

Médecine expérimentale

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

La deuxième année de cet enseignement a été consacré à l'étude de la réponse immune allogénique et à ses divers aspects cellulaires et génétiques.

Pour aborder ce sujet il était nécessaire de définir le polymorphisme des diverses molécules et les hypothèses qui peuvent expliquer sa formation. Pour cela des exemples ont été pris dans l'ensemble de l'arbre phylogénique partant des invertébrés jusqu'à l'homme. Il a été montré que le polymorphisme se rencontre sur bien des produits géniques qu'il s'agisse de protéines, de glycoprotéines de membrane cellulaire ou d'enzyme intra-cellulaire. L'épitope peut être porté par les polysaccharides ou par la protéine. On estime généralement qu'un tiers des gènes humains sont polymorphes, c'est-à-dire que leur produit présente plusieurs variantes ou allèles.

Il est remarquable qu'un nombre relativement très limité de ces produits polymorphes sont reconnus comme étrangers par un individu de la même espèce. Une réaction immune dite allogénique apparaît essentiellement contre les antigènes de membrane cellulaire, antigènes de surface des éléments figurés du sang, les globules rouges, les leucocytes et les plaquettes. Plus rarement, d'autres protéines ou polysaccharides présents dans le plasma sanguin ou même des enzymes non sécrétés par les cellules peuvent être immunogènes entre individus de la même espèce. Il est à noter que les réactions sont essentiellement humorales lorsque l'épitope est polysaccharidique, alors qu'elles sont essentiellement cellulaires lorsque celui-ci est polypeptidique.

La réaction immune allogénique a été étudiée chez l'homme au cours de deux situations privilégiées : la transfusion sanguine et la transplantation. Chez l'animal c'est surtout la seconde méthode qui a été utilisée et qui a permis l'essor de nos connaissances sur une série de gènes particulièrement impliqués dans le rejet des greffes : les gènes de ce que l'on nomme pour cette raison : le complexe majeur d'histocompatibilité ; celui-ci se retrouve presque identique chez tous les vertébrés, prouvant ainsi son importance biologique.

Le complexe majeur d'histocompatibilité comporte trois classes de gènes.

Les gènes de la classe I sont les classiques antigènes de transplantation. Ce sont des molécules glycoprotéiques composées de deux chaînes sans liaison covalente, l'une lourde de 45 000 daltons, l'autre légère de 12 000 daltons. Cette dernière est en fait la beta-deux-microglobuline. Ces molécules se trouvent à la surface de toutes (ou quasiment toutes) les cellules nucléées de l'organisme. Elles sont mobiles sur la bi-couche lipidique de la membrane, malgré qu'elles les traversent entièrement par leur partie hydrophobe. Le polymorphisme de ces molécules est extrême de telle sorte que chaque individu possède une formule presque individuelle. Le rôle biologique de ces molécules demeure encore très controversé. Il est néanmoins probable qu'elles interviennent dans la reconnaissance du soi nécessaire à la cohabitation des cellules d'un même individu. Mais, elles interviennent aussi dans la reconnaissance du non-soi par les interactions qu'elles nouent par exemple avec certains virus. Elles servent alors de *cibles* pour l'élimination de la cellule infectée.

Les gènes de la classe II sont définis soit par des études fonctionnelles *in vivo*, soit par des réactions sérologiques *in vitro*. Les gènes de réponse immune (gènes Ir) ont été découverts grâce aux méthodes expérimentales menées *in vivo*. Certains gènes permettent une réponse immune humorale spécifique contre des antigènes très bien définis chimiquement. La réponse est dominante sur la non-réponse. Aussi certaines lignées de souris seront-elles capables de « monter » une réponse immune contre tel ou tel antigène synthétique, alors qu'une autre lignée en sera incapable. D'autres gènes gouvernent non plus la réponse mais sa suppression. Ce sont les gènes Is.

