et les protéines corporelles sont de caractère dynamique; un incessant remplacement des unes par les autres fait partie de ce mouvement rapide de synthèse et de dégradation de la matière vivante.

Toutes les protéines du corps, à part celles du tissu nerveux et du tissu conjonctif, peuvent être utilisées pour les besoins du renouvellement et participer ainsi à la réserve générale des éléments protéiques.

Il a été cependant observé que certaines protéines tissulaires peuvent plus rapidement que d'autres être réversiblement influencées par la quantité et la qualité des protéines de la diète. Cette faible fraction des protéines corporelles qui est mobilisée dans les 24 h suivant le début du jeûne protéique a été dénommée: réserve protéique labile. Réserve protéique et non protidique car il n'y a pas d'accumulation d'acides aminés libres dans les tissus.

Le plasma, le foie et le pancréas participent à la réserve labile, mais c'est la muqueuse intestinale qui intervient en premier lieu. NASSET¹³ l'a démontré en observant qu'à la suite d'un repas sans protéines, la lumière intestinale contient tout de même un mélange d'acides aminés comparable à celui résultant d'un repas protéiné. Cette présence étonnante d'acides aminés s'explique par le transfert de quantités appréciables de protéines endogènes dans le lumen. Ces protéines proviennent de l'intense desquamation des cellules épithéliales des muqueuses digestives, des sécrétions digestives de mucoprotéines et d'enzymes, des sucs gastrique, intestinal et pancréatique, ainsi que d'une faible sécrétion possible de protéines plasmatiques dans le tube digestif. L'importance des éléments protéiques transférés chaque jour dans la lumière intestinale d'un adulte sain est de l'ordre de 50 à 100 g qui sont scindés en acides aminés et résorbés pour la plus grande partie, l'élimination fécale ne dépassant pas 10%.

¹² P. R. CANNON, *Recent Advances in Nutrition*. Porter Lectures, Series 14 (University of Kansas Press, Lawrence 1950).

¹³ E. S. NASSET, *J. Am. med. Assoc.* 164, 172 (1957).

Ainsi, d'un certain point de vue, tous les êtres humains sont carnivores et le concept usuel du végétalisme est un mythe!

Habituellement les acides aminés issus des protéines endogènes se mélangent à ceux de la diète, les premiers contribuant dans une certaine mesure et pendant un temps donné à l'amélioration de la valeur nutritive intrinsèque des protéines alimentaires.

Cette réserve protéique labile, à laquelle les tissus musculaires et sanguins peuvent participer après le foie, le pancréas et la muqueuse intestinale, est extrêmement convoitée. Elle est mise à contribution non seulement à la suite d'une carence de l'apport protéique, comme on vient de le dire, mais également lors d'une restriction des nutriments énergétiques: glucides et lipides; selon la loi de l'isodynamie de RUBNER¹⁴ en effet, les protéines peuvent être utilisées pour satisfaire les besoins énergétiques, 1 g de protéines fournissant 4,1 kilocalories.

Un épuisement relatif des protéines labiles de la réserve va entraîner des répercussions généralisées lorsque les enzymes sont atteints par le défaut de synthèse protéique, ce qui rend par contre-coup les vitamines et les oligo-éléments constitutifs des groupements coenzymatiques inefficaces et incapables de déployer leurs effets.

Ainsi la malnutrition protidique peut-elle faire apparaître les symptômes caractéristiques de déficiences en vitamines ou en oligo-éléments.

Nous garderons à l'esprit cette complexité des interactions métaboliques possibles que nous n'avons pu qu'effleurer ici, dans nos considérations sur l'importance de la nutrition protidique dans divers états physiologiques et dans les manifestations pathologiques.

Des besoins protéiques accrus apparaissent dans les conditions physiologiques nécessitant une synthèse protéique particulièrement intense. C'est le cas dans la grande période de croissance qui s'étend de la naissance à l'âge adulte, lors de la grossesse pour le développement du fœtus et de l'allaitement pour la biosynthèse de ce liquide nourricier prodigieux, prolongement du sang maternel. Aux deux extrémités de la vie se rencontrent des besoins pressants en éléments protidiques équilibrés, chez le nourrisson et le prématuré pour accroître rapidement leur masse tissulaire et chez le vieillard pour contribuer à retarder la fonte cytoplasmique progressive caractéristique de la sénescence. C'est précisément dans ces états de besoins accrus que se rencontrent dans nos contrées les signes les plus fréquents de malnutrition protidique.

