

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 lipoprotéines du plasma humain

Autor: Burstein, M.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307475>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. 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. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

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. [Voir Informations légales.](#)

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. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 16.05.2025

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

Les lipoprotéines du plasma humain

Par M. Burstein, Paris

Le plasma limpide d'un sujet à jeun renferme par litre 6 g ou plus des lipides (triglycérides, phospholipides, stérides et stérols) insolubles dans un milieu aqueux ordinaire.

On admet actuellement que ces lipides sont associés à des protéines. Contrairement aux lipides, les liaisons peptido-lipidiques ou *lipoprotéines* sont très hydrosolubles.

La première fraction lipoprotidique, la «cénapse acidoprécipitable», a été isolée par *Machebœuf* [51] en 1928, à partir du plasma de cheval; de nombreux travaux ont été consacrés depuis à l'étude des lipoprotéines à l'état normal et pathologique.

Blix, *Tiselius* et *Svensson* [9] ont montré par l'électrophorèse optique que les lipides du sérum sont concentrés dans deux fractions principales de mobilité électrophorétique α_1 (α -lipoprotéines) et β (β -lipoprotéines).

Le fractionnement du plasma par la méthode de *Cohn* a confirmé l'existence de deux classes des lipoprotéines: l'une (fraction VI₁) qui migre avec les α_1 -globulines, et l'autre (fraction III₀) avec les β -globulines.

L'ultracentrifugation permet également de séparer deux groupes de lipoprotéines qui diffèrent par leur densité. En gros, les lipoprotéines de densité élevée correspondent aux lipoprotéines α_1 et les lipoprotéines de faible densité aux lipoprotéines β .

Les α -lipoprotéines ont une taille et un poids moléculaire plus faible; elles sont plus riches en protides et en phospholipides et plus pauvres en cholestérol et en triglycérides.

On identifie facilement les α - et les β -lipoprotéines après électrophorèse sur papier avec coloration des lipides. Les deux fractions sont synthétisées par le foie.

Isolement des lipoprotéines α et β par ultracentrifugation *Sous-fractionnement*

Avec l'électrophorèse (libre ou de zone) et la méthode de *Cohn*, on obtient séparément les α -lipoprotéines et les β -lipoprotéines dans des fractions qui renferment d'autres protéines.

Pour isoler les lipoprotéines non contaminées par d'autres protéines, on a recours à l'ultracentrifugation prolongée à 100 000 g dans une ultracentrifugeuse préparatrice. Signalons, en particulier, les travaux de *Gofman* et son école [28].

Grâce à la présence des lipides qui leur confèrent une faible densité, inférieure à celle des autres protéines, les lipoprotéines flottent sélectivement dans un milieu dont la densité est supérieure à la leur. La densité critique à partir de laquelle la flottation devient possible, et que l'on ajuste par addition de KBr, par exemple, n'est pas la même pour toutes les lipoprotéines, d'où possibilité de sous-fractionnement.

En procédant à des ultracentrifugations successives avec des densités croissantes, on peut séparer des fractions lipoprotidiques de plus en plus denses; il suffit de les récupérer à la surface après chaque ultracentrifugation.

Une première ultracentrifugation à la densité 1,063 fait flotter l'ensemble des β -lipoprotéines, et une deuxième à la densité 1,210, l'ensemble des α -lipoprotéines.

Ces deux fractions ne sont pas homogènes, et l'on peut isoler des sous-fractions en ultracentrifugeant le sérum à des densités intermédiaires [12, 27, 40, 42]. Avec 5 ultracentrifugations successives à des densités 1,006, 1,019, 1,063, 1,125 et 1,210, on sépare 3 sous-fractions des β -lipoprotéines ($D < 1,006$, $D 1,006-1,019$, $D 1,019-1,063$) et 2 sous-fractions des α ($1,063-1,125$, $1,125-1,210$).

Les lipoprotéines α et β , isolées par ultracentrifugation préparatrice, peuvent être examinées dans une ultracentrifugeuse analytique, munie d'un dispositif optique de repérage d'après la technique de *Gofman* [28]. Ceci permet d'individualiser les lipoprotéines suivant leur vitesse de flottation, c'est-à-dire par la rapidité avec laquelle elles se dirigent vers la surface. Pour les β -lipoprotéines, cette vitesse s'exprime en unités Svedberg de flottation dans un milieu de densité 1,063 (Sf). Le Sf est d'autant plus élevé que la densité est plus faible.

Les β -lipoprotéines se révèlent très hétérogènes à l'ultracentrifugation analytique; on distingue quatre classes de densité décroissante: Sf 0-12; Sf 12-20; Sf 20-100; Sf 100-400, dont le taux est variable, même chez des sujets de même âge et de même sexe. La densité de flottation dans l'ultracentrifugeuse préparatrice est comprise entre 1,019 et 1,063 pour les Sf 0-12, entre 1,006 et 1,019 pour les Sf 12-20 et entre 0,96 et 1,006 pour les Sf 20-400 [54].

Il est commode de subdiviser les β -lipoprotéines en deux fractions: $D > 1,019$, Sf 12-400 et $D 1,019-1,063$, Sf 0-12 [27]. Dans le sérum d'un sujet normal à jeun, le taux varie entre 130 et 200 mg/100 cm³

pour la première fraction, la plus légère, et entre 210 et 400 pour la seconde [55].

Les lipoprotéines de densité élevée (HDL) sont réparties en trois groupes de densité hydratée croissante: HDL₁¹ ($d = 1,050$), HDL₂ ($d = 1,075$) et HDL₃ ($d = 1,145$), définies par leur vitesse de flottation dans un milieu de densité 1,210 [28].

Le taux moyen chez un homme à jeun de 40 ans est de 50 mg/100 cm³ de sérum pour la fraction HDL₂ et de 300 mg pour la fraction HDL₃ [54].

Un sous-fractionnement des lipoprotéines après chromatographie sur colonne de verre a été décrit par *Carlson* [26]. *Sandor* [65] isole une sous-fraction des β -lipoprotéines à partir des euglobulines III.

Précipitation sélective des β -lipoprotéines

Nous avons montré il y a quelques années [15], que l'on peut isoler l'ensemble des β -lipoprotéines du sérum par un procédé purement chimique, sans avoir recours à l'ultracentrifugation. En effet, cette fraction précipite en totalité et sans être dénaturée par l'héparine et les héparinoïdes de synthèse (esters sulfuriques des polysaccharides), après adjonction de certains cations bivalents. En présence du chlorure de calcium et du sulfate de dextrane de faible poids moléculaire (8000–12 000) ou de tréburon, cette précipitation est sélective. Il en est de même avec l'héparine et le chlorure de calcium, à condition d'abaisser au préalable la force ionique.

Diverses substances à haut poids moléculaire et à forte charge électro-négative (liquoïde, moranyl, sulfarsénol, novarsénobenzol, acide phosphotungstique) précipitent les β -lipoprotéines en présence de Cl₂Ca. Les lipoprotéines précipitées (un volume de sérum + 0,02 volume d'une solution de sulfate de dextrane à 10% + 0,1 volume de Cl₂Ca M) se déposent au fond de tube, après centrifugation de 15 minutes à environ 5000 g. Le surnageant clair représente le sérum moins les β -lipoprotéines. L'électrophorèse sur papier du surnageant, avec coloration des lipides par le soudan noir, montre la disparition de la tache des β -lipoprotéines; la tache qui correspond aux α -lipoprotéines subsiste (fig. 1). L'immuno-électrophorèse confirme l'élimination complète des β -lipoprotéines [74]. Les β -lipoprotéines précipitées sont très solubles (solution qui contient 100 g en plus de lipides par litre), après élimination du chlorure de calcium (dialyse, oxalate, citrate) ou de l'héparinoïde (protamine, chlorure de

¹ Cette fraction quantitativement peu importante (environ 20 mg%) flotte à la densité 1,063 (Sf 2); de ce fait elle contamine les β -lipoprotéines Sf 0–12.