Par les méthodes sérologiques *in vitro* on a pu mettre en évidence l'existence des molécules présentes à la surface de certaines cellules spécialisées comme les lymphocytes B. Les molécules sont chimiquement très différentes des molécules de la classe I. Elles sont composées de deux chaînes de glycoprotéines de poids moléculaire 33 000 et 28 000 daltons. Chez la souris, déjà plusieurs gènes de la réponse I du complexe majeur d'histocompatibilité H-2 sont connues. Chez l'homme une seule série allélique (DR) est actuellement définie. On suppose, sans en avoir encore la certitude que ces molécules sont les produits des Ir et Is. Leur rôle semble être essentiel pour la coopération cellulaire entre les diverses sous-populations de cellules impliquées dans la réponse immune : les lymphocytes, les monocytes et les macrophages. Les produits des gènes de la classe II sont responsables de la prolifération observée *in vitro* lorsque l'on co-cultive les cellules du sang périphérique de deux individus de la même espèce. On observe au cours de

cette Culture Lymphocytaire Mixte la prolifération de cellules lymphocytaires d'une des parties (cellules répondantes) provoquée par les molécules incompatibles de la classe II portée par les cellules de l'autre partie (cellules stimulantes).

Selon que le contact entre les cellules répondantes d'un des individus et les cellules stimulantes de l'autre individu n'a lieu qu'une seule fois ou au contraire est répété deux ou trois fois, on obtient des réponses différentes. Dans la culture primaire, le pic de prolifération se situe au sixième jour environ. Dans la culture secondaire, le pic est précoce (au deuxième-troisième jour). Dans la culture tertiaire la réponse est également précoce. Ce qui différencie essentiellement ces trois réponses est que la réponse primaire semble, tout au moins chez l'homme, dirigée contre des structures différentes de celles contre lesquelles les réponses secondaires et tertiaires sont dirigées. La réponse tertiaire se distingue de la secondaire par l'apparition dans la culture de cellules suppressives capables d'inhiber une réponse primaire d'une façon spécifique (c'est-à-dire selon l'allèle de la classe II possédé par la cellule répondante).

Les gènes de la classe III permettent l'apparition dans le plasma de certains composés du complément, C2, C4 et pro-activateur de C3. Il est remarquable de constater que quelle que soit la voie d'activation du complément, que ce soit la voie classique ou la voie alterne, ce sont des gènes portés par le complexe majeur d'histocompatibilité qui entraînent l'activation de C3.

La réponse immune allogénique est en très grande partie dirigée contre les produits de la classe I. Mais elle n'est, apparemment, possible que s'il existe ainsi entre les cellules des individus mis en présence l'un de l'autre, une différence au niveau des produits de la classe II. Cette différence provoque la prolifération de cellules lymphoïdes T qui amplifie la réponse d'autres populations cellulaires (lymphocytes B, lymphocytes T cytotoxiques contre les antigènes incompatibles de la classe I.

Ainsi l'inventaire minutieux des différents produits des gènes des complexes majeurs d'histocompatibilité des vertébrés a-t-il été poursuivi tout au long de cette année afin de permettre d'aborder l'année suivante l'étude approfondie de leurs diverses fonctions.

J. D.

SÉMINAIRES

Le cours a été complété par une série de séminaires consacrés à la phylogénie de la réponse immune allogénique.

M. D. DE NETTANCOURT,, maître de conférences à l'Université de Louvain, chef de service des communautés européennes, a montré l'existence chez les plantes de réactions d'incompatibilité spécifiques qui tantôt empêchent la fusion de deux individus de la même espèce, tantôt favorisent la reproduction sexuée.

M^{me} P. CHATEAUREYNAUD-DUPRAT, maître de recherche au C.N.R.S. de Bordeaux, a analysé les réactions d'incompatibilité chez les invertébrés.

M. J.R.L. PINK, chargé de recherche, Université de Genève, a inauguré une série de séminaires sur les complexes majeurs d'histocompatibilité des vertébrés, le premier étant celui des poules.

M. E. ALBERT, professeur à l'Université de Munich, a fait le point sur les connaissances actuelles sur le complexe majeur d'histocompatibilité du chien.

M. P. MILLOT, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris, en a fait autant pour celui du mouton qu'il a découvert.

M. L. DU PASQUIER, chercheur à l'Institut d'Immunologie de Bale, a fait part de ses recherches sur le complexe majeur d'histocompatibilité chez les amphibiens.

M. A. DE WECK, directeur de l'Institut d'Immunologie de Berne, a apporté son analyse personnelle sur deux complexes majeurs d'histocompatibilité, ceux du cobaye et du cheval.

M. M. VAIMAN, docteur ès Sciences, ingénieur au C.E.A., a traité du complexe majeur d'histocompatibilité du porc, dont il est l'un des pionniers.