Toutefois, en dehors des états physiologiques spéciaux, des signes de carences protéiques qui s'extériorisent tout d'abord par la fatigue, l'anorexie, l'irritabilité peuvent se manifester chez l'adulte, conséquence d'habitudes nutritionnelles erronées répétées chaque jour.

La plupart de ces manifestations pathologiques souvent isolées, se trouvent toutes rassemblées dans la forme la plus sévère de la malnutrition protidique: le kwashiorkor. Kwashiorkor est le nom africain de ce mal meurtrier qui atteint actuellement 100 millions de jeunes enfants des régions tropicales et subtropicales des continents africain, asiatique et sud-américain. Cette maladie est d'ailleurs le même que la dystrophie des farineux ou Mehlährschaden de l'Europe centrale. L'habitude s'était prise au début du siècle, lorsque des diarrhées apparaissent chez les nourrissons, de supprimer le lait de leur alimentation et de le remplacer par des bouillies ou des décoctions de céréales; on constatait avec joie une augmentation de poids ce qui incitait à la prolongation de ce régime jusqu'au moment où la recrudescence de la diarrhée, l'apparition d'œdèmes et de dermatoses nécessitait l'hospitalisation des enfants; c'est alors que le Prof. TAILLENS (Lausanne) parlait des «résultats de la terreur du lait».

Avec le kwashiorkor, le degré de gravité des maladies expérimentales sur animaux est atteint; toutes les étapes d'une affection nutritionnelle de type carenciel s'y trouvent représentées.

A l'origine, l'insuffisance nutritionnelle; elle apparaît dès que la quantité de protéines contenues dans le lait maternel n'est plus suffisante ou après le sevrage. L'enfant ne reçoit plus alors que des bouillies de manioc, de riz, de maïs ou de bananes, farineux de faible valeur protéique qui font de lui, dans la deuxième année généralement, un enfant malade.

Le déséquilibre protidique atteindra les premiers ces organes ou tissus reconnus pour leur intervention dans la réserve métabolique labile et qui, après avoir fourni les acides aminés manquant dans la diète (mais nécessaires à la formation tissulaire incessante) vont s'épuiser et s'altérer eux-mêmes.

En premier lieu intervient l'atrophie de la muqueuse intestinale qui devient si mince qu'elle en est finalement transparente. Une insuffisance des enzymes intestinaux, tels la lipase, la trypsine et l'amylase, apparaît, cause présumée de diarrhées fréquentes qui, à leur tour, aggravent encore l'état de dénutrition et amorcent un cercle vicieux.

Chez l'adulte, l'ulcère ne pourrait-il pas être considéré comme une lésion résultant de l'impossibilité de régénération locale de ces parois gastriques ou duodénales qui fournissent sans cesse leurs protéines constitutionnelles pour subvenir au déséquilibre prolongé de la nourriture? Une recrudescence marquée des ulcères gastro-duodénaux en période de guerre et leur fréquence en tout temps chez les vieillards en état de dénutrition en serait la preuve.

¹⁴ M. RUBNER, *Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung* (Deuticke, Leipzig-Wien 1902).

Le foie ensuite, qui après une déplétion des réserves protéiques labiles présente des infiltrations graisseuses progressant du centre des lobules vers leur périphérie. Ce dépôt graisseux élargit le foie et oblitère la lumière de ses sinusoides. Ces altérations font penser au foie gras qu'il est aisé de provoquer chez l'animal par un anti-métabolite de la méthionine: l'éthionine. Or précisément la farine de manioc est particulièrement pauvre en méthionine.

Les variations des taux de très nombreux enzymes – en particulier un abaissement de la xanthine oxydase et une élévation de la phosphatase alcaline – ainsi qu'une diminution du pouvoir de détoxification du foie, représentent les lésions biochimiques concomitantes de l'atteinte hépatique dans le kwashiorkor et dans certains régimes hypoprotéinés.

Toutes les modifications pathologiques évoquées de même que l'apparition de cancers primaires du foie d'origine nutritionnelle ont été clairement observées expérimentalement, mais il est difficile d'établir chez l'homme des relations strictes de cause à effet entre la malnutrition protidique et les signes cliniques.

