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: Le passage des globulines immunes de la mère à l'enfant

Autor: Muralt, G. de / Gugler, E. / Roulet, D.L.A.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307485

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: 08.07.2025

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

C. D.: 618.2:612.124:547.962.4:618.29

Service des nouveau-nés (Dr G. de Muralt) de la Maternité (Prof. W. Neuweiler) et Clinique infantile (Prof. E. Rossi) de l'Université et Laboratoire central du Service de transfusion de la Croix-Rouge Suisse (Dr A. Hässig), Berne

Le passage des globulines immunes de la mère à l'enfant

Par G. de Muralt, E. Gugler et D.L.A. Roulet

Chez les mammifères, le transport des globulines immunes (β_{2A}-, β_{2M}- et γ-globulines) peut se faire par une ou plusieurs des trois voies suivantes:

1. pendant la grossesse, par voie diaplacentaire,
2. après l'accouchement, par l'intermédiaire du colostrum et du lait de la mère,
3. par l'intermédiaire du liquide amniotique. Pendant la gestation, celui-ci est dégluti par le fœtus et passe après résorption dans sa circulation.

Examinons ces trois voies chez l'homme.

1. Transmission des globulines immunes par voie diaplacentaire

D'après ce que nous savons aujourd'hui, le fœtus lui-même n'est pas capable de produire des globulines immunes en quantités appréciables. La majorité de celles-ci lui proviennent uniquement du plasma de la mère.

Les γ-globulines traversent librement le placenta. Depuis l'introduction de l'électrophorèse, de nombreux auteurs ont comparé le taux des γ-globulines dans le sang du cordon ombilical à celui du sang maternel, au moment de l'accouchement. Les résultats qu'ils ont rapportés sont divergents; certains prétendent que le taux des γ-globulines de l'enfant est plus élevé que celui de la mère, ce que d'autres contestent.

Sur le tableau 1, nous avons réuni tous les travaux que nous avons pu trouver, dans lesquels, les taux maternels et infantiles de γ-globulines ont été déterminés en même temps par la même méthode. Les valeurs relatives, exprimées en pour-cent sont en général plus élevées chez l'enfant que chez la mère, mais les taux absolus exprimés en g% sont en général les mêmes chez l'enfant que chez, la mère à cause de l'hypo-

Tableau 1

Détermination électrophorétique des γ-globulines chez la mère et son enfant

Auteurs	Méthodes électrophorétiques	Nombre de paires mère-enfant	Sang du cordon ombilical		Sang maternel	
			% rel.	g% (abs.)	% rel.	g% (abs)
Longsworth et collab. (1945)	libre	10	15,7	0,9	9,9	0,7
Moore et collab. (1951)	libre	7	17,1	–	12,8	–
Ewerbeck et Levens (1951)	libre, micro-méthode	11	20 (veine ombilicale) 23 (artère ombilicale)	–	17,4	–
Gleiss et Röttger (1951)	Kingsley-Weichsel-baum-Wolfson	27	18,2	1,04	17,8	1,1
Bleek et Hartmann (1951)	libre, micro-méthode	35	21	–	16	–
Pfau (1954)	papier	35	19	1,3	16	1,1
Mancia (1954)	papier	20	25	1,6	19	1,4
La Torreta (1955)	papier	19	13,2	0,9	20,6	1,4
Oberman et collab. (1956)	papier	26	20	1,27	18	1,21
Bouman (1956)	papier	25	16,3	1,03	10,5	0,64
Gasparri et Leoni (1956)	papier	20	19,7	1,08	20,2	1,2
Sternberg et collab. (1956)	papier	124	19,0	1,1	15,3	1,0
Furuhjelm (1956)	libre	12	19	1,1	13,6	0,9
Barbanti (1956)	papier	8	16	–	16	–
Kuhns et Hyland (1956)	papier	15	*	–	–	–
Josephson et Gyllenswärd (1957)	papier	58	14	1,0	15	1,1
Sénécal et Berton (1957)	papier	42	–	1,5	–	1,6
Maneschi et collab. (1957)	libre, micro-méthode	20	18	0,86	19	0,9
Plagnol (1958)	papier	149	23,9	1,8	–	1,9
Hadnagy et collab. (1958)	libre, micro-méthode	14	22,5	1,3	16,8	1,1
Zak et Good (1959)	libre	31	–	1,1	–	0,9
Mellander et collab. (1959)	papier	246	20	1,1	17	1,1

Tableau 1 (suite)

Auteurs	Méthodes électrophorétiques	Nombre de paires mère-enfant	Sang du cordon ombilical		Sang maternel	
			% rel.	g% (abs.)	% rel.	g% (abs.)
Arnon et collab. (1959)	papier	26	Quotient $\frac{\%\ \gamma\text{-globulines mère}}{\%\ \gamma\text{-globulines enfant}} = 1{,}07$			
de Muralt et Gugler (1959)	papier	20	24	1,6±0,26	20	1,5±0,3
Milles et collab. (1960)	papier	10	**			
Boiron et collab. (1960)	papier	157	–	1,8	–	1,9
Zapp et Keutel (1960)	libre, micro-méthode	30	–	0,9	–	0,4

* plus élevé que chez mère
** plus bas que chez mère

protidémie physiologique du nouveau-né. On peut noter une concordance nette entre la valeur du taux chez la mère et celle du taux de l'enfant. A des taux élevés chez la mère correspondent des taux élevés chez l'enfant, comme le montrent les résultats obtenus à Dakar chez des Africaines (*Boiron* et collab., *Plagnol* et collab.). Il faut noter que les Africains ont normalement un taux de γ-globulines plus élevé que les Européens. *Slater* a décrit le cas d'un enfant en bonne santé, né d'une mère atteinte d'une cirrhose hépatique grave. A la naissance, le taux des γ-globulines de l'enfant (27,9% ou 1,9 g%) correspondait au taux anormalement élevé de la mère (27,4% ou 1,87 g%); le taux de l'albumine de l'enfant était, par contre, normal (50,8% ou 3,48 g%) malgré un taux très bas chez la mère (37,7% ou 2,58 g%). Le catabolisme des γ globulines anormalement élevées chez l'enfant était normal ($^t/_2$ ~20 jours).

A des taux bas chez la mère correspondent des taux bas chez l'enfant, comme le montre le cas extrême des enfants de mère agammaglobulinémique, qui viennent au monde sans γ-globulines dans le sang du cordon ombilical (*Good* et *Zak; Vogt; Bridges* et collab.).

Plus récemment, on a cherché à titrer les γ-globulines chez la mère et l'enfant par des méthodes immunochimiques plus précises. Comme le montre le tableau 2, les taux que nous avons obtenus par la méthode d'Ouchterlony quantitative (rosettes) chez l'enfant correspondent à ceux de la mère. *Zak* et *Good*, utilisant la méthode de précipitation quantitative de Heidelberger, et *Hitzig*, utilisant la méthode de la diffusion simple en

Tableau 2

Détermination immunochimique des γ-globulines chez la mère et son enfant

Auteurs	Méthode	Nombre de paires mère-enfant	Sang du cordon ombilical (g%)	Sang maternel (g%)
Zak et Good (1959)	Heidelberger et Kendall	31	1,08±0,28	0,97±0,29
de Muralt et Gugler (1959)	Rosettes	20	pas de différences entre les titres	
Hitzig (1960)	Oudin	16	1,25±0,2	1,09±0,08

Tableau 3

Contenu en eau du sang de la mère et de son enfant

Auteurs	Nombre de paires mère-enfant	Protéines totales		Contenu en eau	
		sang du cordon ombilical	sang mère	sang du cordon ombilical	sang mère
Standler et Tyler (1920)	9			92–93%	91–91,9%
Naeslund (1931)	10	6 g%	8,2 g%	92%	89%

tubes d'Oudin, ont trouvé des moyennes chez les nouveau-nés légèrement plus élevées que chez leurs mères. La différence n'est d'ailleurs statistiquement pas significative et ne permet pas de conclure à une production de γ-globulines par le placenta. Selon *Schultze* et *Heide*, cette légère différence serait due à la «demi-vie» plus longue des γ-globulines chez le nouveau-né que chez l'enfant ou chez l'adulte. D'après *Barandun* et collab., la «demi-vie» des γ-globulines chez le nouveau-né est d'environ 33 jours, chez l'enfant d'environ 22 jours et chez l'adulte d'environ 17 jours. La différence de la teneur en eau du sang du cordon ombilical et du sang de la mère, par contre, ne joue pas de rôle dans ce phénomène. Le sang du cordon contient, en effet, 2–3% d'eau de plus que le sang de la mère (cf. tableau 3).

Nous pouvons donc conclure que les nouveau-nés ont en général un taux absolu de γ-globulines qui correspond à celui de la mère, soit 1 à 1,2 g% pour les enfants blancs, 1,8–1,9 g% pour les enfants noirs. Le groupe génétique Gm (a+) ou Gm (a—) de la γ-globuline de l'enfant correspond à celui de sa mère (*Brönnestam* et *Nilson*).

