

Immunologie moléculaire

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

L'enseignement de l'année 1998-1999 a porté sur les « fondements de la réponse immunitaire et de la vaccination ». Il a prolongé et approfondi plusieurs des thèmes majeurs évoqués au cours de la leçon inaugurale qui a fait l'objet d'une publication séparée.

Un bref historique a montré comment l'immunologie est devenue une discipline autonome en s'affranchissant de la microbiologie. Cette autonomie a un côté fallacieux : il est difficile de comprendre certains aspects du système immunitaire sans faire référence à sa fonction de défense dans l'organisme. On s'est ensuite interrogé sur la notion de « système » et l'idée de clôture qu'elle pourrait à tort véhiculer. Le système immunitaire interagit avec d'autres parties de l'organisme. Ainsi, il comporte des liens, parfois surprenants, avec le système neuro-endocrinien.

Le concept d'immunité élargit la notion de système immunitaire. Il recouvre l'idée, essentielle, de reconnaissance de l'autre, et donc de l'étranger. L'immunité est, dans l'évolution, une propriété ancestrale que l'on relie souvent à la phagocytose. Les mécanismes de reconnaissance du soi et du non soi sont aussi anciens que divers. Ils incluent aussi bien la restriction d'ADN étranger par les bactéries que la production d'interférons, de substances antibactériennes et antifongiques par les insectes, les animaux et les plantes. Certaines plantes à fleur sont par ailleurs dotées de systèmes qui bloquent l'autofécondation et n'autorisent que la fertilisation par du pollen d'une autre fleur, ce qui constitue une forme d'histocompatibilité. L'ensemble de ces mécanismes représente ce qu'il est convenu d'appeler l'immunité innée. La discrimination entre le soi et le non soi est alors surtout fondée sur des différences biochimiques entre espèces. De nombreuses caractéristiques de l'immunité innée ont été conservées dans l'évolution, y compris chez l'homme, où elle constitue une ligne de défense immédiate, très efficace, contre beaucoup de pathogènes. Bien différente dans son principe est l'immunité adaptative, apparue de façon plutôt mystérieuse chez les poissons avec mâchoire, et dont l'émergence est probablement liée à des phénomènes de

rétrotransposition quasi « infectieux ». Ici la reconnaissance entre le soi et le non soi fait l'objet d'un apprentissage complexe qui, dans les répertoires des cellules B et T fait intervenir une série de sélections dites positives ou négatives.

Chez les organismes qui possèdent un système adaptatif (dont, bien évidemment, l'homme et la souris), l'immunité innée prépare le terrain à l'immunité adaptative qui, fondée sur les multiplications cellulaires qui président aux expansions clonales, ne se développe qu'après plusieurs jours. Les articulations entre ces deux bras du système immunitaire sont multiples et complexes. Elles ne peuvent être comprises sans avoir recours à la topologie des cellules et des organes, ni sans avoir connaissance des flux cellulaires, notamment des migrations de cellules dendritiques à partir des sites d'infection.

L'immunité adaptative comprend elle-même deux grands segments, occupés par deux grands sous-groupes cellulaires : les cellules B et les cellules T. Il existe des millions de cellules B et T différentes, portant à leur surface des récepteurs (anticorps de surface, ou récepteurs de cellules T) très divers. Ceux-ci sont exprimés par des gènes produits par un mécanisme désormais bien connu qui est fondé sur le réassortiment au hasard de segments de gènes. Cette combinatoire est d'autant plus riche que de la variabilité est introduite au niveau des jonctions. Les récepteurs portés par les deux types cellulaires reconnaissent des structures bien différentes. Il s'agit pour les uns (les anticorps) de structures moléculaires tridimensionnelles, généralement des protéines, dans leur intégralité. Les récepteurs T reconnaissent, pour leur part, des fragments d'antigènes complexés à des molécules codées par des gènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Ces gènes sont eux-mêmes polymorphes et varient d'un individu à l'autre, imprimant une identité au système immunitaire de chaque individu. Ainsi, un même antigène est généralement reconnu sous deux formes (intégrale ou fragmentée) par deux systèmes différents de complexité néanmoins équivalente. Ces deux systèmes sont articulés puisque les cellules T, entre autres fonctions, ont un rôle régulateur dans la synthèse des anticorps. Pourquoi deux systèmes de reconnaissance coexistent-ils ? Une interprétation intéressante est que cette superposition accroît et affine les capacités de discrimination entre le soi et le non soi et diminue ainsi les risques de réactions autoimmunes délétères.