Cependant il est très probable, déclare le Comité américain de la Nutrition¹⁵, qu'une déficience protéique chez l'homme conduite à une dysfonction hépatique. De nombreux cas de cirrhoses sont bien connus pour lesquels le régime hyperprotéiné représente la thérapeutique majeure. L'alimentation déréglée des alcooliques est pauvre en protéines et l'alcool par lui-même empêche la pleine résorption et l'utilisation des protéines au niveau de l'intestin et du foie; dans ce cas de nouveau, c'est la dénutrition protéique qui peut être considérée comme l'origine commune des symptômes de cirrhose et d'anémie très souvent associés.

Les causes d'anémie hypochrome normocytaire des états de dénutrition et de grossesse par exemple, ou macrocytaires observées dans le kwashiorkor, sont nombreuses, les interactions entre les facteurs capables de la susciter multiples, mais il n'est pas possible d'ignorer l'influence de l'état nutritionnel protidique dans l'étiologie de cette manifestation. En effet, un abaissement de l'apport des acides aminés peut entraîner logiquement, et c'est le cas souvent, une synthèse retardée de l'hémoglobine, un défaut de la maturation des érythrocytes, et, ainsi que des expériences personnelles semblent le confirmer, des modifications dans le tractus intestinal entraînant une diminution des possibilités d'utilisation et de transport du fer alimentaire.

L'équilibre des réserves protéiques du plasma est aussi atteint dans le kwashiorkor. La quantité totale des protéines plasmatiques est abaissée. Il s'ensuit une hypoprotéinémie globale. C'est avant tout l'albumine qui subit la plus forte diminution en valeur absolue et relative. C'est alors qu'apparaît un accroissement du

liquide interstitiel et une tendance marquée aux œdèmes.

Les études très récentes de HOLT et al.¹⁶ conduites simultanément dans 7 pays différents où règne le kwashiorkor ont mis en évidence la relation existant entre la réserve métabolique et l'aminogramme plasmatique anormal par élévation des acides aminés non-essentiels et abaissement des acides aminés essentiels.

Les enzymes sériques sont aussi atteints; les taux de pseudocholinestérase, de phosphatase alcaline et d'amylase sont considérablement réduits.

La diarrhée étant pratiquement toujours présente, le déséquilibre électrolytique est sévère, la chute de potassium sérique représentant la caractéristique majeure à mettre en relation avec la déplétion protéique. Les taux de fer et de cuivre sont bas de même que ceux de diverses vitamines, principalement la vitamine A. La présence en quantité normale de vitamine A et de carotène dans le foie du dystrophique et le fait que des administrations répétées de vitamine A n'en augmentent pas le taux dans le sérum, parlent en faveur d'un défaut du mécanisme de transport de cette vitamine par les protéines.

Le kwashiorkor s'accompagne de dermatoses pellagroïdes dans de vastes régions où la nourriture est basée sur la consommation du maïs, pauvre en tryptophane. Une parenté étroite existe entre ces manifestations et la pellagre, maladie due classiquement à une avitaminose nicotinique. L'origine commune de ces deux affections devient évidente lorsqu'on sait que l'acide nicotinique est synthétisé, en grande partie par les bactéries de la flore intestinale, à partir du tryptophane.

Si plusieurs autres symptômes accessoires sont liés au kwashiorkor, la manifestation globale qui en résulte est un retard de développement physique (en stature et en poids) et mental. Il arrive fréquemment que cette manifestation ne puisse se présenter.

Les nombreuses lésions biochimiques fonctionnelles et morphologiques du kwashiorkor livrent, en effet, un accès facile à tout un cortège de maladies infectieuses – pneumonie, tuberculose, rougeole et d'autres – qui se développent avec une violence terrible dans ces organismes débiles et les terrassent mortellement.

Historiquement les infections les plus graves, les épidémies les plus meurtrières sont apparues soit à la suite des guerres, des restrictions alimentaires et de la famine qu'elles entraînent, soit dans les régions du globe souffrant en permanence de la faim. Lors de la

¹⁵ Food and Nutrition Board, Committee on Amino Acids: *Evaluation of Protein Nutrition* (Nat. Acad. Sci. et Nat. Res. Council, Publ. 711, 1959).

