

Immunologie Moléculaire

**M. Philippe KOURILSKY, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur**

Rapport d'activité de juin 2007 à juin 2008

I. ENSEIGNEMENT

Le cours 2007-2008 a porté sur « Les systèmes immunitaires dans l'évolution des espèces ». Il est accessible sur le site du Collège de France, et on n'évoquera ici que les enjeux scientifiques les plus importants.

Tous les êtres vivants sont dotés de mécanismes de défense qui protègent leur intégrité et peuvent, au prix d'une extension de langage, être qualifiés d'immunitaires. Ainsi, certaines bactéries se défendent contre l'intrusion d'ADN extérieur (bactérien ou viral) par le système de restriction - modification. Les plantes possèdent un système immunitaire développé, de même que les invertébrés. Bien entendu, le point de référence habituel est le système immunitaire des mammifères, principalement, celui de l'homme et de la souris.

Les approches expérimentales habituelles se sont récemment enrichies des analyses génomiques qui sont pratiquées sur un nombre croissant d'organismes. A partir de la séquence du génome entier d'une espèce donnée, on extrait, *in silico*, le sous-ensemble des gènes impliqués dans les défenses immunitaires, i.e. l'immunome. On peut rechercher des filiations génétiques, tenter d'identifier l'origine évolutive de tel ou tel gène, et se livrer à des comparaisons et des hypothèses sur l'évolution des fonctions.

L'immunome de l'homme contient entre 5% et 8% des gènes humains. Son périmètre est fonction de la définition du système immunitaire que l'on adopte et des appréciations que l'on porte sur la fonction des gènes. On y repère la classification majeure, produite par des décennies de recherche, entre immunité adaptative et immunité innée. La génération de la diversité des anticorps et des récepteurs des cellules T figure parmi les traits caractéristiques de l'immunité adaptative. Cette question a fasciné les immunologistes qui recherchent depuis longtemps leurs origines évolutives, au travers notamment des homologues des gènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (ou CMH). Toutefois, depuis 1996, leur attention s'est à nouveau portée sur les gènes de l'immunité innée et sur

plusieurs familles de récepteurs qui agissent comme détecteurs de différentes classes d'agents infectieux.

On s'est livré, au cours des premières leçons, à une analyse « descendante » de l'immunité adaptative et de l'immunité innée, partant de l'homme pour aborder successivement les mammifères, d'autres vertébrés et enfin les invertébrés et les plantes. Une analyse transversale a conclu l'ensemble du cours.

On observe que l'immunité adaptative, très développée et sophistiquée chez l'homme et chez la souris, l'est moins chez des mammifères plus anciens, les oiseaux et les poissons. Elle est absente chez les invertébrés. La frontière se situe entre poissons avec et sans mâchoires, les premiers disposant d'anticorps et de CMH et les autres pas. Mais l'étude de la lamproie et de la myxine a montré que celles-ci fabriquent des anticorps d'un type totalement différent, caractérisés par des motifs moléculaires dits LRR (Leucine Rich Repeats) et non par des modules de type IgSF de la superfamille des immunoglobulines. Contrairement à ce que l'on avait cru, il n'y a donc pas eu une solution évolutive unique à la question de la génération de la diversité des anticorps.

Dans le même temps, on s'est aussi rendu compte que l'immunité innée est d'une complexité inattendue, en tant que telle, tout comme dans ses articulations avec l'immunité adaptative. Elle est particulièrement développée chez certains mammifères comme l'opossum. Chez ce dernier, la phase de croissance extra-placentaire du nouveau-né implique que, pendant plusieurs semaines, sa survie dépend essentiellement de son immunité innée, qui semble effectivement très diversifiée.

Les invertébrés n'ont pas d'immunité adaptative, mais leur immunité innée est parfois très sophistiquée, ce dont l'immunome de l'oursin donne un exemple. Dans tous les cas, on observe à la fois une forte conservation verticale de certains gènes qui représentent probablement une innovation évolutive critique, et des expansions horizontales, variables d'une espèce à l'autre, parfois considérables, mettant en jeu jusqu'à des centaines de gènes. De plus, certains gènes donnent lieu à des phénomènes d'épissage alternatif qui en diversifient les produits.