M. H. BALNER, chef de service au Radiobiologisch Instituut à Rijswijk, spécialiste des complexes majeurs d'histocompatibilité des singes (chimpanzés et maccacus rhésus) a montré l'état d'avancement des recherches sur ce sujet.

MISSIONS ET CONFÉRENCES

Le professeur Jean DAUSSET a participé aux congrès suivants :

— Réunion de la Société française d'Immunologie, Clermont-Ferrand, 26 et 27 mai 1978.

— Symposium d'immuno-pathologie organisé par la Fondation internationale Menarini à Milan les 14 et 15 juin 1978 (conférencier invité).

— 4^e Réunion annuelle de l'« American Association for Clinical Histocompatibility Testing », Boston, 19 juin 1978 (conférencier invité).

— XVII^e Congrès de la Société internationale d'Hématologie et XV^e Congrès de la Société internationale de Transfusion sanguine, Paris, 23 au 28 juillet 1978 (conférencier invité).

— XVII^e Congrès de la Société de Transplantation, Rome, 3 au 8 septembre 1978 (conférencier invité).

— Journée d'Hématologie, Paris, 1^{er} octobre (conférencier invité).

— Académie des Sciences de l'Institut de France, Conférence prononcée le 30 octobre 1978.

— Congrès des Epidémiologistes de langue française, Paris, 23 novembre 1978 (conférencier invité).

— Séminaire sur l'histocompatibilité à l'Institut Pasteur, 11 décembre 1978 (conférencier invité).

— Réunion de la Société française d'Immunologie, Paris, 4 et 5 janvier 1979 en l'honneur de Jacques Oudin.

— Société de Néphrologie du Sud de l'Espagne, Séville, le 18 mars 1979 (conférencier invité).

LISTE DES PRINCIPALES PUBLICATIONS

1. J. DAUSSET, L. LEGRAND, V. LEPAGE, L. CONTU, A. MARCELLI-BARGE, I. WILDLOECHER, A. BENAJAM, T. MEO and L. DEGOS : An haplotype study of HLA complex with special reference to the HLA-DR series and to Bf-C2 and glyoxalase I polymorphisms. *Tissue Antigens*. 1978, 12, 297-307.

2. M. SASPORTES, D. FRADELIZI, A. NUNEZ-ROLDAN, E. WOLLMANN, Z. GIANNOPOULOS and J. DAUSSET : Analysis of stimulating products involved in primary and secondary allogenic proliferation in man. I. Preponderant role of the Ia-like DR (Ly-Li) antigens as stimulating products in secondary allogenic response in man. *Immunogenetics*. 1978, 6, 29-42.

3. A. NUNEZ-ROLDAN, M. SASPORTES and D. FRADELIZI : Analysis of products involved in primary and secondary allogenic proliferation in man.

II. Detection of products different from Ia-like, DRw antigens, activating secondary allogenic proliferation in man. *Immunogenetics*. 1978, 6, 43-54.

III. Further evidence for products different from Ia-like, DRw antigens activating secondary allogenic proliferation in man. *Immunogenetics*, 1978, 6, 55-68.

4. M. LIPINSKI, J. HORS, J.P. SALEUN, R. SADDI, P. RASSA, J. FEINGOLD, S. LAFAURIE, J. DAUSSET : Hémochromatose idiopathique : liaison avec le système HLA. *Diabète et Métabolisme*. 1978, 4, 109-115.

5. P. MILLOT, J. DAUSSET : Le complexe majeur d'histocompatibilité OLA du mouton. Nouveaux résultats dans l'étude génétique de onze facteurs précédemment décrits grâce à la microlymphocytotoxicité. *Note C.R. Acad. Sci. Paris*, 1978, 286, 801-805.

6. L.H. NOEL, B. DESCAMPS, P. JUNGERS, J.F. BACH, M. BUSSON, C. SUET, J. HORS and J. DAUSSET.

HLA antigen in three types of glomerulonephritis. *Clin. Immun. and Immunopath.* 1978, 10, 19-23.

7. M. VAIMAN, M. FELLOUS, J. WIELS, C. RENARD, J. LECOINTRE, F. DU MESNIL DU BUISSON and J. DAUSSET : Presence of SLA and Ia-like antigen on boards spermatozoa. *J. of Immunogenetics* 1978, 5, 135-142.

8. M. SASPORTES, D. FRADELIZI, J. DAUSSET : HLA-DR specific human suppressor lymphocytes generated by repeated in vitro sensitization against allogenic cells. *Nature*, 1978, 276, 502-504.

