Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 17 (1961)

Artikel: Les globulines du système gamma du plasma humain

Autor: Heremans, J.F.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307477

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

C. D.: 612.124:612.398.132:547.952.4

Clinique Médicale A (Prof. P. Lambin), Université de Louvain (Belgique)[1]

Les globulines du système gamma du plasma humain

Par J. F. Heremans

Sous le nom de «*composantes du système gamma*», nous désignons les globulines γ (7 S), β_{2A} et β_{2M} (19 S) du plasma humain. Le même terme est employé, avec le même sens, par l'école de *Schultze* [30, 66], tandis que d'autres auteurs utilisent de préférence celui d'*immunoglobulines* [4, 36, 39, 55], que nous avons quelquefois employé [32], mais auquel on peut reprocher d'une part, d'assimiler sans réserves les protéines envisagées aux anticorps, et d'autre part, de méconnaître le rôle joué dans les processus immunologiques par les constituants du complément et de la properdine.

Les trois constituants de ce système présentent entre eux des ressemblances physico-chimiques et immunologiques remarquables [31, 33]. Il est probable que bientôt l'analyse des séquences de leurs acides aminés réussira à objectiver ces affinités par la mise en évidence de segments polypeptidiques comparables. Pour le moment, nous ne pouvons encore affirmer de façon certaine que l'existence de réactions immunologiques croisées très nettes [31, 33]. Dans le cas de la γ-globuline au sens strict (7 S) et de la β_{2A}-globuline, elles sont dues à la ressemblance d'un de leurs fragments séparables par l'action de la papaïne [31, 35] ou de la trypsine [non publié]. Les principales propriétés physico-chimiques de ces trois globulines peuvent se résumer comme indiqué au tableau 1.

Normalement le sérum contient, selon les estimations électrophorétiques et immunologiques, environ 12–15 mg/ml de «gamma-globulines», chez l'adulte de race blanche. Dans la race noire, ce taux est nettement plus élevé [70]. Une faible fraction, de l'ordre du septième, de ce taux de «gamma-globulines» est en réalité constituée par les globulines β_{2A} et β_{2M}. Il est actuellement possible de faire l'estimation séparée de ces dernières, par l'usage d'antisérums spécifiques [31, 67]. Pour les adultes de race blanche, les chiffres obtenus figurent au tableau 2 [31].

[1] Travail réalisé en partie grâce à un subside du Fonds National de la Recherche Médicale, Bruxelles.

Tableau 1

Propriétés physico-chimiques des constituants du système γ*

Nom	γ-globuline	β_{2A}-globuline	β_{2M}-globuline
Synonymes	7 S γ γ_2-globuline	γ_{1A}-globuline	19 S γ γ_{1M}-globuline γ-macroglobuline
Constante de sédimentation	6–7 S	7 S (85%) 10,5 S (10%) 13 S (5%)	16–19 S + composantes mineures plus lourdes
Mobilité électrophorétique	de γ à β_1 (modale γ_2)	de γ_1 à α_2 (modale β_2)	de γ_1 à α_2 (modale β_2)
Taux d'hexoses (en %)	1–2	4–5	5

* d'après les références 35, 32, 31, 30

Tableau 2

Taux normal des globulines β_{2A} et β_{2M} dans le sérum d'adultes de race blanche*

	β_{2A}-globuline	β_{2M}-globuline
Moyenne (mg/ml)	1,12	0,75
s (mg/ml)	0,41	0,20
Extrêmes (mg/ml)	0,56–1,95	0,39–1,17
Nombre de dosages	25	22

* d'après *Heremans* [31]

Il est évident que des quantités aussi faibles de β_{2A}- et de β_{2M}-globulines ne sont pas suffisantes pour inscrire un sommet visible sur le diagramme électrophorétique normal. Ces deux protéines se situent approximativement dans la dépression qui normalement sépare le sommet β du sommet γ.

On sait depuis longtemps que les γ-globulines au sens strict constituent en réalité, non une substance unique, mais toute une famille de molécules de propriétés très voisines, s'étendant sur une assez grande distance du diagramme électrophorétique. Une micro-hétérogénéité du même genre paraît également exister pour les globulines β_{2A}, qui montrent plusieurs sommets à l'ultracentrifugation [35] et qui sont électrophorétiquement assez étalées [31]. La β_{2M}-globuline est également hétérogène, tant à l'ultracentrifugation qu'à l'électrophorèse [31], et il est possible d'en isoler des sous-fractions de solubilités différentes [non publié]. Ces faits conduisent à admettre que le système gamma est en réalité une collection de substances immensément variées, dont les différents éléments ne se distinguent les uns des autres que par des

points de détail, tout en se rattachant à trois grandes classes: γ (7 S), β_{2A} et β_{2M}.

La pathologie de ce système serait à envisager, non seulement du point de vue de sa composition et de sa concentration dans le plasma, mais également au point de vue cinétique et dans les différents liquides biologiques autres que le sang. Cette brève revue ne peut s'étendre sur l'ensemble de ces questions, et seuls trois aspects seront envisagés:

1. Les «hypergammaglobulinémies réactionnelles».
2. Les paraprotéinémies.
3. Les syndromes de carence en anticorps.

1. Variations «réactionnelles» des composantes du système gamma Hypergammaglobulinémie

Dans l'interprétation des électrophorèses sur papier, il est classique, en clinique, d'opposer un tracé d'«hypergammaglobulinémie réactionnelle» à un tracé de «paraprotéinémie». Dans le premier cas, qui sur le plan clinique correspond le plus souvent à une infection chronique, une affection hépatocellulaire ou une maladie dite «du collagène», le sommet γ est largement étalé; il évoque l'augmentation diffuse et proportionnelle de l'ensemble des constituants de la «gamma-globuline» classique. L'interprétation habituelle est qu'il s'agit, dans ces cas, d'une *anomalie uniquement quantitative sans modification qualitative* de l'ensemble «gamma». Par contraste, on veut voir dans les sommets extrêmement étroits des «paraprotéines» l'indice de l'accroissement sélectif d'une seule parmi toutes les espèces moléculaires possibles des γ-globulines.

Il n'est pas certain que ces notions classiques méritent encore tout le crédit qu'elles ont reçu jusqu'ici. Il est, en effet, difficile de soutenir que la composition des «gamma-globulines» ne subit pas de modifications lors de leurs accroissements «réactionnels». A cet égard, il convient de distinguer: a) le taux de chacun des trois constituants du système γ, envisagés séparément, soit le taux des globulines γ sensu strictiori, β_{2A} et β_{2M}; b) à l'intérieur de chaque catégorie, la composition qualitative des molécules qui la constituent.

a) *La détermination simultanée du taux des globulines* γ, β_{2A} et β_{2M} n'a pas encore fait l'objet d'un travail systématique. L'immuno-électrophorèse, qui est la seule méthode permettant d'observer simultanément ces trois constituants, et qui permet une appréciation grossièrement semi-quantitative de leur concentration, a laissé l'impression que dans la plupart des «hypergammaglobulinémies réactionnelles», les globulines γ, β_{2A} et β_{2M} sont accrues de façon à peu près parallèle [32, 51, 64, 65].

