

## SUR LA PRÉPARATION ET LE MÉTABOLISME D'IODOCASÉINES RADIOACTIVES.

par R. COURBIER, J. ROCHE, G. H. DELTOUR, M. MAROIS, R. MICHEL  
et F. MOREL.

(Mémoire présenté à la séance du 3 mai 1949).

L'activité biologique de protéines artificiellement iodées préparées par diverses méthodes présente, à égalité de teneur en halogène de ces dérivés, des différences importantes signalées par de nombreux auteurs et attribuées par REINEKE et TURNER à l'inégalité de leurs teneurs en thyroxine [1]. Or, deux d'entre nous ont établi avec LAFON et SADHU [2] que la formation de celle-ci dans les protéines traitées par 6 atomes I par molécule de tyrosine évolue assez régulièrement. L'assimilation des produits auxquels cette réaction donne naissance présente par contre des écarts notables [3], dont les modalités méritaient d'être étudiées afin de préciser dans quelle mesure elles sont susceptibles de limiter l'efficacité des iodoprotéines considérées comme sources de thyroxine.

L'utilisation éventuelle de ces produits comme agents galactogènes [4] pose un problème d'excrétion. On ne saurait en effet envisager leur administration thérapeutique ou zootechnique que si la thyroxine n'est pas excrétée par la mamelle. Tel ne semble pas être le cas, car l'ingestion de lait de Vache recevant de l'iodocaséine à dose élevée (20 g. par jour) ne modifie pas les échanges respiratoires au métabolisme de base [5]. Toutefois, la présence de quantités minimes d'hormone ne pourrait pas être décelée ainsi et il est par ailleurs possible que leur ingestion régulière constitue un danger pour le jeune mammifère. Nous avons entrepris l'étude de ces deux problèmes au moyen d'expériences basées sur l'ingestion ou l'injection d'iodocaséines marquées et la mesure de la radioactivité des excréta, du lait et du corps thyroïde d'animaux recevant celui-ci.

*Préparation d'iodocaséines marquées.* — Une partie d'une livraison de 75 millicuries de  $I^{131}$  à l'état d'iode de potassium faite en décembre 1948 par le Laboratoire d'Oak Ridge (Etats-Unis) grâce aux dispositions prises par le Centre national de la Recherche scientifique (\*) a servi à préparer des iodocaséines. L'isotope marqué a été dilué dans ce but avec l'iode ordinaire  $I^{127}$ . 8 cm<sup>3</sup> de solution du premier à l'état ionique ( $2.10^9$  impulsions par minute au compteur de Geiger-Müller) ont été additionnés de 75 mg. d'iode de potassium, puis, goutte à goutte, de 4,5 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique concentré. Le précipité de 55 mg. d'iode métalloïdique ( $I^{131} + I^{127}$ ) recueilli par

(\*) Nous remercions les organismes qui ont, grâce à leur obligeance, permis l'exécution de nos recherches.

centrifugation renfermait la totalité de l'iode marqué ; il a été employé à l'ioduration de la caséine pure.

Deux échantillons d'iodocaséine ont été préparés par la méthode de REINEKE et TURNER appliquée selon deux modalités différentes. L'action de l'iode en poudre à 37° et à pH = 7,4 pendant deux heures permet d'obtenir des produits de faible activité biologique, qu'un chauffage ultérieur de 18 heures à 70° dans le même milieu rend efficaces. Ce fait a été attribué par REINEKE et TURNER à la formation dans le premier temps d'iodoprotéine riche en précurseurs de la thyroxine, laquelle ne se formerait en abondance que dans le second. Nous avons signalé que tel n'est pas le cas, en sorte qu'il y avait intérêt à étudier l'assimilation d'un produit des deux types de préparation. Deux iodocaséines ont été préparées à partir de caséine pure de Vache obtenue par la technique de LINDERSTRÖM-LANG, traitée par 6 atomes d'iode par molécule de tyrosine présente. La méthode de REINEKE et TURNER n'a été appliquée que dans son premier temps (action de l'iode en poudre à 37° et à pH = 4,0 pendant deux heures, en ajoutant le métalloïde par petites portions au fur et à mesure de son absorption par le milieu) pour obtenir l'iodocaséine I. Elle l'a été dans ses deux temps (chauffage de 18 heures à 70°, sous agitation après la première opération) pour obtenir l'iodocaséine II. Ces produits présentent les caractères suivants (\*) :

