L'Albumine de Bence-Jones

F. Malengreau

To cite this article: F. Malengreau (1921) L'Albumine de Bence-Jones, Archives Internationales de Physiologie, 18:1, 151-160, DOI: [10.3109/13813452109144169](https://doi.org/10.3109/13813452109144169)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.3109/13813452109144169>

Published online: 26 Sep 2008.

Submit your article to this journal [↗](#)

View related articles [↗](#)

L'ALBUMINE DE BENCE-JONES,

PAR

F. MALENGREAU.

(*Travail du Laboratoire de Chimie biologique de Louvain*).

EN 1848, BENCE-JONES a signalé chez certains malades l'existence d'une albuminurie très particulière qui, depuis lors, porte son nom. Elle se distingue de toutes les autres en ce que la matière albuminoïde contenue dans l'urine se redissout à l'ébullition après s'être coagulée vers 60° à 70°, pour se reprécipiter par refroidissement ; cette dissolution à 100° du coagulum formé la fit primitivement considérer comme une albumose : classification erronée, controuvée par les faits que personne aujourd'hui ne songe plus à défendre.

Les travaux qu'on trouve dans la littérature médicale à son sujet n'ont pas toujours conduit à des résultats identiques. Il semble ainsi bien acquis que l'albumine de BENCE-JONES ne répond pas à une entité chimique toujours la même, mais se conduit tantôt comme une sérine, tantôt comme une globuline, tantôt comme un mélange des deux (IDE), parfois même comme une histone (VILLE et DERRIEN). Elle n'est pas davantage symptomatique d'une affection unique, quoique généralement observée chez des individus atteints de tumeurs myélomateuses des os. Elle présente cependant un ensemble de propriétés suffisamment particulières et constantes — dont celle de la redissolution est la plus typique et la plus importante — pour qu'on garde, semble-t-il, l'ancienne dénomination d'*albuminurie de Bence-Jones* plutôt que celle de *réaction de Bence-Jones* par quoi VILLE et DERRIEN ont voulu la remplacer.

Il est d'autre part bien certain que les discordances entre les auteurs sont partiellement imputables d'abord à ce que à l'albuminurie de BENCE-JONES se surajoute ordinairement une albuminurie simple, d'origine néphritique, qui la trouble et la complique, et en second lieu à ce que les recherches chimiques ont été faites très souvent avec des solutions mal ou insuffisamment purifiées, ou, pire encore, avec le milieu éminemment complexe et variable de l'urine.

L'albumine de BENICE-JONES n'est pas une protéine composée; elle ne possède pas de groupement prosthétique ou, tout au moins, les essais de dissociation tentés jusqu'à présent n'ont pas réussi à le mettre en évidence; elle ne renferme pas de P, sinon à l'état de traces; les produits de son hydrolyse acide sont, pour autant qu'on en peut juger, pareils à ceux des autres albumines; bref, il ne semble pas que les manifestations particulières de sa solubilité tiennent à des différences profondes dans sa composition moléculaire. Aussi, avec nos connaissances actuelles, très incomplètes, sur la structure physique et chimique de la molécule protéique, il serait vain de vouloir déterminer la cause première de la redissolution à chaud, si caractéristique, de l'albumine en question. Mais on peut, à la lumière des notions relativement récentes de la chimie colloïdale, s'efforcer d'enserrer le problème en fixant les éléments qui conditionnent le phénomène. Dans ce but, et avec l'espoir de fournir des données nouvelles ou de confirmer des faits déjà acquis, nous avons porté notre attention principalement sur le rôle des électrolytes dans la redissolution du coagulum.

Dans son important travail sur l'albumine de BENICE-JONES, MAGNUS-LEVY avait noté que le AmCl favorisait seul la redissolution tandis que le NaCl , le MgCl_2 , le phosphate de Na étaient sur elle sans action. MOITESSIER, VILLE et DERRIEN, GRIMBERT signalent, au contraire, l'action franchement redissolvante du NaCl sur le coagulum thermostable d'une solution dialysée d'albumine. Mais tous ces auteurs n'ont fait qu'effleurer la question et leurs travaux manquent, par là, de la précision nécessaire à pareille étude.