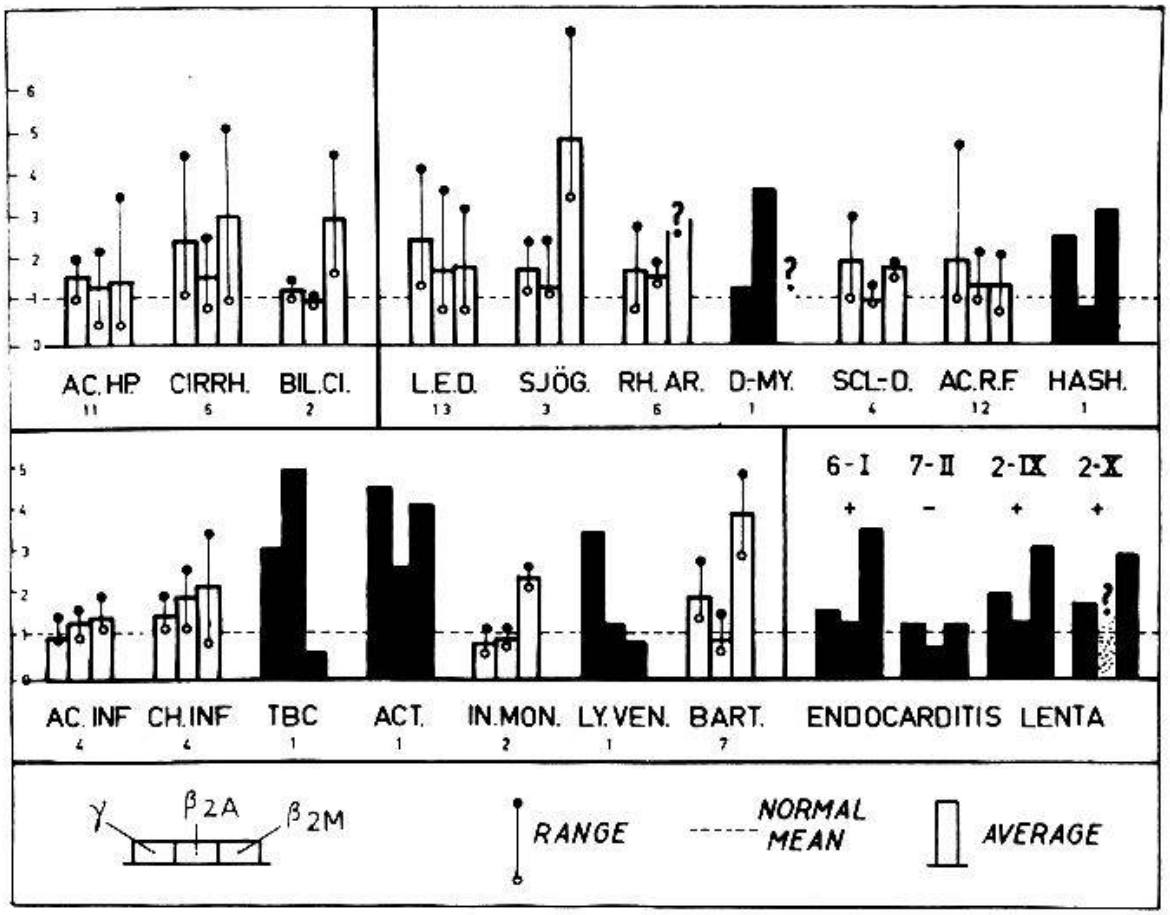

Fig. 1. Dosages comparés des globulines 7 S γ, β_{2A} et β_{2M} dans différentes maladies. – Colonnes de gauche: globuline 7 S γ. Colonnes centrales: globuline β_{2A}. Colonnes de droite: globuline β_{2M}. – Les cas isolés figurent en noir, les valeurs moyennes en blanc, avec indication du nombre de sujets examinés. – Toutes les valeurs sont rapportées à la moyenne normale, représentée par l'unité. – Abbréviations: AC.HP.: hépatite aiguë. CIRRH.: cirrhose du type Laënnec. BIL.CI.: cirrhose biliaire. L.E.D.: lupus érythémateux disséminé. SJÖG.: syndrome de Sjögren. RH.AR.: polyarthrite chronique évolutive. D.-MY.: dermatomyosite. SCL.-D. sclérodermie. AC.R.F.: rhumatisme articulaire aigu. HASH.: thyroïdite de Hashimoto. AC.INF.: infections bactériennes aiguës. CH.INF.: infections bactériennes chroniques. TBC: cas isolé de tuberculose caséeuse généralisée. ACT: actinomycose. IN.MON.: mononucléose infectieuse. LY.VEN.: lymphogranulomatose vénérienne. BART.: bartonellose.

A la suite d'autres auteurs [36, 30], nous avons appliqué au dosage simultané de ces trois globulines la technique de diffusion simple en tubes d'Oudin, en utilisant trois immunsérums spécifiques, ainsi que des étalons immuno-chimiquement purs des trois substances de référence [31]. Quelques-uns de nos résultats sont consignés à la fig. 1. Pour la simplification de l'interprétation, le taux normal moyen, correspondant à l'adulte de race blanche, a été représenté par l'unité, et ceci pour chacune des trois protéines envisagées. Dans chaque diagramme, la colonne de gauche représente le taux de la globuline γ sensu stricto, la colonne du milieu, celui de la β_{2A} et celle de droite, le taux de la β_2-macroglobuline. Lorsque plu-

sieurs sujets ont pu être comparés, les colonnes indiquent les valeurs moyennes, et les cercles noirs et blancs représentent les taux extrêmes observés. Dans le domaine de la *pathologie infectieuse*, il est remarquable combien l'hypergammaglobulinémie de nos deux cas de *mononucléose infectieuse*, où seule la macroglobuline était augmentée, diffère de la réaction des *infections bactériennes aiguës* ou *chroniques* (nos cas aigus comprenaient deux pneumonies, une salmonellose et une septicémie non identifiée; les cas chroniques comprenaient des états suppuratifs (cancer infecté, colite ulcéreuse, bronchectasies, infection biliaire). Grâce à l'obligeance du Dr *H. H. Fudenberg*[2], nous avons pu examiner le sérum de 7 cas de bartonellose, qui ont tous fourni des diagrammes très semblables, avec forte hausse de la β_{2M}, faible hausse de la γ classique, et absence de réaction de la β_{2A}. Un même sujet semble montrer des réactions de type constant, lors des rechutes de la même affection, comme dans le cas d'endocardite lente à streptocoques que nous avons examiné à plusieurs reprises, tant en rémission qu'au cours d'une rechute. Des réactions très particulières ont été observées au cours d'une tuberculose caséeuse généralisée, ainsi que d'un cas de lymphogranulomatose vénérienne, mais il serait imprudent de tirer des conclusions à partir de ces cas isolés. Il est possible que ce soit dans les infections chroniques avec multiplication de l'agent infectieux dans les cellules réticulo-endothéliales, que la réaction immunitaire de l'organisme porte de préférence sur la β_{2M}-globuline. Cette hypothèse est suggérée par nos cas de bartonellose, et par le cas de «macroglobulinémie symptomatique» observé par *Koch*, *Schultze* et *Schwick* [43], dans un cas de toxoplasmose congénitale.

Dans les maladies hépatocellulaires, la même β_{2M}-globuline semble également jouer un rôle préférentiel, et nous avons observé un cas de cirrhose de Laënnec, où la β_{2M}-globuline représentait un quart du sommet électrophorétique «γ». Les données du dosage immunologique confirment donc, pour la β_{2M}-globuline, les résultats de l'ultracentrifugation et l'impression donnée par l'immuno-électrophorèse.

La fig. 1 contient également quelques cas de maladies, où la présence d'autoanticorps est actuellement admise ou pressentie. Sauf dans l'unique cas de *dermatomyosite* que nous avons pu inclure dans la série, la β_{2A}-globuline ne paraît que peu modifiée dans ces affections. La majeure partie de l'«hypergammaglobulinémie» est expliquée par l'accroissement des globulines γ au sens strict, et β_{2M}. Comme dans les maladies infectieuses, la part respective prise dans cette augmentation par chacune des trois globulines, diffère assez nettement selon les affections. Le *syndrome de*

[2] Institut Rockefeller, New-York.

