

## Médecine expérimentale

M. Jean DAUSSET, Membre de l'Institut  
(Académie des Sciences), professeur

Pour la première année de cet enseignement on a cherché à donner quelques-unes des bases théoriques de l'immunologie. On est, tout d'abord, allé à la recherche d'une définition moderne de cette discipline de base dont l'importance dans les sciences de la vie ne fait que croître.

Il est apparu que l'histoire des découvertes en immunologie ne pouvait être un fil conducteur valable. En effet, les découvertes d'abord empiriques, puis scientifiques, ont porté sur des aspects particuliers bien que de plus en plus généraux de la réponse immune et surtout n'ont éclairé tout d'abord qu'un des volets de l'immunologie, celui de la défense de l'organisme contre les agressions extérieures. Ce n'est que très récemment que l'essor de l'immunologie cellulaire et expérimentale a mis en évidence le volet opposé, celui de la tolérance du soi.

On a alors recouru, dans la recherche d'une définition, à la phylogénie de l'immunologie : l'immunogenèse. Parti des êtres unicellulaires, puis pluricellulaires, on est arrivé progressivement (en passant par des phénomènes de quasi-spécificité) au stade le plus évolué du système immunitaire des vertébrés et singulièrement des mammifères et de l'homme : l'immunologie intégrée où se combinent harmonieusement les phénomènes d'immunité humorale et cellulaire.

Le système immunitaire est apparu alors comme un organe au même titre que le système digestif ou respiratoire et l'immunité comme une fonction essentielle du règne animal du même ordre d'importance que la nutrition, la respiration ou la reproduction.

Sa définition repose sur la notion de *reconnaissance du soi et du non-soi*, pour le respect du soi (*tolérance*) et la défense contre le non-soi (*immunité*) et les attributs essentiels de l'immunologie sont la *spécificité* exquise de ses réactions positives ou négatives, l'*amplification* après contact avec l'antigène aussi bien dans le sens de la réponse contre l'agression que de la suppression de la réponse contre les propres constituants de l'organisme. Enfin, la mémorisation qui permet une réponse rapide et efficace contre les agressions déjà rencontrées.

On a alors tenté d'approfondir cette notion essentielle de *reconnaissance*, qu'il s'agisse de l'auto, de l'allo ou de la xéno-reconnaissance. Celle-ci est un phénomène très général mais dont les aspects les plus étudiés concernent les rapports qui s'établissent entre cellules au niveau de leur membrane.

On a particulièrement insisté sur le contrôle génétique de ces mécanismes d'autoreconnaissance. Il est remarquable par exemple que chez de nombreuses plantes ainsi que chez certains animaux inférieurs de la branche des vertébrés les mêmes gènes contrôlent deux réactions, l'une d'incompatibilité de fusion et l'autre de compatibilité en vue de fécondation. La nature a utilisé les mêmes molécules de reconnaissance mais dans un cas il s'en suit un signe négatif de refus, dans l'autre un signe positif d'acceptation.

Parfois, l'autoreconnaissance concerne encore des cellules spécialisées d'un même individu. L'identité des produits de certains gènes gouvernés par le complexe majeur d'histocompatibilité des vertébrés est par exemple nécessaire pour la lyse des cellules infectées par certains virus, et même, certains constituants normaux de la membrane comme les produits des loci mineurs d'histocompatibilité. De même, la chaîne de réactions cellulaires de la réponse immune n'est possible qu'entre cellules très spécialisées portant des antigènes de reconnaissance identiques. On touche ici à la vie sociale des cellules immunes qui ne peuvent coopérer entre elles que si leurs membranes portent un antigène commun et spécifique pour chacune des étapes de la réaction ; qu'il s'agisse de la présentation de l'antigène aux lymphocytes, de la réaction d'amplification ou de suppression, ou encore de l'élimination de l'antigène étranger.

L'allo-reconnaissance (entre individus d'une même espèce) et la xéno-reconnaissance (entre individus d'espèces différentes) sont, sans doute, mieux connues que l'autoreconnaissance, car elles servent de modèle à de nombreuses expériences. Leur apparition progressive, leur intensification et l'acquisition d'une spécificité de plus en plus grande est une des conséquences de l'immunogénèse.