Les plantes disposent d'un système d'immunité innée qui présente de nombreuses homologues avec celui des vertébrés et des invertébrés. Elles possèdent un deuxième dispositif qui s'apparente à l'immunité adaptative, bien que fondé sur des agents moléculaires radicalement distincts, puisqu'il s'agit des petits ARN interférants. La

découverte, récente, de l'interférence ARN est l'une des plus importantes des dix dernières années. Les plantes l'utilisent pour se défendre contre les virus, mais le dispositif est plus largement exploité pour la lutte contre l'invasion de transposons et la surveillance de l'intégrité du génome. Ces observations ont conduit à rechercher l'importance éventuelle de l'interférence ARN dans les systèmes immunitaires des mammifères. Il est probable que ces derniers exploitent effectivement ce mécanisme. Ils l'utilisent aussi pour surveiller l'intégrité du génome, mais s'en servent indirectement dans l'immunité adaptative, i.e. dans des processus de régulation plutôt que de reconnaissance directe. On soulignera que certains agents infectieux synthétisent de petits ARN interférants pour circonvenir les défenses cellulaires. Dans ce cas, comme dans bien d'autres, on trouve les traces du combat évolutif entre les agents infectieux et leurs hôtes dans la multiplicité des systèmes d'échappement inventés par les agents infectieux et des contre-systèmes développés par leurs hôtes.

L'analyse évolutive des systèmes immunitaires induit donc un décentrage du regard. L'attention des immunologistes reste, très légitimement, concentrée sur l'homme, de même que sur la souris qui est censée lui servir –fort imparfaitement d'ailleurs- de modèle. La découverte d'autres principes fondateurs de l'immunité montre que, même pour une invention évolutive jugée remarquable, il y a plusieurs solutions. Ainsi, il existe chez les vertébrés au moins deux catégories d'anticorps possibles, et les petits ARN interférents constituent chez les plantes un système que l'on peut considérer comme adaptatif. De même, au niveau moléculaire, l'évolution a sélectionné au moins deux types de colles « universelles » : les molécules à LRR et les modules de type IgSF. Au demeurant, les deux sont utilisés, non seulement dans l'immunité adaptative, mais aussi dans l'immunité innée. L'analyse des récepteurs des cellules NK chez l'homme et la souris fournit d'ailleurs un bel exemple d'évolution convergente, leur structure étant distincte et leur fonction quasi-identique. Il n'y a donc aucune relation bi-univoque entre motifs structuraux et telle ou telle fonction de l'immunité adaptative ou innée.

Ce qui brouille plus encore le tableau limpide que propose la distinction académique entre immunité innée et immunité adaptative, est la notion d'immunité anticipative. Les vastes expansions génétiques observées dans des familles de gènes de l'immunité innée suggèrent qu'elles correspondent à une forme d'adaptation et/ou de sélection à telle ou telle niche écologique. Mais faut-il nécessairement en conclure que chaque gène a été sélectionné de façon précise, par exemple pour lutter contre un agent infectieux donné présent dans la niche en question ? On peut imaginer à l'inverse que certains dispositifs de l'immunité innée sont anticipatifs en ce sens qu'ils produisent (par diversification génétique et épissage alternatif), un jeu de structures capables d'anticiper la survenue de nouveaux

agents infectieux, ou de variantes de ces derniers. Le gène unique DSCAM, chez la drosophile, peut produire par épissage alternatif quelques 38.000 isoformes. Il sert à la diversification des neurones, mais apparemment aussi dans l'immunité innée, et pourrait bien être un prototype de dispositif anticipatif. L'immunité anticipative pourrait donc faire le lien entre deux catégories conceptuelles traitées jusqu'à présent de façon trop distincte.

L'étude des systèmes immunitaires dans l'évolution des espaces est donc riche d'enseignements. Elle ne se contente pas de nourrir l'histoire naturelle : elle est aussi source de nouveaux concepts.

*_*_*_*_*_*_*_*_*_*

Le séminaire de la chaire a été organisé sous forme de colloque :

Titre : « L'Arche de Noé immunologique : L'immunité chez les êtres des airs, des eaux et de la terre » (« Noah's Ark and the Immune System: Immunity in living creatures from the sky, the water, and the earth »).

Date : Mardi 8 avril 2008.