Le déroulement d'une réponse immunitaire est un phénomène hautement complexe et strictement réglé. Dans la plupart des cas, la mise en action du système adaptatif requiert deux signaux. Le premier provient de l'exposition par des cellules spécialisées, de motifs reconnus comme étrangers. Le second peut élarger au système de l'immunité innée et résulter, par exemple, de la perception d'une intrusion, plutôt que de sa nature. Ainsi, les premiers cycles d'une infection virale, en créant un dommage localisé, peuvent fournir un signal de ce type. L'absence de ce deuxième signal, selon ce que l'on peut appeler « les lois de la lymphe », conduit, en général, à inactiver ou détruire les cellules qui reconnaîtraient le premier signal. Ceci contribue au maintien de la tolérance, puisque des

cellules qui reconnaîtraient des motifs du « soi » dans un environnement physiologique, seraient inactivées ou éliminées plutôt qu'activées.

La vaccination consiste à amorcer une réponse immunitaire avec un leurre dépourvu de dangerosité et à pousser la réponse de façon qu'elle soit mémorisée. Si l'agent pathogène se présente, des mois ou des années plus tard, la réponse sera plus rapide et plus forte et l'organisme sera protégé. Le terme de vaccination est maintenant appliqué à des procédés thérapeutiques qui mettent en œuvre le système immunitaire et sa mémoire et élargissent ainsi à l'immunothérapie. Les perspectives les plus importantes concernent aujourd'hui certaines infections chroniques et diverses formes de cancers. La recherche vaccinale commence à perdre le caractère empirique qui a marqué ses origines. Les opérations de séquençage massif ont considérablement accéléré la découverte des antigènes vaccinaux. Le champ est de plus en plus dominé par l'immunologie, mais dans de nombreux domaines, les connaissances sont encore insuffisantes. Des vaccins importants comme le vaccin contre le sida, posent des problèmes considérables. Il n'est pas encore clair que les tentatives en cours déboucheront en l'absence d'avancées théoriques significatives.

P. K.

SÉMINAIRES

Les séminaires ont été groupés en une série de conférences prononcées au cours d'un colloque d'immunogénétique, d'une journée, tenue au Collège de France le 23 novembre 1998. Ce colloque a été joint à un symposium tenu à l'Institut Pasteur, à la mémoire du Dr. Tommy Meo.

Au Collège de France, les séminaires ont été les suivants :

- P. KOURILSKY, *Introduction*
- J. ATKINSON (St. Louis, USA) : « *How to regulate a powerful immune effector pathway. The example of the complement system* »
- F. BACH (Boston, USA) : « *Xenotransplantation : A new biological and clinical frontier* »
- D. CAMPBELL (Cambridge, UK) : « *The Major Histocompatibility Complex in Health and Disease* »
- L. DU PASQUIER (Basel, Switzerland) : « *The Major Histocompatibility Complex of the Amphibian Xenopus* »
- G.J.C. RIETHMÜLLER (Munich, Germany) : « *Early dissemination of tumor cells : the bottle-neck in tumor evolution and window for immunotherapy* ».
- S. TONEGAWA (Boston, USA) : « *Mechanisms of learning and memory* »
- H. VON BOEHMER (Paris, France) : « *From pre-T cells to autoimmune T cells* ».

— M. WABL (San Francisco, USA) : « *Improving the immune response by hypermutation and immunoglobulin class switch* »

Une vingtaine de communications supplémentaires ont été faites, à l'Institut Pasteur, par des intervenants internationaux.

RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE

Les travaux de l'Unité de Biologie Moléculaire à l'Institut Pasteur, U.277 (Immunologie Fondamentale et Appliquée de l'INSERM), sont centrés sur l'étude des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) et sur l'analyse des répertoires des cellules T.