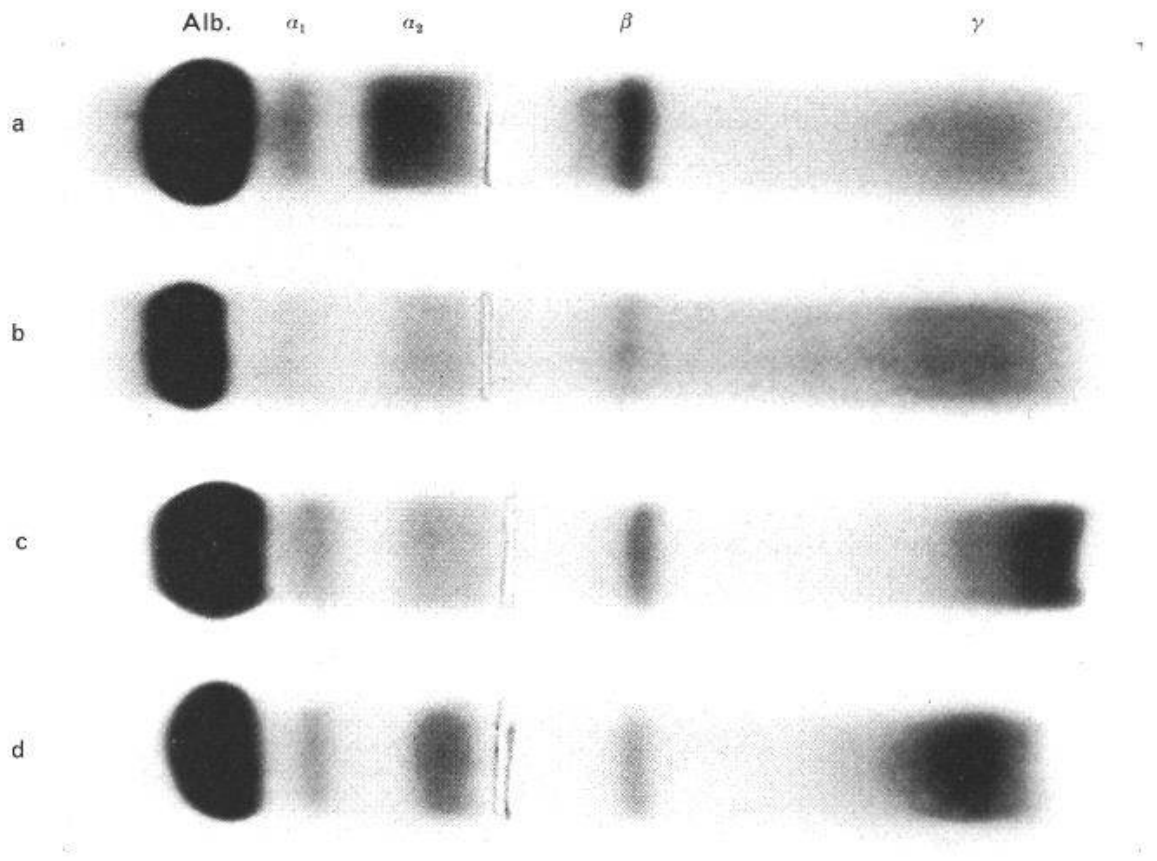

Fig. 2. Hypergammaglobulinémies. – Electrophorèses en gel de gélose sous haute tension, selon *Wieme* [76]. – a: sérum normal; b: cirrhose de Laënnec (le sommet γ possède une mobilité modale normale); c: cirrhose méta-ictérique; d: autre cas de cirrhose de Laënnec (dans le cas de cirrhose méta-ictérique, la mobilité modale du sommet γ est fortement décalée vers des valeurs plus lentes).

Sjögren est particulièrement remarquable par sa très forte hypermacroglobulinémie. Cette dernière semble exister également dans la polyarthrite chronique évolutive, mais le dosage de la β_{2M}-globuline selon la méthode d'Oudin est impossible dans cette maladie, parce que le facteur rhumatoïde, qui fait précisément partie de la β_{2M}, réagit avec la γ-globuline de l'immunsérum.

b) A la seconde question, si chacune des trois globulines γ, β_{2A} et β_{2M}, a la même *composition qualitative* dans les différents cas pathologiques, on peut répondre par la négative.

I. *Du point de vue physico-chimique*, un premier indice, très discutable, est fourni par la variabilité des épreuves de floculation du sérum, variabilité malaisément expliquée sur la simple base de la concentration ou de la proportion respective des diverses globulines impliquées. D'importantes indications ont été apportées, au contraire, par certains procédés d'électrophorèse à très haut pouvoir de résolution, et notamment par l'excellente méthode de *Wieme* [76], en gel de gélose. Ainsi, la *mobilité modale* (fig. 2) du sommet correspondant à la γ-globuline au sens strict

a, dans la cirrhose de Laënnec, la même valeur que chez le sujet normal, mais cette mobilité modale est nettement plus lente dans les cas de cirrhose méta-ictérique. De plus, et dans les deux formes de cirrhose, *Wieme* a pu mettre en évidence des sommets caractéristiques plus ou moins différenciables, au sein de ces mêmes γ-globulines. Nous avons également noté une mobilité modale particulièrement lente pour les γ-globulines d'un cas de sclérodermie.

II. *Du point de vue immunologique*, c'est-à-dire fonctionnel, la sérologie des anticorps a depuis longtemps mis à profit les propriétés spécifiques des constituants du système γ, du moins en pathologie infectieuse et, plus récemment, en pathologie d'auto-immunisation. Il est clair, par conséquent, que la β_{2M}-globuline d'un cas de thyroïdite de *Hashimoto*, qui renferme des anticorps antithyroïdes, doit être dissemblable de la β_{2M}-globuline de la polyarthrite, qui renferme le facteur rhumatoïde. De même, il n'y a guère que les γ-globulines 7 S du lupus érythémateux, qui aient été trouvées porteuses d'activité anti-DNA-nucléoprotéine.

On peut admettre l'existence, au sein de chacun des trois constituants du système γ, 7 S γ, β_{2A} et β_{2M}, de *trois sous-fractions de fonction et d'origine différentes:*

a) une partie spécifique pour chaque sujet, constituée par les anticorps qu'il a élaborés au cours de son existence contre les antigènes rencontrés au cours de ses maladies;

b) une partie également élaborée contre divers antigènes, mais commune pratiquement à toute la population adulte, en raison du caractère inévitable de cette immunisation (antistreptolysines, anticorps antipneumococciques, etc.);

c) une partie apparaissant en dehors de toute immunisation *connue*, chez les animaux élevés aseptiquement [24, 7].

C'est la partie «commune» du système γ, qui justifie la ressemblance quantitative et qualitative des globulines γ, β_{2A} et β_{2M} chez les adultes normaux.

C'est manifestement la partie «*individuellement spécifique*» du système γ, qui permet les distinctions quantitatives (fig. 1) et qualitatives (fig. 2) parmi les «hypergammaglobulinémies», ainsi que les réactions étudiées par la sérologie. Dans beaucoup de cas, comme dans les affections hépatocellulaires, en l'absence peut-être provisoire d'antigènes connus, une stimulation «non spécifique» des mécanismes d'immunisation, et donc de la production de la partie «commune» du système γ, a été envisagée [28]. Les études sur la sérologie de l'hépatite de la fièvre jaune [20] semblent toutefois inviter à la recherche d'immunisations spécifiques,

au cours de ces maladies [18, 49, 50]. Il a également été fait état de ce que les anticorps spécifiques identifiés, dans certains cas particuliers, ne représentent qu'une faible proportion des constituants γ dont l'apparition était à expliquer. Dans un cas de lupus érythémateux, *Holman* et *Kunkel* [37] ont établi que des 20,5 mg/ml de la γ-globuline de la malade, seulement 0,7 mg/ml était représenté par de l'anticorps anti-DNA-nucléoprotéine. On peut donc se demander si tout l'accroissement de la γ-globuline, dans ce cas, soit un supplément d'environ 6–7 mg/ml, était dû à l'immunisation contre des antigènes engendrés par la maladie. Cependant, dans la plupart de ces cas, comme dans les maladies infectieuses, il est probable que l'immunisation doit se faire contre un grand nombre d'antigènes distincts. Rien que dans le lupus érythémateux, on connaît à présent six anticorps différents, dirigés contre quatre antigènes nucléaires et deux antigènes cytoplasmiques [44]. Si nous supposons, dans l'exemple de *Kunkel*, que chacun de ces anticorps représente 0,7 mg/ml, un total de 4,2 mg/ml de γ-globuline finit par être expliqué.