Les expériences faites avec de la γ-globuline marquée à l'I^{131} par *Martin du Pan* et ses collab. à Genève et par *Dancis*, *Lind* et *Vara* à

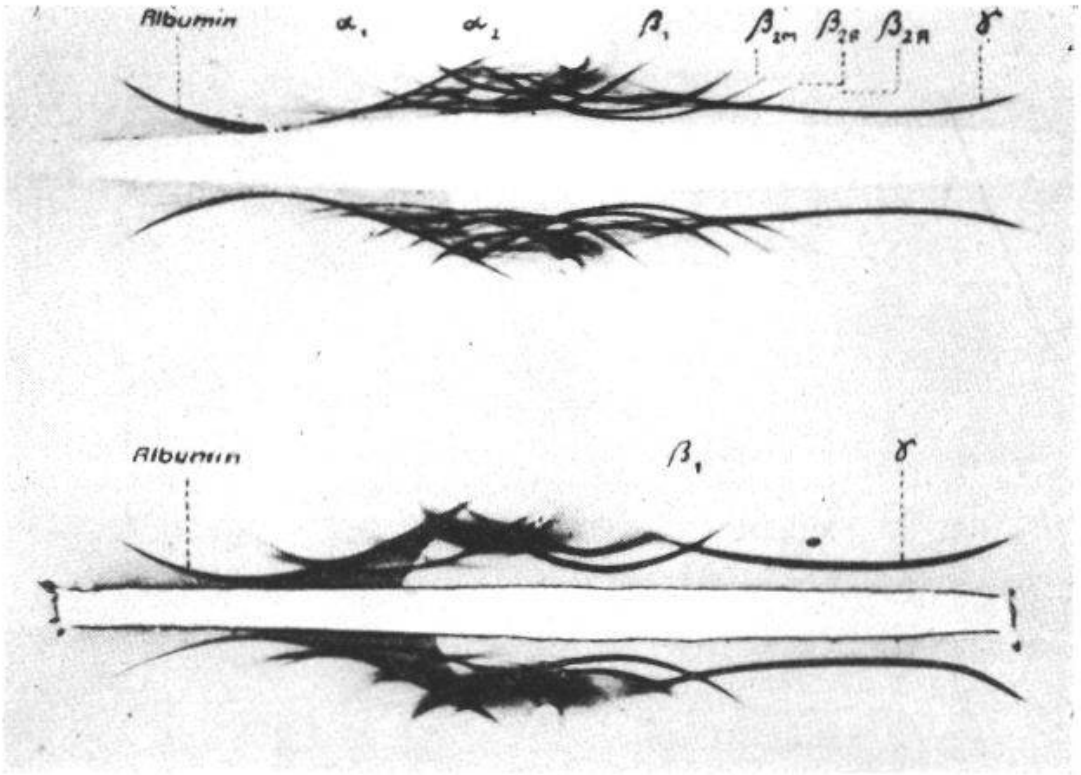

Fig. 1. Analyse immunoélectrophorétique du sang d'une mère (haut) et du sang de son nouveau-né (bas). Microméthode de Scheidegger: noter l'absence de β_{2A}- et de β_{2M}-globulines dans le sang de l'enfant.

Stockholm et Helsinki ont montré que la γ-globuline administrée à des femmes enceintes se retrouve déjà 3 heures plus tard dans le sang de l'enfant et qu'elle traverse directement le placenta sans passer par le liquide amniotique.

L'immunoélectrophorèse a permis de préciser la nature des protéines présentes chez l'enfant à la naissance. En utilisant de l'immunsérum de cheval immunisé par du sérum humain d'adultes (*Scheidegger* et collab.; *Hitzig; Karte; Vivell* et *Sick*), on a pu montré que l'enfant naît avec un bagage protéinique incomplet, auquel manquent une α_2-globuline (probablement l'haptoglobine), la β_{2A}-globuline et la β_{2M}-globuline (fig. 1). En modifiant légèrement la microméthode originale de *Scheidegger* (agrandissement du réservoir d'antigène), il nous a été possible de mettre en évidence, dans la plupart des échantillons de sang de cordon ombilical examinés, des traces de β_{2M}-globuline (*de Muralt* et *Gugler*). Le résultat est en accord avec les études utilisant l'ultracentrifugation (*Franklin* et *Kunkel*). Après concentration du sérum de cordon ombilical, *Vivell* et collab. ont démontré la présence des β_{2A}- et β_{2M}-globulines chez le nouveau-né (immunoélectrophorèse). Par la méthode d'Ouchterlony, *Roth* a pu mettre en évidence, dans tous les échantillons de sang de cordon ombilical étudiés, des traces de β_{2A}-globuline et de β_{2M}-globuline. Les

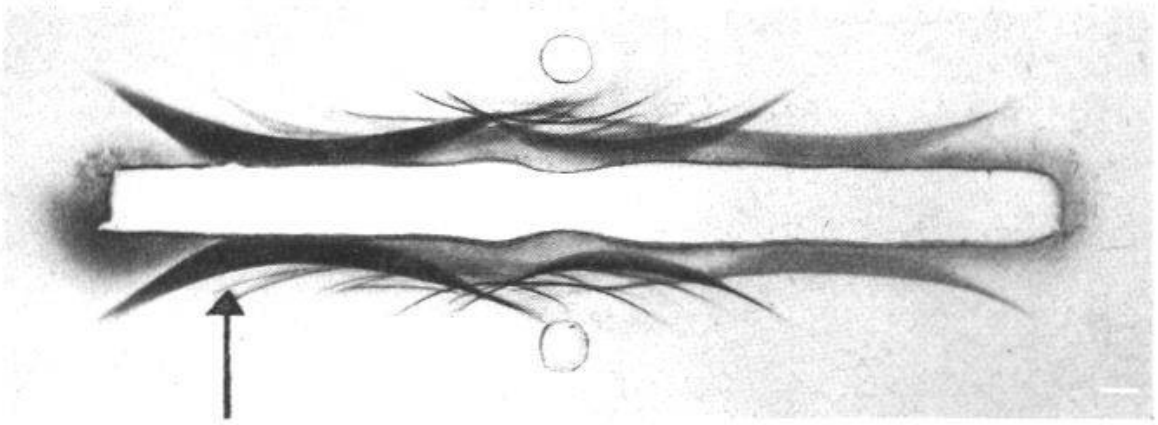

Fig. 2. Analyse immunoélectrophorétique du sang d'une mère (haut) et du sang de son nouveau-né (bas), au moyen d'un immunsérum anti-sang de cordon ombilical: notez la présence d'une ligne de précipitation supplémentaire chez l'enfant.

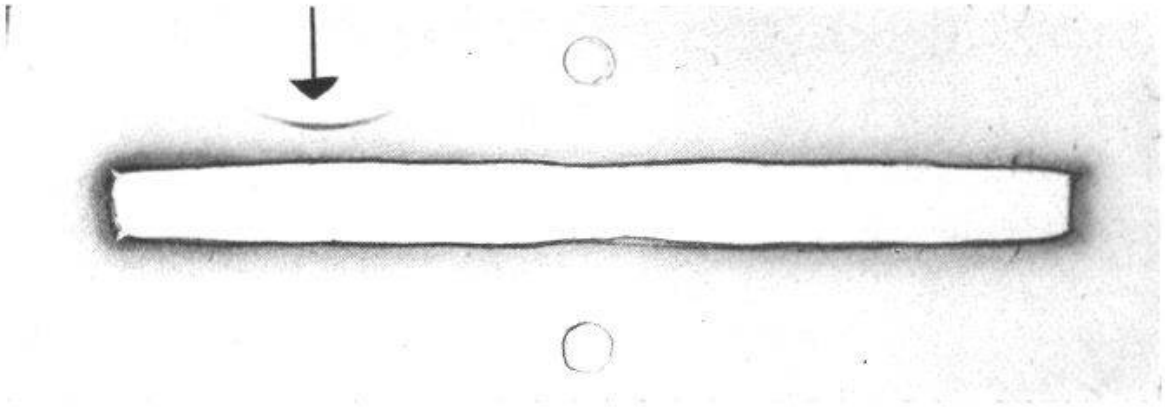

Fig. 3. Analyse immunoélectrophorétique du sang de la même mère (bas) et du sang de son enfant (haut), au moyen d'un immunsérum anti-sang de cordon ombilical épuisé par du sérum humain normal (adulte): chez l'enfant seul, présence d'une protéine spécifique du nouveau-né.

taux de ces 2 globulines ne diminuent pas après la naissance, contrairement à celui des γ-globulines (7 S). Ce fait semble indiquer que ces globulines ne sont pas transmises au fœtus par voie diaplacentaire, mais produites par le fœtus lui-même.