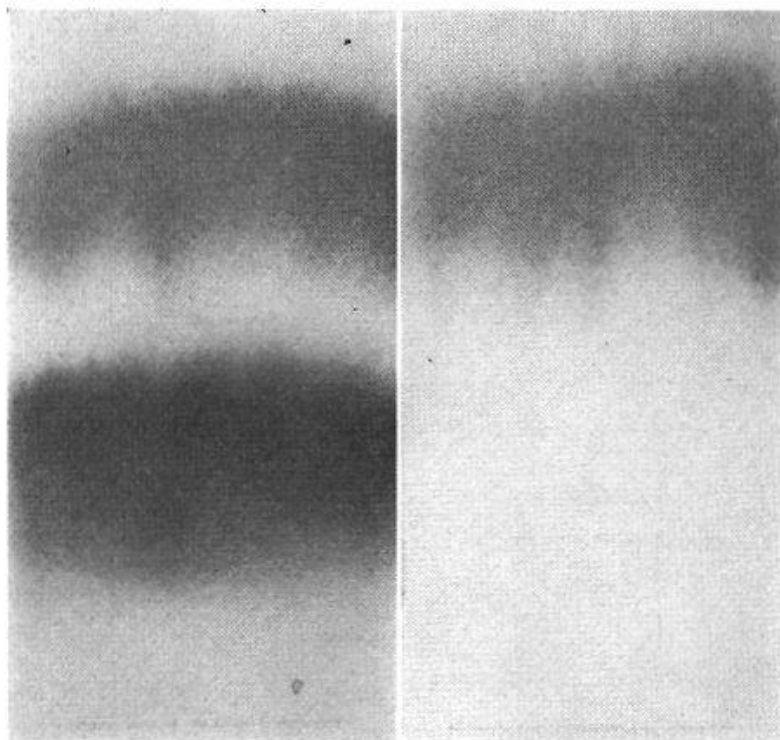


Fig. 1. Electrophorèse sur papier avec coloration des lipides par le soudan noir. A gauche: sérum normal; à droite: même sérum, après élimination des β -lipoprotéines par le sulfate de dextrane en présence de Cl_2Ca . Volume 40 mm³.

baryum). Après plusieurs lavages qui débarrassent le précipité des protéines retenues, on obtient des lipoprotéines pratiquement pures qui renferment environ 4 fois plus de lipides que de protides.

L'analyse immunologique du précipité redissous par la méthode de gels, d'après *Oudin*, a montré qu'il s'agit d'un seul antigène [19]. L'électrophorèse sur papier (fig. 2) et sur gel d'amidon n'a pas décelé des impuretés protidiques.

Lorsqu'on utilise le sulfate de dextrane à très haut poids moléculaire, les β -lipoprotéines précipitent d'une manière moins sélective, même en l'absence des cations [56]: il en est de même avec le sulfate de dextrane de faible poids moléculaire et avec l'héparine, à la condition d'acidifier le sérum à pH 5,00 [14].

La floculation des β -lipoprotéines est, semble-t-il, sélective avec le sulfate d'amylopectine de poids moléculaire élevé à pH 8,60 [8].

Récemment, nous avons mis au point deux autres techniques de précipitation des β -lipoprotéines. Dans l'une, celles-ci sont précipitées par le polyvinyl-pyrrolidone en présence d'une concentration saline élevée [16], et dans l'autre, par l'acide phosphotungstique à pH 7,30 après adjonction au sérum de chlorure de sodium.

Notons aussi la technique de *Sandor* [66] qui élue les β -lipoprotéines d'emblée à l'état pur, après les avoir adsorbées sur l'oxalate de calcium.

Lipoprotéines autres que « α » et « β »

Chez un sujet à jeun, 90–95 % des lipides plasmatiques circulent sous forme des lipoprotéines « α » et « β » et 5–10 %, sous forme des lipoprotéines de densité supérieure à 1,210.

Parmi ces lipoprotéines pauvres en lipides, on distingue une fraction physiologiquement très active; c'est l'association albumine-acides gras non estérifiés, qui représente un chaînon important dans le transport des acides gras [31].

Les chylomicrons

Dans un sérum lactescent, prélevé chez un sujet normal après un repas gras, ou chez certains sujets pathologiques à jeun (lipémie essentielle, néphrose lipoïdique, acidose diabétique), on trouve des particules lipidiques émulsifiées de très faible densité, constituées essentiellement de glycérides: ce sont les chylomicrons. Il est démontré que les chylomicrons comportent une fraction peptidique spécifique, synthétisée, du moins en partie, au niveau de la muqueuse intestinale [11, 31, 62]. Malgré leur faible teneur en protéines, on classe actuellement les chylomicrons parmi les lipoprotéines [31].

Les chylomicrons représentent un groupe très hétérogène. En dehors des particules visibles de 0,5 μ et plus, on en trouve d'autres beaucoup plus petites et invisibles, qui donnent l'effet Tyndall. Le terme *lipomicrons* a été proposé.

La densité des chylomicrons varie avec leur taille; plus un chylomicon est gros, plus sa densité est faible. Dans l'ultracentrifugeuse analytique, la zone de chylomicrons est comprise entre Sf 400 pour les plus petits et Sf 75 000 pour les plus gros [50]. Il n'y a pas de ligne de démarcation nette entre les chylomicrons et les β -lipoprotéines.

Isolement des chylomicrons

Les chylomicrons flottent après centrifugation sans que l'on augmente la densité du plasma. Avec une force centrifuge relativement faible (10 minutes à 9500 g), seuls les chylomicrons les plus gros remontent à la surface. Pour faire flotter la totalité des chylomicrons et des lipomicrons, autrement dit pour obtenir un sous-nageant parfaitement limpide, il faut centrifuger 30 minutes à 100 000 g [11].