Enfin, une synthèse a été faite de la complexité des mécanismes progressivement accumulés par la nature pour assurer une défense de plus en plus efficace des organismes les plus évolués et dont la reproduction est lente et peu nombreuse, les vertébrés supérieurs. La phylogénie de l'immunologie considérée dans son ensemble nous apprend qu'aucune « invention » n'a été oubliée et qu'au contraire les mécanismes nouveaux se sont superposés aux précédents, mais ne les ont pas supplantés. Une intégration harmonieuse s'est réalisée entre les différents moyens de défense spécifiques et aspécifiques entre l'immunologie humorale et cellulaire et en définitive un équilibre subtil entre l'état de tolérance du soi et d'intolérance du non-soi a été trouvé.

## ACTIVITES DES LABORATOIRES

I. — *Laboratoire d'Immuno-Hématologie, Institut de Recherches sur les maladies du sang, Unité INSERM U93* (Professeur Jean DAUSSET, directeur).

Les recherches sur l'immuno-génétique du complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme se sont poursuivies dans le laboratoire situé à l'Institut de Recherches sur les maladies du sang à l'Hôpital Saint-Louis (Unité INSERM U93).

Elles ont porté essentiellement sur la définition de nouveaux déterminants antigéniques, situés sur les lymphocytes B, les monocytes, les cellules épithéliales, les déterminants HLA-DR qui sont, chez l'homme, l'équivalent des déterminants Ia de la Souris.

Un premier antigène a été décrit dans le laboratoire, sous le nom de Ly-Li2. D'autres antigènes ont ensuite été découverts au cours de travaux collaboratifs français ou internationaux, pour aboutir à la définition d'une nouvelle série allélique du complexe HLA : la série HLA-DR (D related).

Comme son nom l'indique, cette série allélique a des relations étroites avec la série HLA-D définie par des réactions cellulaires (la culture lymphocytaire mixte à l'aide de cellules homozygotes pour HLA-D).

Le laboratoire a apporté des arguments qui suggèrent fortement que les deux séries sont différentes, soit que les déterminants soient portés par deux molécules distinctes, soit qu'ils soient deux déterminants distincts d'une même molécule.

L'importance de cette nouvelle série HLA-DR en transplantation a été montrée grâce à l'étude des survies des greffes de peau faites entre parents et enfants. Il s'agit de greffes faites il y a dix ans qui ont pu être réévaluées grâce à la détermination de ces nouveaux groupes tissulaires, des donneurs et des receveurs. L'incompatibilité DR entraîne un rejet rapide qui s'ajoute (effet additif) à l'influence néfaste des incompatibilités pour les antigènes des séries HLA-A et B. Les antigènes DR sont donc des cibles de cytotoxicité.

Reste à savoir si les résultats acquis par greffes de peau peuvent s'appliquer au rein greffé dans un but thérapeutique. Des études préliminaires vont dans ce sens. Le groupe DR en vue de la sélection du meilleur receveur de greffe d'organe va donc très probablement s'imposer.

PUBLICATIONS

J. DAUSSET and D. FRADELIZI : *Histocompatibility antigens, mixed lymphocyte reaction genes and transplantation B and T cells in immune recognition.* (Edited by F. Llor and G.E. Roelants, 18, p. 407-436, 1977.)

M. SASPORTES, C. MAWAS, P. CROSIER, D. CHARMOT, L. LEGRAND and J. DAUSSET : *Detection by three cellular immunological techniques of the antigenic determinants of the Ly-Li system, expressed on human B lymphocytes.* (*Scand. J. Immunol.*, 6, p. 507-510, 1977.)

M. KAMOUN, M. FELLOUS, V. LEPAGE and J. DAUSSET : *The study of human Ia like specificities using antibodies eluates from human lymphoblastoid cell lines.* (*Scand. J. Immunol.*, 6, p. 409-412, 1977.)

L. LEGRAND and J. DAUSSET : *The B lymphocyte Ly-Li system.* (*Transpl. Proceed.*, 9, p. 451-454, 1977.)

A. NUNEZ-ROLDAN, M. SASPORTES, D. FRADELIZI, A. SOULIER and J. DAUSSET : *Détection d'un produit mineur de stimulation impliqué dans la réponse proliférante allogénique secondaire de lymphocytes humains in vitro.* (*C.R. Acad. Sci.*, 284, p. 2551-2553, 1977.)

J. DAUSSET : *HLA complex in human biology in the light of associations with disease.* (*Transpl. Proceed.*, 9, p. 523-529, 1977.)