En analysant le sang du cordon ombilical par de l'immunsérum de lapin immunisé par du sang de cordon ombilical, on peut mettre en évidence, dans le sang du cordon ombilical, une ligne de précipitation ne se trouvant pas dans le sang de sa mère (fig. 2). Après épuisement complet de cet immunsérum anti-sang de cordon ombilical par du sérum d'un adulte normal, il ne subsiste plus du spectre immunoélectrophorétique du sang du cordon ombilical qu'une seule ligne de précipitation; on ne la retrouve pas dans le sang de la mère (fig. 3). Nous avons retrouvé cette ligne de précipitation dans 14 sur 15 échantillons de sang de cordon ombilical examinés. Elle n'était pas présente dans le sang des 15 mères correspondantes. Cette ligne est située entre l'albumine et les globulines α.

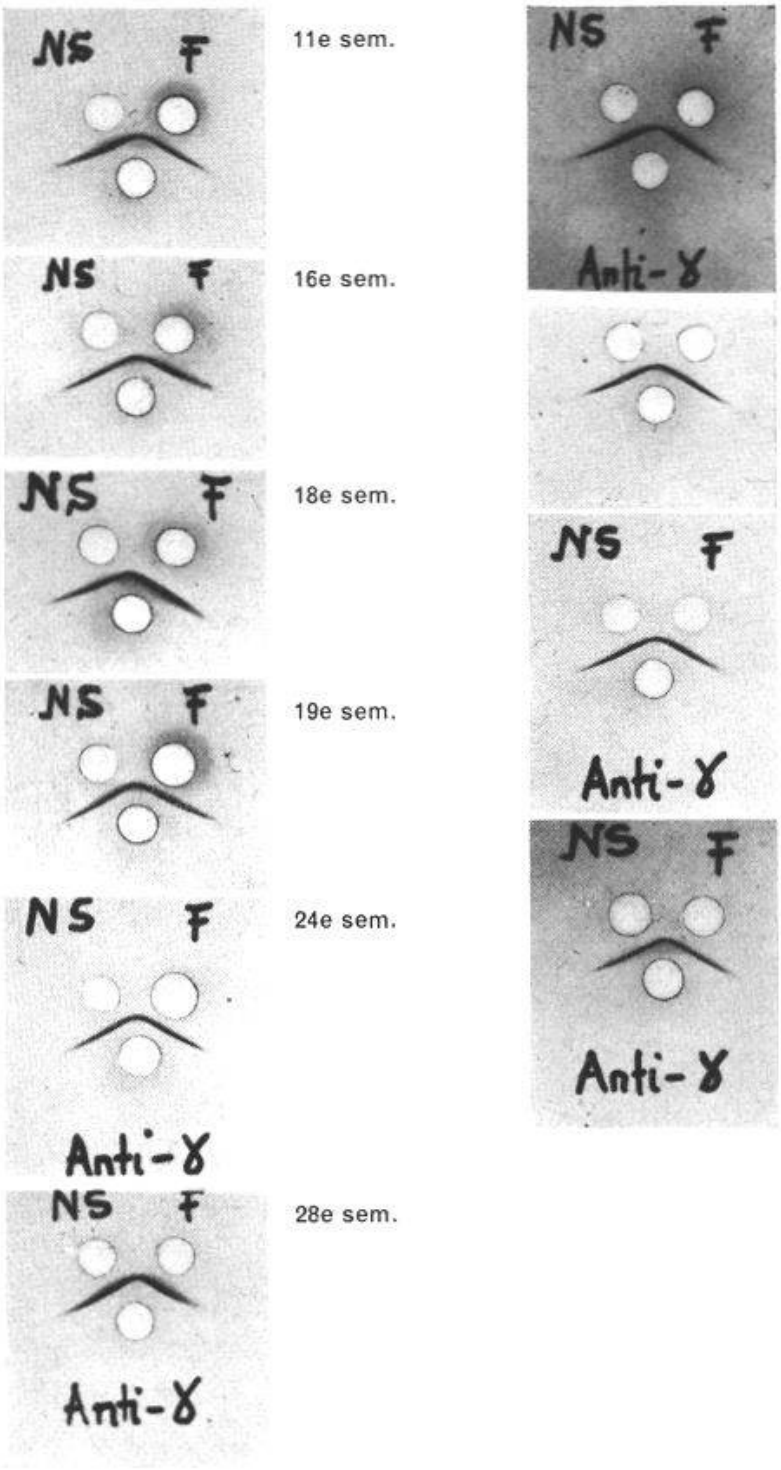

Fig. 4. Structure antigénique de la γ-globuline chez des fœtus humains de différents âges (technique d'Ouchterlony; réservoir de droite: sérum fœtal; de gauche: sérum d'adulte; du bas: immunsérum anti-γ-globuline humaine, Behringwerke). Réaction d'identité entre la γ-globuline fœtale et la γ-globuline adulte, dès la 11e semaine.

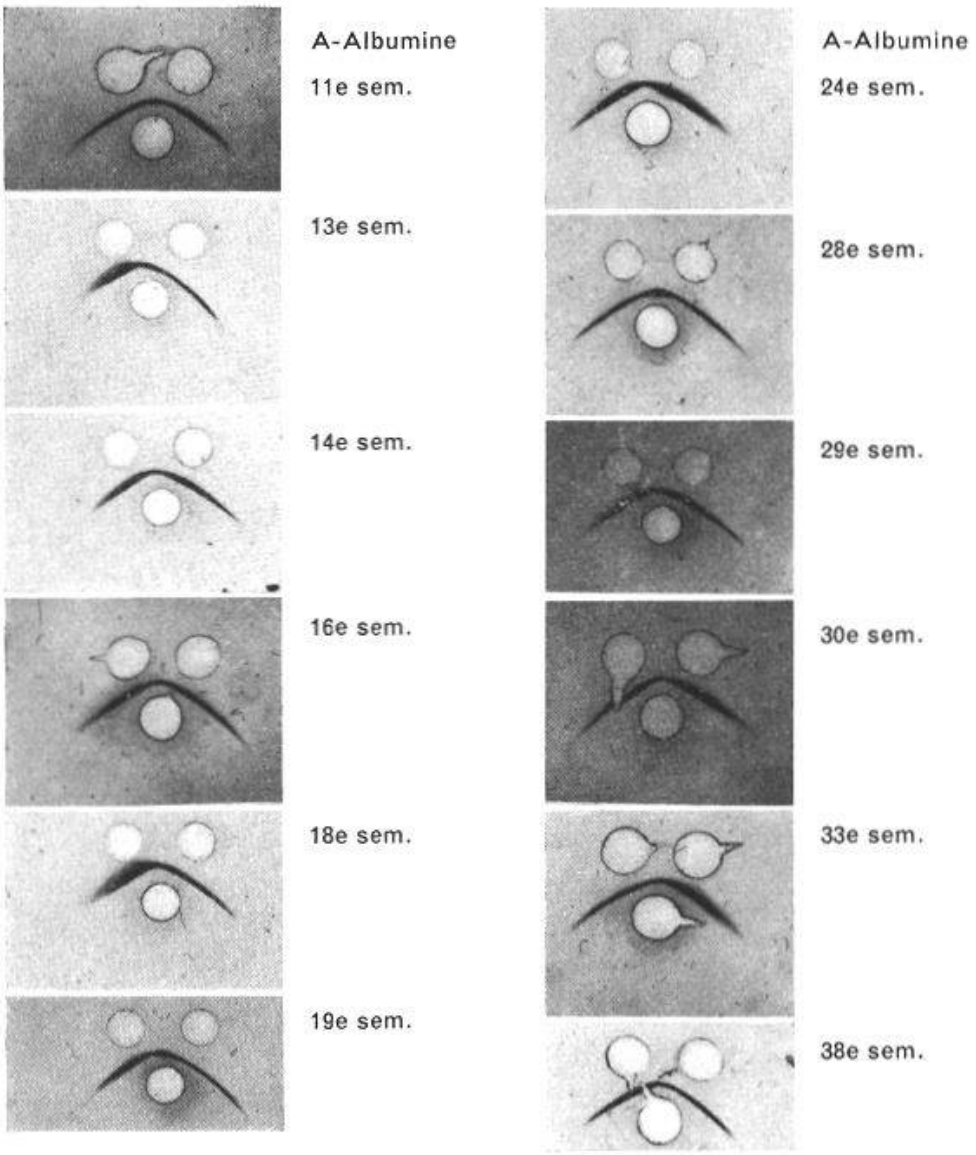

Fig. 5. Structure antigénique de l'albumine chez des fœtus humains de différents âges (technique d'Ouchterlony; réservoir de droite: sérum fœtal; de gauche: sérum d'adulte; du bas: immunsérum anti-albumine humaine, Behringwerke). Réaction d'identité entre l'albumine fœtale et l'albumine adulte dès la 11e semaine.