Lieu : Amphithéâtre Marguerite de Navarre (Collège de France)

Organisateurs : Philippe Kourilsky et Dominique Buzoni-Gatel (INRA)

Intervenants / Programme :

AN OVERVIEW :

- Louis Du Pasquier, University of Basel, Switzerland.

IMMUNE DEFENSES IN PLANTS :

- Olivier Le Gall, INRA Bordeaux, France.
 - Multiple resistant traits control infection in plants
- Olivier Voinnet, CNRS Strasbourg, France.
 - RNA Silencing pathways and anti viral defense in plants

BUGS AND INFECTION

- Elena Levashina, CNRS Strasbourg, France.
 - Immunity in disease-vector mosquitoes

- Christine Coustau, Institut Pasteur Lille, France.
 - Immunity in parasite-vector molluscs
- Noël Tordo, Institut Pasteur Paris, France
 - Bats as carrier of human diseases, strategies of prevention
- Jean-Michel Escoubas, University of Montpellier, France
 - X-tox: a new family of immune related protein specific to Lepidoptera.
- Jonathan Ewbank, University of Marseille Luminy, France
 - Resistance to fungal infection in *Caenorhabditis elegans*

THE IMMUNE SYSTEM IN CREATURES FROM WATER

- Pierre Boudinot, INRA Jouy en Josas, France
 - A functional analysis of rainbow trout immune system
- Jean-Pierre Levraud, Institut Pasteur Paris, France
 - The zebrafish, an enlightening tool to study the immune system in fish

THE HEN OR THE EGG

- Yves Nys, INRA Nouzilly, France
 - Eggs have their own antimicrobial defense systems
- Peter Kaiser, Compton University, UK
 - Cytokines, chemokines and their implication in resistance to chicken infection (in ovo vaccination).
- Jim Kaufman, University of Cambridge, UK
 - The genomic organisation of the chicken MHC leads to gene co-evolution, resistance to infection and insight into the origin of the adaptive immune system.
- Véronique Jestin, AFSSA Ploufragan, France
 - Vaccination against avian influenza infection

CONCLUSION

- Philippe Kourilsky, Collège de France, Paris, France

II. CONFERENCES ET COLLOQUES, INTERVENTIONS PUBLIQUES

Date	Conférence ou Table ronde	Lieu
11.09.2007	Colloque « Les sciences à l'UNESCO : quelle implication pour la France ? » Table ronde : Développement Durable et environnement : « <i>Présentation de Facts</i> »	Sénat, Palais du Luxembourg, Paris.
10.10.2007	Conférence (CAS Albert Einstein Visiting Professorship) : « <i>Health and Sustainable Development: What can Science do?</i> »	Capital Medical University Pekin (Chine)
12.10.2007	Conférence (CAS Albert Einstein Visiting Professorship) : « <i>The Birth of Systems Immunology, How it may help fighting infectious diseases</i> »	Wuhan Institute of Virology (Chinese Academy of Sciences)
23.10.2007	Symposium "Animal Genomics for Animal Health" [Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE)]: « <i>The Human Genome and biomedicine : past and future impacts</i> »	Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) à Paris
06.11.2007	Chaire Santé et développement du CNAM « <i>La recherche sur les maladies oubliées dans le monde</i> »	Conservatoire national des arts et métiers à Paris
26.11.2007	Atelier technologique Société Française d'Immunologie (SFI) : « Les approches globales des répertoires immunitaires, de la recherche au diagnostic ex-vivo » : « <i>Répertoires Immunitaires : Analyse du système immunitaire humain (cellules T et B)</i> »	Ecole normale supérieure de Lyon (ENS)
06.12.2007	5eme Forum Mondial du Développement Durable (FMDD), Session « régulation sanitaire, démographie et migrations » : « <i>La question des maladies négligées</i> »	Sénat, Palais du Luxembourg, Paris.
28.01.2008	"Rendez-vous parisiens" sur Radio Aligre. Emission consacrée au Collège de France (avec Michel Zink)	Locaux de Radio Aligre, Paris
15.04.2008	4th Biomedical Asia « <i>The evolving biomedical science and industry</i> »	Suntec Singapore International Convention and Exhibition Centre (Singapour)
21.05.2008	Conférence organisée par l'association « Sciences Po pour l'Afrique : « <i>La recherche dans le domaine des maladies infectieuses, de la santé mondiale, des partenariats publics privés, des enjeux, etc</i> »	Sciences Po à Paris