Nous avons montré que ceci peut être obtenu après centrifugation à environ 5000 g, à la condition de flocculer sélectivement les chylomicrons au préalable, soit par l'héparine et le chlorure de calcium, en présence d'une force ionique suffisante pour empêcher la précipitation des β -lipoprotéines [21], soit par le polyvinyl-pyrrolidone dans un milieu à concen-

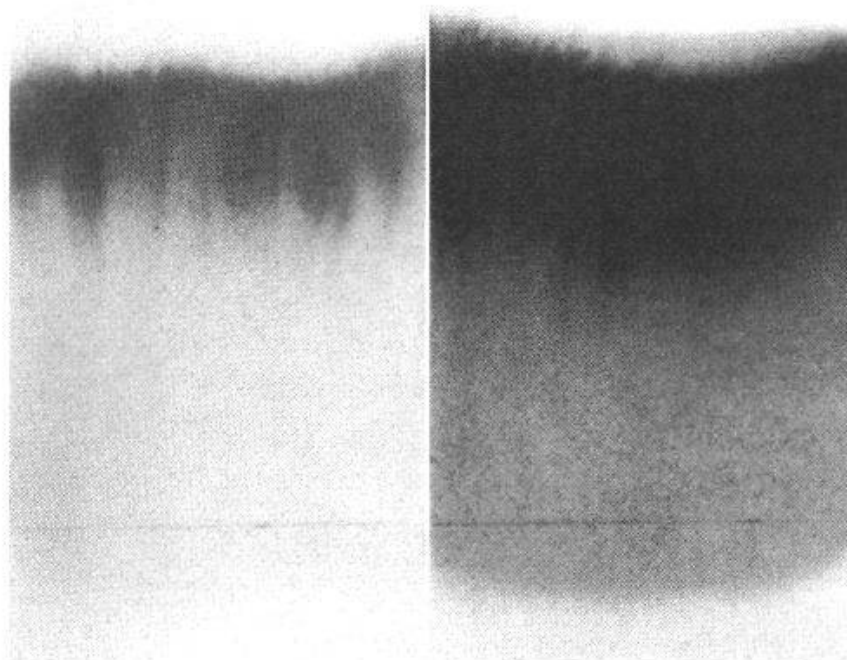


Fig. 2. Electrophorèse sur papier de la solution des β -lipoprotéines isolées. A gauche: coloration de protides par le vert lumière. A droite: coloration de lipides par le soudan noir.

tration saline élevée, le taux de PVP étant trop faible pour flocculer les β -lipoprotéines [20]. La floculation des chylomicrons est réversible et l'on obtient des émulsions très stables. Des sous-fractions de chylomicrons peuvent être également séparées [20].

En résumé, on connaît quatre classes des lipoprotéines plasmatiques, qui diffèrent par leur densité, leur taille, leur poids moléculaire, leur mobilité électrophorétique et leur constitution chimique. Ce sont, dans l'ordre de densité croissante, les chylomicrons ($D < 0,96$; Sf 400–75 000), les β -lipoprotéines ($D 0,96$ – $1,063$; Sf 0–400), les α -lipoprotéines ($D 1,063$ à $1,210$) et les albumines liées aux acides gras non estérifiés.

Parmi les β -lipoprotéines, on distingue deux groupes: $D < 1,019$, Sf 12–400, et $D 1,019$ – $1,063$, Sf 0–12, les α -lipoprotéines comportent deux sous-fractions principales: HDL₂ ($D 1,063$ – $1,125$) et HDL₃ ($1,125$ à $1,210$).

Caractères physiques des lipoprotéines

La différence de densité s'exprime par une différence de taille et de poids moléculaire; ceux-ci sont d'autant plus élevés que la densité est plus faible.

Les lipoprotéines Sf 0-10 ont un diamètre de 200 Å, celles de Sf 400 de 700 Å, et celles de Sf 75 000 de 10 000 Å [50].

Le poids moléculaire des α -lipoprotéines est de 200 000 pour la fraction HDL₃, et de 400 000 pour la fraction HDL₂ [71]; celui des β -lipoprotéines est de 10⁶ pour Sf 6 et de 10⁸ pour Sf 400.

La mobilité électrophorétique a été beaucoup étudiée. La position de différentes fractions lipoprotidiques au cours de l'électrophorèse de zone dépend du support; sur gélose, les β -lipoprotéines ont la mobilité des α -globulines [74]. Sur bloc d'amidon, les lipoprotéines Sf >12 migrent avec les α_2 - et les lipoprotéines Sf <12 avec les β -globulines [46].

L'électrophorèse sur papier du sérum concentré par ultrafiltration permet de déceler une lipoprotéine rapide, qui migre en avant de l'albumine (préalbumine) [49].

Les chylomicrons ne migrent pratiquement pas sur papier; ils migrent avec les α_2 sur bloc d'amidon [46] et avec les α_2 ou β en électrophorèse libre [72].

Les lipoprotéines sont très solubles dans l'eau; les solutions des lipoprotéines Sf 12-400 sont opalescentes (taux élevé des triglycérides), et celles des lipoprotéines Sf 0-12 sont transparentes et colorées en jaune par le carotène.

Composition chimique des lipoprotéines

[11, 12, 31, 40, 41, 42, 47, 50, 55, 56, 58, 60, 64]

Le taux des protides par rapport aux lipides varie considérablement suivant les fractions (tableau 1). Les lipoprotéines les plus denses sont les plus riches en protéines; il existe une corrélation assez étroite entre la densité hydratée et le taux des protéines [50].

Toutes les catégories des lipides sont présentes dans toutes les fractions, mais les proportions ne sont pas les mêmes (tableau 1). Le taux des triglycérides augmente avec le Sf au détriment du cholestérol et des phospholipides; comme la taille et le poids moléculaire, il est d'autant plus élevé que la densité est plus faible.

Les sous-fractions de β -lipoprotéines diffèrent par le rapport cholestérol/phospholipides; celui-ci augmente lorsque le Sf diminue.

Les triglycérides représentent le constituant lipidique le plus important des chylomicrons et des lipoprotéines Sf 20-400; le cholestérol prédomine dans les Sf 0-20, et les phospholipides dans les α .

Les α - et les β -lipoprotéines se distinguent par leur teneur en protéines, beaucoup plus élevée dans les α , et par le rapport cholestérol/phospholipides. Celui-ci est d'environ 0,50 dans la fraction HDL₃ et de 1,40

Tableau 1
Composition chimique de lipoprotéines (d'après la revue de *Olson et Vester* [54])

Fractions	Pro- téines %	Lipides %	Constituants lipidiques en pourcentage des lipides totaux				
			Triglycé- rides	Phospho- lipides	Choles- térides*	Choles- téról non estérifié	Acides gras non estérifiés (NEFA)
Chylomicrons Sf 10 ⁴ -10 ⁵	1	99	88	8	3	1	—
β -lipopro- téines Sf 20-400	7	93	56	20	15	8	1
β -lipopro- téines Sf 12-20	11	89	29	26	34	9	1
β -lipopro- téines Sf 0-12	21	79	13	28	48	10	1
α -lipopro- téines HDL ₂	33	67	16	43	31	10	—
α -lipopro- téines HDL ₃	57	43	13	46	29	6	6
Albumine- NEFA	99	1	0	0	0	0	100

* Cholestérol estérifié + acides gras

dans la fraction Sf 0-12. Il peut varier dans les conditions pathologiques [50].

Le taux du cholestérol dans les chylomicrons augmente avec un régime riche en cholestérol; par contre, le taux des phospholipides est indépendant de l'apport alimentaire [11].

La plupart des lipides renferment des acides gras, dont la composition a été étudiée récemment avec de nouvelles techniques [38, 43, 52, 57].

Répartition des constituants lipidiques du plasma

Contrairement aux autres espèces où la fraction α prédomine, dans le plasma humain, la fraction β est la plus importante.

Environ 70% du cholestérol et environ 55% des phospholipides circulent sous forme de β -lipoprotéines, qui englobent approximativement les $\frac{2}{3}$ des lipides totaux.

Le rapport cholestérol- α /cholestérol- β varie avec l'âge et le sexe. Il est plus élevé chez la femme jeune que chez l'homme; il diminue ensuite avec l'âge, et à partir de 45 ans, il n'y a plus de différence entre les deux sexes [5]. En pathologie, ce rapport diminue en cas d'hypercholestérolémie.