Il pourrait s'agir de l'α-séromucoïde acide, dont le taux est très élevé chez le nouveau-né (*Hitzig* 1960) ou d'une protéine spécifique du fœtus humain. Des recherches ultérieures devront montrer si elle correspond à la protéine X de *Bergstrand* et *Czar*. Au moyen de l'électrophorèse sur papier, ces auteurs ont trouvé, chez des fœtus de 10–28 cm de longueur, une protéine migrant entre l'albumine et les globulines α et représentant environ le 10% des protéines fœtales totales. L'existence de cette protéine a été confirmé par *Galdo* et collab. et *Bodman*. En électrophorèse libre, utilisant une autre solution-tampon (véronal sodique du pH 8,6 et de force ionique = 0,1), cette substance X a une mobilité légèrement plus grande que celle de l'albumine (*Malmnäs*).

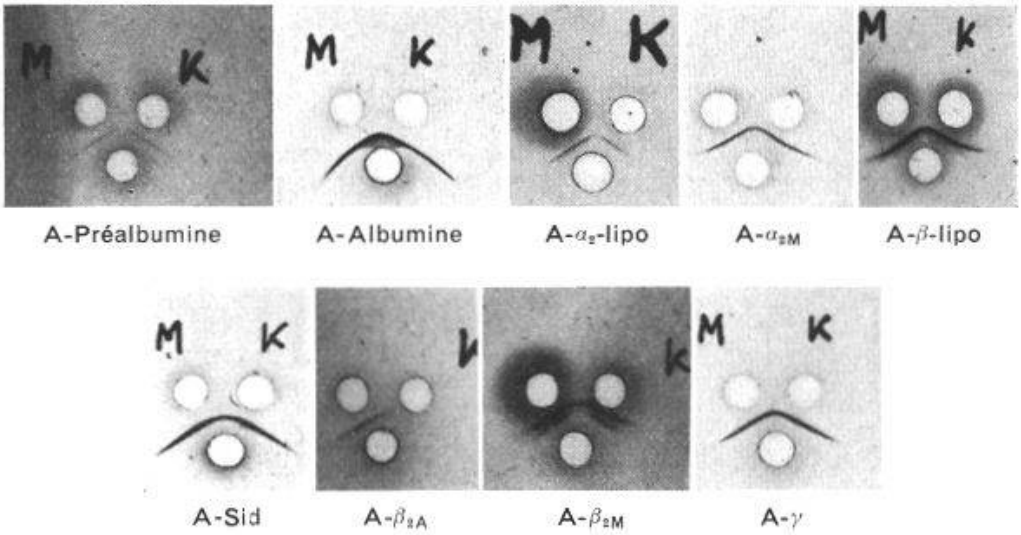

Fig. 6. Structure antigénique de diverses protéines du sang d'une mère et du sang du cordon ombilical de son enfant (technique d'Ouchterlony; réservoir de gauche: sérum de la mère; de droite: sérum de l'enfant; du bas: immunsérum). Dans cet exemple, la β_{2A}-globuline manque dans le sang de l'enfant. Pour toutes les autres protéines: réaction d'identité entre le sérum infantile et maternel.

Au moyen de la méthode d'Ouchterlony, nous avons étudié la structure antigénique de la préalbumine, de l'albumine, de l'α_2-lipoprotéine, de l'α_{2M}-globuline, de la β-lipoprotéine, de la sidérophiline, de la β_{2A}-globuline, de la β_{2M}-globuline et des γ-globulines chez des fœtus de différents âges (de 10 semaines à la naissance), en la comparant à celle des mêmes protéines sériques d'individus adultes (pool de 10 donneurs de sang). La β_{2M}-globuline n'a pu être mise en évidence que chez $^2/_3$ des fœtus examinés, et la β_{2A}-globuline que dans environ la moitié des cas (à partir de la 11e semaine), tandis que les autres protéines étaient présentes dans le sang de tous les fœtus étudiés. Les figures 4 et 5 illustrent le cas de la γ-globuline et de l'albumine, à titre d'exemples.

Toutes ces protéines ont, dès les premières semaines du développement, la même structure antigénique chez le fœtus que chez l'adulte. La figure 6 et le tableau 4 montrent les résultats obtenus au moment de la naissance (sang de cordon ombilical et sang de la mère correspondante). En d'autres termes, les protéines que le fœtus fabrique lui-même – comme l'albumine – ou que le fœtus reçoit de sa mère par voie diaplacentaire – comme les γ-globulines – contiennent tous les déterminants antigéniques des protéines correspondantes de l'adulte.

Une production active de globulines immunes par le placenta humain normal a été postulée par certains auteurs sur la base d'arguments morphologiques (*Dempsey* et *Wislocki*), de recherches biochimiques (*Popjak*), électrophorétiques (*Ewerbeck* et *Levens*) ou immunoélectrophorétiques (*Zapp* et *Keutel*) peu convaincants. Les expériences de *Dancis*

Tableau 4

Présence de diverses fractions protidiques chez 15 paires mères-enfants

	Pré-albumine	Albumine	α_2-lipo-protéine-	α_2-macro globuline	β-lipo-protéine	Sidéro-philine	β_{2A}-globuline	β_{2M}-globuline	γ-globuline
15 mères	15	15	15	15	15	15	15	15	15
15 nouveau-nés	15	15	15	15	15	15	8	15	15

et collab. et de *Bardawil* et collab. ont récemment montré que, dans des conditions normales, le placenta humain n'est pas capable de synthétiser des globulines immunes. *Dancis* et collab. ont montré par des essais d'incubation avec du glycocolle marqué en C^{14} que le placenta in vitro est bien capable de produire certaines globulines α et β, mais jamais d'albumine ou de γ-globulines. *Bardawil* et collab. ont appliqué la technique des anticorps fluorescents de Coons à l'examen de placentas humains prélevés en fin de grossesse ou peu avant. Leurs résultats avec des immunsérums anti-albumine et anti-γ-globulines humaines ne permettent pas non plus d'admettre une synthèse de ces protéines par le placenta. L'albumine et les γ-globulines maternelles passent à travers le syncytium placentaire, peut-être par pinocytose suivie d'un passage dans le stroma villeux.

En conclusion, le placenta humain représente un exemple rare d'une membrane non-endodermale, douée d'une perméabilité sélective pour les protéines. Il ne produit pas de globulines immunes.

2. *La transmission des globulines immunes par le colostrum et le lait maternels*

L'immunoélectrophorèse nous a permis d'étudier les parentés antigéniques entre les protéines du colostrum et du lait de femme et les protéines sériques. Le spectre immunoélectrophorétique du lait de femme, obtenu avec de l'immunsérum de cheval anti-sérum humain normal, comporte 12 lignes de précipitation, dont plusieurs ont pu être identifiées par l'emploi de fractions protidiques purifiées et d'immunsérums spécifiques. Le lait maternel contient en assez grandes quantités de l'albumine sérique, des β_{1A}-, β_{2A}-, β_{2M}- et γ-globulines rapides, c'est-à-dire des globulines, ayant la structure antigénique des γ-globulines mais une vitesse de migration correspondant aux β-globulines (fig. 7). Il ne contient pas ou seulement des traces des fractions suivantes: préalbumine, séromucoïde acide, glucoprotéine (3,5 S), céruloplasmine, haptoglobine, α_2- et β_1-lipoprotéines, α_2-macroglobulines, sidérophiline, fibrinogène et γ-globulines lentes (*Gugler* et *de Muralt; Hanson*). Ces traces représen-

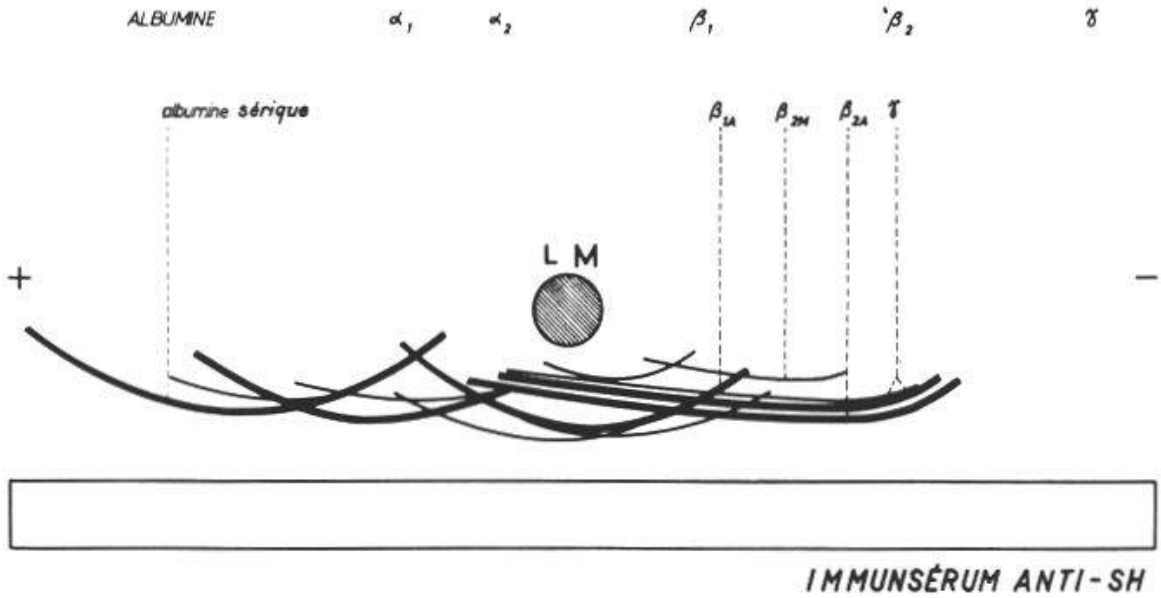

Fig. 7. Analyse immunoélectrophorétique du lait de femme révélé par un immunsérum anti-sérum humain normal (No 491, Institut Pasteur).

