

## Médecine expérimentale

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

L'enseignement de cette année a été consacré aux fonctions — en particulier immunitaires — du complexe majeur d'histocompatibilité des vertébrés et plus particulièrement à celui de la souris. En effet l'année précédente avait porté sur la description des diverses classes de gènes présents dans les complexes majeurs d'histocompatibilité de l'ensemble des vertébrés, à l'exception de la souris et de l'homme.

Le complexe majeur d'histocompatibilité de la souris, le complexe H-2, est de loin celui pour lequel nous possédons le plus de données. Celles-ci deviennent de plus en plus précises grâce à l'étude de lignées congéniques de SNELL, c'est-à-dire de souris qui ne diffèrent exclusivement que par leur complexe H-2, tout le reste du génome, appelé le « fond » génétique étant strictement identique. Il va sans dire qu'un tel outil est remarquablement utile pour étudier les fonctions du complexe H-2, puisque seul celui-ci peut intervenir. Cette méthode a encore été poussée plus loin, en ne laissant varier à l'intérieur même du complexe H-2, qu'une seule de ses régions, les autres restant identiques. On possède ainsi des lignées pures de souris qui ne diffèrent entre elles que par un gène ou quelques gènes du complexe H-2.

On peut classer les fonctions des gènes de ce complexe selon différents critères mais il nous est apparu qu'un dénominateur commun rassemblait beaucoup d'entre elles : c'est la fonction d'*auto-reconnaissance*. En effet que l'on s'adresse aux produits des gènes des régions K, D, ou aux produits des gènes de la région I on note que, dans les deux cas, pour qu'une coopération efficace entre deux cellules immuno-compétentes d'un même organisme se produise, il est nécessaire (mais non suffisant) qu'il existe entre elles une *identité* à l'un de ces produits. Nous nous sommes penchés très particulièrement sur cet aspect général de l'auto-reconnaissance et avons recensé dans la littérature un assez grand nombre de faits qui tendent à montrer que l'auto-

reconnaissance n'est pas limitée aux cellules immuno-compétentes mais s'étend à bien d'autres cellules.

On connaît l'importance de l'identité aux gènes K ou D pour qu'une cellule lymphoïde T, immunisée soit contre un virus, soit contre un produit chimique hapténique puisse lyser une cellule portant à sa surface ces antigènes. Toutes les différences qui existent entre ces deux cellules, la cellule destructrice et la cellule cible, ne rentrent pas en ligne de compte. Seule l'identité aux produits K ou D est exigée pour que l'action lytique s'exerce.

De même entre cellules immuno-compétentes il existe un grand nombre d'interactions qui mettent en jeu d'une façon séquentielle diverses sous-populations de cellules : macrophages, lymphocytes T amplificateurs, T suppresseurs et lymphocytes B. A chacune de ces étapes des « signaux » d'auto-reconnaissance sont nécessaires pour la poursuite du processus. On s'est maintenant rendu compte que ces messages sont transmis par des facteurs solubles qui portent à la fois les marques de l'antigène contre lequel l'organisme se défend et la marque de l'individu. Cette dernière est donnée par les produits de la région I. Aussi le message passe-t-il de cellule à cellule spécialisée tout en gardant sa double spécificité antigénique et individuelle. C'est ce qui est observé entre les macrophages qui « présentent » l'antigène et les cellules T qui s'en informent, entre les cellules T informées et les cellules T amplificatrices chargées d'entraîner la multiplication intensive des lymphocytes effecteurs, entre les cellules T et les lymphocytes B, spécialisés dans la production d'anticorps dirigés contre l'antigène étranger. Dans chacune de ces situations il a été montré grâce aux lignées congéniques de souris ne différant que par un des gènes de la région I (IA, IC/IE, ou IJ) que les facteurs solubles messagers devraient posséder un produit d'une de ces sous-régions commun à la cellule qui émet le signal et à celle qui le reçoit.

Ainsi un système de communication extrêmement subtile existe-t-il entre cellules immuno-compétentes qui fait que peuvent coopérer entre elles les cellules d'un même organisme.