Plus que la moitié du cholestérol du plasma d'un sujet normal se trouve dans les lipoprotéines Sf 0-12; une faible fraction est transportée avec les lipoprotéines plus légères. Celle-ci augmente au cours des hypercholestérolémies avec taux élevé des lipoprotéines Sf 12-400 et au-delà (lipémie essentielle, néphrose).

Les hypercholestérolémies à sérum riche en triglycérides et souvent lactescent, s'opposent aux hypercholestérolémies du type Sf 0-12 (xanthomatose) à sérum clair avec taux normal des triglycérides.

Analyse de la fraction protidique des lipoprotéines

[4, 61, 67, 69, 71]

L'analyse des acides aminés N-terminaux a montré que les différentes classes des lipoprotéines ne renferment pas la même fraction protidique. Dans les lipoprotéines de densité élevée (D 1,063-1,210), ou α -lipoprotéines, l'acide aminé N-terminal est l'acide aspartique; dans les lipoprotéines de faible densité (1,019-1,063) ou β -lipoprotéines, c'est l'acide glutamique; dans les lipoprotéines de densité $<1,006$, c'est la sérine.

A côté du composant principal, il existe des composants mineurs, ce qui prouve une certaine hétérogénéité. Les chylomicrons sont associés à trois protéines distinctes [61]; l'une d'elles est identique à celle présente dans les α -lipoprotéines (acide aspartique). L'immunologie confirme la non-identité des liaisons peptidiques. L'analyse immunologique a montré [13, 69, 74] que les β -lipoprotéines ont une spécificité antigénique différente de celle des α , et que l'antigénicité est liée à la partie protidique. Les β -lipoprotéines Sf 0-12 et Sf 12-400 sont apparentées, mais non identiques, du point de vue immunologique [13]. Il est possible de préparer un antisérum qui précipite les chylomicrons mais pas les β -lipoprotéines [25].

Dosage des lipoprotéines α et β

De nombreuses techniques ont été proposées, ces dernières années:

Electrophorèse sur papier, avec coloration des lipides et estimation de la quantité de colorant fixé au niveau de la tache des α et β [72].

Elution des lipoprotéines fractionnées par électrophorèse de zone, avec microdosage des constituants lipidiques [53].

Sous-fractionnement de petites quantités de plasma par la méthode de Cohn (fraction IV + V + VI — lipoprotéines α : fraction I + III — lipoprotéines β) et étude séparée de chaque fraction [5, 29]. Précipitation sélective des β -lipoprotéines par l'héparine et les cations [23], ou l'héparine et le phénol [58], et dosage des lipides dans le précipité et le surnageant.

Estimation immunologique du taux des β -lipoprotéines [24, 70]. Analyse chimique des fractions isolées en fonction de leur densité ($D < 1,019$; $D 1,019-1,063$; $D > 1,063$), après ultracentrifugation [12, 27, 40, 42].

Dosage réfractométrique des sous-fractions des α - et β -lipoprotéines dans l'ultracentrifugeuse analytique, d'après la technique de Gofman [28].

Avec cette dernière méthode, on obtient le maximum de renseignements; toutefois elle exige un matériel très coûteux, et l'analyse du même échantillon peut donner des résultats variables suivant les laboratoires.

Nous avons décrit, il y a quelques années, une méthode opacimétrique simple et rapide de dosage des β -lipoprotéines et des chylomicrons dans les sérums normaux et pathologiques [22]; cette méthode est basée sur la précipitation sélective de ces fractions en présence d'héparine, de chlorure de calcium et d'une faible force ionique. Les résultats peuvent être exprimés en grammes de lipides par litre de sérum.

D'autres procédés néphélométriques ont été décrits depuis. Les β -lipoprotéines sont précipitées par des polysaccharides sulfuriques à grosses molécules, comme le sulfate d'amylopectine [7], le sulfate de dextrane à haut poids moléculaire [3], le K-agor [10]. Récemment, nous avons proposé un dosage turbidimétrique des β -lipoprotéines, après floculation par le polyvinyl-pyrrolidone en présence d'une concentration saline élevée [17]. Il existe une très bonne corrélation entre le dosage par le polyvinyl-pyrrolidone et le dosage par l'héparine- Cl_2Ca .

Notons aussi la réaction au phénol de Kunkel, très utilisée en clinique, mais qui n'est pas spécifique.

Taux des β -lipoprotéines. Rôle de l'âge et du sexe

Le taux des β -lipoprotéines, ou lipoprotéines de faible densité, varie en fonction de l'âge et du sexe [36, 73].

Nous avons déterminé le taux des lipides dans la fraction β chez 437 hommes et 281 femmes, apparemment normaux, âgés de 18 à 62 ans [22]. Le dosage a été effectué, après précipitation des β -lipoprotéines par l'héparine en présence de Cl_2Ca . L'examen de la fig. 3 met en évidence les faits suivants: la femme jeune a une β -lipoprotéinémie plus basse