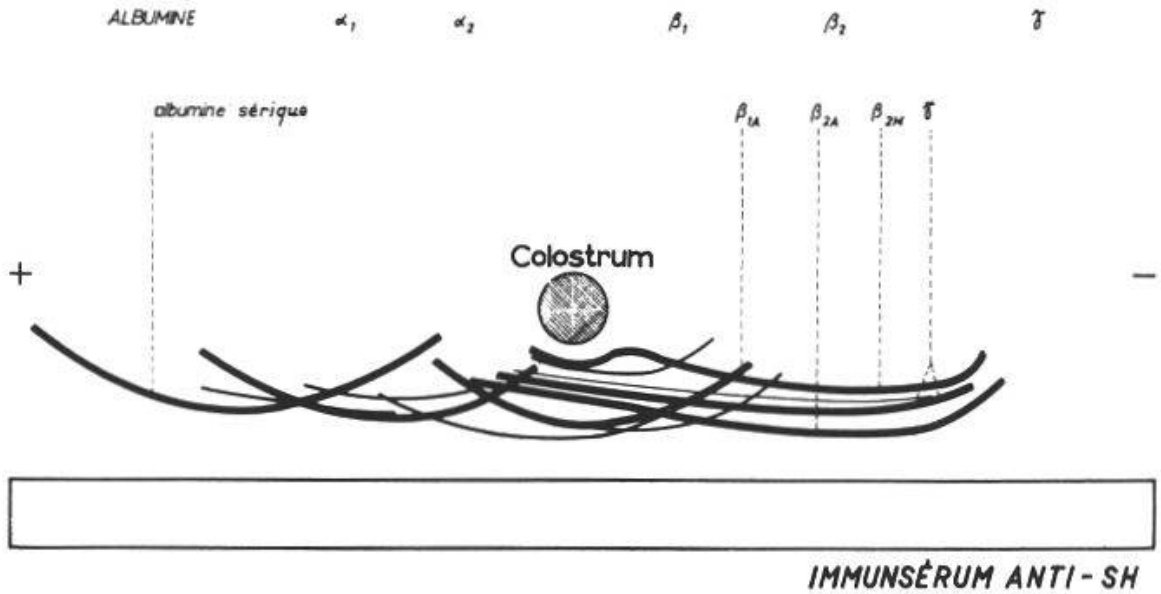

Fig. 8. Analyse immunoélectrophorétique du colostrum de femme révélé par un immunsérum anti-sérum humain normal (No 491, Institut Pasteur).

tent moins de 0,5 mg% pour les α_2-macroglobulines et α_2-lipoprotéines, moins de 1 mg% pour la préalbumine, la sidérophiline et le fibrinogène et moins de 3 mg% pour la β_1-lipoprotéine (*Schwick* et collab.).

Avec le même immunsérum, le colostrum de femme donne un spectre qui correspond à celui du lait, mais la ligne de précipitation de la β_{2M}-globuline est plus prononcée – le colostrum contient donc plus de β_{2M}-globuline que le lait – et les trois autres lignes de la région β_2 sont également plus larges et allongées en direction cathodique (fig. 8).

Tableau 5

Apparition des globulines immunes chez 108 nouveau-nés âgés de 10 jours

	β_{2A}-globuline		β_{2M}-globuline	
	présente	manque	présente	manque
58 nourrissons nourris au sein	2 (3,4%)	56 (96,6%)	54 (93%)	4 (7%)
50 nourrissons alimentés artificiellement	0 (0%)	50 (100%)	47 (94%)	3 (6%)

Le taux de l'albumine dans le colostrum du premier jour est d'environ 250 mg%; du 3e au 30e jour, il oscille autour de 30 mg%. Le taux des γ-globulines rapides dans le colostrum à la naissance est d'environ 500 mg%; à 48 heures, il tombe à environ 100 mg%; à 10 jours, à environ 30 mg%; entre 15 et 30 jours, il oscille autour de 10 mg%. Dans le colostrum, 90% des globulines immunes sont des β_{2A}- et β_{2M}-globulines et 10% environ des γ-globulines rapides. Dans le lait parfait, les globulines immunes sont surtout des β_{2A}-globulines (*Gugler* et *de Muralt; de Muralt* et collab.).

Le sang des nouveau-nés ne contenant que des traces de β_{2A}- et β_{2M}-globulines, on pouvait se demander si le nouveau-né est capable de se procurer les globulines immunes, qui lui manquent à la naissance par l'intermédiaire du colostrum et du lait de sa mère. Nous avons donc comparé deux groupes de nouveau-nés, âgés de 10 jours, l'un nourri exclusivement au sein dès la naissance, l'autre nourri uniquement au lait de vache. A l'âge de 10 jours, il n'y a aucune différence entre les deux groupes, quant à l'apparition des globulines immunes β_{2A} et β_{2M} (tableau 5).

Le nouveau-né n'est donc pas capable de résorber à l'état natif les globulines immunes du lait maternel, ou tout au plus des traces indécelables par les méthodes immunochimiques actuelles très sensibles. Ces résultats ont été confirmés par *Karte*.

3. La transmission des globulines immunes par l'intermédiaire du liquide amniotique

Brambell et collab., *Schechtmann* et *Abraham* ont démontré que les fœtus de rat, ou de lapin sont capables de résorber les globulines immunes, contenues dans le liquide amniotique dégluti au cours de la gestation. Se basant sur leurs recherches expérimentales chez l'animal, ces auteurs pensent que ce mode de transmission pourrait jouer un rôle chez l'homme.

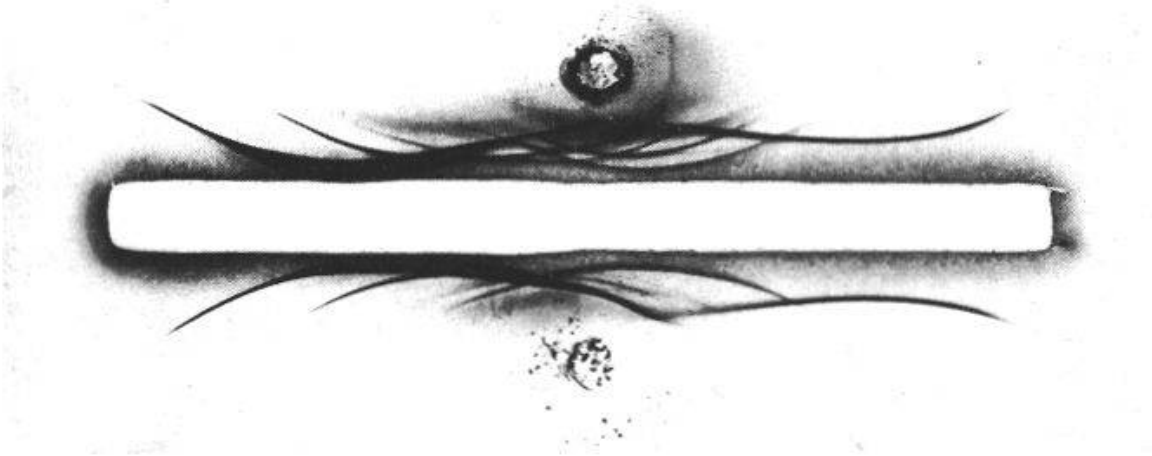

Fig. 9. Analyse immunoélectrophorétique d'un échantillon de liquide amniotique humain prélevé à terme, révélé par un immunsérum anti-sérum humain normal (No 511, Institut Pasteur). Dans cet échantillon, la β_{2M}-globuline n'a pas pu être mise en évidence.

Nous avons prélevé 26 échantillons de liquide amniotique, non contaminé par du sang (réaction de la benzidine négative), à divers stades de la grossesse allant de 3 mois jusqu'au terme. L'immunoélectrophorèse avec de l'immunsérum de cheval antisérum humain normal révèle la présence de 10–15 lignes de précipitation dans le liquide amniotique. 6 ont pu être identifiées à l'aide d'immunsérums spécifiques: la préalbumine, l'albumine, la sidérophiline, les β_{2A}-, β_{2M}- et γ-globulines. Les fractions suivantes: α_2-lipoprotéine, α_2-macroglobuline, β_1-lipoprotéine et fibrinogène n'ont pas pu être mises en évidence (fig. 9) (*Roulet* et *de Muralt*).