23.05.2008	Colloque Informatique et Bioinformatique (dans le cadre de la Chaire d'innovation technologique – Liliane Bettencourt – Prof. G. Berry) : « <i>Le système immunitaire, un grand système d'information</i> »	Amphithéâtre Marguerite de Navarre, Collège de France
06.06.2008	Conférence CLAS (pour le personnel CdF) « <i>Santé et Développement durable: Que peut faire la Science ?</i> »	Amphi Budé, Collège de France

III. RECHERCHE

Les activités de recherche de la Chaire d'Immunologie Moléculaire sont désormais conduites au sein de deux entités aux localisations distinctes.

1. A Paris, dans l'U668 de l'INSERM (Directeur : J.Di Santo) en collaboration avec le groupe animé par A. Bandeira, dans l'Unité dirigée par A. Cumano (cf. 1^{er} thème).
2. A Singapour, au sein du Singapore Immunology Network (SIgN), présidé par Philippe Kourilsky. SIgN, financé par l'Agence gouvernementale A*STAR, inclut un centre de recherches qui comprend 6000 m² de laboratoires (cf. Annexe), où Philippe Kourilsky anime plus particulièrement deux groupes de recherche (thèmes 2 et 3).

1^{er} thème : Répertoires des cellules immunitaires de l'homme et des cellules T régulatrices de la souris (A. Bandeira, A.Lim).

a) Poursuite de l'amélioration de l'Immunoscope (A. Lim)

L'immunoscope reste une méthodologie de référence, très puissante pour étudier les répertoires des cellules T et B. Elle a fait la preuve de son utilité dans le suivi clinique (1), tout autant que dans de nombreux problèmes de recherche chez la souris (2). Une amélioration technique importante réalisée en 2007-2008 a consisté à l'adapter, grâce notamment à l'écriture d'un nouveau logiciel, aux séquenceurs à capillaires à haut débit (3). D'autres développements en cours incluent la mise au point de l'analyse des chaînes alpha du TCR. Des méthodes d'analyse statistique permettent de mesurer plus rapidement que par le passé la dimension et la diversité des répertoires (J. Faro, Vigo, Portugal).

b) Applications à l'immunologie humaine et à la clinique (A. Lim) :

- . L'immunoscope est toujours utilisé pour le suivi d'un groupe d'enfants dont l'immunodéficiência a été corrigée par thérapie génique (A. Fisher, Necker) (4).
- . L'adaptation de la méthode aux cellules B a permis d'entreprendre des études en allergologie, avec M. Mempel (Munich, Allemagne) (5,6) et en dermatologie avec l'Université de Californie (7). De plus, avec Ph. Musette (Rouen, France), une étude clinique a été entreprise sur la reconstitution des répertoires B après traitement du pemphigus vulgaire par l'anti-CD20 (Rituximab) (8).

c) Analyse de souris « humanisées » (J. Di Santo, A. Lim).

Il s'agit de souris RAG2/γc, qui sont greffées avec des cellules souches hématopoïétiques humaines dérivées de foie fœtal humain. La reconstitution des répertoires B et T est analysée par l'Immunoscope.

d) Etude de la diversité des cellules T régulatrices de la souris (A. Bandeira).

La dimension des répertoires des cellules T CD4⁺ CD25⁺ a été estimée, avec l'aide des méthodes statistiques évoquées plus haut. Les résultats montrent que les

Treg sont très diverses, avec une taille moyenne des clones de l'ordre de deux. De façon remarquable, le répertoire des Treg ne chevauche quasiment pas celui des cellules T naïves, ce qui suggère fortement que les Treg reconnaissent des ligands particuliers. Les expériences de confirmation avec des T CD4⁺ Fox P3⁺ ont été réalisées récemment, un article est en cours de rédaction.

2ème thème : Analyse systémique des macrophages humains (Wong Siew Cheng, SIgN).

Deux populations de macrophages CD14⁺⁺ CD16⁻ (80%) et CD14⁺ CD16⁺ (20%) ont été étudiées. Le sous-ensemble minoritaire semble plus enclin à l'apoptose spontanée, pourrait être plus cytotoxique, et apparaît plus apte à l'adhésion et à la migration. Les études de transcriptomique et de protéomique ont ouvert plusieurs voies d'investigation et hypothèses fonctionnelles. L'intervention de ces macrophages dans divers phénomènes infectieux est à l'étude. La caractérisation des macrophages infiltrant des tumeurs a été entreprise. Un modèle de co-culture tridimensionnelle in vitro est en cours de mise au point (sphéroïdes) pour étudier dans quelles conditions ces macrophages peuvent devenir pro-tumorigènes.