Les molécules du CMH de classe I sont des présentoirs de peptides et les complexes CMH-I/peptides sont reconnus par le récepteur (TcR) présent à la surface des cellules T CD8⁺. Des complexes CMH-peptides spécifiques ont été préparés sous forme monomérique ou multimérique. Normalement, seule la forme multimérique active la cellule T congrue par agrégation des TcR. Il a été montré (en collaboration avec A. Trautman) que la molécule CD8 permettait d'enclencher la signalisation par des complexes monomériques. A haute concentration, les dimères et multimères sont de bons activateurs de cellules tueuses cytolytiques (CTL) *in vitro*, et il est possible, toujours *in vitro*, d'activer des cellules T naïves en l'absence d'un cosignal. Des pseudo-peptides peuvent être substitués aux peptides conventionnels (en collaboration avec J.-P. Briand) et la reconnaissance par des CTL est, dans l'ensemble, inaltérée par certaines modifications du squelette peptidique.

Il existe des molécules du CMH-I dites non classiques, parce que moins ou non polymorphes, et qui peuvent être les présentoirs de structures singulières, telles que des glycolipides. Certaines de ces molécules sont reconnues par des cellules T, elles-mêmes non « conventionnelles ». C'est ainsi que la molécule Qa-1b se lie à une sous-population des cellules NK (« natural killer »). L'injection sous-cutanée d'extraits de parois de mycobactéries provoque, chez la souris, l'apparition d'une structure granulomateuse. L'extrait débarrassé de protéines provoque la même réaction et celle-ci est liée à un afflux de cellules de type NK-T provoqué largement par des PIM (phosphatidyl-inositol-mannosides) (en collaboration avec J.-J. Fournié et deux équipes japonaises). D'autres molécules non classiques du CMH-I, les molécules de type CDI, interviennent dans ces phénomènes.

Il y a plusieurs années, une méthode d'analyse du répertoire des cellules T, baptisée l'« immunoscope », avait été conçue dans le laboratoire. L'immunoscope a été perfectionné, des modules de séquençage ont été ajoutés et l'analyse a été couplée avec la purification de cellules T spécifiques à l'aide de tétramères de complexes CMH-I/peptide. Selon les problèmes étudiés, des versions plus ou

moins sophistiquées de ces technologies ont été utilisées. On a, par exemple, poursuivi l'étude des réponses T antitumorales chez des souris traitées par l'interleukine-12 (en collaboration avec N. Fernandez). Chez l'homme, on a étudié diverses situations pathologiques, notamment la destruction des mélanocytes dans le naevus de Sutton (avec P. Musette) ; l'implication de cellules T $\gamma\delta$ dans la réponse au cytomégalo virus (avec M. Bonneville et J.-F. Moreau) ; ainsi que la question de savoir si certaines études *in vitro* (qui requièrent des proliférations cellulaires) reflètent, dans le cas du mélanome, la situation *in vivo*.

Chez les mammifères, les modes de sélection des cellules T restent mystérieux. Des souris transgéniques n'exprimant qu'un seul complexe CMH-peptide ont néanmoins un répertoire T hautement diversifié (en collaboration avec T. Sasazuki). Les répertoires au repos ont été étudiés chez plusieurs souris individuelles. Ils varient largement d'une souris à l'autre, tout en conservant des caractéristiques communes. Ces variations sont retrouvées -et expliquent, en partie- les variations dans la composition clonale des réponses individuelles à un peptide donné, réponses dont l'enveloppe demeure néanmoins remarquablement comparable. Une analyse cinétique montre que le temps de rencontre entre une cellule T naïve et l'antigène joue probablement un rôle déterminant dans la composition clonale de la réponse. Cette observation renvoie au temps de circulation des lymphocytes dans l'organisme et conduit à prendre en compte leur probabilité de rencontre avec l'antigène, probabilité sans doute plus faible lors de la réponse primaire que lors de la réponse secondaire.

PUBLICATIONS

1998

AMIGORENA S., LANKAR D., BRIKEN V., GAPIN L., VIGUIER M. & BONNEROT C. : Type II and III receptors for immunoglobulin G (IgG) control the presentation of different T cell epitopes from single IgG-complexed antigens. *J. Exp. Med.* (1998) 187, 505-515.

BOUSSO P., CASROUGE A., ALTMAN J.D., HAURY M., KANELLOPOULOS J., ABAS-TADO J.-P. & KOURILSKY P. : Individual variations in the murine T cell response to a specific peptide reflect variability in naive repertoires. *Immunity* (1998) 9, 169-178.