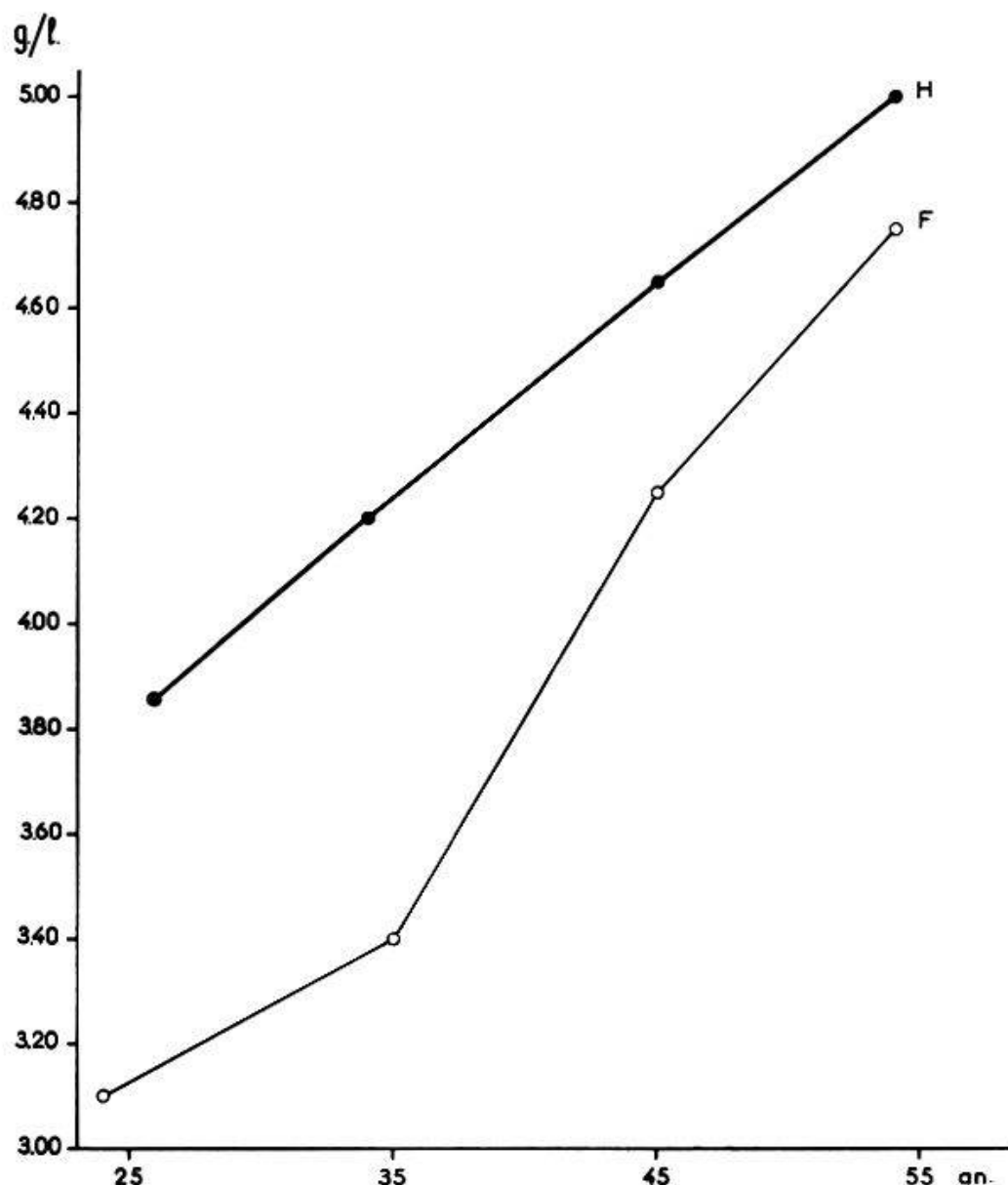


Fig. 3. Taux moyen des lipides dans la fraction des β -lipoprotéines (g/l) en fonction de l'âge et du sexe.

que l'homme; le taux moyen augmente avec l'âge dans les deux sexes; l'augmentation est plus accentuée chez la femme; la différence entre les deux sexes diminue avec l'âge.

La fig. 3 concerne les chiffres moyens. Il faut souligner qu'à tout âge, on trouve des sujets avec un taux élevé ou bas de β -lipoprotéines. Le vieillissement ne s'accompagne pas nécessairement, chez tous les sujets, d'une élévation du taux des β -lipoprotéines.

Dans l'ensemble de la population adulte, nous avons constaté dans 75 % des cas un taux de lipides β , qui varie entre 2,70 et 5,40 g/l. Il existe ainsi une forte dispersion avec toutefois une distribution assez caractéristique pour chaque groupe d'âge dans les deux sexes.

La β -lipoprotéïnémie est très faible dans le sérum du cordon.

Régime alimentaire et taux des lipoprotéines

De nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet [54, 59]. Lorsqu'on remplace les graisses animales par une quantité équivalente de graisses végétales, on note une baisse du taux des lipoprotéines Sf 0-20, dont le constituant essentiel est le cholestérol [35]. On sait, par ailleurs, que les graisses végétales, riches en acides gras non saturés, font baisser la cholestérolémie [1].

Le taux de la fraction Sf 20-400, qui renferme une proportion importante de triglycérides, est indépendant de l'origine des lipides alimentaires [35].

Cette fraction augmente avec une alimentation pauvre en lipides, mais riche en hydrate de carbone [35]; elle diminue avec un régime hypocalorique.

La suppression des graisses corrige la lipémie essentielle.

Les lipoprotéines au cours de l'hyperlipémie alimentaire

A la suite d'un repas riche en graisses, on observe une élévation transitoire des chylomicrons et des β -lipoprotéines de faible densité ($D < 1,019$); la valeur de la fraction D 1,019-1,063 reste inchangée [39]. Dans l'ultracentrifugeuse analytique, on trouve une augmentation du taux des lipoprotéines dont la constante de flottation dépasse Sf 30 [31].

Les lipoprotéines en pathologie

Il est bien connu que les constituants lipidiques du sérum peuvent augmenter ou, plus rarement, diminuer au cours de divers états pathologiques. Depuis longtemps, on distingue deux classes d'hyperlipémie, une à sérum clair avec augmentation du cholestérol et des phospholipides, l'autre à sérum lactescent avec prédominance des triglycérides.

Avec les techniques actuelles, on a pu déterminer le taux de diverses fractions lipoprotidiques (α -lipoprotéines, sous-fractions des β -lipoprotéines groupées d'après leur Sf, chylomicrons) à l'état normal et pathologique. Ceci permet de pousser les investigations plus loin; ainsi deux sujets peuvent avoir le même degré d'hypercholestérolémie, sans que la distribution du cholestérol entre les diverses fractions soit la même.

En pathologie, on peut constater un taux anormal soit d'une, soit de plusieurs fractions. Dans les atteintes très graves du parenchyme hépatique, il existe un effondrement des α - et des β -lipoprotéines; dans les ictères par obstruction mécanique, les lipoprotéines de faible densité augmentent, et celles de densité élevée ($D > 1,063$) chutent; l'élévation d'une fraction peut s'accompagner de la baisse d'une autre.

En combinant plusieurs méthodes d'analyse, on décèle des lipoprotéines pathologiques au cours des ictères par obstruction, des cirrhoses biliaires, des hépatites [30].

En clinique, on n'observe pratiquement pas d'élévation des α -lipoprotéines; par contre, certaines affections s'accompagnent d'une hypo- α -lipoprotéinémie souvent importante (néphrose lipoïdique, affections hépato-biliaires).

Au cours des hyperlipémies, les lipides en excès circulent sous forme de lipoprotéines de faible densité: Sf 0-400 en cas de sérum clair, et Sf 0-75 000 en cas de sérum lactescent.

Malgré l'hyperlipémie, le taux des α -lipoprotéines est normal ou abaissé, d'où augmentation du rapport lipides « β »/lipides « α ».

La teneur du sérum en lipoprotéines peut augmenter, parfois considérablement, dans la lipémie essentielle, la néphrose lipoïdique, les ictères par obstruction, les cirrhoses biliaires, les hépatites, le myxœdème, la xanthomatose, le diabète, chez certains athéroscléreux. Il existe une hyperlipoprotéinémie en quelque sorte physiologique au cours de la grossesse [22].

On note souvent un taux bas des lipoprotéines dans les cirrhoses alcooliques, ainsi que dans les dysprotéinémies [18]. Un cas d'absence congénitale de β -lipoprotéines avec stéatorrhée et acanthocytose a été décrit [63].

L'école de *Gofman* a précisé le taux des sous-fractions de lipoprotéines, groupées d'après leur densité (Sf), au cours de divers états pathologiques [35, 37]. *Gofman* distingue les hyperlipoprotéinémies Sf 0-12, Sf 12-20, Sf 20-100, Sf 100-400; le même malade peut présenter un taux anormal de plusieurs classes de lipoprotéines. Chez les myxœdémateux, les fractions Sf 0-12 ou Sf 0-20 sont élevées; dans l'obstruction biliaire chronique, le taux des lipoprotéines Sf 12-20 et Sf 0-12 peut monter considérablement; dans le *xanthoma tendinosum*, on note une augmentation de la fraction Sf 0-12, et dans le *xanthoma tuberosum*, de la fraction Sf 20-100.

Au cours de la néphrose lipoïdique, toutes les fractions peuvent être augmentées (Sf 0-400) dans des proportions variables [35]. Dans les cas graves, il s'agit de β -lipoprotéines de faible densité ($D < 1,019$) et des chylomicrons [6, 34]. Il en est de même dans l'acidose diabétique.