3ème thème : Analyse des réponses immunitaires contre le virus chikungunya (Lisa Ng, SIgN)

Le virus chikungunya est assez répandu en Asie (particulièrement en Inde) et quelques cas ont été rapportés à Singapour pour la première fois en 2007. Les travaux en cours visent à améliorer le diagnostic (les confusions avec l'infection par le virus de la Dengue doivent être évitées), ainsi qu'à identifier les épitopes T immunodominants (avec l'aide d'approches informatiques). Un projet de vaccinologie est à l'étude. Un réseau régional de collecte d'échantillons et de partage d'informations est en voie de constitution.

Annexe : Singapore Immunology Network (SIgN) <http://www.sign.a-star.edu.sg/>

SIgN a pour mission de stimuler le développement de l'immunologie dans l'Etat de Singapour. Conformément au plan élaboré par Ph. Kourilsky en 2006 –plan approuvé par l'Agence A*STAR, il comprend une plate-forme sur le site de Biopolis et un réseau qui inclut les deux universités et les institutions hospitalières de Singapour. Sous l'impulsion de SIgN, a été notamment créée la Société Singapourienne d'Immunologie (dont le Président Honoraire est Ph. Kourilsky). Le centre de recherches qui se développe dans 6.000 m² de laboratoires comprend d'ores et déjà une douzaine de groupes de recherches et plus de cent chercheurs. Ces chiffres ont vocation à doubler dans les deux ans à venir. Au cours des deux dernières années, SIgN a organisé sept colloques internationaux et noué des relations avec plusieurs institutions renommées, au premier chef le Collège de France, ainsi que l'Institut Pasteur et l'INSERM en France, l'Institut Riken au Japon, l'Institut Karolinska en Suède et l'université de Milan, en Italie.

IV AUTRES ACTIVITES ET NOUVELLES DE LA CHAIRE

- ▶ Philippe Kourilsky a été, pour l'année 2007-2008, titulaire de la chaire Albert Einstein pour l'Académie des Sciences en Chine (CAS Albert Einstein Visiting Professorship). Il a, à ce titre, effectué un séjour en Chine, principalement à Pékin (conférence au « Capital Medical University Pekin ») et à Wu-han, où se trouve un institut de virologie (conférence au Wuhan Institute of Virology), chargé entre autres, du pilotage du laboratoire de haute sécurité BLS-4. Ce dernier est en cours de construction dans le cadre d'un partenariat franco-chinois qui avait été mis en place sous l'égide des Présidents des deux Républiques de France et de Chine en 2005 lors de la visite en France de ce dernier. P. Kourilsky a co-présidé pendant 2 ans le groupe de suivi.
- ▶ Le comité exécutif de l'Institut National de la Recherche Scientifique (INRS) / Université de Québec a renouvelé le mandat à titre de Professeur associé au Centre INRS-Institut Armand Frappier jusqu'au 31 mai 2010.
- ▶ Philippe Kourilsky a été nommé en 2007, membre de la Commission du Livre Blanc de la Diplomatie Française. Cette commission présidée par Mr. Alain Juppé et Louis Schweitzer, a rendu ses conclusions début juillet 2008. Le livre blanc a servi de base à un train des réformes Ministères des Affaires Etrangères annoncées fin août 2008 par le Ministère des Affaires Etrangères à l'occasion de la XIème conférence des Ambassadeurs à Paris (28-29 août 2008).
- ▶ L'initiative « FACTs » (Field Action Science)

Développement, humanitaire, santé, éducation, environnement, autant de thématiques qui, sans être exhaustives, mobilisent l'intervention de nombreux acteurs, ONG, organisations gouvernementales et multilatérales, institutions académiques, consultants, sur l'ensemble de la planète. De ces activités résultent des connaissances, des savoir-faire, des expériences et des méthodes de résolution des problèmes, qui sont peu ou pas diffusés et partagés entre les intervenants de terrain. L'initiative FACTs, lancée par Philippe Kourilsky, se présente comme un outil de valorisation et de consolidation du capital de connaissances produit sur le terrain, ayant pour objectif d'améliorer l'efficacité des actions.