DELARBRE C., SPRUYT N., DELMARRE C., GALLUT C., BARRIEL V., JANVIER P., LAUDET V. & GACHELIN G. : The complete nucleotide sequence of the mitochondrial DNA of the dogfish, *Scyliorhinus canicula*.. *Genetics* (1998) 150, 331-344.

DELASSUS S., DARCHE S., KOURILSKY P. & CUMANO A. : Ontogeny of the heavy-chain immunoglobulin repertoire in fetal liver and bone marrow. *J. Immunol.* (1998) 160, 3274-3280

DELON J., GREGOIRE C., MALISSEN B., DARCHE S., LEMAITRE F., KOURILSKY P., ABASTADO J.-P. & TRAUTMANN A. : CD8 expression allows T cell signalling by monomeric peptide-MHC complexes. *Immunity* (1998) 9, 467-473.

DOUILLARD P., JOSIEN P., PANNETIER C., BONNEVILLE M., SOULILLOU J.-P. & CUTURI M.-C. : Selection of T cell clones with restricted TCR-CDR3 lengths during *in vitro* and *in vivo* alloresponses. *International Immunology* (1998) 10, 71-83.

EMA H., DOUAGI I., CUMANO A. & KOURILSKY P. : Development of T cell precursor activity in the murine fetal liver. *Eur. J. Immunol.* (1998) 28, 1563-1569.

FAURE F., EVEN J. & KOURILSKY P. : Tumor-specific immune response : current *in vitro* analyses may not reflect the *in vivo* immune status. *Critical Reviews in Immunology* (1998) 18, 77-86.

GAPIN L., BRAVO DE ALBA Y., CASROUGE A., CABANIOLS J.-P., KOURILSKY P. & KANELLOPOULOS J. : Antigen presentation by dendritic cells focuses T-cell responses against immunodominant peptides : studies in the hen egg-white lysozyme (HEL) model. *J. Immunol.* (1998) 160 : 1555-1564.

GAPIN L., FUKUI Y., KANELLOPOULOS J., SANO T., CASROUGE A., MALIER V., BEAUDOING E., GAUTHERET D., CLAVERIE J.-M., SASAZUKI T. & KOURILSKY P. : Quantitative analysis of the T cell repertoire selected by a single peptide/Major Histocompatibility Complex. *J. Exp. Med.* (1998) 187, 1871-1883.

GARDERET L., DULPHY N., DOUAY C., CHALUMEAU N., SCHAEFFER V., ZILBER M.-T., LIM A., EVEN J., MOONEY N., GELIN C., GLUCKMAN E., CHARRON D. & TOUBERT A. : The umbilical cord blood alpha,beta T-cell repertoire : characteristics of a polyclonal and naive but completely formed repertoire. *Blood* (1998) 91, 340-346.

GASCHET J., GALLOT G., IBISCH C., LIM A., EVEN J., VIVIEN R., HALLET M.M., MILPIED N. & VIE H. : Acute graft-versus-host disease after bone marrow transplantation with a single HLA-DPB1*1001 mismatch : involvement of different TCRBV subsets. *Bone Marrow Transplantation* (1998) 22, 385-392.

KOURILSKY P., BOUSSO P., CALBO S. & GAPIN L. : Immunological issues in vaccine trials : T-cell responses. In : « Preclinical and Clinical Development of New Vaccines », Eds. : F. Brown and S. Plotkin. — Dev. Biol. Stand., Basel, Karger (1998) vol. 95, pp. 117-124.

KOURILSKY P., BOUSSO P., CALBO S., GAPIN L. & LEVRAUD J.-P. : T cells and vaccination. *Res. Immunol.* (1998) 149, 41-43.

KOURILSKY P. & GAPIN L. : Genetic analysis at the molecular level. In : *Encyclopedia of Immunology* (Second Version) Academic Press (1998) pp. 981-986.

LEVRAUD J.P. : Some new techniques for RNA or DNA analysis of interest for the immunologists. *Res. Immunol.* (1998) 149, 119-125.

LONE Y.-C., MOTTA I., MOTTEZ E., GUILLOUX Y., LIM A., DEMAY F., LEVRAUD J.P., KOURILSKY P. & ABASTADO J.P. : *In vitro* induction of specific cytotoxic T lymphocytes using recombinant single-chain MHC class I/peptide complexes. *J. Immunoth.* (1998) 21, 283-294.