C'est la partie «résiduelle» du système γ, observable chez les animaux élevés en dehors de tout contact avec des antigènes connus, qui est la plus difficile à comprendre. Il existe peut-être une *activité de base* autonome très réduite, et sans rapport avec l'immunisation. Nous tenons cependant comme plus probable l'entretien inévitable d'une *immunisation de base obligatoire*, entretenue soit par des antigènes alimentaires malaisément évitables, soit par des produits de catabolisme, soit par des antigènes engendrés par la pression mutative. On sait, par les belles recherches de *Cohen* et al. [11], que dans un organisme de groupe sanguin AB, des cellules A et des cellules B prennent constamment naissance et sont même capables de se maintenir pendant plusieurs générations cellulaires. Il est dès lors probable que des mutations du même genre, se poursuivant sans cesse, entretiennent une immunisation de base obligatoire, dont les isoagglutinines seraient l'une des expressions.

2. *Paraprotéinémie*

Depuis l'avènement de l'électrophorèse sur papier, les cliniciens posent fréquemment le diagnostic de «paraprotéinémie» sur la vue d'un diagramme montrant dans le domaine γ ou β, plus rarement α_2, un sommet protéique très élevé et très homogène. On admet couramment la notion que ces protéines sont rattachables à *deux* espèces protéiques: la γ-globuline 7 S, cas dans lequel on pose le diagnostic de myélome multiple, ou la β_{2M}-globuline, où l'on parle de macroglobulinémie de Waldenström.

Tableau 3

Les quatre types de paraprotéines sériques

	Type γ		Type β_{2A}		Type β_{2M}		Type micro-moléculaire	
Mobilité:								
α_2	—	—	+	—	—	—	+	—
β_1	+	(n)	++	nn	+	—	+	—
β_2	+	n	+++	nnn	+	n	++	—
γ_1	++	n	+	n	++	nnn	+	—
γ_2	+++	nnn	—	—	++	n	+	—
γ_3	++	n	—	—	+	—	+	—
s_{20} :								
>19	—	—	—	—	+*	n*	—	—
16–19	—	—	—	—	+++*	nnn*	—	—
13–15	—	—	+	n	—	—	—	—
9–11	+	—?	++*	n*	—	—	—	—
6– 7	+++	nnn	++*	nnn*	—	—	—	—
2– 4,5	—	—	—	—	—	—	+++	—
Taux d'hexoses (%) **	0,5–4,4	1–2	2,4–5,7	4–5	3,1–9,4	5	0,5–4,9	–

. n = normal. Les colonnes de droite indiquent chaque fois les propriétés du constituant normal dont dérive la paraprotéine.

* Le même échantillon est hétérogène à l'ultracentrifugation, la valeur de s_{20} la plus basse correspondant habituellement au sommet le plus important.

** Tiré d'un travail en préparation avec *C. B. Laurell.*

Si la clinique ne permet pas de trancher, ce qui est relativement rare, on laisse le soin de la discrimination, soit à l'ultracentrifugation, soit surtout à l'immuno-électrophorèse.

Beaucoup de modifications sont à apporter à ce schéma trop simple.

En premier lieu, les recherches que nous poursuivons dans ce domaine, depuis plusieurs années, nous ont conduit à admettre l'existence de *quatre types* physico-chimiques et immunologiques de paraprotéines, au lieu de deux (tableau 3). A côté des paraprotéines du type 7 S γ, de mobilité γ ou β, de taille moléculaire et de richesse en hydrates de carbone comparable à celles de 7 S γ-globulines normales, et des paraprotéines β_{2M}, comparables à la β_{2M}-globuline normale, il faut envisager des *paraprotéines comparables à la β_{2A}-globuline normale*, ainsi que des *paraprotéines «micromoléculaires»* (fig. 3).

L'existence de *paraprotéines du type β_{2A}*, que nous avons décrites dès 1958 [34], commence à être admise par un nombre croissant d'auteurs [29, 27, 6]. Elles sont généralement de mobilité β, mais peuvent migrer en position α_2 [31]. Leur diagramme d'ultracentrifugation montre d'habi-

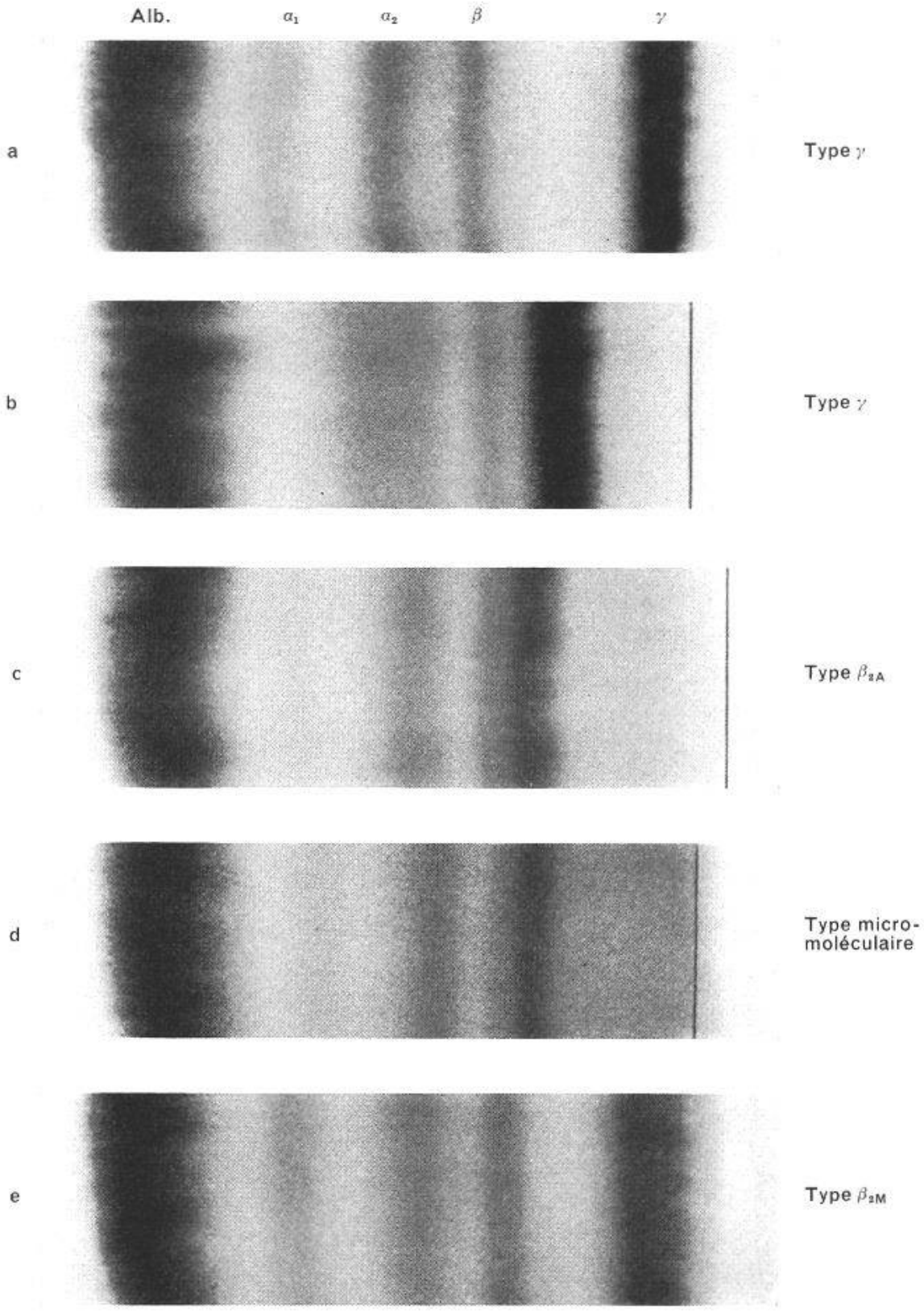

Fig. 3. Les quatre types de paraprotéines. – Le type γ est représenté en a) par un cas de mobilité lente et en b) par un cas de mobilité rapide. On voit que le «β-myélome» peut être aussi bien du type γ (b), que du type β_{2A} (c) ou du type micromoléculaire (d).

tude plusieurs sommets, dont les coefficients s_{20} vont de 7 S à 15 S. Les soi-disant «macroglobulines atypiques» de certains auteurs [41, 54, 42] ne sont probablement autres que des β_{2A}-paraprotéines. Ces protéines se distinguent encore par leur richesse en hydrates de carbone [32, 35, 31] et par leur propension à former des complexes avec d'autres protéines sériques, notamment avec l'albumine [31].