Iodocaséine N°	Iode total p. 100	Thyroxine p. 100 (%)	Radioactivité
I .....	9,50	1,20	3.200.000 impulsions p. min. et p. mg.
II .....	9,50	1,29	2.350.000 impulsions p. min. et p. mg.

*Metabolisme général des iodocaséines.* L'action antigotrogène du produit I étant très notablement plus faible que celle du produit II sur le rat porteur d'une hypertrophie thyroïdienne due à l'administration de 6-N-propylthiouracile (8), l'étude de l'excrétion urinaire et fécale d'iode radioactif après ingestion de ces deux protéines devait permettre de relier leur efficacité physiologique à leur degré d'assimilation.

Les caséines marquées ont été administrées à huit rats (110 à 135 g) aux doses de 94, de 200 et de 568 gamma, chacune étant ingérée au début des essais par une paire au moins d'animaux. La radioactivité des aliments, de l'urine et des fèces a été déterminée toutes les 24 heures pendant 4 jours. L'ensemble des résultats a été d'une homogénéité satisfaisante et ceux obtenus sur quatre animaux ont été reportés sur la figure 1, afin de présenter objectivement quelques exemples.

Indépendamment des écarts individuels enregistrés dans l'élimina-

La méthode de préparation des iodocaséines radioactives que nous avons élaborée l'a été indépendamment de nous dans le même temps par HAMILTON, POWER et ALBERT (6), dont le travail a été publié en mars 1949.

tion fécale de l'iode, il est manifeste que celle-ci est beaucoup plus importante avec l'iodocaséine I, la résorption du produit II étant presque totale. L'iodurie, toujours importante dans les premières vingt-quatre heures, le demeure au moins pendant deux jours. Elle traduit l'élimination d'iodures libérés par la dégradation progressive des acides aminés iodés présents dans les caséines marquées. L'excrétion urinaire porte sur une fraction plus élevée de l'iode avec la protéine II (plus de 50 p. 100 en 4 jours), ce qui constitue une preuve indirecte

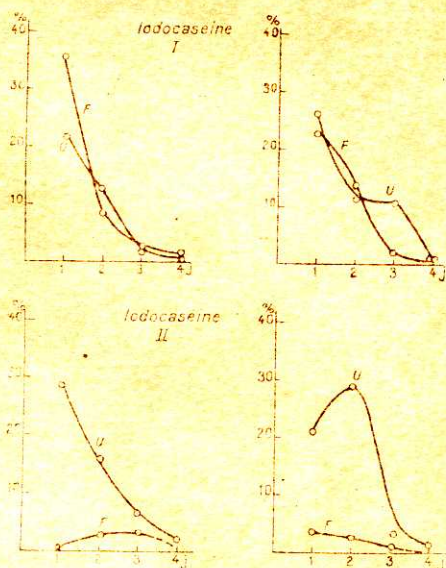


FIGURE 1. — Excrétion urinaire (U) et fécale (F) d'iode radioactif par le Rat après ingestion d'iodocaséine I ou II (compartiment droit : 800  $\gamma$  et 1.520.000 impulsions/min.mg ; compartiment gauche : 200  $\gamma$  et 380.000 impulsions/min.mg.) et II (compartiments droit et gauche : 142  $\gamma$  et 167.000 impulsions/min.mg.).

Abscisses : temps écoulé depuis l'ingestion (jours).