Lipoprotéines et athérosclérose

On admet généralement que l'hypercholestérolémie et la surcharge en triglycérides (lipémie essentielle) jouent un rôle dans l'apparition de l'athérosclérose, sans qu'il existe une corrélation étroite entre la lipémie

et les manifestations cliniques. Divers auteurs ont insisté sur l'action nocive d'un régime riche en graisses [44].

Dans la majorité des cas, l'athérosclérose, malgré des lésions anatomiques, est cliniquement latente; le diagnostic ne peut se faire qu'en présence d'accidents ischémiques, et en particulier de l'infarctus du myocarde.

D'après l'école de *Gofman* [35, 36], l'infarctus s'accompagne d'une élévation des lipoprotéines de faible densité. *Gofman* établit un indice athérogène (A.I.), défini par la formule suivante:

$$\text{A.I.} = \frac{\text{Sf } 0-12 \text{ (mg/100 cm}^3\text{)} + 1,75 \text{ Sf } 12-400 \text{ (mg/100 cm}^3\text{)}}{10}$$

Cet indice est plus élevé chez les survivants de l'infarctus que chez les témoins du même âge et son élévation précède l'infarctus de plusieurs années; pour *Gofman*, on est d'autant plus exposé que l'indice est plus élevé; celui-ci permettrait de prédire le risque d'accidents coronariens chez un sujet bien portant.

D'autres laboratoires n'ont pas confirmé la valeur de l'indice et sa supériorité sur le simple dosage du cholestérol.

Une diminution des α -lipoprotéines chez les survivants de l'infarctus a été signalée [5, 29].

Héparine et lipoprotéines [45, 48, 60].

L'injection d'héparine clarifie, en quelques minutes, le plasma lactescent d'un sujet normal en période post-prandiale, et du sujet pathologique (lipémie essentielle, par exemple) à jeun. Cette clarification est liée à une lipolyse intravasculaire par hydrolyse enzymatique des triglycérides, qui font partie des chylomicrons et des lipoprotéines de très faible densité. Les acides gras non estérifiés ainsi libérés sont captés, en partie par l'albumine, avec laquelle ils forment un complexe soluble et non opalescent, et en partie par les lipoprotéines α et β , dont la mobilité électrophorétique de ce fait augmente [31].

L'héparine est inactive *in vitro*; introduite dans la circulation, elle entraîne le passage dans le sang d'un enzyme tissulaire, la *lipoprotéine-lipase* qui est le *facteur clarifiant*.

La lipoprotéine-lipase agit *in vitro*. Le sérum d'un sujet à jeun, prélevé quelques minutes après injection d'héparine, clarifie un plasma lipémique.

Ajoutée à une émulsion huileuse artificielle, en présence d'un accepteur d'acides gras non estérifiés (albumine) et d'ions inorganiques, la lipoprotéine-lipase hydrolyse les triglycérides, à la condition que ceux-ci soient préalablement activés par les α -lipoprotéines, et deviennent de

ce fait eux-mêmes des lipoprotéines. Contrairement aux triglycérides, les phospholipides et les esters du cholestérol ne sont pas hydrolysés. Il existe ainsi une spécificité du substrat.

A la suite de l'hydrolyse des triglycérides, les β -lipoprotéines de faible densité se transforment en β -lipoprotéines de densité plus élevée. En cas d'hyperlipoprotéinémie, l'injection intraveineuse d'héparine fait baisser, dans les minutes qui suivent, le taux des lipoprotéines Sf 20-400 riches en triglycérides, mais pas celui des lipoprotéines Sf 0-12 riches en cholestérol.

La lipoprotéine-lipase intervient dans le métabolisme des triglycérides. Son rôle en pathologie reste à préciser. Certains états hyperlipémiques, avec accumulation de lipoprotéines de très faible densité, seraient liés à un défaut de synthèse ou de sécrétion d'héparine [2]. L'absence du facteur clarifiant dans le plasma, après injection d'héparine, a été constatée dans quelques cas de lipémie essentielle.

L'activité de la lipoprotéine-lipase est bloquée, en l'absence de l'albumine qui fixe les acides gras libérés au cours de l'hydrolyse.

Ceci expliquerait l'élévation du taux des triglycérides au cours de la néphrose lipoïdique avec hypoalbuminémie.

Rôle physiologique, métabolisme, interconversions

[2, 11, 31-34, 50, 54, 55, 60, 62, 75]

Les lipoprotéines ont pour rôle essentiel le transport d'acides gras, ainsi que d'autres lipides, comme les stérols, les caroténoïdes, les vitamines et les hormones liposolubles (carotène et vitamine A dans la fraction β ; α -tocophérol et 17-cétostéroïdes dans la fraction α).

Les acides gras sont véhiculés dans le plasma par les chylomicrons, les α - et les β -lipoprotéines et l'albumine. Il semble que les acides gras sont transportés à partir de l'intestin, du foie, des cellules adipeuses, uniquement sous forme de triglycérides et d'acides gras non estérifiés [54].

Le métabolisme, la destinée physiologique et l'interconversion des lipoprotéines ont fait l'objet de nombreuses recherches que nous ne pouvons pas envisager ici en détail. Grâce à la technique des isotopes, avec introduction d'éléments marqués, soit dans la fraction protidique, soit dans la fraction lipidique, des progrès importants ont été réalisés. La demi-durée de vie est de 10 à 20 minutes pour les chylomicrons [31], de 8 à 12 heures pour les β -lipoprotéines Sf 20-100, de 3 à 4 jours pour les β -lipoprotéines Sf 3-9 [34], et de 2 à 3 minutes pour les acides gras non saturés associés aux albumines [31].

La technique des isotopes a montré que le cholestérol et les phospholipides sont rapidement échangés entre les diverses fractions lipoprotéiques, ainsi qu'entre le plasma et les tissus [75]. Les lipoprotéines Sf 20 à 100 peuvent se transformer en lipoprotéines Sf 3-9 [34], la remontée dans l'échelle de densité étant liée à une lipolyse intravasculaire par la lipoprotéine-lipase.

Il ne semble pas que les chylomicrons puissent se convertir en β -lipoprotéines [31]; d'après l'école de *Gofman*, les α -lipoprotéines feraient partie des chylomicrons et des lipoprotéines Sf 20-400 [50].

Les lipides exogènes rentrent dans la circulation par la lymphe sous forme de chylomicrons, qui sont rapidement éliminés par les cellules réticulo-endothéliales et parenchymateuses après, semble-t-il, hydrolyse partielle par la lipoprotéine-lipase [31, 33, 60]. Au cours de l'acidose diabétique, on note une chylomicronémie d'origine endogène.

Il existe des mécanismes régulateurs, un contrôle hormonal du taux des lipoprotéines. Le taux d'acides gras non estérifiés est en corrélation avec l'utilisation du glucose; il baisse après injection de glucose ou d'insuline, et augmente après adrénaline ainsi qu'au cours du coma diabétique.

Résumé

L'insolubilité des lipides dans un milieu aqueux implique la nécessité d'un système de transport particulier. Les lipides circulent dans le plasma, non pas à l'état libre mais sous forme de liaisons peptido-lipidiques fortement hydrosolubles. On distingue les α - et les β -lipoprotéines, les chylomicrons et l'association albumine-acides gras non estérifiés.