9. M. LIPINSKI, J. HORS, J.P. SALEUN, R. SADDI, P. PASSA, S. LAFAURIE, N. FEINGOLD and J. DAUSSET : Idiopathic hemochromatose : linkage with HLA. *Tissue Antigens*. 1978, 11, 471-474.

10. E. GLUCKMAN, J.C. GLUCKMAN, E. ANDERSEN, A. DEVERGIE and J. DAUSSET : Lymphocytotoxic antibodies and bone marrow grafts from HLA-identical siblings. *Transplantation* 1978, 26, 5, 284-286.

11. P.S. HOCHMAN, G. CUDKOWICZ, J. DAUSSET : Decline of Naturel Killer cell Activity in Sublethally Irradiated mice. *J. Nat. Cancer Inst.* 1978, *61*, 265-270.

12. J. DAUSSET, L. CONTU, L. LEGRAND et F.T. RAPAPORT : The influence of the HLA-DR antigens on skin allografts between haploidentical individuals. *Transplantation proceeding.* 1978, *10*, 995-999.

13. — M. SASPORTES, D. FRADELIZI and J. DAUSSET : HLA-DR specific suppressor cells after repeated allogenic sensitization of human lymphocytes in vitro (4th annual meeting of the American Association of Clinical Histocompatibility Testing, june 1978), Boston. *Transpl. Proceeding* 1978, *10*, 905-909.

14. T. TURSZA, J. HORS, M. LIPINSKI, J.L. AMIEL : HLA Phenotypes in long terms survivors treated with BCG immunotherapy for childhood ALL. *Brit. Medical Journal.* 1978, *1*, 1250-1251.

15. A. GUIMEZANES, M. COLOMBANI and J. COLOMBANI : Secondary mouse mixed lymphocyte reaction (MLR) in vitro : correlation between primed cells reactivity and serological typing for Ia specificities. *Immunogenetics* (sous presse).

16. M.H. TRAN, J. HORS, M. BUSSON and L. DEGOS : HLA markers in the vietnamese population. *Tissue antigens.* 1978, *11*, 139-143.

17. I. BERNIER, A. DAUTIGNY, J. JOLLES, J. COLOMBANI and P. JOLLES : Molecular data on urinary glycoproteins with human leucocyte antigen (HLA) activity. *Biochimica Biophysica Acta*, 1978, *533*, 355-361.

18. D. FRADELIZI, A. NUNEZ-ROLDAN and M. SASPORTES : Human-Ia like DRw lymphocyte antigens stimulating activity in primary mixed lymphocyte reaction. *Europ. J. Immunol.* 1978, *8*, 88-93.

19. L. BOUMSELL, A. BERNARD, V. LEPAGE, J. LEMERLE and J. DAUSSET : Some chronic lymphocytic leukemia cells bearing surface immunoglobulins share determinants with T cell. *Europ. J. Immunol.* 1978, *8*, 900-904.

20. J. DAUSSET, L. CONTU, L. LEGRAND and F.T. RADAPORT : The influence of the HLA-DR antigens on skin allografts between haploidentical individuals. *Transpl. Proceed.* 1978, *10*, 995-999.

21. J. HORS, M. BUSSON, C. SUET and J. DAUSSET : Some other parameters in kidney transplantation, in *Transplantation and Clinical Immunology*, vol. IX, p. 263, 1978, éd. J.L. Touraine, J. Traeger, H. Betuel, J. Brochier, J.M. Dubernard, J.P. Revillard, R. Trian, *Excepta Medica*, Amsterdam, 1978.

ACTIVITÉ DES LABORATOIRES

*I. - Unité de recherche sur l'immunogénétique de la transplantation humaine.
Unité INSERM U.93 (professeur Jean DAUSSET, Directeur).
Hôpital Saint-Louis, Paris.*

L'unité de recherche sur l'Immunogénétique de la transplantation humaine s'est étendue récemment à l'immunogénétique de la souris grâce au développement d'une animalerie spécialisée dans les lignées pures de souris qui ne diffèrent entre elles que par leur complexe d'histocompatibilité (complexe H-2).

Ainsi le modèle murin dont on sait l'importance extrême en biologie de la transplantation et de la biologie en général a-t-il été introduit, grâce essentiellement au professeur et à M^{me} Jacques COLOMBANI.