Sur le tableau 6 sont résumés les résultats que nous avons obtenus sur des échantillons concentrés de liquide amniotique avec des immunsérums spécifiques anti-β_{2A} et anti-β_{2M} et un immunsérum de cheval anti-sérum humain (immunsérum 511 de l'Institut Pasteur). Les dosages des γ-globulines ont été effectués par la méthode des rosettes sur des échantillons de liquide amniotique sans préparation.

Dans les échantillons prélevés entre la 8e et la 12e semaine de la grossesse, le taux des γ-globulines est relativement bas (environ 10,5 mg%); à terme, il est d'environ 51 mg%. Au début de la grossesse, les globulines immunes β_{2A} et β_{2M} ne sont que rarement présentes. A terme, la β_{2A}-globuline est présente dans tous les cas étudiés, et la β_{2M}-globuline dans la moitié.

Nos résultats confirment sur un plus grand matériel ceux de *Gitlin* et *Craig*, *Strebel*, *Hottinger* et *Strebel* et *Masseyeff*.

Les quantités de γ-globulines que contient le liquide amniotique à terme sont petites (50 mg%). Mais le fœtus avale environ 500 cm³ de liquide amniotique par jour (*Smith*). Les conditions d'une transmission

Tableau 6
Globulines immunes dans le liquide amniotique humain

Stade de la grossesse (semaines)	Nombre des cas	γ-globulines en mg% (moyenne)	Immunoélectrophorèse immunsérum antisérum humain No 511, Institut Pasteur	
			β_{2A}	β_{2M}
8e–12e	7	10,5	1+ 6–	0+ 7–
13e–24e	10	38	7+ 3–	6+ 4–
37e–42e	9	51	9+ 0–	5+ 4–

des globulines immunes de la mère à l'enfant par le liquide amniotique seraient ainsi remplies. De fait *Koch* et *Schwick* ont trouvé des γ-globulines dans le suc gastrique de fœtus de différents âges.

Le fait que le sang du cordon ombilical ne contient que des traces de β_{2A}-globuline et de β_{2M}-globuline alors que le liquide amniotique contient toujours des globulines β_{2A} et parfois des β_{2M}-globulines parle, à notre avis, contre une transmission de ces globulines en quantités appréciables de la mère à l'enfant par le liquide amniotique. Il est peu vraisemblable que de la famille immunologique des globulines immunes β_{2A}, β_{2M} et γ, seule la γ-globuline puisse être transmise par le liquide amniotique.

Mais nous avons en outre étudié immunologiquement le méconium de nouveau-nés normaux, le méconium de 12 nouveau-nés atteints d'atrésie de l'œsophage dont 2 sans fistule trachéoœsophagienne et les selles de nouveau-nés âgés de 10 jours, les uns nourris uniquement au sein, les autres uniquement au lait de vache.

L'immunoélectrophorèse permet de mettre en évidence des γ-globulines dans ces 4 types de selles et de méconium. La figure 10 montre l'exemple du méconium normal. L'immunsérum anti-sérum humain met en évidence 4 lignes de précipitation: 1 ligne dans le domaine de l'albumine, 2 dans la région α_1-α_2 et une ligne γ.

Indépendamment de leur nourriture – lait de femme ou lait de vache – ou d'une éventuelle résorption de liquide amniotique – cas d'atrésie de l'œsophage sans fistule trachéoœsophagienne – ces 4 types de selles et de méconium contiennent donc des γ-globulines.

La structure antigénique de ces 4 types de γ-globulines a été étudiée par la méthode d'Ouchterlony, en utilisant un immunsérum anti-γ-globulines humaines. La structure antigénique des γ-globulines des selles du nouveau-né nourri au sein, des selles du nouveau-né nourri au lait de

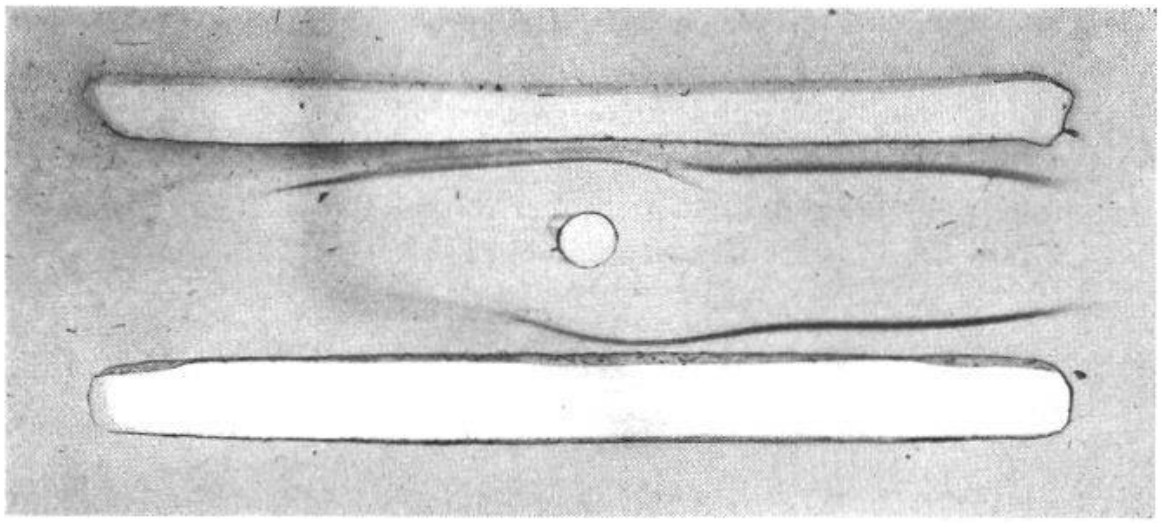

Fig. 10. Analyse immunoélectrophorétique du méconium d'un nouveau-né normal, né à terme, révélé en haut par un immunsérum anti-sérum humain normal: 4 lignes de précipitation, dont celle de la γ-globuline; en bas par un immunsérum anti-γ-globulines humaines.

vache, du méconium normal et du méconium des nouveau-nés avec atrésie de l'œsophage est identique. Mais elles possèdent toutes au moins un déterminant antigénique de moins que les γ-globulines du sérum de nouveau-né normal ou du liquide amniotique qui, elles, ont de nouveau une structure antigénique identique. Cette perte de déterminant antigénique peut être due au passage à travers la muqueuse intestinale (ou les différentes glandes du tractus digestif) ou serait le signe d'un début de digestion par les ferments intestinaux.

Ces expériences prouvent que, chez le nouveau-né, une partie des γ-globulines reçues de la mère par voie diaplacentaire est de nouveau excrétée par le tube digestif. La transmission des globulines immunes par le liquide amniotique est très peu probable. Des observations d'autres auteurs parlent également dans ce sens. *Koch* et *Schwick* ont trouvé que les nouveau-nés atteints d'atrésie de l'œsophage ont à la naissance un taux de γ-globulines normal. Les nouveau-nés avec atrésie de l'œsophage, étudiés par *Wasz-Höckert* et collab. ont un taux d'antitoxine diphtérique correspondant à celui de leur mère, comme les nouveau-nés normaux. *Steigman* et *Lipton* ont trouvé, dans 22 cas, dans 22 cas, des titres concordants d'anticorps neutralisants de la poliomyélite type I, II et III chez la mère et chez l'enfant, alors que le liquide amniotique de ces 22 enfants ne contenait pas ou que des quantités minimes de ces anticorps.

En conclusion, dans l'espèce humaine, les globulines immunes sont transmises de la mère à l'enfant, uniquement par voie diaplacentaire en cours de grossesse, mais de façon sélective. Les γ-globulines (7 S) passent librement la barrière placentaire, tandis que les globulines β_{2A}

et β_{2M} sont retenues par le placenta. Le liquide amniotique ne joue pas de rôle dans la transmission des globulines immunes de la mère à l'enfant. Pour compléter le spectre immunologique incomplet qu'il possède à la naissance (peu de globulines β_{2A} et de globulines β_{2M}), le nouveau-né ne peut pas compter sur les globulines immunes du colostrum et du lait de sa mère. Il doit fabriquer toutes ses globulines β_{2A} et β_{2M} lui-même.

Résumé

Chez les mammifères, le transport des globulines immunes (β_{2A}-, β_{2M} et γ-globulines) peut se faire par une ou plusieurs des trois voies suivantes:

1. par voie diaplacentaire,
2. par l'intermédiaire du colostrum et du lait de la mère,
3. par l'intermédiaire du liquide amniotique.

Dans l'espèce humaine, les globulines immunes sont transmises de la mère à l'enfant, uniquement par voie diaplacentaire, mais de façon sélective. Les γ-globulines (7 S) passent librement la barrière diaplacentaire. Leur taux et le groupe Gm chez le nouveau-né correspond à celui de la mère. Les globulines β_{2A} et β_{2M} sont retenues par le placenta. Le liquide amniotique contient des globulines immunes, mais ne joue pas de rôle dans leur transmission de la mère à l'enfant. Pour compléter le spectre immunologique qu'il possède à la naissance (peu de globulines β_{2A} et β_{2M}), le nouveau-né ne peut pas compter sur les globulines immunes du colostrum et du lait de sa mère. Il doit fabriquer toutes ses globulines β_{2A} et β_{2M} lui-même.