Mais cette faculté de se reconnaître comme d'un même organisme ne se limite pas aux seules cellules impliquées dans la réponse immunitaire. Bien d'autres circonstances ont été étudiées qui démontrent qu'il s'agit d'un phénomène général : des auto-rosettes entre lymphocytes et globules rouges sont sous la dépendance des produits K et D. Le degré d'adhésion de fibroblastes trypsinisés isolés sur une couche cellulaire est également gouverné par une identité aux mêmes produits. Le phénomène de nidation des lymphocytes injectés intraveineux, avec arrêt dans les ganglions nécessite aussi une identité K ou/et D alors que l'identité I n'intervient pas. On a récemment découvert qu'une prolifération lymphocytaire pouvait se produire *in vitro* par la culture des lymphocytes T et B enrichis d'un même individu : ici la région I du complexe H-2 intervient.

De l'ensemble de ces faits on peut tirer les conclusions suivantes :

1) la reconnaissance du soi est une propriété générale de toutes les cellules, depuis les êtres unicellulaires aux êtres les plus évolués ;

2) c'est un phénomène actif ;

3) il est, au moins en partie, lié au complexe majeur d'histocompatibilité. Les produits des régions K et D qui sont ubiquitaires sur toutes les cellules d'organes pourrait servir à l'unicité, à la cohésion de l'ensemble d'un organisme donné. Alors que le produit de la région I servirait essentiellement à la reconnaissance entre cellules immunocompétentes spécialisées.

Bien d'autres gènes existent sur toute la longueur du complexe H-2. Certains sont indirectement impliqués dans la réponse immunitaire comme les gènes de structure des facteurs du complément. D'autres paraissent sans rapport avec la fonction générale de reconnaissance dont nous venons de parler. C'est ainsi que l'on a pu établir une liste de situations dans lesquelles le gène H-2 intervient comme : le poids des organes, et en particulier le poids des testicules, des vésicules séminales. Le complexe H-2 a donc une action indirecte sur les manifestations endocriniennes.

Proches du complexe H-2 se trouvent des gènes qui influencent le rejet de greffes parentales par des F1, rejet qui est contraire aux lois classiques de la transplantation mais qui pourrait peut-être s'expliquer par des phénomènes de complémentation entre les deux haplotypes H-2 parentaux.

Enfin sur le chromosome 17 à une certaine distance du complexe H-2 se trouve non loin du centromère un autre complexe de gène, le complexe T qui régit les premiers stades de développement embryonnaire dont des mutations peuvent entraîner des anomalies spino-caudales. Il existe des interactions nettes entre les deux complexes H-2 et T. En effet des allèles du locus T conduisent à une inhibition de recombinaison entre T et H-2 et même au delà. Comme ces allèles sont létaux à l'état homozygote, il s'en suit que ces cellules favorisent l'hétérozygotie non seulement au locus T mais aussi au locus H-2. Par ailleurs certaines cellules du locus T entraînent une distorsion de ségrégation de H-2 : les haplotypes des spermatozoïdes portant ces cellules ayant une fertilité plus grande que les autres.

Toutes ces constatations nous amènent à penser que l'ensemble des gènes compris entre les complexes T et H-2 et peut-être largement au delà, pourraient former un *super-gène*, c'est-à-dire une région du génome de la souris formé par duplication successive dont les gènes agissent entre eux d'une façon synergique. Leurs fonctions ne seraient pas seulement la somme de l'ensemble des fonctions individuelles de chacun des gènes mais seraient en réalité la *composante* des interactions parfois positives, parfois négatives existant entre ces gènes. C'est au cours de l'évolution que la fonction globale de ces

supergènes se serait progressivement élaborée, les jeux de gènes les plus favorables ayant été sélectionnés, les autres éliminés ou rendus peu fréquents.

Le modèle murin offre des facilités infinies pour l'étude des fonctions des gènes de ce segment d'une importance vitale du génome des vertébrés. C'est un modèle irremplaçable pour l'étude de l'équivalent humain, le complexe HLA qui fera l'objet de l'enseignement de l'année prochaine.

J. D.

#### ACTIVITÉ DES LABORATOIRES

##### *I. - Unité de Recherches sur l'Immunogénétique de la transplatation humaine.*

*Unité I.N.S.E.R.M. U 93 (professeur Jean DAUSSET, Directeur).  
Hôpital Saint-Louis, Paris.*

L'année 1979/1980 a été essentiellement consacrée à la préparation de la VIII<sup>e</sup> Conférence et Workshop d'Histocompatibilité. Les thèmes de travail collaboratifs étaient multiples : Sérologie du complexe HLA et spécialement des produits du locus HLA-DR, Immunologie cellulaire avec essai de meilleure définition des allèles HLA-D, Association entre HLA et maladies, Rôle des incompatibilités HLA-DR en transplantation rénale. Le laboratoire a participé activement à tous ces projets.