Ce modèle a déjà permis l'étude en parallèle chez l'homme et chez la souris des réactions prolifératives observées en culture lymphocytaire mixte primaire et secondaire. Dans les deux espèces il a été montré que la réponse secondaire était spécifique des allèles des gènes Ia chez la Souris et DR chez l'homme (classe II des gènes des complexes majeurs d'histocompatibilité).

Chez l'homme la culture tertiaire entraîne l'apparition de cellules suppressives qui sont capables d'inhiber une réponse primaire. Cette inhibition est spécifique de l'allèle D/DR porté par la cellule répondante. L'importance théorique et pratique d'une telle constatation n'a pas besoin d'être soulignée.

Le modèle murin a également permis d'étudier le devenir de cellules lymphoïdes injectées par voie intraveineuse, à une souris appartenant à une lignée différente de la lignée qui a fourni les cellules injectées. On s'est rendu compte que l'arrêt (« homing ») de ces cellules était fonction des antigènes d'histocompatibilité (classe I). L'identité de ces antigènes à l'un des deux loci principaux (K et D) est nécessaire pour que l'arrêt dans les ganglions se produise. Une identité limitée aux seuls loci de la région I ne permet pas l'arrêt.

En génétique humaine, les déséquilibres de liaison qui unissent sur un même chromosome certains allèles du système HLA, ont été particulièrement étudiés dans la population française à l'aide d'une méthode mathématique originale.

Le rôle respectif des déterminants D et DR de la région HLA-D a été analysé grâce à la prolifération lymphocytaire observée au cours de la culture lymphocytaire mixte.

Cette région HLA-D est dans bien des cas responsable des associations entre HLA et maladies. Mais dans d'autres cas c'est une autre région HLA ou même l'haplotype entier. L'étude des gènes de susceptibilité aux maladies a fait l'objet de plusieurs recherches qui seront poursuivies.

STAGIAIRES ÉTRANGERS

NUNEZ-ROLDAN, Espagne, stagiaire de l'INSERM.

CONTU Liciano, Italie, stagiaire de l'INSERM.

CAROSELLA Edgardo, Argentine, boursier du gouvernement français.

KHALIL Jorge, Brésil, stagiaire de l'INSERM.

KOBLAR Vesna, yougoslave, bénévole.

OLLO Gérard, Côte-d'Ivoire, étudiant DEA.

BOBO Rosa, Chili, boursière de la DGRST.

*II. - Laboratoire de Médecine expérimentale, Collège de France,
Unité INSERM U 112 (D^r F. HAGUENAU, directeur)*

Les travaux se sont poursuivis cette année suivant les mêmes axes que les années précédentes et concernent les *virus oncogènes à RNA* d'une part (*virus du Sarcome de Rous* et *virus de la myélocytomatose aviaire*), les *virus de type Herpès* d'autre part.

I - Le *virus du Sarcome de Rous* (RSV) est étudié en faisant converger les recherches de plusieurs disciplines :

En Immunologie : le D^r RABOTTI et M^{me} TEUTSCH analysent l'expression des antigènes viraux et cellulaires chez des poules porteuses de tumeurs. Ils viennent de terminer une étude de l'influence du « Chicken Helper factor » (Chf) (**) sur la réponse immunitaire antivirale de poules porteuses de sarcomes induits par le RSV, où il est montré que des animaux infectés par un virus défectif développent, à côté des anticorps neutralisant les virus

(**) Chicken helper factor : On sait que certains embryons infectés par une souche défective de virus de Rous sont capables de compléter la souche défective (embryons dits Chf+) en produisant un virus qui est révélé par l'induction de foyers sur fibroblastes de caille et dont l'antigène d'enveloppe est modifié (sous-groupe E).

utilisés pour l'induction du sarcome, des anticorps neutralisant le virus endogène (***)). Les animaux Chf⁻ neutralisent seulement le virus utilisé pour induire le sarcome. Si le virus inducteur n'est pas défectif, il n'y a pas apparition d'anticorps neutralisant le virus endogène que la poule soit Chf⁺ ou Chf⁻.

En Biochimie : M^{me} CONNAN et le D^r RABOTTI continuent d'étudier la transcription dans des cellules normales et transformées par le RSV. Ils ont cette année poursuivi le travail publié en 1977 puis en 1978 qui leur avait permis de montrer que la transcription du RNA hétérogène, du RNA 45S (préribosomique) des RNA 32S, 4S et 5S était inhibée par une concentration de 4 microgrammes par ml d' α -amanitine dans le fibroblaste normal tandis que dans les cellules transformées toutes ces classes de RNA étaient transcrites normalement (2).