Le rôle des électrolytes n'a été recherché de façon méthodique que par HOPKINS et SAVORY, qui ont consigné leurs conclusions dans un très beau travail paru en 1911. Ils ont utilisé des albumines précipitées par l'alcool ou le Am_2SO_4 et débarrassées aussi complètement que possible de leurs sels par une dialyse prolongée. L'influence des électrolytes sur cette albumine est énorme, mais fortement modifiée par de faibles traces d'acide ou d'alcali; dès qu'on s'écarte de la neutralité, le phénomène qu'on observe à 100° est, pour HOPKINS et SAVORY, la résultante de deux actions du sel, actions indépendantes qui peuvent même s'opposer l'une à l'autre: d'une part, celle des ions agissant sur la *micelle*, conformément aux lois de HARDY et de SCHULZE, par leur charge électrique, pour favoriser ou contrarier sa redissolution suivant que leur charge est de même signe ou de signe

opposé à la sienne, les cations polyvalents favorisant la redissolution en milieu faiblement acide, les anions polyvalents celle en milieu faiblement alcalin ; d'autre part, action toujours dissolvante du sel, due probablement à sa combinaison chimique avec la *molécule* protéique, combinaison sans rapport avec le signe électrique des ions, mais sous la seule dépendance de leur valence, les ions bivalents étant plus dissolvants que les monovalents, les trivalents plus que les bivalents. La dissociation par refroidissement de cette combinaison soluble à chaud rendrait compte du caractère particulier de l'albumine de BENCE-JONES. En résumé, si l'on s'en tient à deux types de sels, on pourrait formuler de la façon suivante leur pouvoir redissolvant :

en milieu acide	$\text{CaCl}_2 > \text{K}_2 \text{SO}_4$
en milieu neutre	$\text{CaCl}_2 = \text{K}_2 \text{SO}_4$
en milieu alcalin	$\text{CaCl}_2 < \text{K}_2 \text{SO}_4$

Les résultats expérimentaux de HOPKINS et SAVORY paraissent appuyer leur manière de voir.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

L'albumine que nous avons eue entre les mains provenait de l'urine d'un malade atteint de myélomes multiples des os, et mort environ deux mois après qu'on eut précisé la nature spéciale de son albuminurie ⁽¹⁾. Elle présentait les deux principaux caractères de l'albumine de BENCE-JONES : complète redissolution à chaud du coagulum formé vers 70° et précipitation par HCl dilué (BRADSHAW). En solution neutre, elle était, contrairement à ce qu'ont signalé d'autres auteurs, précipitable presque entièrement par le NaCl à saturation, à la façon d'une protoalbumose, sans trace de dénaturation (*contra* MAGNUS-LEVY). Aussi avons-nous, pour isoler l'albumine, mis à profit cette propriété et choisi ce mode de précipitation de préférence aux autres, le NaCl dialysant beaucoup plus rapidement que le Am_2SO_4 et respectant mieux la molécule protéique que l'HCl, qui la transformait rapidement en albuminate acide ou que l'alcool,

⁽¹⁾ L'histoire clinique de la maladie et l'étude chimique de l'albumine ont fait l'objet d'une communication de M. IDE à l'*Ac. Roy. de Méd. de Belgique* (30 octobre 1920). Nous le remercions ici pour son obligeance à avoir mis à notre disposition l'urine de son malade.

qui la dénaturait lentement. Le précipité obtenu a été chaque fois soumis à une dialyse énergique pendant huit à dix jours jusqu'à disparition totale de la réaction chlorée. Au cours de cette dialyse, nous avons pu constater, comme d'autres avant nous, combien l'albumine de BENCE-JONES est résistante à la putréfaction. La solution est ainsi débarrassée de tous les sels qu'une dialyse poussée à fond peut pratiquement lui enlever. Elle se comporte, dans ces conditions, en bien des points comme une albumine ordinaire. Très souvent, par exemple, elle cesse d'être coagulable par la chaleur, ce que nous attribuons avec PAULY à la persistance d'une très faible quantité d'ions $\overline{\text{HO}}$ qui échappent à la dialyse. Sa solution est alors alcaline au tournesol et acide à la phénolptaléine. Si on la neutralise prudemment par quelques gouttes d'un acide très dilué dont on peut, au besoin, écarter l'excès par une nouvelle dialyse, on restitue à l'albumine sa coagulabilité, mais le coagulum reste stable à 100° sans tendance aucune à la redissolution. La coagulation par la chaleur disparaît à nouveau si on augmente très légèrement la quantité d'acide (0.0025-n HCl). Ainsi donc, en l'absence de sels, une augmentation progressive de la concentration

des ions H^+ , entre des limites d'ailleurs fort rapprochées, fait passer la solution d'albumine d'un état incoagulable à un autre, état non coagulable également en passant par une phase intermédiaire où l'albumine se coagule par la chaleur mais en donnant un coagulum thermostable. Nous appellerons la première solution, où prédominent les ions $\overline{\text{HO}}$, la solution alcaline, la troisième avec concentration plus grande des ions H^+ la solution acide ; la solution neutre sera celle de la phase intermédiaire où réapparaît la coagulation et où nous devons admettre que la différence entre le nombre d'ions H^+ et $\overline{\text{OH}}$ devient très faible et passe par un point de neutralité, impossible à saisir, où même elle devient nulle.