Zusammenfassung

Bei den Säugetieren kann die Übertragung der Immunglobuline (β_{2A}-, β_{2M}- und γ-Globuline) von der Mutter auf das Kind auf einem oder auf mehreren der drei folgenden Wege vor sich gehen:

1. diaplacentar,
2. mittels des Colostrums und der Muttermilch,
3. mittels des Fruchtwassers.

Beim Menschen werden die Immunglobuline ausschließlich auf dem diaplacentaren Wege von der Mutter auf das Kind übertragen, aber in selektiver Weise. Die γ-(7 S-)Globuline gehen ungehindert durch die diaplacentare Schranke. Ihre Konzentration und die Gm-Gruppe beim Neugeborenen entsprechen denjenigen der Mutter. Die β_{2A}- und β_{2M}-Globuline werden von der Placenta zurückgehalten. Das Fruchtwasser enthält

Immunglobuline, spielt aber keine Rolle bei ihrer Übertragung von der Mutter auf das Kind. Für die Vervollständigung des immunologischen Spektrums, das es bei der Geburt besitzt (wenig β_{2A}- und β_{2M}-Globuline), kann das Neugeborene nicht mit den Immunglobulinen des Colostrums und der Milch seiner Mutter rechnen. Es muß alle seine β_{2A}- und β_{2M}-Globuline selbst aufbauen.

Riassunto

Il trasporto delle globuline immuni (β_{2A}-, β_{2M}- e γ-globuline) può avvenire nei mammiferi attraverso una o più delle vie seguenti:

1. per via diaplacentare,
2. attraverso il colostro ed il latte materno,
3. attraverso il liquido amniotico.

Nella specie umana le immunoglobuline sono trasmesse dalla madre al figlio unicamente per via diaplacentare, ma in modo selettivo. Le γ-globuline (7S) passano liberamente la barriera diaplacentare. Il loro tasso ed il gruppo Gm nel neonato corrispondono a quello della madre. Le globuline β_{2A} e β_{2M} vengono trattenute dalla placenta. Il liquido amniotico contiene delle immunoglobuline ma non ha alcuna parte nella loro trasmissione dalla madre al figlio. Per completare lo spettro immunologico che possiede alla nascita (poche globuline β_{2A} e β_{2M}) il neonato non può fare assegnamento sulle immunoglobuline del colostro e del latte materno. Egli deve fabbricarsi da sè tutte le sue globuline β_{2A} e β_{2M}.

Summary

In mammals the transport of immune globulins (β_{2A}-, β_{2M}- and γ-globulins) may occur in one or more of three following ways:

1. through the placenta,
2. by the intermediary of colostrum and the milk of the mother,
3. by the intermediary of the amniotic liquid.

In the human species, the immune globulins are transmitted by the mother to the infant only through the placenta, but in a selective fashion. The γ-globulins (7 S) pass freely through the placental barrier. Their level and the Gm group in the newborn infant correspond to that of the mother. The β_{2A}- and β_{2M}-globulins are retained by the placenta. The amniotic liquid contains some immune globulins, but plays no role in their transmission from the mother to the infant. To complete the immunological spectra which it possesses at birth (few globulins β_{2A}

and β_{2M}), the newborn infant cannot count on the immune globulins of the colostrum and the milk of the mother; it has to make all its β_{2A}- and β_{2M}-globulins itself.

Arnon H., Salzberger M. and *Olitzki A. L.:* The appearance of antibacterial and antitoxic antibodies in maternal sera, umbilical cord blood and milk: observations on the specificity of antibacterial antibodies in human sera. Pediatrics **23,** 86 (1959).

Barandun S., Stampfli K., Spengler G. H. und *Riva G.:* Die Klinik des Antikörpermangelsyndroms. Helv. med. Acta **26,** 163 (1959).

Barbanti A.: Il quadro proteico del liquido amniotico valuto elettroforeticamente e suoi rapporti col siero materno e quello fetale. Minerva ginec. (Torino) **8,** 780 (1956).

Bardawil W. A., Toy B. L. and *Hertig A. T.:* Localisation of homologous plasma proteins in the human placenta by fluorescent antibody. Amer. J. Obstet. Gynec. **75,** 708 (1958).

Bergstrand C. G. and *Czar B.:* Paper electrophoretic study of human fetal serum proteins with demonstration of a new protein fraction. Scand. J. clin. Lab. Invest. **9,** 277 (1957).

Bleek H. und *Hartmann F.:* Vergleichende elektrophoretische Untersuchungen über das Serumeiweißbild im Retroplacentar- und Nabelvenenblut unmittelbar nach der Geburt. Klin. Wschr. **29,** 257 (1951).

Bodman J.: Development of foetal proteins, in *H. Peeters:* Protides of the biological fluids. Elsevier, Amsterdam 1959.

Boiron H., Plagnol H., Mallet M. et *Castets M.:* Etude sur la protidémie de l'Africain résidant à Dakar. La mère et le nouveau-né. Path. et Biol., Sem. Hôp. Paris **8,** 929 (1960).

Bouman F. G.: Het eiwitspectrum tijdens de zwangerschap en bij pasgeborenen bepaald met papier-electrophorese. Ned. T. Verlosk. **56,** 81 (1956).

Brambell F. W. R., Hemmings W. A. and *Henderson M.:* Antibodies and Embryos. Athlone Press, London 1951.

Bridges R. A., Condie R. M., Zak S. J. and *Good R. A.:* The morphologic basis of antibody formation development during the neonatal period. J. Lab. clin. Med. **53,** 331 (1959).

Brönnestam R. and *Nilsson S. B.:* Gammaglobulin groups (Gm) of mothers and their new-born infants. Vox Sang. (Basel) **2,** 316 (1957).

Dancis J., Lind J. and *Vara P.:* Transfer of proteins across the human placenta, dans *C. A. Villee:* The placenta and fetal membranes. Williams and Wilkins, Baltimore 1960.

Dancis J., Braverman N. and *Lind J.:* Plasma protein synthesis in the human fetus and in placenta. J. clin. Invest. **36,** 398 (1957).

Dempsey E. W. and *Wislocki G. B.:* Histochemical reactions associated with basophilia and acidophilia in the placenta and pituitary gland. Amer. J. Anat. **76,** 277 (1945).

Ewerbeck H. und *Levens H. E.:* Über die Bildung der Serumeiweißkörper in der Placenta sowie ihren Beitrag am Fettstoffwechsel des Föten. Mschr. Kinderheilk. **99,** 297 (1951).

Franklin E. C. and *Kunkel H. G.:* Comparative levels of high molecular weight (19 S) gammaglobulin in maternal and umbilical cord sera. J. Lab. clin. Med. **52,** 724 (1958).

Furuhjelm U.: Maternal and cord blood. A comparative investigation with reference to blood sugar, serum proteins, erythrocytes, sedimentation rate and total serum lipids. Ann. Paediat. Fenn. **2,** 5 (1956).

Galdo A., Casado J. P. et *Talavera R.:* Démonstration dans le sérum du fœtus humain d'une nouvelle fraction protéique au moyen de l'électrophorèse sur papier, Arch. franç. Pédiat. **16,** 954 (1959).

Gasparri F. e *Leoni R.:* Il quadro siero-proteico materno e fetale nelle gravidanze normale e nelle tossicosi. Riv. Ostet. Ginec. **11,** 406 (1956).

Gitlin D. and *Craig J. M.:* The nature of the hyaline membrane in asphyxia of the newborn. Pediatrics **17,** 64 (1956).

Gleiss J. und *Röttger H.:* Über das Verhalten der Serumproteine von Mutter und Kind in der Schwangerschaft und unter der Geburt. Arch. Gynäk. **181,** 109 (1951).

Good R. A. and *Zak S. J.:* Disturbances in gammaglobulin synthesis as «experiment of nature». Pediatrics **18,** 109 (1956).

Gugler E. und *de Muralt G.:* Über immunoelektrophoretische Untersuchungen an Frauenmilchproteinen. Schweiz. med. Wschr. **89,** 925 (1959).

Gugler E., Bocklemann G., Dättwyler A. und *de Muralt G.:* Über immunoelektrophoretische Untersuchungen an Frauenmilchproteinen. Schweiz. med. Wschr. **88,** 1264 (1958).

Hadnagy Cs., Kinda K., Kovács A., Ssánty J., Rott L. und *Adorján Sz.:* Z. Immun.-Forsch. **116,** 203 (1958).

Hanson L. Å.: The serological relationship between human milk and blood plasma. Int. Arch. Allergy **17,** 45 (1960). – Comparative analysis of human milk and human blood plasma by means of diffusion in gel methods. Experientia (Basel) **15,** 473 (1959). – Immunological analysis of human milk. Int. Arch. Allergy **15,** 245 (1959).