Pour s'assurer que le maintien de la transcription dans les cellules transformées n'était pas dû à un défaut de pénétration de la drogue, ils ont maintenant étudié cette pénétration en parallèle avec le taux d'inhibition du RNA ribosomique et avec la morphologie nucléolaire au microscope électronique (l' α -amanitine induisant une fragmentation nucléolaire). Ils ont ainsi pu montrer en utilisant de l' α -amanitine tritiée, que la pénétration à la membrane cellulaire était la même dans les cellules normales et transformées et que le pourcentage des lésions nucléolaires induites par différentes concentrations et temps d'exposition à l' α -amanitine était également comparable dans les cellules normales et transformées.

Malgré ces similarités il existe cependant une différence majeure puisque à la dose de 4 microgrammes/ml d' α -amanitine les cellules transformées continuent à transcrire normalement tandis que les cellules normales sont inhibées. Deux travaux sont en cours de rédaction.

Ces observations leur permettent de conclure :

1) qu'il y a une différence de susceptibilité à l' α -amanitine au niveau du mécanisme de la transcription entre cellules normales et cellules transformées par le RSV,

2) qu'il y a une dissociation entre structure et fonction du nucléole (observée dans les cellules transformées traitées par 4 microgrammes d' α -amanitine).

Ainsi est remis en question le concept selon lequel l'intégrité morphologique du nucléole est nécessaire pour la synthèse du pre-rRNA (chez le poulet).

(***) Virus de sous-groupe E produit par des cellules non infectées spontanément ou par induction chimique

Au microscope électronique des recherches sont entreprises sur les différences que l'on peut mettre en évidence au niveau des membranes de cellules de poulet normales d'une part et transformées par le RSV d'autre part en employant comme marqueur la ferritine polycationique qui a l'avantage de pouvoir se fixer sur la cellule vivante (Dr D. FRANÇOIS).

En outre le Dr GOGUSEV a poursuivi l'étude au microscope électronique du génome viral des virus oncogènes à RNA par la méthode d'étalement des acides nucléiques en s'adressant au virus de la myélocytomatose aviaire (MC 29) qui appartient au même groupe que le virus du Sarcome de Rous. Il a montré que ce virus avait une structure dimérique et il a pu montrer aussi qu'il était composé d'une sous-unité RNA de base dont la valeur de sédimentation est 28S et que le RNA de ce virus défectif était toujours accompagné du RNA 34S d'un virus associé (helper). Cette observation renforce la théorie suivant laquelle les oncornavirus auraient tous la même structure dimérique (4).

Enfin le Dr RABOTTI poursuit l'étude des tumeurs cérébrales induites par le RSV chez le chien, étude qui s'effectue en collaboration avec l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maison-Alfort, le service du Pr RAYNAUD à Orsay et le Centre de transfusion sanguine (Pr DROUET). Le but de ces expériences est de parvenir à faire pénétrer des anticorps anti-RSV au niveau des tumeurs induites avec ce même virus dans l'espoir qu'une action anti-tumorale pourra être mise en évidence.

Rappelons que le Dr RABOTTI avait antérieurement réussi à induire des gliomes et des méningiomes après inoculation intracérébrales de RSV chez le chien. Il a, avec l'équipe actuelle, récemment mis au point des techniques comparables à celles utilisées chez l'homme pour la visualisation *in vivo* de ces tumeurs par le gluconate de technisium. Ces tumeurs contiennent des antigènes spécifiques du RSV ainsi qu'on peut le montrer *in vitro*, après fixation c'est-à-dire après perméabilisation de la membrane cellulaire aux anticorps. *In vivo*, par contre, la pénétration d'anticorps antiviraux n'est pas établie.

Après une série d'expériences de mise au point, deux chiens inoculés avec une solution mixte d'anticorps antiviraux marqués à l'Iode 131 et de globuline normale marquée à l'Iode 125 ont pu être étudiés. Dans la tumeur on a pu constater une concentration de globuline antivirale qui est entre 7 et 20 fois supérieure à celle observée dans le tissu cérébral environnant. On ne peut pour l'instant en tirer des conclusions quant à la spécificité du phénomène car la globuline normale s'accumule aussi au niveau de la tumeur mais les expériences se poursuivent.