Il arrive que la solution dialysée d'albumine donne d'emblée un coagulum stable quand on le chauffe. Il suffit, pour obtenir la solution alcaline et acide en partant de cette solution considérée dans ce cas comme neutre, d'ajouter quelques gouttes de NaOH ou de HCl dilué en quantité juste suffisante pour faire perdre à la solution sa propriété de coaguler.

Nous avons recherché l'action des sels sur chacune de ces trois solutions.

Solution alcaline. — Nous nous sommes servi de sels aussi purs que possible, en dilution ordinairement demi-normale, parfois centinormale, additionnés en proportions variables, dans une série de petits tubes à essais, à une quantité toujours la même, souvent un centimètre cube, d'une solution d'albumine à 2 ou 3 %; le volume total dans chacun des tubes était complété à 1.5 cc. ou 2 cc. avec de l'eau distillée. Chaque tube était chauffé rapidement à 70°, puis lentement à 100°, de façon à suivre les phénomènes de la coagulation ainsi que les changements apportés par l'ébullition d'abord, par le refroidissement ensuite.

Notre solution d'albumine, après dialyse, était généralement incoagulable par la chaleur, même après addition de sels de Na ou de K, quelles que fussent leur nature et leur quantité, se séparant ainsi des solutions d'albumines ordinaires comme la sérine et l'ovalbumine.

Nous avons successivement essayé :

NaCl, NaI, NaNO₃, Na₂SO₄, Na Acétate, Na Citrate³,
KCl, KI, KCNS, K₂SO₄.

Les résultats observés par HOPKINS et SAVORY sont identiques aux nôtres (1). Par contre, avec les sels des métaux terreux et alcalinoterreux, sels de Ba, Ca, Sr, Mg, Al, l'albumine donne vers 70° un volumineux coagulum. Ce coagulum à 100° disparaît partiellement si l'électrolyte est en faible proportion, complètement si on augmente la concentration du sel. Les cations sont donc ici les agents de la précipitation. La concentration de chacun de sels nécessaire pour provoquer la coagulation a été la suivante :

Nature du sel	SrCl ₂	SrNO ₃	BaCl ₂	MgCl ₂	CaCl ₂	AlCl ₃
Concentr.-n.	0,010	0,012	0,010	0,015	0,002	0,002

(1) L'albumine incoagulable par la chaleur subit néanmoins, quand on la chauffe, une dénaturation qui la rend sensible, même à froid, à de faibles quantités d'électrolytes précipitants, tels que les alcalino-terreux ; de colloïde hydrophyle ou d'émulsion, elle est devenue colloïde hydrophobe ou de suspension.

Le pouvoir précipitant des métaux doit les faire ranger dans l'ordre ci-dessous :

L'activité nettement plus grande du Ca par rapport aux autres éléments du même groupe ne permet guère de ramener leur action à une simple neutralisation de charges électriques. Pour chacun d'eux, le pouvoir redissolvant suit de très près le pouvoir précipitant.

Les sels de Na et de K, sans action apparente sur la coagulation, peuvent-ils redissoudre le coagulum formé ?

Si, à la solution d'albumine, on ajoute la quantité de sels calciques strictement nécessaire pour produire la coagulation sans amener la redissolution, on constate, après addition de sels Na ou K, même en faible dilution, la disparition complète du coagulum à 100°. Les sels des métaux alcalins ont donc un pouvoir redissolvant qui masque vraisemblablement leur action précipitante.

Solution acide. — La solution acide d'albumine avait une concentration maxima de 0.0025 n-HCl. Comme la solution précédente qui sert à l'obtenir, elle n'est pas coagulable par la chaleur en l'absence de sels ; mais en présence d'électrolytes les phénomènes se modifient de la façon dont l'indiquent les résultats consignés au tableau page 157.