MAHIOU J., ABASTADO J.-P., CABANIE L. & GODEAU F. : Soluble FasR ligand-binding domain : high yield production of active fusion and non-fusion recombinant proteins using the baculovirus/insect cell system. *Biochem. J.* (1998) 330, 1051-1058.

MATSUMOTO N., RIBAUDO R.K., ABASTADO J.-P., MARGULIES D.H. & YOKOYAMA W.M. : The lectin-like NK cell receptor Ly-49A recognizes a carbohydrate-independent epitope on its MHC class I ligand. *Immunity* (1988) 8, 245-254.

MOTTA I., LONE Y.-C. & KOURILSKY P. : *In vitro* induction of naive cytotoxic T lymphocytes with complexes of peptide and recombinant MHC class I molecules coated onto beads : role of TCR/ligand density. *Eur. J. Immunol.* (1998) 28, 3685-3695.

MÜSCHEN M., WARSKULAT U., HÄUSSINGER D., MOERS C., SIMON D. & EVEN J. : Deranged CD95 system in a case of Churg-Strauss vasculitis. *Gastroenterology* (1998) 114, 1351-1352.

MUSETTE P. : T cells in systemic Lupus erythematosus. *Dermatology* (1998) 196, 281-282.

NEUBAUER H., CUMANO A., MÜLLER M., WU H., HUFFSTADT U. & PFEFFER K. : Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hemopoiesis. *Cell* (1998) 93, 397-409.

NOUN G., REBOUL M., ABASTADO J.-P., KOURILSKY P., SIGAUX F. & PLA M. : Strong alloantigenicity of the alpha-helices residues of the MHC class I molecule. *J. Immunol.* (1998) 161, 148-153.

NOURRIT F., DOYEN N., KOURILSKY P., ROUGEON F. & CUMANO A. : Extensive junctional diversity of Ig heavy chain rearrangements generated in the progeny of single fetal multipotent hematopoietic cells in the absence of selection. *J. Immunol.* (1998) 160, 4254-4261.

OJCIUS D.M., BRAVO DE ALBA Y., KANELLOPOULOS J.M., HAWKINS R.A., KELLY K.A., RANK R.G. & DAUTRY-VARSAT A. : Internalization of *Chlamydia* by dendritic cells and stimulation of *Chlamydia*-specific T cells. *J. Immunol.* (1998) 160, 1297-1303.

PARDIGON N., BERCOVICI N., CALBO S., SANTOS-LIMA E.C., LIBLAU R., KOURILSKY P. & ABASTADO J.-P. : Role of costimulation in CD8+ T cell activation. *International Immunology* (1998) 10, 619-630.

SALCEDO M., BOUSSO P., LJUNGGREN H.-G., KOURILSKY P. & ABASTADO J.-P. : The Qa-1b molecule binds to a large subpopulation of murine NK cells. *Eur. J. Immunol.* (1998) 28, 4356-4361.

SOURDIVE D.J.D., MURALI-KRISHNA K., ALTMAN J.D., ZAJAC A.J., WHITMIRE J.K., PANNETIER C., KOURILSKY P., EVAVOLD B., SETTE A. & AHMED R. : Conserved T cell receptor repertoire in primary and memory CD8 T cell responses to an acute viral infection. *J. Exp. Med.* (1998) 188, 71-82.

SPRUYT N., DELARBRE C., GACHELIN G. & LAUDET V. : Complete sequence of the amphioxus (*Branchiostoma lanceolatum*) mitochondrial genome : relations to vertebrates. *Nucl. Acids Res.* (1998) 26, 3279-3285.

YOTNDA P., FIRAT H., GARCIA-PONS F., GARCIA Z., GOURRU G., VERNANT J.-P., LEMONNIER F.A., LEBLOND V. & LANGLADE-DEMOYEN P. : Cytotoxic T cell response against the chimeric p210 BCR-ABL protein in patients with chronic myelogenous leukemia. *J. Clin. Invest.* (1998) 101 : 2290-2296.

Philippe KOURILSKY, « La Science en Partage », Editions Odile Jacob, Paris, 1998.

1999

APOSTOLOU I., TAKAHAMA Y., BELMANT C.G., KAWANO T., HUERRE M., MARCHAL G., CUI J., TANIGUCHI M., NAKAUCHI H., FOURNIE J.-J., KOURILSKY P. & GACHELIN G. : Murine natural KT cells contribute to the granulomatous reaction caused by mycobacterial cell walls. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* (1999) 96 : 5141-5146.