Les *paraprotéines «micromoléculaires»*, après avoir été découvertes dans le sérum depuis plus de trente ans, grâce à l'ultracentrifugation [59, 53, 61], semblent avoir été «oubliées» par la plupart des auteurs qui ont récemment revu la question des paraprotéinémies. L'existence de ces paraprotéines, qui peuvent être décrites comme des «protéines de Bence-Jones du sérum», ne fait cependant pas de doute. Nous avons proposé des critères immunologiques, qui permettent de les détecter sans l'aide de l'ultracentrifugation [31, 33]. Il est intéressant de noter que *les α_2-myélomes*, dont l'existence a quelquefois été mise en doute [1, 25, 62], *appartiennent pour environ la moitié au type β_{2A}, et pour l'autre moitié au type «micromoléculaire»* [31].

De même que le nombre de types paraprotéiques s'est accru, le nombre de *maladies associées à des paraprotéines* s'est révélé beaucoup plus vaste qu'on ne l'admettait au début, lorsqu'il pouvait sembler suffisant de distinguer entre myélome et macroglobulinémie. Le tableau 4 rend compte de la situation actuelle, telle qu'elle résulte des travaux de nombreux auteurs et de nos contributions personnelles.

En ce qui concerne les *myélomes*, il est intéressant de noter l'existence d'un type clinique spécial associé à une xanthomatose généralisée avec forte hyperlipémie portant sur les β-lipoprotéines légères. Les caractéristiques physico-chimiques des quelques cas décrits dans la littérature [63, 46, 75] nous ont fait admettre qu'il devait chaque fois s'agir de paraprotéines du type β_{2A}. L'analyse immunologique de deux cas [31], dont celui de *Lennard-Jones* [46], nous a permis de confirmer cette notion. Nous désignons cette entité clinique sous le nom de «*β_{2A}-myélome xanthomateux*».

Les *cryoglobulinémies* sont pour la plupart des macroglobulinémies, quoique 5% des paraprotéines myélomateuses du type 7 S γ [57] présentent également la propriété de précipiter à froid. Une seule β_{2A}-paraprotéine[3] myélomateuse était en même temps une cryoglobuline. A côté de ces cas, dits «secondaires», il existe cependant une variété «essentielle» de cryoglobulinémie [47]. Dans ces cas, la paraprotéine est régulièrement rattachable à la γ-globuline au sens strict, avec cette particularité que son coefficient de sédimentation tend à être plus élevé que

[3] à publier en collaboration avec *C.-B. Laurell.*

Tableau 4
Affections associées à des paraprotéines*

	Type γ	Type β_{2A}	Type β_{2M}	Type micromoléculaire
Associations habituelles	Myélome (γ, β) Cryoglobulinémie essentielle	Myélome (β, α_2) β_{2A}-myélome xanthomateux	Macroglobulinémie Waldenström	Myélome (γ, β, α_2)
Associations exceptionnelles	Cancer (colon, prostate, estomac)	Cancer	Cancer	–
	Myélofibrose, anémie aplastique	–	Anémie aplastique	–
	Leucémie aiguë	–	Leucémie lymphoïde chron.	–
	Réticulosarcome, réticulose	–	Réticulosarcome	
	Collagénoses	Collagénoses	Collagénoses	–
	Tuberculose	–	–	–
Sans maladie apparente	+	+	+	–

* [3, 10, 13–16, 45, 47, 48, 52, 56–58, 61, 68, 73, 76]

7 S (9–11 S) [31]. Les mercaptans, comme la cystéine ou la cystéamine, ont un effet spectaculaire sur la solubilité à froid des cryoglobulines essentielles, sans modifier pour autant leur poids moléculaire [31].

Il est relativement facile de comprendre comment des affections des organes hématopoïétiques ou du système R.E., comme la leucémie lymphatique chronique, les leucémies aiguës, les réticulosarcomes et les réticuloses peuvent donner naissance à des paraprotéines (tableau 4). Les associations avec des cancers digestifs et prostatiques, avec des collagénoses et même avec la tuberculose, posent des problèmes actuellement insolubles.

La découverte occasionnelle d'une paraprotéine chez un sujet sans maladie apparente (tableau 4) vient encore compliquer le diagnostic de ces images électrophorétiques.

Jusqu'ici nous ne connaissons pas encore de paraprotéinémie du type micromoléculaire non rattachable au myélome multiple; mais des protéinuries de Bence-Jones ont été décrites dans beaucoup d'affections différentes [12, 21, 38, 77], et même en dehors de toute maladie appa-

rente. Leur existence suppose le passage, au moins fugace, de ces paraprotéines micromoléculaires dans le plasma. L'interprétation des *protéinuries* du type micromoléculaire (Bence-Jones) sort du cadre de cet exposé, mais il est clair que là aussi bien des notions seront à reviser. Un fait troublant est la découverte [19, 74, 71], qu'une partie importante des «γ»-globulines excrétées dans l'urine normale est constituée de molécules de la taille des protéines de Bence-Jones. A moins que des phénomènes protéolytiques n'expliquent l'origine de ces protéines, il faudra envisager l'existence d'un quatrième type physiologique, micromoléculaire, de constituants du système γ.

Il reste à envisager le *caractère anormal des paraprotéines*, notion admise par certains auteurs [2], rejetée par d'autres [17, 69]. L'analyse des acides aminés terminaux, des produits de clivage par protéolyse enzymatique et des déterminants antigéniques, conduit à admettre que le sérum normal ne contient pas, du moins en quantités identifiables, de protéines absolument semblables aux paraprotéines. Jusqu'ici, tous les anticorps isolés à l'état pur, ont pu être rattachés à l'un des trois constituants connus du système γ. Ces faits paraissent indiquer que les paraprotéines ne sont pas des constituants du système γ élaborés à titre de réaction envers une stimulation antigénique, mais qu'elles procèdent d'une activité de synthèse autonome, manifestée par les éléments cellulaires en prolifération. Il est cependant imprudent d'accepter d'ores et déjà cette notion comme démontrée; en attendant, le terme de «paraprotéines» ne devrait être employé que dans un sens purement descriptif et non interprétatif.

3. Les déficiences en anticorps

C'est la classification des auteurs suisses, telle qu'elle a été proposée par *Barandun*, *Riva* et al. [4, 5], qui semble pour le moment résumer le plus clairement les conditions d'apparition de ces syndromes.

Nous ne nous étendrons pas sur les *formes transitoires de l'enfance*, dont nous n'avons pas d'expérience personnelle, ni sur les *formes d'accompagnement*, associées à des néphroses ou des paraprotéinémies, où nos constatations rejoignent les données classiques. Par contre, nous croyons pouvoir apporter une contribution à la connaissance des *formes idiopathiques*.