J. DAUSSET : *Clinical implications (nosology, diagnosis, prognosis and preventive therapy).* (*HLA and Diseases*, J. Dausset and A. Svejgaard, eds, Munksgaard, Copenhagen, p. 296-310, 1977.)

J. DAUSSET : *HLA and association with malignancy. A critical view.* (*HLA and Malignancy, Progress in Clinical and Biological Research*, 16, p. 131-144, Alan R. Liss, New York, 1977.)

J. DAUSSET : *La physiologie et la pathologie du complexe HLA.* (*Ann. Immunol. Inst. Pasteur*, 128, p. 363-369, 1977.)

E. GLUCKMAN, E. ANDERSEN, V. LEPAGE and J. DAUSSET : *Non HLA lymphocytotoxic antibodies during GVHD after bone marrow transplantation (BMT).* (*Transpl. Proceed.*, 9, p. 761-763, 1977.)

J. DAUSSET, L. LEGRAND and V. LEPAGE : *Le système Ly-Li, un nouveau locus du complexe HLA.* (*Nouv. Presse Méd.*, 6, p. 2121-2131, 1977.)

M. FELLOUS, M. KAMOUN, J. WIELS, J. DAUSSET, G. CLEMENTS, J. ZUTHEN and G. KLEIN : *Induction of HLA expression in Daudi cells by cell fusion.* (*Immunogenetics*, 5, p. 423-426, 1977.)

P. GODEAU, D. TORRE, R. CAMPINCHI, E. BLOCH-MICHEL, M. SCHMID, A. NUNEZ-ROLDAN, J. HORS and J. DAUSSET : *HLA et maladie de Behçet.* (*Rev. Franç. Transf. Immun. Hémat.*, 20, p. 43-46, 1977.)

M. SASPORTES, D. FRADELIZI, A. NUNEZ-ROLDAN, E. WOLLMAN, Z. GIANNPOULOS and J. DAUSSET : *Analysis of stimulating products involved in primary and secondary allogenic proliferation in man. I. Preponderant role of the Ly-Li system (Ia-like) determinants as stimulating products in secondary allogenic response in man.* (*Immunogenetics*, 6, p. 39-42, 1978.)

J. DAUSSET, M. SASPORTES, L. LEGRAND, V. LEPAGE and D. FRADELIZI : *The relevance of the D region of the HLA complex in the allogenic immune response.* (*J.A.M.A.*, 238, p. 1080-1082, 1977.)

L. LEGRAND, V. LEPAGE, L. CONTU and J. DAUSSET : *The human Ia equivalent (the Ly-Li system) of the HLA-D region.* (*Transpl. Proceed.*, 10, p. 39-41, 1977.)

M. SASPORTES, D. FRADELIZI, A. NUNEZ-ROLDAN and J. DAUSSET, Z. GIANNPOULOS, F. PASQUIER, P. BARBAN, A. SOULIER and J. DAUSSET : *Relations génétiques étroites entre les déterminants codés par la région HLA-D, décelées par la technique de culture lymphocytaire mixte primaire et secondaire et par la sérologie des lymphocytes B.* (*C.R. Acad. des Sciences*, 285, p. 409-414, 1977.)

M. SASPORTES, D. FRADELIZI, A. NUNEZ-ROLDAN and J. DAUSSET : *Close genotoc relationships between determinants of the HLA-D region, detected by MLR-I MLR-II and by B lymphocyte serology.* (*Transpl. Proceed.*, 10, p. 57-62, 1977.)

M. FELLOUS, J. HORS, J. BOUE, J. DAUSSET and F. JACOB : *Are there human analogies of the mouse T locus in nervous central malformations.* (*5th Int. Congress of Neurology, Amsterdam*, 1977.)

J. CIVATTE, C. LAZAROVIVI, P. GANAS, S. LEON, J. HORS, L. CONTU and J. DAUSSET : *Le système HLA dans le psoriasis. Etude de 31 familles.* (*Ann. Derm. Vénérol.*, 104, p. 525-532, 1977.)

#### MISSIONS ET CONFÉRENCES

Le professeur Jean DAUSSET a prononcé des conférences en :

— République d'Allemagne fédérale, à Bonn, le 5 décembre 1977, à l'occasion de la remise du prix Robert-Koch, prix partagé entre les professeurs Jan VAN ROOD et Jean DAUSSET.