¹⁶ L. E. HOLT, S. E. SNYDERMANN, P. M. NORTON, E. ROITMAN et J. FINCH, *Lancet* 1963 ii, 1343.

dernière guerre mondiale, 19% des prisonniers russes recevant des rations alimentaires réduites et déséquilibrées ont été atteints de tuberculose, alors que 1,2% seulement des prisonniers anglais mieux nourris, contractaient la maladie.

Il est peu d'affections généralisées aussi graves que le kwashiorkor qui présentent une guérison aussi miraculeuse par un seul traitement; pour effacer en quelques semaines le tableau clinique chargé que nous n'avons fait qu'ébaucher, il est nécessaire et suffisant de fournir une diète complète équilibrée quantitativement et qualitativement en acides aminés essentiels. L'appétit revient alors, la diarrhée cesse, la graisse libère le parenchyme hépatique, les protéines, enzymes, vitamines et oligo-éléments sériques reprennent leurs valeurs normales, les tatouages pellagroïdes s'évanouissent, les œdèmes se résorbent. Confirmation du bien-fondé de l'étiologie nutritionnelle du kwashiorkor et de certaines manifestations que nous lui avons annexées, l'administration des acides aminés que l'organisme est incapable d'élaborer a permis le rétablissement de la santé en favorisant le renouveau des mécanismes de synthèse protéique.

Au sein de ces molécules liées à toute forme vivante que sont les protéines, au centre de leur dualité fonctionnelle dynamique qui en font tour à tour des éléments nutritionnels et constitutifs se trouvent les acides aminés, unités de structure et traits d'union nécessaires.

Ces acides aminés ont également servi de fil conducteur à notre revue; nous les avons vu présider à la naissance préhistorique de la vie sur la terre, puis participer à la synthèse protéique selon les vues les plus modernes que l'on s'en fait, reconnu leur intervention dans l'apport nutritionnel équilibré et souligné les

suites étonnantes de leur intervention dans la guérison des carences protidiques.

Fondement de la nutrition, l'apport protidique ne pourra déployer ses effets bénéfiques que dans le cadre d'une alimentation contenant en proportions judicieuses les autres constituants: l'eau, les glucides, les lipides, les vitamines et les éléments minéraux.

Le continuel renouvellement des compartiments de l'organisme, le maintien de son intégrité constitutionnelle et fonctionnelle, la conservation de la santé et la persistance d'un degré de résistance suffisant pour faire front aux agressions, sont sous la dépendance quotidienne de la nutrition.

L'organisme est capable de s'accommoder de certaines erreurs de composition de la diète; pour le reste, il faut faire appel aux connaissances approfondies de la science de la nutrition dont les bases biochimiques sûres permettent actuellement de repérer et de rétablir les équilibres rompus, et de réaliser ainsi pleinement les indications de cet aphorisme que proposait HIPPOCRATE déjà: «Que votre aliment soit votre principal médicament».

Summary. The concept of the dual function of protides (amino acids and proteins), which serve in turn as nutritional or constitutional elements, has been described. This concept has been used as the dominant principle in the description of the participation of protides in the beginnings of life on earth. It has also been used in the description of the latest theories of protein synthesis and of the requirements in essential amino acids. Finally, the validity of this concept and its importance in the mechanism of continual renewal of tissues and in the maintenance of the corporal physiological integrity of the organism has been underlined by the description of the various phases of kwashiorkor.

Brèves communications – Kurze Mitteilungen – Brevi comunicazioni – Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

2-Amino-1,4-naphthoquinone-N⁴,2-naphthylimine. A Photo-Oxidation Product of 2-Aminonaphthalene

The subcutaneous injection of aged oil solutions of 2-aminonaphthalene into mice was shown by BONSER et al.¹ to cause sarcomas in 63% of the mice compared with 8% in a group injected with a freshly prepared solution. These aged solutions were characterized by the development of a red coloration.

Irradiation of solutions of 2-aminonaphthalene in methanol in the presence of air (254 mμ) resulted in very dark red solutions from which a few milligrams of a red crystalline product was obtained after repeated column chromatography on alumina and recrystallization from petroleum ether 60–90° (m.p. 136–138). The IR-spectrum

¹ G. M. BONSER, D. B. CLAYSON, J. W. JULL, and L. N. PYRAH, Brit. J. Cancer 10, 533 (1956).