Sur le plan sérologique, un nouvel antigène décrit par lui, Cve a été reconnu comme un nouvel allèle du locus HLA-C sous le nom de Cw7. Un antigène autrefois décrit par le laboratoire Da30, a reçu l'appellation officielle Bw56.

En immunologie cellulaire le fait que les produits D et DR soient distincts, fait déjà proposé par le laboratoire en 1977, a été maintenant admis par la majorité des spécialistes. L'hyperplasie congénitale surrénalienne est une affection étroitement liée à HLA. Le laboratoire a apporté une méthode de détection *in utero* de la maladie pour le groupe HLA après amniocentèse, méthode maintenant utilisée en routine qui permet d'offrir aux parents la possibilité d'un avortement thérapeutique.

La France enfin a pu présenter un nombre élevé de greffes de rein faites avec deux identités HLA-DR et a ainsi contribué à établir le rôle de ce locus en transplantation. Ce rôle avait déjà d'ailleurs été démontré par l'étude des greffes de peau faites il y a dix ans dans le service et réévaluées récemment.

En dehors de cette étroite collaboration chaque département a continué sa production propre.

L'étude des cellules suppressives et du facteur soluble suppresseur sécrété par ces cellules T a été poursuivie. Il est maintenant bien établi que ce facteur est sécrété au cours des hyperimmunisations *in vitro* contre des incompatibilités HLA-DR. Sa production est donc HLA-DR spécifique. Par contre son action qui entraîne une inhibition de la prolifération lymphocytaire *in vitro* (culture lymphocytaire mixte primaire) n'est pas spécifique du déterminant HLA-DR de la cellule stimulante. Elle est par contre *restreinte* à certaines cellules répondantes. Ce facteur, en effet, agit en rétro-action sur la cellule répondante qui l'a produite ainsi que sur les autres cellules répondantes. L'importance de ce facteur est sans doute très grande. Il pourrait expliquer l'effet bénéfique des transfusions sanguines faites avant transplantation. Il pourrait contribuer à la tolérance du fœtus par les mères. Par son défaut ou son absence il pourrait rendre compte de certaines auto-immunisations. Des recherches sont en cours pour isoler ce facteur, en connaître les caractères biochimiques, en systématiser la production peut-être par clonage cellulaire.

Par les différents marqueurs de membrane, il est maintenant possible de distinguer de nombreuses sous-populations parmi les cellules lymphoïdes T ou B du sang périphérique de l'homme. Par l'étude de plusieurs xenoanticorps antilymphocytes T, il a été possible de cloner les divers hémopathies analogues de lignée T en quatre phénotypes correspondant grossièrement à l'état de maturation plus ou moins avancé des cellules proliférantes. Un fait curieux et original a été observé : l'existence de caractères T sur les lymphocytes d'un certain nombre de leucémies lymphoïdes chroniques. Ces études sont poursuivies à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-lymphocyte T.

L'étude des maladies associées à HLA a été poursuivie, en particulier celle du diabète insulino-dépendant de la sclérose en plaque. Une observation intéressante a été faite dans la mononucléose infectieuse. Les cellules capables de lyser des lymphocytes infectés par le virus EBV se trouvent dans le sang de certains malades convalescents. Le système HLA intervient dans cette lyse.

Enfin l'Homme possède sans doute l'équivalent du complexe T de la souris. Ceci a pu être montré par l'étude d'une famille portant sur cinq générations. Trois phénotypes étaient rencontrés parallèlement : la spina bifida occulta, aperta et l'agénésie du sacrum. Si on fait la supposition qu'un seul gène dominant est responsable de ces anomalies on constate qu'il existe comme chez la souris une distorsion de ségrégation d'un complexe HLA qui est beaucoup trop souvent transmis par les hommes à ses descendants. Le gène supposé serait d'après le nombre des recombinaisons observées entre marqueur et maladie plus proche de PGM3 que du HLA.

Toute une partie de l'activité du laboratoire est dirigée vers l'étude du complexe H-2 de la souris, considéré comme un modèle pour celle du complexe HLA.

La technique de culture lymphocytaire mixte secondaire a été mise au point et a permis de préciser les structures responsables de la stimulation des cellules répondantes pré-immunisées *in vitro*. Cette réaction est bloquée par les anticorps anti-Ia ce qui suggère fortement le rôle de ces déterminants dans la stimulation.