BOUSSO P., LEVRAUD J.-P., KOURILSKY P. & ABASTADO J.-P. : The composition of a primary T cell response is largely determined by the timing of recruitment of individual T cell clones. *J. Exp. Med.* (1999) 189, 1591-1600.

CALBO S., GUICHARD G., BOUSSO P., MULLER S., KOURILSKY P., BRIAND J.-P. & ABASTADO, J.-P. : Role of peptide backbone in T cell recognition. *J. Immunol.* (1999) 162, 4657-4662.

COUTINHO-SILVA R., PERSECHINI P.M., DA CUNHA BISAGGIO R., PERFETTINI J.-L., TORRES DE SA NETO A.C., KANELLOPOULOS J.M., MOTTA-LY I., DAUTRY-VARSAT A. & OJCIUS D.M. : P₂_u/P2X₇ receptor-dependent apoptosis of dendritic cells. *Am. J. Physiol.* (1999) 276, C1139-C1147.

DECHANET J., MERVILLE P., RETIERE C., LIM A., RETIERE C., PITARD V., LAFARGE X., MICHELSON S., MERIC C., HALLET M.-M., KOURILSKY P., POTAUX L., BONNEVILLE M., MOREAU J.-F. : Implication of gamma,delta T cells in the immune response to human cytomegalovirus. *J. Clin. Invest.* (1999) 103 : 1437-1449.

FERNANDEZ N.C., LEVRAUD J.-P., HADDADA H., PERRICAUDET M. & KOURILSKY P. : High frequency of specific CD8+ T cells in the tumor and blood is associated with efficient local IL-12 gene therapy of cancer. *J. Immunol.* (1999) 162, 609-617.

KESSLER B., MICHELIN O., BLANCHARD C.L., APOSTOLOU I., DELARBRE C., GACHELIN G., GREGOIRE C., MALISSEN B., CEROTTINI J.-C., WURM F., KARPLUS

M. & LUESCHER I.F. : T cell recognition of Hapten. Anatomy of T cell receptor binding of a H-2Kd-associated photoreactive peptide derivative. *J. Biol. Chem.* (1999) 274, 3622-3631.

LAOUINI D., PARDIGON N. & KOURILSKY P. : Report on the International Symposium on Vaccinology (November 18-20, 199) Paris, France, organized by the Académie des Sciences and the Marcel Mérieux Foundation. *Microbes & Infection* (1999) 1 : 361-365.

MUSETTE P., BACHELEZ H., FLAGEUL B., DELARBRE C., KOURILSKY P., DUBERTRET L. & GACHELIN G. : Immune-mediated destruction of melanocytes in halo nevi is associated with the local expansion of a limited number of T cell clones. *J. Immunol.* (1999) 162, 1789-1794.

CONFÉRENCES DONNÉES SUR INVITATION PAR PH. KOURILSKY

- 26 février 1998 Euro-Conférences : Nouvelles tendances dans la R&D des vaccins : adjuvants, présentation et formulation de l'antigène — Institut Pasteur, Paris, France.
« *T cells and vaccination* »
- 24 avril 1998 General Committee Meeting of the International Council of Scientific Unions (ICSU). Vienne, Autriche.
How is scientific information delivered to the public ? An analysis of a few examples taken in the field of biology and biotechnology.
- 29 avril 1998 The Henry Kunkel Society, Rockefeller University, New-York, USA.
Quantitative analysis of the T-cell repertoire elicited by a single peptide/MHC complex.
- 25 mai 1998 Rencontre Institut Pasteur/Institut Weizmann, Paris.
« *Anti-tumor T cell responses in mice and men* »
- 29 juin 1998 Académie des Sciences, Paris, France.
Séance solennelle : Discours d'intronisation.
- 10 novembre 1998 National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA
T cell repertoires in mice and men.
- 18-21 novembre 1998 Colloque International de Vaccinologie à l'Institut de France, Paris.
« *Immune repertoires* »
- 4-7 décembre 1998 US-Japan and France-Japan joint meeting on immunology. Kobe, Japon
The size and diversity of the mouse and human T cell receptors.
- 26-29 mars 1999 Colloque BioVision, Lyon, France.