Parmi les *variétés acquises* de ces dernières, nous avons eu l'occasion d'étudier, avec le Dr *H. H. Fudenberg*, le cas d'une jeune fille sujette à des infections répétées, dont le taux de la γ-globuline 7 S était modérément abaissé (50% de la valeur normale), dont la β_{2M}-globuline était

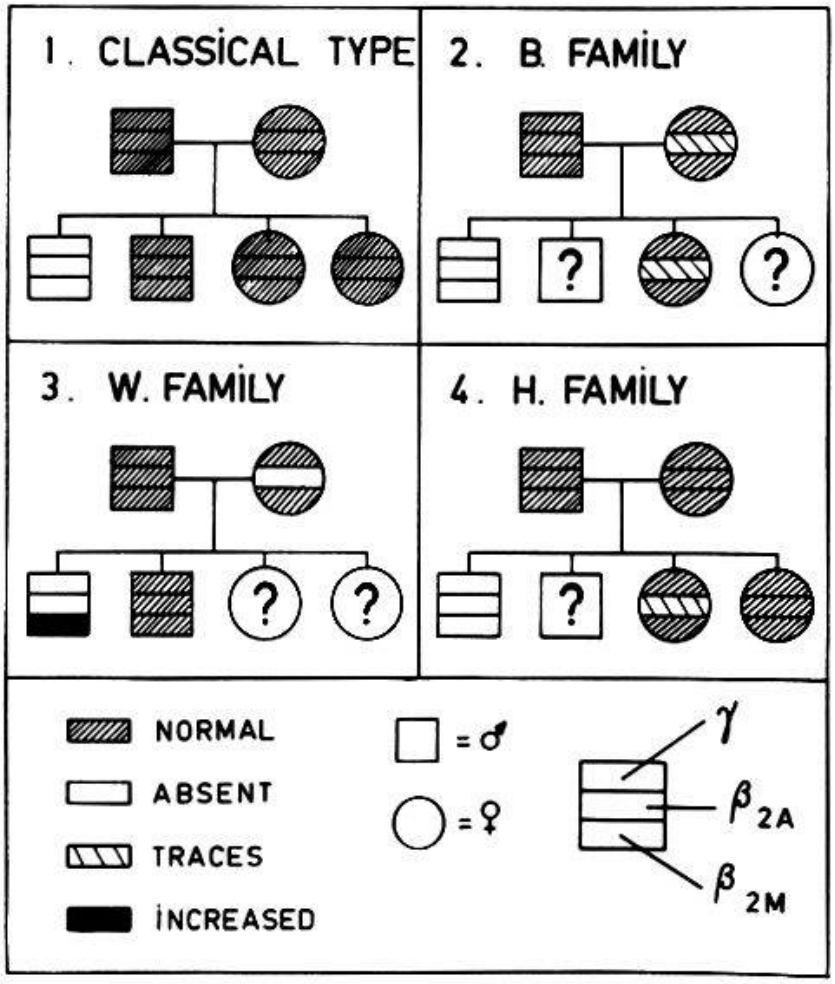

Fig. 4. Différentes variétés du syndrome de carence en anticorps congénital. – Les points d'interrogation représentent les membres de la famille non observés.

normale, et qui était pratiquement dépourvue de β_{2A}-globuline. Plusieurs membres féminins de sa famille présentaient des affections semblables ou identiques à la polyarthrite chronique, ou au lupus érythémateux.

Nous avons également examiné le sérum d'un cas de «normogammaglobulinémie» avec syndrome de carence en anticorps, chez une fillette de 7 ans, dont les parents et collatéraux étaient normaux tant au point de vue clinique qu'immuno-électrophorétique. La fillette avait une γ-globuline 7 S quantitativement normale, mais qualitativement particulière par le dédoublement de sa ligne de précipitation. La β_{2M} était normale, contrairement à celle des cinq cas cités par *Giedion* et *Barandun* [22, 5] et la β_{2A}, dosée à plusieurs reprises, se maintenait aux environs de 13% de la normale.

Les *variétés dites «congénitales»* où les manifestations deviennent évidentes avant l'âge de 10 ans, renferment une forme qui se transmet vraisemblablement par un gène récessif lié au sexe. C'est l'agammaglobulinémie classique, décrite pour la première fois par *Bruton* [8] dont

l'analyse immuno-électrophorétique a révélé qu'elle était caractérisée par une réduction extrême des trois constituants du système γ: les globulines 7 S γ, β_{2A} et β_{2M} [65, 23]. Les parents sont phénotypiquement normaux, tant à l'égard de la synthèse des anticorps qu'à l'égard de l'image immuno-électrophorétique de leur sérum. Nos recherches dans ce domaine nous ont conduit à admettre l'existence, à côté de l'agammaglobulinémie classique ainsi définie, d'au moins trois autres entités voisines, dont les caractéristiques sont rassemblées dans la fig. 4.

Pour chaque sujet, le schéma montre en haut, la globuline 7 S γ; au milieu, la β_{2A}; en dessous, la β_{2M}. Les taux normaux sont indiqués par des hachures serrées, l'absence complète ou l'extrême réduction (de l'ordre de maximum 5 % du taux normal), par un blanc, l'accroissement éventuel par le noircissement de la case. Nous devons l'analyse des familles W. et H. [31] à l'obligeance des Drs *H. H. Fudenberg* et *J. L. German*[4], et de la famille B. [non publiée] à celle du Dr *P. Dewaele*.

Tandis que dans les familles «classiques», les parents et les sœurs des sujets atteints sont parfaitement normaux à tout point de vue, la mère et une sœur de la famille B. présentaient un taux fortement réduit de β_{2A}-globuline, sans signes cliniques. Cette même réduction de la β_{2A}-globuline était manifeste chez une sœur de la famille H., dont la mère était phénotypiquement normale. Tant dans les familles «classiques» que dans les familles B. et H., le sujet souffrant du syndrome de carence en anticorps était pratiquement dépourvu des trois constituants du système γ. Il nous paraît probable que certaines familles d'enfants agammaglobulinémiques, dont les parents ont uniquement fait l'objet d'une électrophorèse sur papier et ont été trouvés normaux selon ce critère, devront être reclassées en types «B.» ou «H.» lorsque l'analyse immuno-électrophorétique de leur sérum sera effectuée.

Une autre famille remarquable est la famille W. dont un enfant mâle présente un syndrome de carence en anticorps avec absence presque complète des globulines 7 S γ et β_{2A}, mais non de la macroglobuline β_{2M}, qui est au contraire très élevée (environ 3 fois le taux normal). Un cas semblable a été signalé récemment par *Israel-Asselain* et collab. [40]. Malheureusement, cette publication ne comporte pas d'analyse immuno-électrophorétique de la famille. Dans notre cas, la mère était pratiquement complètement dépourvue de β_{2A}, et normale à l'égard des globulines 7 S γ et β_{2M}, et deux de ses fils étaient phénotypiquement absolument normaux, tout comme le père.

L'interprétation de ces quatre variétés de famille avec carence en anticorps est délicate. Nous avons cependant été frappé par le fait que

[4] Institut Rockefeller, New-York.

la transmission semble se faire par voie maternelle, et que le trait a tendance à s'exprimer chez la mère, ainsi que chez certaines sœurs, par des anomalies phénotypiquement réduites. Chez les frères des sujets atteints, les anomalies sont au contraire, soit nulles, soit exprimées au maximum. Le père est toujours phénotypiquement normal.

Ces constatations nous conduisent à postuler l'existence d'un seul mécanisme de transmission des carences en anticorps congénitales des types «classiques», «B», «W» et «H»: celui d'un gène lié au chromosome X. Il existerait une *série d'allèles*, *o*, *b*, *w* et *h*, qui, à l'état unizygote (chez les sujets mâles atteints) amèneraient l'expression d'une maladie grave, caractérisée par l'absence presque totale des globulines 7 S γ, β_{2A} et β_{2M} (cette dernière étant synthétisée librement en cas d'allèle *w* et donnant lieu à une hypermacroglobulinémie en quelque sorte compensatrice); dans la formule féminine, l'effet de l'hétérozygotie atténuerait l'action des allèles pathologiques grâce au gène normal *G*, seule la β_{2A} étant affectée (*w*, *b* et *h*) ou même la formule restant phénotypiquement normale (*o*).