Ce tableau demande peu d'explications. Il montre très clairement qu'en solution légèrement acide ce sont les anions et non plus les cations qui sont les ions actifs. Ils agissent comme facteurs à la fois de la précipitation et de la redissolution. De même qu'en solution alcaline, les ions bivalents sont plus actifs que les monovalents.

L'action un peu disparate du citrate et de l'acétate a pour cause la dissociation hydrolytique de ces sels — formés par la combinaison d'une base forte avec un acide faible — qui, en augmentant la concentration des ions H, ramène la solution vers la zone instable. L'intensité d'action plus grande de l'acétate vis-à-vis du citrate s'explique par l'acidité plus faible de $\overline{\text{HA}}$, leur conductivité en solution 1/100 étant dans le rapport suivant (PAULY) :

$$\overline{\text{HA}} : \overline{\text{HCl}} = 4.96 : 14.32$$

Solution neutre. — La solution est spontanément coagulable à chaud, même en l'absence d'électrolytes. Il ne peut donc être question de rechercher ici le pouvoir coagulant des sels, mais uniquement

leur action redissolvante. Ils interviennent, pour redissoudre un coagulum qui, sans eux, reste stable à l'ébullition.

L'action des sels sur nos solutions neutres est très voisine de ce qu'elle est sur nos solutions acides, les anions bivalents étant les principaux agents de la redissolution. En réalité donc, notre solu-

Nature du sel	Conc.n-normal	Modifications		
		à + 70°	à + 100°	après refroidis.
BaCl ₂ {	0,03	0	0	0
SrCl ₂ {	0,06	Léger trouble	Clair	Léger trouble
MgCl ₂ {	0,10	Précip.	Très clair	Précip.
CaCl ₂	0,01	Opalescence	Clair	Opalescence
	0,05	Précip.	Très clair	Précip.
KCl... {	0,01	0	0	0
NaNO ₃ {	0,03	Léger trouble	Opalescence	Léger trouble
	0,05	Précip.	Clair	Précip.
NaCl	0,03	0	0	0
	0,05	Léger trouble	Lég. opalesc.	Léger trouble
	00,6	Précip.	Clair	Précip.
MgSO ₄	0,001	0	0	0
	0,003	Précip.	Opalescence	Précip.
	0,006	Id.	Id.	Id.
	0,010	Id.	Clair	Id.
Na ₂ SO ₄ {	0,002	0	0	0
K ₂ SO ₄ {	0,005	Trouble	Opalescence	Trouble
	0,006	Précip.	Clair	Précip.
Na Citrate ³	0,04	Précip.	Clair	Précip.
Na Acétate	0,004	Id.	Id.	Id.

tion neutre s'est comportée comme une solution légèrement acide encore. La zone de neutralité chez des corps amphotères comme les albumines a des limites forcément conventionnelles du fait qu'on ne peut déterminer exactement le moment où les ions H^+ et $\overline{OH}$ se font équilibre. En prenant comme critère de cette zone l'action équi-

valente de CaCl_2 et de K_2SO_4 , HOPKINS et SAVORY ont pris comme base de leur raisonnement ce qui aurait dû en être la conclusion.

En résumé, de ces résultats expérimentaux, nous pouvons retenir les faits suivants :

Les sels sont bien effectivement les principaux agents de la redissolution de l'albumine de BENCE-JONES, mais leur action est fortement influencée par de faibles traces d'acide ou d'alcali. Il agissent à la fois pour précipiter et pour redissoudre, mais ces deux actions, loin d'être indépendantes l'une de l'autre, se juxtaposent et se suivent ; toutes deux ont la même orientation, les ions positifs sont les plus actifs en solution basique, les ions négatifs les plus actifs en solution acide.

Ces conclusions, sur bien des points, confirment les résultats précédemment obtenus par HOPKINS et SAVORY. Sur d'autres, elles s'en écartent, ; mais il faut tenir compte de ce que nos expériences ne sont pas entièrement superposables à celles des physiologistes anglais ; c'est ainsi, notamment, que leurs solutions acides sont moins franchement acides que les nôtres, leur concentration en ions H^+ , insuffisante pour rendre l'albumine incoagulable, est voisine, parfois même inférieure à celle de nos solutions que nous avons considérées comme neutres. Opérant sur des solutions toujours coagulables d'albumine, HOPKINS et SAVORY n'ont pu davantage rechercher expérimentalement l'action précipitante de leurs sels ; ils ont cru pouvoir la déduire de l'hypothèse de HARDY, qui ne voit dans la coagulation qu'une neutralisation de charges électriques ; mais cette hypothèse est aujourd'hui fort discutée : la façon différente dont, dans nos expériences, se comportent les sels de Ca et de Ba le montre une fois de plus.