— Israël, à Jérusalem, Rehovoth (Institut Weizmann) et à Tel Aviv, en avril 1978, à l'occasion de la remise du prix de Médecine de la Fondation

Wolf, prix partagé entre les professeurs George SNELL, Jan VAN ROOD et Jean DAUSSET.

— Espagne, à Barcelone, les 24 et 25 avril 1978, dans le cadre du Premier Cours international sur la transplantation rénale.

#### SÉMINAIRES

Le cours a été complété par une série de séminaires consacrés à l'histoire de l'immunologie et à la phylogénie de l'immunogénèse.

M. Alain BUSSARD, professeur à l'Institut Pasteur, a bien voulu donner une fresque historique des principales étapes des découvertes en immunologie.

M. Edwin L. COOPER, professeur d'anatomie à l'Université de Californie (Los Angeles) a discuté au cours de deux séminaires le développement progressif de l'immunité cellulaire partant des êtres unicellulaires et la phagocytose, passant par les vertébrés inférieurs avec la quasi-immunologie pour atteindre chez les vertébrés supérieurs l'immunologie intégrée.

M. H. AMBROSIUS, professeur de physiologie animale à l'Université Karl-Marx (Leipzig) a discuté l'apparition progressive au cours de l'évolution de l'immunologie humorale et des immuno-globulines.

#### STAGIAIRES ÉTRANGERS

KAMOUN Malek, Tunisie, boursier du gouvernement tunisien.

CROSIER Philip, Nouvelle-Zélande, boursier du gouvernement néo-zélandais.

NUNEZ-ROLDAN Antonio, Espagne, stagiaire INSERM.

CONTU Liciano, professeur à l'Université de Cagliari, Italie, boursier de la Fondation pour la Recherche pharmaceutique.

CUDKOWICZ Gustavo, U.S.A., Année sabbatique, professeur à l'Université de New York à Buffalo.

WARNER John, U.S.A., boursier de l'Université de N.Y. à Buffalo.

HOCHNAN Paula, U.S.A., boursière de l'Université de N.Y. à Buffalo.

GIANOPOULOS Zoïs, Grèce, boursier gouvernement français.

II. — *Laboratoire de Médecine expérimentale, Collège de France, Unité INSERM U112* (Dr F. HAGUENAU, directeur).

Les recherches de l'année écoulée se sont poursuivies sur les virus oncogènes à RNA d'une part (le Virus du Sarcome de Rous) et sur un virus à potentialité oncogène éventuelle (le Virus cytomégalique) d'autre part.

En ce qui concerne le Virus du Sarcome de Rous (RSV) son étude est abordée :

1) *sous l'angle immunologique*

A) l'antigène spécifique de groupe (grAg) dont les divers composants ont été identifiés et purifiés dans le laboratoire par le Dr RABOTTI et Mme TEUTSCH est comparé à l'antigène spécifique de groupe dit « naturel » mis en évidence dans les cellules de poules non infectées. Le problème est de savoir si ce dernier antigène est semblable à l'antigène viral, ce qui impliquerait que les cellules normales contiennent le génome viral intégré, ce qui est postulé par la majorité des chercheurs (HUEBNER) et que nous (RABOTTI), ne considérons pas comme démontré.

B) La réponse en anticorps (anticorps spécifiques de type ts et anticorps spécifiques de groupe gs) de l'hôte naturel porteur de sarcome est également étudiée par le Dr RABOTTI, Mme TEUTSCH et Mme STANISLAWSKI.

Les expériences cherchent à vérifier l'hypothèse selon laquelle la réponse en anticorps antiviraux de sous-groupes déterminés qui est tout à fait variable pourrait être influencée par le phénotype de l'hôte. Nous venons de mettre au point une technique (L. STANISLAWSKI) qui nous permettra d'étudier l'influence de ce phénotype (susceptibilité ou résistance à différents sous-groupes de RSV) chez des poussins de 8 à 10 jours (9).