Nous avons étudié successivement: les techniques d'isolement des α - et des β -lipoprotéines (ultracentrifugation et précipitation sélective) et des chylomicrons; les caractères physiques des lipoprotéines; leur composition chimique et la répartition des constituants lipidiques du plasma; le dosage des lipoprotéines à l'état normal et pathologique; la lipoprotéine-lipase; le rôle physiologique des lipoprotéines. De nouvelles techniques d'isolement et de dosage des β -lipoprotéines ont été décrites.

Zusammenfassung

Die Unlöslichkeit der Lipide in wässrigem Milieu erfordert notwendigerweise ein besonderes Transportsystem. Die Lipide zirkulieren im Plasma nicht in freiem Zustand, sondern in Form leicht wasserlöslicher Peptid-Lipid-Bindungen. Man unterscheidet die α - und β -Lipoproteine,

die Chylomikrone und die Verbindung von Albumin mit nicht veresterten Fettsäuren.

Wir haben Punkt für Punkt untersucht: die Isolierungstechnik der α - und β -Lipoproteine (Ultrazentrifugation und selektive Präzipitation) und der Chylomikrone, die physikalischen Eigenschaften der Lipoproteine, ihre chemische Zusammensetzung und die Verteilung der Lipidbestandteile des Plasmas, die Mengenverhältnisse der Lipoproteine unter normalen und pathologischen Bedingungen, die Lipoproteidlipase, die physiologische Bedeutung der Lipoproteine. Neue Methoden der Isolierung und der Mengenbestimmung der β -Lipoproteine wurden beschrieben.

Riassunto

Il fatto che i lipidi non sono solubili in acqua implica la necessità di un sistema particolare di trasporto. I lipidi circolano nel plasma non allo stato libero ma sotto forma di combinazioni peptido-lipidiche fortemente idrosolubili. Si distinguono le lipoproteine α e β , i chilomicroni e l'associazione albumina-acidi grassi non esterificati.

Noi abbiamo studiato successivamente: le tecniche d'isolamento delle lipoproteine α e β (ultracentrifugazione e precipitazione selettiva) e dei chilomicroni; i caratteri fisici delle lipoproteine; la loro composizione chimica e la ripartizione dei costituenti lipidici del plasma; il dosaggio delle lipoproteine allo stato normale e patologico; la lipasi lipoproteica; la funzione fisiologica delle lipoproteine. Vengono descritti metodi nuovi d'isolamento e di dosaggio delle β -lipoproteine.

Summary

The insolubility of lipids in an aqueous milieu implies the necessity of a system of transport of a particular nature. The lipids circulate in the plasma not in the free state but in the form of peptide-lipid linkages which are very soluble in water. The α - and β -lipoproteins, chylomicrons, and the association of albumin to non-esterified fatty acids can all be distinguished.

The author has studied successively: techniques of isolation of α - and β -lipoproteins (ultracentrifugation and selective precipitation) and of chylomicrons; the physical characters of lipoproteins; their chemical composition and the repartition of the lipid constituents of plasma; the dosage of lipoproteins in normal and pathological states; the lipoproteid lipase; the physiological role of lipoproteins. New techniques of isolation and of dosage of β -lipoproteins have been described.

1. Ahrens E. H., Hirsch J., Insull W. and Peterson M. L., in: Chemistry of Lipids as Related to Atherosclerosis, p. 222. Charles C. Thomas, Springfield 1958. – 2. Anfinsen jr. Ch. B., in: Symposium on Atherosclerosis, p. 217. Nat. Acad. Sci. 1955. – 3. Antoniadou H. N., Tullis J. L., Sargeant L. H., Pennell R. B. and Oncley J. L.: J. Lab. clin. Med. **51**, 630 (1958). – 4. Avigan J.: J. biol. Chem. **226**, 957 (1957). Avigan J. and Anfinsen Ch. B.: Biochim. biophys. Acta **31**, 249 (1959). Avigan J., Bedford R. and Steinberg D.: Biochim. biophys. Acta **24**, 557 (1956). – 5. Barr D. P., Russ E. M. and Eder H. A., in: Blood Cells and Plasma Proteins, p. 382. Academic Press, New York 1953. – 6. Baxter J. H., Goodman H. C. and Havel R. J.: J. clin. Invest. **39**, 455 (1960). – 7. Bernfeld P., in: The lipoproteins. Methods and Clinical Significance, p. 24. S. Karger, Bâle 1958. Bernfeld P., Berkowitz M. E. and Donahue V. M.: J. clin. Invest. **36**, 1363 (1957). Bernfeld P., Bonner C. D. and Berkeley B. J.: J. clin. Invest. **12**, 1864 (1960). – 8. Bernfeld P., Donahue V. M. and Berkowitz M. E.: J. biol. Chem. **226**, 51 (1957). Bernfeld P., Nisselbaum J. S. and Berkeley B. J.: J. biol. Chem. **235**, 2852 (1960). – 9. Blix S., Tiselius A. and Svensson H.: J. biol. Chem. **137**, 485 (1941). – 10. Boyle E. and Moore R. V.: J. Lab. clin. Med. **53**, 272 (1959). – 11. Bragdon J. H.: Ann. N.Y. Acad. Sci. **72**, 845 (1959). – 12. Bragdon J. H., Havel R. J. and Boyle E.: J. Lab. clin. Med. **48**, 36 (1956). – 13. Brinner W. W., Riddle I. and Cornwell D. G.: J. exp. Med. **110**, 113 (1959). – 14. Burstein M.: C. R. Acad. Sci. **245**, 586 (1957). – 15. Burstein M.: C. R. Acad. Sci. **243**, 527 (1956); Proc. int. Soc. Blood Transfusion, p. 792. Rome 1958. Burstein M. et Samaille J.: J. Physiol. (Paris) **49**, 83 (1957). Burstein M. et Prawerman A.: C. R. Acad. Sci. **245**, 2558 (1957). – 16. Burstein M.: J. Physiol. (Paris) 1961 (à paraître). – 17. Burstein M. et Berlinski M.: Rev. franç. Et. clin. biol. **5**, 193 (1960). – 18. Burstein M. et Fine J. M.: Rev. Hémat. **14**, 380 (1959). – 19. Burstein M. et Oudin J.: C. R. Acad. Sci. (Paris) **246**, 2187 (1958). – 20. Burstein M. et Prawerman A.: Path. et Biol. **7**, 1035 (1959). – 21. Burstein M. et Samaille J.: C. R. Acad. Sci. (Paris) **241**, 664 (1955). – 22. Burstein M. et Samaille J.: C. R. Acad. Sci. (Paris) **243**, 527 (1956); Path. et Biol. **6**, 541 (1958); Presse méd. **66**, 974 (1958); Ann. Biol. clin. **17**, 23 (1959); Sang **29**, 312 (1958); Rev. Hémat. **12**, 679 (1957). – 23. Burstein M. et Samaille J.: Clin. chim. Acta **3**, 320 (1958); **5**, 609 (1960). – 24. Burstein M. et Samaille J.: Rev. franç. Et. clin. biol. **3**, 624, 780 (1958). – 25. Burstein M. et Samaille J.: C. R. Acad. Sci. (Paris) **248**, 3234 (1959). – 26. Carlson L. A.: Clin. chim. Acta **5**, 528 (1960). – 27. De Gennes J. L. et Polonovski J.: Rev. franç. Et. clin. biol. **3**, 275 (1958). – 28. De Lalla O. L. and Gofman J. W.: in: Meth. biochem. Anal. **1**, 455 (1954). – 29. Eder M. A.: Amer. J. Med. **32**, 1269 (1957). – 30. Eder H. A., Russ E. M., Pritchett R., Willez M. R. and Barr D. P.: J. clin. Invest. **34**, 1147 (1955). – 31. Fredrickson D. S. and Gordon R. S.: Physiol. Rev. **38**, 585 (1958). – 32. Fredrickson D. S., McClellan L. M., Havel J. and Ono K.: in: Chemistry of Lipids as related to Atherosclerosis, p. 205. Charles Thomas, Springfield 1958. – 33. French D. E., Morris B. and Robinson D. J.: Brit. med. Bull. **14**, 234 (1958). – 34. Gütlin D., Cornwell D. G., Nakasato D., Oncley J. L., Hugues W. L. and Janeway Ch. B.: J. clin. Invest. **37**, 172 (1958). – 35. Gofman J. W., in: The Lipoproteins. Methods and Clinical Significance. p. 47. S. Karger, Bâle 1958. – 36. Gofman J. W., Glazier F., Tamplin A., Strisower B. and De Lalla O.: Physiol. Rev. **34**, 589 (1954). – 37. Gofman J. L., Rubin J., McGinley J. and Jones H.: Amer. J. Med. **17**, 514 (1954). – 38. Green C., Oncley J. L. and Karnowski M. L.: J. biol. Chem. **235**, 2884 (1960). – 39. Havel R. J.: J. clin. Invest. **36**, 848 (1957). – 40. Havel R. J., Eder H. H. and Bragdon J. H.: J. clin. Invest. **34**, 1345 (1955). – 41. Hillyard L. A., Chaikoff I. L., Entenman C. and Reinhardt W.: J. biol. Chem. **233**, 839 (1958). – 42. Hillyard L. A., Entenman C., Feinberg H. and Chaikoff I. L.: J. biol. Chem. **214**, 79 (1955). – 43. James A. T., in: Chemistry of Lipids as related to Atherosclerosis, p. 19. Charles Thomas, Springfield 1958. – 44. Keys A. and Anderson J. T., in: Symposium on Atherosclerosis, p. 181. Nat. Acad. Sci. 1955. – 45. Korn E. D., in: Meth. biochem. Anal. **7**, 145 (1959). – 46. Kunkel H. G. and Trautmann R.: J. clin. Invest. **35**, 641 (1956). – 47. Laurell C. B.: Scand. J. clin. Lab. Invest.