Ordonnées : p. 100 de la dose ingérée retrouvée dans l'urine ou les fèces.

de la meilleure résorption de ce produit. Il est par ailleurs probable que la dose d'iodoprotéine administrée exerce une influence non négligeable sur le degré d'utilisation de celle-ci, même lorsqu'elle varie dans les limites aussi étroites que celles entre lesquelles nous nous sommes tenus. Ainsi s'expliqueraient certains résultats de REINEKE et TRAXER, lesquels, dans des conditions expérimentales particulières, ont observé que l'augmentation du métabolisme respiratoire de Chèvres recevant de l'iodocaséine ne présentait qu'une augmentation correspondant à l'assimilation de 5 p. 100 de la thyroxine administrée. De toute manière, l'activité d'une iodoprotéine apparaît comme susceptible de présenter des différences importantes selon son mode de préparation en raison de l'inégale digestibilité des produits obtenus.

*Excrétion mammaire d'iode radioactif après ingestion d'iodure et d'iodocaséine marqués.* — Deux lapines ont reçu, au neuvième jour de lactation et par injection intrapéritonéale, l'une 2,1 mg. I dans 23 mg. d'iodocaséine marquée (produit II) et l'autre 2,0 mg. I à l'état d'iodure de potassium (radioactivité injectée avec la protéine : 12.000.000 impulsions p. min. et avec le sel : 13.000.000). Des échantillons de lait ont été prélevés par traite à des temps successifs et leur radioactivité a été mesurée au compteur de Geiger-Müller avec les précautions d'usage, en tenant compte dans les calculs de sa décroissance en fonction du temps. L'examen de la figure 2 rend compte des résultats obtenus.

L'élimination mammaire de l'iode suit dans les deux cas une évolution parallèle ; elle est toutefois près de dix fois plus faible après

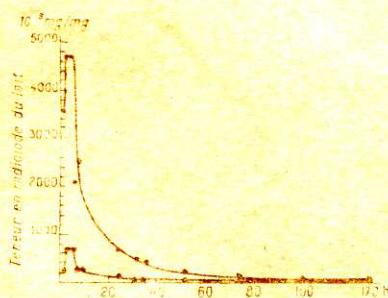


Figure 2. — Variations en fonction du temps de la teneur en radioiode par mg du lait de lapines ayant reçu en injection intrapéritonéale de l'iodocaséine iodée ou de l'iodure de potassium marqués.

Abscisses : temps écoulé depuis l'injection (heures).

Ordonnées : teneurs en radioiode du lait (10<sup>3</sup> mg. I/10<sup>3</sup> p. mg.).

l'absorption de caséine iodée qu'après celle d'ions I<sup>-</sup> et ne correspond jamais à la même fraction minime de l'halogène administré. Ce fait est déjà connu pour ce qui concerne les iodures [8].

Il était donc intéressant, pour des raisons exposées plus haut, de préciser la nature des combinaisons iodées présentes à très faible taux dans le lait après ingestion d'iodocaséine. La fixation de l'iode du lait par le corps thyroïde des animaux ingérant cet aliment a été mise à profit par le tablin. L'un des résultats de recherches [9] a montré que le corps thyroïde concentre les ions I<sup>-</sup> administrés à l'état de traces (« tracer dose ») beaucoup plus rapidement que l'iode oxygéné, le temps perdu que l'on observe alors correspondant au délai nécessaire à la dégradation de l'horonaïne et à la formation d'iodures à ses dépens. Nous avons étudié la fixation du radioiode par le corps thyroïde des nourrissons de deux lapines recevant l'une de l'iodocaséine, l'autre de l'iodure de potassium marqué. La mesure de la radioactivité du contenu gastrique des huit animaux en expérience (quatre par femelle adulte) nous a conduits à en éliminer deux dans la série de ceux recevant du lait sécrété par une même lapine (injection d'iodure de potassium, animaux sacrifiés à 6, 30 et 6 h. 30 après le début de