2) Les recherches sur le RSV sont abordées d'autre part du *point de vue biochimique* et les *phénomènes de la transcription* sont étudiés par Mme CONNAN et le Dr RABOTTI dans des cellules de Poulet infectées et transformées par le RSV. Deux travaux ont été publiés où il est montré que la synthèse du RNA est inhibée par l'Actinomycine D d'une part (3), l' $\alpha$ -amanitine d'autre part (10). En utilisant comme dans ce dernier cas un inhibiteur de la polymérase connu pour bloquer *in vitro* la synthèse des RNAs messagers on voit que la transcription du RNA hétérogène, du RNA 45S préribosomique, des RNA 32S, 4S et 5S est inhibée par 4 microgrammes par ml dans le fibroblaste normal tandis que dans la cellule transformée toutes les classes de RNA sont transcrites normalement.

3) *Etudes morphologiques* :

Une étude au microscope électronique menée parallèlement à ces dernières expériences a révélé, fait surprenant, que les lésions ultrastructurales nucléolaires induites par l' $\alpha$ -amanitine sont comparables dans les cellules normales et transformées. La fragmentation observée morphologiquement n'est donc pas incompatible avec une synthèse de RNA normale.

Toujours au microscope électronique, une étude ultrastructurale des ARN isolés à partir des virus oncogènes à RNA a été entreprise en utilisant les nouvelles méthodes d'étalement du génome viral. Ces méthodes, très difficiles à réaliser pour le RNA (à l'inverse du DNA), ont d'abord nécessité une mise au point effectuée sur du RNA ribosomique (11). Les recherches se poursuivent à l'heure actuelle en collaboration avec l'équipe du Dr HEINE (Bethesda, U.S.A.) sur le virus MC 29.

4) Des recherches sur les *tumeurs cérébrales induites* par le RSV chez le Chien se poursuivent enfin en collaboration avec l'Ecole nationale vétérinaire de Maisons-Alfort.

Outre la production de méningiomes et de gliomes observés dans 100 % des cas (Dr RABOTTI), un programme de détection par scintigraphie de ces tumeurs expérimentales *incipiens* et des tentatives d'utilisation d'anticorps marqués dirigés contre le virus, à des fins thérapeutiques sont menées en conjonction avec Orsay (Pr RAYNAUD) et le Centre de transfusion sanguine (Pr DROUET).

D'autre part des cellules gliales ont été pour la première fois transformées *in vitro* par le RSV (12).

5) A côté des recherches sur le virus du Sarcome de Rous, Mme MICHILSON, en collaboration avec le Dr BOUE (Centre international de l'Enfance) et le Dr HORODNICEANU (Institut Pasteur) est engagée sur un programme concernant le *virus cytomégalytique (CMV)* à la suite de notre découverte d'un virus de ce type dans un cancer humain (GIRALDO, BETH et HAGUENAU, 1972).

Le programme comporte essentiellement :

a) des tentatives pour confirmer le pouvoir oncogène de ce virus de type herpès que nous avons isolé et purifié (7).

b) une étude des antigènes induits par ce virus, plus particulièrement un antigène plus précoce encore que les antigènes dits « précoces » (apparaissant dès la deuxième heure après infection et qu'ils ont dénommé « IEA » (Immediate early antigen) (8).



PUBLICATIONS

1. D. FRANÇOIS et F. MONGIAT : *An ultrastructural study of wheat germ agglutinin binding sites using glucose oxidase as a marker.* (*J. of Ultrastructure Res.*, 59, p. 119-125, 1977.)

2. S. MICHELSON-FISKE : *Human cytomegalovirus. (A Review of developments between, 1970 and 1976.)*

*Part I : Clinical Developments.* (*Biomédecine*, 26, p. 16-22, 1977.)

*Part II : Experimental Developments.* (*Biomédecine*, 26, p. 86-97, 1977.)

3. G. CONNAN, G. SUSKIND et G.F. RABOTTI : *Effect of low doses of Actinomycin D on RNA synthesis in chic embryo fibroblasts transformed by Rous Sarcoma Virus.* (*Biochimie*, 59, p. 105-109, 1977.)

4. G. CONNAN et G.F. RABOTTI : *Contaminants cellulaires et protéines structurales dans le virus du Sarcome de Rous. Etude par électrophorèse sur gel de polyacrylamide.* (*C.R. Acad. des Sces*, 285, p. 463-465, 1977.)

5. F. HORODNICEANU, F. SINOUSI, J.C. CHERMAN, M. TARDY-PANIT, S. MICHELSON-FISKE et F. YVERT : *Replication of primate oncornavirus SSV1 MRC5 diploid cells.* (*Develop. Biol. Standard*, 37, p. 201-204, 1977.)