6, 22 (1954). – 48. *Levy S. W.*: Rev. Canad. Biol. **17**, 1 (1958). – 49. *Lewin J., Azerad E. and Ghata J.*: Fourth Internat. Conf. on Biochemical Problems of Lipids, p. 190. Oxford 1958. – 50. *Lindgren F. T., Nichols A. V., Hayes Th., Freeman N. K. and Gofman J. W.*: Ann. N.Y. Acad. Sci. **72**, 826 (1959). – 51. *Machebœuf M.*: Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **11**, 268 (1929); in: Trans. Faraday Soc. **9**, 62 (1949); in: Blood Cells and Plasma Proteins, p. 358. Academic Press, New York 1953. – 52. *Nelson G. J. and Freeman N. K.*: J. biol. Chem. **235**, 578 (1960). – 53. *Nikkila E.*: Scand. J. clin. Lab. Invest. **5**, Suppl. 8 (1953). – 54. *Olson R. E. and Vester J. W.*: Physiol. Rev. **40** 677, (1960). – 55. *Oncley J. L.*: Harvey Lect. 1954, série L, 71; in: Chemistry of Lipids as related to Atherosclerosis, p. 114. Charles Thomas, Springfield 1958; in: The Lipoproteins. Methods and Clinical Significance, p. 14. S. Karger, Bâle 1958; *Oncley J. L. and Curd F. R. N.*, in: Blood Cells and Plasma Proteins, p. 337. Acad. Press 1953. – 56. *Oncley J. L., Walton K. W. and Cornwell D. G.*: J. Amer. chem. Soc. **79**, 4666 (1957). – 57. *Philipps G. B.*: J. clin. Invest. **38**, 489 (1959). – 58. *Polonovski J.*: Exposés ann. de Biochim. méd. Masson, Paris 1957, p. 69. *Polonovski J.*: Rev. Athéroscl. **1**, 60 (1959). *Polonovski J. et Jarrier M.*: III. Internat. Conf. on Biochemical Problems of Lipids, p. 53. Bruxelles 1956. *Polonovski J., Jarrier M., Petit M. et Dupuy C.*: Ann. Biol. clin. **16**, 69 (1958). – 59. *Portman O. W. and Star F. J.*: Physiol. Rev. **38**, 585 (1958). – 60. *Robinson D. S. and French J. E.*: Pharm. Rev. **12**, 241 (1960). – 61. *Rodbell M.*: Science **127**, 701 (1958). *Rodbell M. and Fredrickson D. S.*: J. biol. Chem. **234**, 562 (1959). – 62. *Rodbell M.*: J. biol. Chem. **235**, 1613 (1960). *Rodbell M., Fredrickson D. S. and Ono K.*: J. biol. Chem. **234**, 567 (1959). – 63. *Salt H. B., Wolff O. H. and Lloyd J. K.*: Lancet **2**, 325 (1960). – 64. *Sandor G., Slizewicz P. et Burstein M.*: Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **39**, 843 (1957). – 65. *Sandor G. et Slizewicz P.*: C. R. Acad. Sci. (Paris) **242**, 1377 (1956). – 66. *Sandor G., Slizewicz P., Sandor M. et Chiche P.*: C. R. Acad. Sci. (Paris) **244**, 524 (1957). – 67. *Scanu A. and Hughes W. L.*: J. biol. Chem. **235**, 2876 (1960). *Scanu A., Lewis L. A. and Bumpus F. M.*: Arch. Biochem. **74**, 390 (1958). – 68. *Scanu A., Lewis L. A. and Schatz M. G.*: J. appl. Physiol. **11**, 17 (1957). *Scanu A., Lewis L. A. and Page I. H.*: J. Lab. clin. Med. **51**, 325 (1958). – 69. *Scanu A., Lewis L. A. and Page I. H.*: J. exp. Med. **108**, 185 (1958). *Scanu A. and Page I. H.*: J. exp. Med. **109**, 239 (1959). – 70. *Schultze H. E. and Schwick G.*: Clin. chim. Acta **4**, 15 (1959). – 71. *Shore B.*: Arch. Biochem. **71**, 1 (1957). – 72. *Swahn B.*: Scand. J. clin. Lab. Invest. **5**, Suppl. 9 (1953). – 73. *Tamplin A. R. and Tandy R. K.*: J. appl. Physiol. **15**, 145 (1960). – 74. *Uriel J. et Grabar P.*: Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **38**, 1253 (1956). – 75. *Zilversmit D. B.*: Amer. J. Med. **22**, 120 (1957). *Zilversmit D. B.*, in: Chemistry of Lipids as related to Atherosclerosis, p. 156. Charles Thomas, Springfield 1958. *Zilversmit D. B.*, in: Hormones and Atherosclerosis, p. 145. Academic Press, New York 1959.

Dr. M. Burstein, Centre national de transfusion sanguine, 3, rue Alexandre-Cabanel, Paris XVe.