La localisation dans les ganglions des lymphocytes marqués au chrome 51 nécessite au moins une identité à H-2K ou D. Les autres gènes, notamment ceux de la région I sont sans effet. Les résultats montrent que les produits de gènes K et D servent de signal de reconnaissance entre cellules et sont nécessaires à leur interaction.

Un important effort a été entrepris pour développer chez la souris des anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes HLA, en particulier les antigènes HLA-DR. Ces anticorps monoclonaux sont des réactifs, parfaitement spécifiques et homogènes qui vont permettre une étude précise de la biochimie des molécules HLA et même des gènes HLA.

#### STAGIAIRES ÉTRANGERS

BONO Rosa, Chili, boursière étrangère I.N.S.E.R.M.

CONTU Liciano, Italie, professeur associé à la Faculté Lariboisière-Saint-Louis.

CARSELLA Edgardo, Argentine, Médecin résident du Collège de Médecine.

KALIL Jorge, Brésil, boursier du gouvernement français.

PLOEGH Hidde, Hollande, boursier étranger de l'I.N.S.E.R.M.

De LIMA Lise, Brésil, boursière étrangère de l'I.N.S.E.R.M.

KOBLAR Vesna, Yougoslavie, boursière du gouvernement français.

#### PUBLICATIONS

M. FELLOUS, J. HORS, J. BOUE, J. DAUSSET et F. JACOB, *Are there human analogs of the mouse T locus in central nervous system malformations?* (Original article series XV, n° 3, pp. 93-105, 1979. The National Foundation. ATP 56.78.88 n° 13 de l'I.N.S.E.R.M.).

R. FAUCHET, B. GENETET, C. SUET, M. BUSSON, J. HORS et J. DAUSSET, *Matching for HLA-DR antigens in renal transplantation (Transplantation, 1979. Brief Communication, April, 288-289).*

J. DAUSSET, L. CONTU, L. LEGRAND, A. MARCELLI-BARGE, T. MEO et F.T. RAPAPPORT, *The role of Ia-like products of the HLA complex (HLA-DR) in conditioning skin allograft survival in man (J. of Clin. Invest., 1979, 63, 893-901).*

M. SASPORTES, E. WOLLMAN, D. COHEN, D. FRADELIZI, E. CAROSELLA, G. CATHELY et J. DAUSSET, *Mise en évidence d'un facteur soluble capable d'inhiber la prolifération lymphocytaire allogénique chez l'homme (C.R. Acad. Sci. Paris, 1979, 289, 41-46).*

M. BUSSON, J. HORS et J. DAUSSET, *A simulation of HLA-DR matching in kidney transplantation (Tissue Antigens, 1979, 14, 59-62).*

M. BUSSON, J. HORS, Ch. SUET, R. FAUCHET, J.P. SOULILLOU, A. DE MOUZON, H. BETUEL et J. DAUSSET, *HLA-DR matching in kidney transplantation. Prospective and retrospective data from the France-Transplant network. Transplantation and Clinical Immunology (Excerpta Medica, 1979, XI, p. 180).*

L. BOUMSELL, A. BERNARD, H. COPPIN, Y. RICHARD, Cl. PENIT, J. LEMERLE et J. DAUSSET, *Human T cell differentiation antigens and correlation of their expression with various markers of T cell maturation (J. Immunol., 1979, 123, 2063-2067).*

A. BERNARD, L. BOUMSELL, L. BAYLE, Y. RICHARD, H. COPPIN, C. PENIT, P. ROUGET, Ch. MICHEAU, B. CLAUSSE, R. GERARD-MARCHANT, J. DAUSSET et J. LEMERLE, *Subsets of malignant lymphomas in children related to the cell phenotype (Blood, 1979, 54, 1058-1068).*

J. DAUSSET, J. HORS, L. CONTU, M. BUSSON, M. SCHMID, G. CATHELINÉAU, H. LESTRADET et D. BARON, *Insulin-dependant diabetes and HLA (Diabete and Metabolism, 1979, 5, 313-319).*

J. DAUSSET, R. FAUCHET, B. GENETET, C. SUET, M. BUSSON, M. SCHMID et J. HORS, *Rôle du locus HLA-D (D et DR) dans le rejet des allogreffes (Actualités Néphrologiques, 1979, 393-403).*

M. SASPORTES, D. FRADELIZI, D. COHEN, E. WOLLMAN, E. CAROSELLA, G. CATHELY et J. DAUSSET, *Suppression of the allogenic response in human : suppressor T lymphocytes produce a soluble suppressor factor (XIIIth Leukocyte Culture Conference, Ottawa, may 1979. Molecular basis of immune cell function, J.G. Kaplan ed., North Holland, 1980, sous presse).*

D. FRADELIZI, M. SASPORTES, G. CATHELY, E. WOLLMAN, D. COHEN, E. CAROSELLA et J. DAUSSET, *High and low producers of the « PHA-induced*

*stimulating* » factor on T cell growth (XIIth Leukocytes culture Conference, Ottawa, may 1979, *Molecular basis of immune cell function*, J.G. Kaplan ed., North Holland, 1980, sous presse).