II - Les recherches concernant *les virus de type Herpès* et qui nous avaient permis, rappelons-le, de décrire une nouvelle souche de virus cytomégalique (CMV) isolée à partir d'un cancer humain et de découvrir (M^{me} MICHELSON) un nouvel antigène précoce du CMV, sont focalisées sur l'étude de celui-ci.

D'autres recherches sur les cancers humains (D^r GOGUSEV) ont concerné les tumeurs du nasopharynx où le virus d'Epstein-Barr (EBV) est impliqué et ont abouti à la découverte « d'intracisternal tubular inclusions » (ITI) dans 24 cas sur 60 des malades atteints. On sait que ces inclusions sont retrouvées dans certaines affections virales, dans certains cancers et dans certaines maladies où une déficience du système immunologique est impliquée (5).

MISSIONS ET CONFÉRENCES

Le D^r Françoise HAGUENAU, responsable de la délégation française au 9^e Colloque franco-soviétique de Microscopie électronique appliquée à la Biologie, s'est rendue à Kiev (U.R.S.S.) en septembre 1978 et y a présenté une communication.

En tant que coordonateur de la coopération franco-américaine dans le domaine du cancer, elle a organisé et participé aux comités Virus/Cancer et Essais thérapeutiques qui se sont réunis les 28 et 29 novembre 1978 à Bethesda (U.S.A.).

Le D^r G.F. RABOTTI s'est rendu aux Etats-Unis en décembre 1978 pour prendre des contacts avec les P^r CRITTENDEN et SMITH à East-Lansing et le P^r RUBIN à New York.

M^{me} S. MICHELSON a fait une conférence sur « le cytomegalovirus et ses antigènes précoces » à l'Institut Pasteur lors de la Réunion de Virologie Moléculaire le 3 avril 1979.

M^{lle} G. CONNAN a présenté une communication au 11^e Congrès européen du « Tumor Virus Group » à Balatonfured en Hongrie en mai 1978.

Elle a participé à la 5^e réunion du Groupe d'études des retrovirus à Chantilly en octobre 1978.

Diplôme :

M. M. MARILLER a présenté un diplôme d'Etude approfondie de biochimie fondamentale à l'Université de Paris VII, en septembre 1978, sur « la distribution des antigènes des virus de la leucosarcomatose aviaire entre l'enveloppe et le nucléoïde ».

PUBLICATIONS DU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
DU COLLÈGE DE FRANCE
1978-1979

1 - G.F. RABOTTI, J. GOGUSEV, B. TEUTSCH, F. MONGIAT-LARDEMER et F. HAGUENAU : Transformation *in vitro* of glial hamster cells by Rous Sarcoma Virus.

J. of the Natl. Cancer Institute 1978, 60, n°1, 113-124.

2 - G. CONNAN et G.F. RABOTTI : Effects of α -amanitin on RNA synthesis in cultured chicken fibroblasts transformed by Rous Sarcoma Virus.

Biochimie 1978, 60, 85-90.

3 - J. GOGUSEV, F. HAGUENAU, F. MONGIAT, B. TEUTSCH et G. F. RABOTTI : Morphologie des RNAs ribosomiques de fibroblastes de poulets.

C.R. Académie des Siences 1978, 286, 539-541.

4 - J. GOGUSEV, U. HEINE : Etude ultrastructurale du génome du virus de la myélocytomatose aviaire (MC 29).

C.R. Académie des Sciences 1978, 287, 1075-1078.

5 - J. GOGUSEV, U. PRASAD, F. MONGIAT et F. HAGUENAU : Recent data and signification of intracisternal tubular inclusions in human and animal cells.

Biomédecine 1978, 29, 283-287.

6 - G. LESEC, J. GOGUSEV, O. CHAMPENOIS et M. RECEVEUR : Observation d'un granulome éosinophile crânien chez un sujet de 68 ans.

La Nouvelle Presse médicale 1978, 7, 2260-2263.

7 - U. PRASAD et J. GOGUSEV : Intracisternal tubular inclusions in nasopharyngeal carcinoma.

J. of Laryngology and Otology, 1978, sous presse.

8 - S. MICHELSON-FISKE, N. CABAUD, A. BOUE et F. HORODNICEANU : Comparison of occurrence of antibodies to human cytomegalovirus as demonstrated by immuno-fluorescence and indirect hemagglutination techniques.

J. of Clin. Microbiology 1979, 9, 149-151.