Hitzig W. H.: Die physiologische Entwicklung der Immunglobuline. Helv. paediat. Acta **12,** 596 (1957). – Habilitationsschrift, Zürich 1960. – Praktische und theoretische Ergebnisse neuerer Bluteiweißuntersuchungen. Schweiz. med. Wschr. **90,** 1449 (1960).

Hottinger A. et *Strebel L.:* Quelques remarques sur la composition du liquide amniotique. Méd. et Hyg. (Genève) **18,** 132 (1960).

Josephson B. and *Gyllenswärd C.:* The development of the protein fractions and of cholesterol concentration in the serum of normal infants and children. Scand. J. clin. Lab. Invest. **9,** 29 (1957).

Karte H.: Über das Vorkommen von Serumproteinen in der Frauenmilch. Mschr. Kinderheilk. **107,** 265 (1959). – Immunoelektrophoretische Befunde bei Neugeborenen und Frühgeborenen. Mschr. Kinderheilk. **107,** 108 (1959).

Koch F. und *Schwick G.:* Wege neonataler Immunität, speziell über einen dritten Weg der Antikörperpassage von der Mutter zum Kind. Bibl. Microbiol. Fasc. **1,** 75 (1960).

Kuhns W. J. and *Hyland P. J.:* Zone electrophoresis in studies of maternal and fetal sera. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **92,** 1 (1956).

Longsworth L. G., Curtis R. M. and *Pembroke R. H.:* The electrophoretic analysis of maternal and fetal plasmas and sera. J. clin. Invest. **24,** 46 (1945).

Malmnäs C.: Immunity in pregnancy. Almqvist & Wiksell, Stockholm 1958.

Maneschi M., Rio F. e *Lucarelli D.:* Osservazioni sulla protidemia del feto a termine e suoi rapporti con quella materna. Minerva ginec. (Torino) **9,** 508 (1957).

Mancia M.: Contributo allo studio delle plasma proteine del sangue materno e fetale con l'elettroforesi su carta. Policlinico, Sez. prat. **61,** 1197 (1954).

Martin du Pan R., Scheidegger J. J., Wenger P., Koechli B. und *Roux J.:* Das Verhalten der intramuskulär, intravenös und per os verabreichten Gammaglobuline. Blut **5,** 104 (1959).

Martin du Pan R., Scheidegger J. J., Wenger P., Koechli B., Roux J. et *Rabinowitz J.:* Le passage transplacentaire de la gammaglobuline chez la femme. Et. néo-natal. **7,** 71 (1958).

Masseyeff R.: Etudes des protéines du liquide amniotique humain par électrophorèse et immunoélectrophorèse en gel de gélose. Rev. franç. Et. clin. biol. **5,** 471 (1960).

Mellander O., Oesterberg R. and *Svennerholm L.:* Breast feeding and artificial feeding. 4. Biochemical analysis of the blood. Acta paediat. (Uppsala) **48,** Suppl. **116,**74 (1959).

Milles G., Teton J. B. and *Rabinowitz A. J.:* Electrophoretic studies of serum proteins in pregnancy and the puerperium and in newborn infants. Amer. J. Obstet. Gynec. **79,** 99 (1960).

Moore D. H., Martin du Pan R. and *Buxton C. L.:* An electrophoretic study of maternal, fetal and infant sera. Amer. J. Obstet. Gynec. **57,** 312 (1949).

de Muralt G., Cottier H., Gugler E. und *Hässig A.:* Die Immunoglobuline beim Embryo, Neugeborenen und Säugling, in *F. Linneweh:* Die physiologische Entwicklung des Kindes. Springer, Berlin 1959.

de Muralt G.: Troubles de la maturation immunologique chez le nourrisson. G. Mal. infett. **12,** 114 (1960).

de Muralt G. und *Gugler E.:* Die Reifung der Immunglobuline. Helv. med. Acta **26,** 410 (1959).

de Muralt G., Gugler E. et *Roulet D. L. A.:* Analyse antigénique du colostrum et du lait de femme et du colostrum et du lait de vache, dans *H. Peeters:* Protides in biological fluids. Elsevier, Amsterdam 1961.

Naeslund J.: Untersuchungen über den Übergang N-haltiger Stoffe vom Foetus auf die Mutter. Acta obstet. gynec. scand. **11,** 293 (1931).

Oberman J. W., Gregory K. O., Burke F. G., Ross S. and *Rice E. C.:* Electrophoretic analysis of serum proteins in infants and children. New Engl. J. Med. **255,** 743 (1956).

Pfau P.: Die Serumproteine von Föten, Neugeborenen und übertragenen Säuglingen. Arch. Gynäk. **185,** 208 (1954).

Plagnol H.: Protidémie et syphilis chez les mères et nouveau-nés Africains à Dakar. Bull. méd. Afr. occid. franç. **3,** 399 (1958).

Popjak G.: Discussion de la communication de Brambell F. W. R. «Transport of proteins across the fetal membranes» vol. 19, p. 81. Biological Laboratory Cold Spring Harbor L. J., New York 1954.

Roth N.: Zur semiquantitativen Erfassung der beiden Serum-Immunglobuline β_{2A} und β_{2M} im Neugeborenen- und Kindesalter. Diss. Basel 1961 (im Druck).

Roulet D. L. A. und *de Muralt G.:* Antigenanalytische Untersuchungen an Fruchtwasser- und Meconiumproteinen. Schweiz. med. Wschr. **91,** 74 (1961).

Scheidegger J. J. et *Martin du Pan R.:* Etude immuno-électrophorétique des protéines sériques du nouveau-né et du nourrisson. Et. néo-natal. **6,** 135 (1957).

Schechtman A. M. and *Abraham K. G.:* Passage of serum albumin from the mother to the foetus. Nature (Lond.) **181,** 120 (1958).

Schultze H. E. und *Heide K.:* Der neuste Stand der Plasmaproteinforschung, in *Bauer:* Medizinische Grundlagenforschung. Thieme, Stuttgart 1960.

Schwick G., Esser H. O. und *Koch F.:* Qualitative und quantitative immunologische Bestimmung von Plasmaproteinen in Frauenmilch. Behringwerk-Mitteilungen **37,** 11 (1959).

Sénécal J. et *Berton M.:* Etude comparative des protéines sériques de la mère, de l'enfant et du cordon à la Maternité africaine de Dakar. Considération sur la transmission des gammaglobulines. Bull. méd. Afr. occid. franç. **2,** 303 (1957).

Slater R. J.: Investigation of an infant born of a mother suffering from cirrhosis of the liver. Pediatrics **13,** 308 (1954).

Smith C. A.: The physiology of the newborn infant. 3d edition, p. 321. C. A. Thomas, Springfield 1959.

Standler J. H. and *Tyler M.:* The moisture and ash of maternal and fetal blood. Surg. Gynec. Obstet. **31,** 276 (1920).

Steigman A. J. and *Lipton M. M.:* Neonatal immunity. II. Poliocidal effects of human amniotic fluids. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **99,** 576 (1958).

Sternberg J., Dagenais-Perusse P. and *Dreyfuss M.:* Serum proteins in parturient mother and newborn: an electrophoretic study. Canad. med. Ass. J. **74,** 49 (1956).

Strebel L.: Immunoelektrophoretische Untersuchungen im Fruchtwasser. Et. néo-natal. **2,** 55 (1960).

La Torretta G.: Il quadro proteico nel neonato. Indagini elettrophoretiche. Arch. Ostet. Ginec. **60,** 270 (1955).

Vivell O. und *Sick T.:* Immunoelektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Serumproteine beim Menschen. Z. Kinderheilk. **84,** 349 (1960).

Vivell O., *Sick T.* und *Lips G.:* Nachweis von Beta-2-Fraktionen im Nabelschnurserum. Klin. Wschr. **38**, 721 (1960).
Vogt: Diskussionsbemerkungen zu Vortrag Zapp. Mschr. Kinderheilk. **108**, 122 (1960).
Wasz-Höckert O., *Wager O.*, *Hautala T.* and *Widholm O.:* Transmission of antibodies from mother to fetus. A study of the diphtheric antitoxin level in the newborn with oesophageal atresia. Ann. Med. exp. Fenn. **34**, 444 (1956).
Zak S. J. and *Good R. A.:* Immunochemical studies of human serum gamma globulins. J. clin. Invest. **38**, 579 (1959).
Zapp E. und *Keutel H. J.:* Vergleichende Untersuchungen über das Serumeiweißbild bei Müttern und Neugeborenen und über die Placentaproteine. Clin. chim. Acta **5**, 366 (1960).

Dr. G. de Muralt, Effingerstraße 39, Bern.
Dr. E. Gugler, Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes, Wankdorfstr. 10, Bern
Dr. D. L. A. Roulet, Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes, Wankdorfstr. 10, Bern