J. DAUSSET, *The role of histocompatibility (HLA) in transplantation* (In *Organ transplantation, present state, futur goals*. S. Slavin ed., Elsevier-North Holland, Biomedical Press, 1980).

C. SUET, E. SCHULLER, M. SASPORTES, D. FRADELIZI, L. CONTU, J. HORS et J. DAUSSET, *HLA-DR determinants in multiple sclerosis* (*The Menarini series on Immunopathology*, 1979, 2, pp. 212-221. Schwabe and Co Ltd. Basel-Stuttgart).

J. DAUSSET, *D and DR are they different entities?* (*Current Trends in Histocompatibility*, Editeur R.A. Reisfeld, Plenum, New York, 1980).

G. SNELL, J. DAUSSET et S. NATHENSON, *Histocompatibility* (en russe) (Traduction I.G. Egorov. Edition Moscou 1979, « MHP »).

#### SÉMINAIRES

Le cours a été complété par une série de séminaires consacrés également aux Fonctions du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de la souris.

M. H. FESTENSTEIN, professeur au Medical Collège de Londres, a parlé du rôle des gènes de structure régulateurs des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité et plus particulièrement des antigènes qui apparaissent à la surface des cellules tumorales qui ont des analogies de structure avec les antigènes d'histocompatibilité.

M. J. COLOMBANI, professeur sans Chaire d'Immunologie à la Faculté de Médecine Lariboisière-Saint-Louis a traité de la culture lymphocytaire mixte primaire et secondaire chez la souris.

M. P. IVANYI, chef de laboratoire au Centre de Transfusion de la Croix Rouge à Amsterdam, a discuté de la régulation de la réponse immune contre les produits du complexe H-2, régulation étudiée à l'aide d'immunisation d'animaux syngéniques par le même antigène.

M. J. KLEIN, professeur au Max Plank Institut à Tubingen a discuté, à la lumière de l'étude des complexes H-2 des souris sauvages, la génétique et le polymorphisme du complexe H-2.

M. P. DEMANT, chercheur au Centre Antoni Van Leeuwenhoekhuis d'Amsterdam a souligné l'hétérogénéité moléculaire et fonctionnelle du super-gène H-2 et envisagé les implications génétiques et évolutives qui en découlent.

M. R.M. ZINKERNAGEL, professeur à l'Université de Zurich, a développé les conséquences de la restriction des cellules T cytotoxiques à des cibles portant une identité aux gènes K ou D et spéculé sur le rôle biologique des antigènes polymorphiques du complexe majeur d'histocompatibilité.

M. L. DEGOS, maître de conférence agrégé d'Hématologie à la Faculté de Médecine Lariboisière-Saint-Louis a exposé ses recherches sur la fonction de localisation dans les tissus du complexe majeur d'histocompatibilité de la souris.

M. J. THEZE, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur a présenté l'état actuel de nos connaissances sur les médiateurs suppresseurs spécifiques codés par le complexe H-2 de la souris.

M. D.C. SHREFFLER, professeur à l'Université de Washington à Saint-Louis (U.S.A.), a apporté son analyse personnelle sur le rôle des protéines Ss-Slp codées par le complexe majeur d'histocompatibilité de la souris dans le système du complément.

#### MISSIONS ET CONFÉRENCES

Le Professeur Jean DAUSSET a participé aux congrès et réunions suivantes :

— Conseil de l'Union Internationale des Sociétés d'Immunologie, Rehovot, Israël, 6 et 7 mai 1979 (conférencier invité).

— Actualités Néphrologiques, Paris, 9 mai 1979 (conférencier invité).

— Réunion de la Société Française d'Immunologie, Bendor, 24 au 27 mai 1979.

— Réunion de la Société Française de Transplantation, Toulouse, 10 juin 1979.

— Réunion de la Société Française d'Immunologie, Paris, 20 septembre 1979.

— Intertransplant Workshop, Budapest/Balaton, 5 au 9 juin 1979 (conférencier invité).