La finalité de FACTs initiative, promue par Philippe Kourilsky, est de collecter et de diffuser un savoir, des méthodologies, des bonnes pratiques à l'aide d'une revue internationale « FACTs Reports », fonctionnant selon les règles prévalant dans la communauté scientifique.

La création de la revue internationale « FACTs Reports » a été rendue publique le 12 mars 2007, à Lyon, lors du Forum BioVision.

Site internet : <http://www.institut.veolia.org/fr/facts-initiative.aspx>

V. PUBLICATIONS

1. A. BRISTEAU-LEPRINCE, V. MATEO, A. LIM, A., A. MAGERUS-CHATINET, E. SOLARY, A. FISCHER, F. RIEUX-LAUCAT AND M-L GOUGEON : Human TCR α/β + CD4-CD8- double-negative T cells in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) express restricted $V\beta$ TCR diversity and are clonally related to CD8+ T cells. *J. Immunology* (2008).
2. BENJELLOUN F., GARRIGUE A., DEMERENS-DE CHAPPEDELAINE C., SOULAS-SPRAUELP., MALASSIS-SERIS M., STOCKHOLM D., HAUER J., BLONDEAU J., RIVIERE J., LIM A., LE LORC'HM., ROMANA S., BROUSSE N., PAQUES F., GALY A., CHARNEAU P., FISCHER A., DE VILLARTAY J. P. & CAVAZZANA-CALVO M. : Stable and functional lymphoid reconstitution in Artemis-deficient mice following lentiviral Artemis gene transfer into hematopoietic stem cells. *Molecular Therapy*. (2008)
3. LIM A, B. LEMERCIER, X. WERTZ, S. LESJEAN POTTIER, F. HUETZ AND P. KOURILSKY : Many human peripheral VH5-expressing IgM+ B cells display a unique heavy-chain rearrangement. *Int Immunol.* (2008) Jan;20(1):105-16.
4. S. HACEIN-BEY-ABINA, A. GARRIGUE, GARY P. WANG, J. SOULIER, A. LIM, E. MORILLON, E. CLAPPIER, L. CACCAVELLI, E. DELABESSE, K. BELDJORD, V. ASNAFI, E. MACINTYRE, L. DAL CORTIVO, I. RADFORD, N. BROUSSE, F. SIGAUX, D. MOSHOUS, J. HAUER, A. BORKHARDT, B. H. BELOHRADSKY, U. WINTERGERST, M. C. VELEZ, L. LEIVA, R. SORENSEN, N. WULFFRAAT, S. BLANCHE, F. D. BUSHMAN, A. FISCHER, AND M. CAVAZZANA-CALVO : Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest.* Aug 7 (2008).
5. LIM A, LUDERSCHMIDT S, WEIDINGER A, SCHNOPP C, RING J, HEIN R, OLLERT M, MEMPEL M.: The IgE repertoire in PBMCs of atopic patients is characterized by individual rearrangements without variable region of the heavy immunoglobulin chain bias. *J Allergy Clin Immunol.* (2007) Sep;120(3):696-706.
6. B. BELLONI, M. ZIAI, A. LIM, B. LEMERCIER, M. SBORNIK, S. WEIDINGER, C. ANDRES, C. SCHNOPP, J. RING, R. HEIN : Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol.* (2007) Nov;120(5):1223-5.
7. A. L. FOREMA, B. LEMERCIER, A. LIM, P. KOURILSKY, T. KENNY, E. GERSHWIN, M. GOUGEON : VH gene usage and CDR3 analysis of B cell receptor in the peripheral blood of patients with PBC. *Autoimmunity.* (2008) Feb;41(1):80-6
8. H. MOUQUET, P. MUSETTE, M-L. GOUGEON, SERGE JACQUOT, B. LEMERCIER, A. LIM, D. GILBERT, I. DUTOT, J-C. ROUJEAU, M. D'INCAN, C. BEDANE, F. TRON, AND P. JOLY : B-Cell Depletion Immunotherapy in Pemphigus: Effects on Cellular and Humoral Immune Responses. *J. Invest. Dermatol.* (2008) Jun 19.