Il est à souhaiter que l'examen immuno-électrophorétique des familles d'«agammaglobulinémie» soit entrepris de façon systématique pour clarifier l'actuelle confusion des constatations.

Notons enfin que nous avons eu l'occasion d'observer [31] un adulte mâle parfaitement normal du point de vue clinique, qui ne possédait même pas de traces de β_{2A}-globuline, tandis que le taux des globulines 7 S γ et β_{2M} était parfaitement normal. La mère, décédée, n'a pu être examinée. Les autres membres de sa famille étaient tous normaux.

Résumé

Le «système γ» du plasma humain est constitué d'un nombre extrêmement considérable de protéines, qui ne diffèrent les unes des autres que par des points de détail, tout en se rattachant à trois grandes classes: les globulines γ (7 S), β_{2A} et β_{2M}. Ces trois classes de protéines représentent les anticorps circulants.

On distingue en clinique un type d'hypergammaglobulinémie, dite «réactionnelle» ou «non spécifique», caractérisée par l'apparition à l'électrophorèse d'un sommet γ élevé et étalé. L'étude détaillée des différents constituants du système γ démontre que ceux-ci ne subissent pas tous un accroissement parallèle, et que certains types de réaction peuvent être rattachés à certaines affections.

Les «paraprotéinémies» sont caractérisées par l'apparition d'une protéine rattachable aux constituants du système γ. Il existe quatre types

différents de paraprotéines: les variétés «γ», «β_{2A}», «β_{2M}» et «micromoléculaires». Les différentes affections qui peuvent être associées à ces quatre types font l'objet d'une brève discussion.

Plusieurs observations nouvelles sont rapportées dans le domaine des syndromes de carence en anticorps. Une hypothèse de transmission génétique de quatre variétés congénitales du syndrome de carence est développée.

Zusammenfassung

Das «γ-System» des menschlichen Plasmas umfaßt eine äußerst beachtliche Zahl von Proteinen, die sich untereinander nur in einzelnen Punkten unterscheiden; dabei gehören sie drei großen Klassen an: den γ-(7 S-), β_{2A}- und β_{2M}-Globulinen. Diese drei Klassen von Proteinen stellen die freien Antikörper dar.

Man unterscheidet in der Klinik einen sogenannten «reaktiven» oder «unspezifischen» Typ von Hypergammaglobulinämie, der sich bei der Elektrophorese durch einen hohen und breiten γ-Gipfel auszeichnet. Das eingehende Studium der verschiedenen Komponenten des γ-Systems zeigt, daß diese nicht alle eine gleichwertige Zunahme erfahren und daß bestimmte Reaktionstypen mit bestimmten Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden können.

Die «Paraproteinämien» sind durch das Auftreten eines Proteins gekennzeichnet, das den Komponenten des γ-Systems zugeordnet werden kann. Es kommen vier verschiedene Typen von Paraproteinen vor: die Abarten «γ», «β_{2A}», «β_{2M}» und «mikromolekulare». Die verschiedenen Erkrankungen, die diesen vier Typen zugeordnet werden können, sind Gegenstand einer kurzen Diskussion.

Mehrere neue Beobachtungen auf dem Gebiete der Antikörpermangelsyndrome werden mitgeteilt. Eine Hypothese der erblichen Übertragung von vier angeborenen Abarten des Mangelsyndroms wird dargelegt.

Riassunto

Il «sistema γ» del plasma umano è costituito di un numero molto grande di proteine le quali differiscono le une dalle altre solo in qualche dettaglio potendo essere classificate in tre grandi classi: le globuline γ (7 S), β_{2A} e β_{2M}. Queste tre classi di proteine rappresentano gli anticorpi circolanti.

Vien distinto in clinica un tipo di ipergammaglobulinemia detto «reattivo» o «non specifico» caratterizzato all'elettroforesi da una punta γ alta e larga. Lo studio dettagliato dei diversi costituenti del sistema γ

rivela che questi non hanno tutti un aumento parallelo, e che a certi tipi di reazione si può far corrispondere determinate affezioni.

Caratteristica delle «paraproteinemie» è l'apparizione di una proteina riconducibile ai costituenti del sistema γ. Esistono quattro tipi diversi di paraproteine: le varietà «γ», «β_{2A}», «β_{2M}» e «micromolecolari». Si discutono brevemente le diverse malattie che possono essere associate a questi quattro tipi.

Vengono riferite parecchie nuove osservazioni nel campo delle sindromi da carenza di anticorpi. Viene sviluppata una ipotesi di trasmissione genetica di quattro varietà congenite della sindrome da carenza.

Summary

The «gamma system» of human serum consists of a considerable variety of proteins which differ from one another only by minute details. They fall under three main classes: γ (7 S), β_{2A} and β_{2M}.

One type of hypergammaglobulinemia is characterized by a high and broad gamma peak on electrophoresis. A detailed study of the components of the gamma system in such so-called "reactive" or "unspecific" hypergammaglobulinemias showed markedly diverse patterns of increases for the different components. Special patterns were found to be predominantly associated with particular diseases.

In "paraproteinemias" the serum contains a special kind of protein which invariably proves to be related to the gamma system. Four types of such paraproteins can be identified: a "γ-type", a "β_{2A}-type", a "β_{2M}-type" and a "micromolecular type". Various diseases which have been found to be associated with these four types, are briefly discussed.

Some new data on antibody deficiency syndromes are also reported. A mechanism for the genetic transmission of four different varieties of congenital antibody deficiency is proposed.

1. *Adams W. S., Alling E. L.* and *Lawrence J. S.:* Amer. J. Med. **6,** 141 (1949). – 2. *Apitz K.:* Virchows Arch. path. Anat. **306,** 631 (1940). – 3. *Azar H. A., Hill W. T.* and *Osserman E. F.:* Amer. J. Med. **23,** 239 (1957). – 4. *Barandun S., Huser H. J.* und *Hässig A.:* Schweiz. med. Wschr. **88,** 78 (1958). – 5. *Barandun S., Stampfli K., Spengler G. A.* und *Riva G.:* Helv. med. Acta **26,** 163 (1959). – 6. *de Boissezon J. F.:* Thèse méd., Toulouse 1959. – 7. *Borsos T.* and *Kent H. N.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **69,** 105 (1958). – 8. *Bruton O. C.:* Pediatrics **9,** 722 (1952). – 9. *Burtin P.,* in: Cellular Aspects of Immunity. Ciba Foundation Symposium. J. & A. Churchill Ltd., London 1960. – 10. *Clarkson B., Thompson D., Horwith M.* and *Luckey E. H.:* Amer. J. Med. **29,** 193 (1960). – 11. *Cohen F., Zuelzer W. W.* and *Evans M. M.:* Blood **15,** 884 (1960). – 12. *Copeland M. M.:* Arch. Surg. (Chicago) **23,** 581 (1931). – 13. *Creyssel R., Charvillat L., Morel P., Matray F., Demendes P.* et *Croizat P.:* Rev. lyon. Méd. **5,** 129 (1959). – 14. *Creyssel R., Fine J. M., Groulade J.* et *Morel P.:* Lyon méd. **202,** 939 (1959). –