Pour HOPKINS et SAVORY, les sels exerceraient une double action indépendante : action physique de neutralisation électrique (précipitation) et action chimique de combinaison (redissolution). Cette double action de la part des sels ne nous semble pas douteuse, bien que le caractère physique de la première soit discutable et plus encore leur indépendance. L'action redissolvante des sels nous apparaît, à nous aussi, comme le résultat de leur combinaison avec la molécule protéique, combinaison dissociable à froid et qui, par

sa formation à chaud, augmenterait l'ionisation du composé et, par là même, sa solubilité.

ACTION ADJUVANTE DE L'ALCOOL DANS LE PHÉNOMÈNE DE LA REDISSOLUTION

Deux volumes d'alcool, ajoutés à un volume d'urine ou de solution d'albumine de BENGE-JONES, la précipitent complètement. Le fait, signalé par plusieurs auteurs, n'a rien qui doive nous surprendre : il est commun à toutes les albumines. Mais l'alcool n'exerce pas uniquement cette action coagulante ; ajouté à notre albumine de BENGE-JONES, non plus en quantité massive, mais en proportions allant de 10 à 20 %, il facilite considérablement le phénomène de la redissolution. Cette action adjuvante s'est retrouvée dans tous les essais quelles qu'en aient été les conditions : nous l'avons observée avec l'urine comme telle, l'alcool permettant non seulement la disparition complète et rapide des quelques filaments qui souvent persistent à 100°, mais abaissant considérablement, de 10° à 15°, la température où se fait la redissolution et celle où, par refroidissement, réapparaît le précipité ; nous l'avons observé également avec les solutions pures d'albumine dialysées ; en présence d'une quantité de sels Ca ou Ba insuffisante pour redissoudre complètement le coagulum formé, ces albumines en milieu alcool-aqueux deviennent à 100° parfaitement limpides. Si ce caractère devait se généraliser à toutes les albumines de BENGE-JONES, il deviendrait une de leurs réactions qui en faciliterait la recherche et en préciserait le diagnostic. Nous ne pouvons nous l'expliquer que par l'accroissement dû à l'alcool de l'ionisation du complexe que forme le sel avec la molécule protéique.

ACTION PRÉCIPITINOGENE DE L'ALBUMINE DE BENGE-JONES

Nous avons recherché le pouvoir précipitino-gène de l'albumine de BENGE-JONES en l'injectant à des lapins par le procédé habituel des injections sous-cutanées répétées à plusieurs jours d'intervalle. Nous avons utilisé l'albumine dialysée et purifiée qui a servi à nos précédentes expériences, mais en solution plus concentrée. Tous nos essais ont donné des résultats négatifs. Des recherches similaires sans plus de succès ont été faites par HOPKINS et SAVORY. Seuls, ABDE-

HALDEN et ROTOSKY ont obtenu des précipitines ; mais leurs résultats sont sujets à caution, l'albumine de BENCE-JONES qu'ils ont eu entre les mains étant mélangée à de la sérine due à une albuminurie d'origine néphritique ; ainsi s'expliquent tout à la fois les résultats positifs de leurs expériences et l'absence de spécificité de leurs précipitines.

LITTERATURE

- BENCE-JONES (d'après HOPKINS et SAVORY). *Phil. Trans. Roy. Soc.*, I, 1848.
MOITESSIER. *Soc. Biologie*, LVII, p. 498, 1904.
VILLE et DERRIEN. *Id.*, LXII, p. 679, 1907.
GRIMBERT. *Id.*, LXIV, p. 14.
MAGNUS-LEVY. *Zeitsch. physiol. Chemie*, XXX, p. 200, 1900.
BRADSHAW (d'après TAYLOR and MILLER). *Brit. Med. J.*, 1906, 1442.
ABDERHALDEN and ROTOSKY. *Zeitsch. physiol. Chem.*, XLVI, p. 125, 1905.
F. HOPKINS and SAVORY. *Journal of Physiology*, XLII, p. 189, 1911.
TAYLOR and MILLER. *Journ. of biol. Chem.*, XXV, p. 281, 1916.
IDE. *Bull. Ac. Roy. Méd. de Belgique*, 30 octobre 1920.
PAULY. *Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol.*, X, p. 53, 1907.
-