6. S. MICHELSON-FISKE, P. ARNOULT et H. FEBVRE : *Growth of cytomegalio virus (CMV) a supra optimal temperature.* (*J. of General Virology*, 36, n° 3, p. 437-447, 1977.)

7. R. GLASER, LAZLO GERDER, S. ST JEOR, S. MICHELSON-FISKE et Fr. HAGUENAU : *Partial characterization of a Herpès type of virus (K 9V) derived from Kaposi's Sarcoma.* (*J. of the Nat. Cancer Institute*, 59, p. 55-60, 1977.)

8. S. MICHELSON-FISKE, F. HORODNICEANU et J.C. GUILLON : « *Immediate early antigens* » in human CMV infected cells. (*Nature*, 270, p. 615-617, 1977.)

9. L. STANISLAWSKI, B. TEUTSCH et G.F. RABOTTI : *Susceptibilité aux virus oncogènes aviaires : détermination du phénotype de poussins.* (*C.R. Acad. des Sces*, 285, p. 1569-1572, 1977.)

10. G. CONNAN et G.F. RABOTTI : *Effects of amanitin on RNA synthesis in cultured chicken fibroblasts transformed by Rous Sarcoma Virus.* (*Biochimie*, 60, p. 85-90, 1978.)

11. J. GOGUSEV, Fr. HAGUENAU, F. MONGIAT, B. TEUTSCH et G.F. RABOTTI : *Morphologie des RNAs ribosomiques de fibroblastes de poulets.* (*C.R. Acad. des Sces*, 286, p. 539-541, 1978.)

12. G.F. RABOTTI, J. GOGUSEV, B. TEUTSCH, F. MONGIAT-LARDEMER et Fr. HAGUENAU : *Transformation in vitro of glial hamster cells by Rous Sarcoma Virus.* (*J. of the Nat. Cancer Institute*, 60, n° 1, p. 113-124, 1978.)

#### MISSIONS ET CONFÉRENCES

Le Docteur Françoise HAGUENAU a présidé une journée sur les « Techniques de préparation » au Colloque annuel de la Société française de Microscopie électronique à Nice en mai 1977.

Elle s'est rendue à Amsterdam au VIII<sup>e</sup> Congrès international de Recherches sur les Leucémies les 21-27 août 1977.

Elle s'est rendue aux Etats-Unis en tant que membre du Comité B du National Cancer Institute qui décide de l'attribution de subventions aux chercheurs du programme Virus/Cancer, en avril 1977.

Elle a été invitée à Hershey (Pennsylvanie) en novembre 1977 pour participer à la douzième rencontre des chercheurs travaillant dans le programme Virus/Cancer.

Elle s'est rendue également à Bethesda (U.S.A.) en novembre 1977 en tant que coordonateur de la Coopération franco-américaine dans le domaine du cancer et y a assisté à la réunion du Comité franco-américain « Hormones-Cancer ».

Le Docteur G.F. RABOTTI a été invité à faire une conférence à l'Unité 97 de l'INSERM (Pr Jean BANCAUD) sur « les tumeurs intracrâniennes expérimentales induites par des virus oncogènes de type ARN » en mai 1977.

Il s'est rendu en décembre 1977 aux Etats-Unis pour faire des conférences à New York et Washington.

Mme MICHELSON-FISKE a présenté un travail au Symposium franco-japonais qui s'est tenu à l'Institut Pasteur en mai 1977.

Elle a fait une conférence à l'Hôpital Fernand-Widal à Paris le 23 juin 1977.

Elle a fait une présentation lors de sa participation au III<sup>e</sup> Congrès international sur l'Oncogenèse et les Virus Herpès en août 1977 à Cambridge (Massachusetts).

Elle a fait une conférence à Villejuif en avril 1978 dans le cadre de l'enseignement du Certificat de Cancérologie (Pr MATHÉ).

Mlle Gisèle CONNAN s'est rendue chez le Pr WIELAND à Heidelberg pour étudier les nouvelles techniques d'isolement et de marquage au tritium de l' $\alpha$ -amanitine en novembre 1977.

STAGIAIRES ÉTRANGERS

Pr R. GLASER, Chairman du Department of Medical Microbiology, Ohio State University, Columbus, U.S.A., en octobre et novembre 1977.

Dr J. GOGUSEV de Skopje, Yougoslavie.