15. *Creyssel R., Fine J. M.* et *Morel P.:* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **74,** 895 (1958). – 16. *Creyssel R., Fine J. M.* et *Morel P.:* Rev. Hémat. **14,** 238 (1959). – 17. *Deutsch H. F., Morton J. I.* and *Kratochvil C. H.:* J. biol. Chem. **222,** 39 (1956). – 18. *Eaton M. D., Murphy W. D.* and *Hanford V. L.:* J. exp. Med. **79,** 539 (1944). – 19. *Franklin E. C.:* J. clin. Invest. **38,** 2159 (1959). – 20. *Gear J.:* Acta med. scand. Suppl. **306,** 39 (1955). – 21. *Geschickter C. F.* and *Copeland M. M.:* Arch. Surg. (Chicago) **16,** 807 (1928). – 22. *Giedion A.* und *Scheidegger J. J.:* Helv. paediat. Acta **12,** 241 (1957). – 23. *Grabar P., Burtin P.* et *Seligmann M.:* Rev. franç. Et. clin. biol. **3,** 41 (1958). – 24. *Gustafsson B. E.* and *Laurell C. B.:* J. exp. Med. **108,** 251 (1958). – 25. *Gutman A. B., Moore D. H.* and *Gutman E. B.:* J. clin. Invest. **20,** 765 (1941). – 26. *Hartmann L., Burtin P., Grabar P.* et *Fauvert R.:* C. R. Acad. Sci. (Paris) **243,** 1937 (1956). – 27. *Hässig A.:* Habilitationsschrift, Bern 1959. – 28. *Havens W. P., Shaffer J. M.* and *Hopke C. J.:* J. Immunol. **67,** 347 (1951). – 29. *Havez R.* et *Biserte G.:* Clin. chim. Acta **4,** 694 (1959). – 30. *Heide K., Haupt H.* und *Schmidtberger R.:* Behringwerk-Mitteilungen **37,** 3 (1959). – 31. *Heremans J.:* Les globulines sériques du système gamma. Masson, Paris, et Arscia, Bruxelles 1960. – 32. *Heremans J.:* Clin. chim. Acta **4,** 639 (1959). – 33. *Heremans J. F.,* in: *H. Peeters:* Protides of the Biological Fluids. Proc. 8th Colloquium, Bruges 1960. Elsevier, Amsterdam (sous presse). – 34. *Heremans J.* et *Heremans M. Th.:* Proc. 7th Internat. Congr. of the Internat. Soc. Hematol., Rome, Sept. 7–13, 1958. Vol. 2 (Communications). Il Pensiero Scientifico, Rome 1958. – 35. *Heremans J. F., Heremans M. Th.* et *Schultze H. E.:* Clin. chim. Acta **4,** 96 (1959). – 36. *Hitzig W. H., Scheidegger J. J., Bütler R., Gugler E.* und *Hässig A.:* Helv. med. Acta **26,** 142 (1959). – 37. *Holman H. R.* and *Kunkel H. G.:* Science **126,** 162 (1957). – 38. *Hughes J. T.:* Brit. med. J. **2,** 1267 (1954). – 39. *Isliker H.* und *Lüscher E. F.:* Helv. med. Acta **26,** 152 (1959). – 40. *Israel-Asselain R., Burtin P.* et *Chebat J.:* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **76,** 519 (1960). – 41. *Jahnke J. R.* und *Scholtan W.:* Dtsch. Ges. inn. Med. **61,** 312 (1955). – 42. *Kappeler R., Cottier H.* und *Riva G.:* Schweiz. med. Wschr. **89,** 1043 (1959). – 43. *Koch F., Schultze H. E.* und *Schwick G.:* Z. Kinderheilk. **82,** 44 (1959). – 44. *Kunkel H. G., Holman H. R.* and *Deicher H. R. G.,* in: Cellular Aspects of Immunity. Ciba Foundation Symposium. J. & A. Churchill Ltd., London 1960. – 45. *Kyle R. A., Bayrd E. D., McKenzie B. F.* and *Heck F. J.:* J. Amer. med. Ass. **174,** 245 (1960). – 46. *Lennard-Jones J. E.,* in: Proc. 6th Congr. Europ. Soc. Haematol., Copenhagen 1957. Vol. 2, p. 107. Karger, Basel/New York 1958. – 47. *Lerner A. B.* and *Watson C. J.:* Amer. J. med. Sci. **214,** 410 (1947). – 48. *Mackay I. R., Eriksen N., Motulsky A. G.* and *Volwiler W.:* Amer. J. Med. **20,** 234 (1956). – 49. *Mackay I. R.* and *Gajdusek D. C.:* A.M.A. Arch. intern. Med. **101,** 30 (1958). – 50. *Mackay I. R., Taft L. I.* and *Cowling D. C.:* Lancet **2,** 1323 (1956). – 51. *Martin E.,* et *Scheidegger J. J.:* Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **13,** 526 (1957). – 52. *Michon P., Larcan A., Burtin P.* et *Sheiff:* Sang **31,** 251 (1960). – 53. *Moore D. H., Kabat E. A.* and *Gutman A. B.:* J. clin. Invest. **22,** 67 (1943). – 54. *Motulsky A. G., Eriksen N., Volwiler W.* and *Donohue D.,* in: Proc. 6th Congr. Europ. Soc. Hematol., Copenhagen, Sept. 1957. Vol. 2, p. 150. Karger, Basel/New York 1958. – 55. *von Muralt G.* und *Gugler E.:* Helv. med. Acta **26,** 410 (1959). – 56. *Ogryzlo M. A., Mac Lachlan M., Dauphinée J. A.* and *Fletcher A. A.:* Amer. J. Med. **27,** 596 (1959). – 57. *Osserman E. F.:* New Engl. J. Med. **261,** 952 (1959). – 58. *Owen J. A.* and *Got C.:* J. clin. Path. **13,** 58 (1960). – 59. *Packalén T.:* Acta med. scand. **100,** 1 (1939). – 60. *Riva G., Dialer K.* und *Hässig A.:* Helv. med. Acta **18,** 401 (1951). – 61. *Riva G.:* Das Serumeiweißbild. H. Huber, Bern/Stuttgart 1959. – 62. *Rundles R. W., Cooper G. R.* and *Willett R. W.:* J. clin. Invest. **30,** 1125 (1951). – 63. *Sachs B., Cady P.* and *Ross G.:* Amer. J. Med. **17,** 662 (1954). – 64. *Scheidegger J. J.:* Int. Arch. Allergy **7,** 103 (1955). – 65. *Scheidegger J. J.:* Sem. Hôp. Paris **32,** 2119 (1956). – 66. *Schultze H. E.:* Clin. chim. Acta **4,** 610 (1959). – 67. *Schwick G., Esser H. O.* und *Koch F.:* Behringwerk-Mitteilungen **37,** 3 (1959). – 68. *Seligmann M.* et *Burtin P.,* in: *P. Grabar* et *P. Burtin:* Analyse immuno-électrophorétique. Masson, Paris 1960, p. 197. – 69. *Smith E. L., Brown*

D. M., *McFadden M. L.*, *Buettner-Janusch V.* and *Jager B. V.:* J. biol. Chem. **216,** 601 (1955). – 70. *Sonnet J.* et *Michaux J. L.:* Ann. Soc. belge Méd. trop. **39,** 495 (1959). – 71. *Stevenson G. T.:* J. clin. Invest. **39,** 1192 (1960). – 72. *Surmann V.:* Münch. med. Wschr. **97,** 1446 (1955). – 73. *Teitelbaum J. I.*, *Wiener J.* and *Desforges J. F.:* J. Lab. clin. Med. **53,** 535 (1959). – 74. *Webb T.*, *Rose B.* and *Sehon A. H.:* Canad. J. Biochem. **36,** 1167 (1958). – 75. *Weicker H.* und *Weicker I.:* Klin. Wschr. **33,** 1028 (1955). – 76. *Wieme R. J.:* Studies on Agar Gel Electrophoresis. Techniques – Applications. Arscia, Bruxelles 1959. – 77. *Zinneman H. H.*, *Gleichur H.* and *Gleason D. F.:* Arch. intern. Med. **106,** 172 (1960).

Dr. J. F. Heremans, Clinique Universitaire «St. Pierre», 69, rue de Bruxelles, Louvain/ Belgique.