— Congrès d'Hématologie et de Transfusion, Strasbourg, 25 au 28 juin 1979.

— Congrès français de Médecine, Liège, 17 septembre 1979 (conférencier invité).

— Forum de la Société française d'Immunologie, Paris, 26 octobre 1979.

— Réunion de l'Association des Malades Espagnols insuffisants rénaux (A.L.C.E.R.), Madrid, 20 octobre 1979 (conférencier invité).

— Réunion commune de la Société Française et Anglaise de Transplantation, Paris, 16 novembre 1979.

— Réunion commune de la Société Française d'Immunologie et de la Société Française de Transplantation, Paris, 25 janvier 1980.

— Conférence sur le contrôle génétique de la Réponse Immune, The Kroc Foundation, Santa Barbara, U.S.A., 28 janvier au 1<sup>er</sup> février 1980 (conférencier invité).

— Huitième Workshop International d'Histocompatibilité, Los Angeles, U.S.A., 4 au 7 février 1980.

— Huitième Conférence Internationale d'Histocompatibilité, Los Angeles, U.S.A., 7 au 9 février 1980.

*II. - Laboratoire de Médecine Expérimentale, Collège de France.  
Unité I.N.S.E.R.M. U 112 (Docteur F. HAGUENAU, directeur).*

Les recherches au cours de l'année 1979/1980 ont été poursuivies — comme depuis plusieurs années — dans le domaine des virus oncogènes à RNA (virus du Sarcome de Rous de la poule (RSV)) d'une part, dans celui des virus à DNA (virus cytomégalytique humain (HCMV)) d'autre part.

Un nouveau programme a été établi en outre afin d'aborder les problèmes posés par les virus oncogènes chez la poule en tenant compte du complexe d'histocompatibilité (CMH) chez les oiseaux chez lesquels il est encore très peu connu.

*I. - Recherches sur le Sarcome de Rous*

Le Sarcome de Rous et son virus inducteur (RSV) a été choisi, rappelons-le, comme sujet d'étude parce qu'il représente un modèle expérimental exceptionnel en virologie oncogène. Le virus est en effet un virus *aviaire* mais dont certaines souches sont capables d'infecter et de produire des tumeurs chez les *mammifères*. Son génome maintenant très bien connu, peut être défectif et le gène responsable de la tumorigénicité en particulier peut faire défaut de sorte que l'on dispose à côté de mutants sensibles à la température, de toute une gamme de virus appartenant à des sous-groupes divers, les uns transformants, les autres non transformants.

Les tumeurs induites enfin peuvent correspondre à la prolifération de cellules des lignées embryonnaires distinctes, mésoderme pour les sarcomes, neuro-ectoderme pour les gliomes (chez les mammifères).

Les recherches sont entreprises en faisant appel aux *disciplines* d'Immunologie, de Biochimie et de Morphologie ultrastructurale *conjuguées*.

Le D<sup>r</sup> RABOTTI, en collaboration avec M<sup>me</sup> TEUTSCH, cherchant à analyser la *réponse immunologique* vis-à-vis des virus du Sarcome de Rous appartenant à différents sous-groupes et qui sont d'une complexité non encore déchiffrée a complété ses recherches récentes. Il a montré qu'en induisant un sarcome par un *virus défectif* chez un animal porteur d'un facteur Chf (chicken helper factor et qui correspond à l'antigène d'enveloppe d'un virus endogène cryptique) on obtenait des anticorps dirigés non seulement contre le virus exogène infecté, mais aussi contre le virus endogène qui était latent et *toléré*. Il y a donc, dans ces conditions, abrogation de la tolérance. Ce phénomène paraît très intéressant et l'on devra tenter de comprendre s'il signifie que le virus qui joue le rôle majeur dans l'induction du sarcome est bien le virus *exogène* qui est infecté ou si c'est le virus endogène qui est en cause.

M<sup>me</sup> CONNAN, en collaboration avec le D<sup>r</sup> RABOTTI, le D<sup>r</sup> HAGUENAU et M<sup>me</sup> MONGIAT, a poursuivi ses recherches séquentielles sur la *transcription dans des cellules infectées par le RSV* en cherchant à détecter des différences à ce niveau entre la cellule maligne et la cellule normale. Les travaux de l'année correspondent plus particulièrement à la mise en évidence au cours d'une *étude biochimique et ultrastructurale* d'une dissociation entre structure et fonction au niveau du nucléole dans des cellules transformées par le RSV et traitées (dans des conditions expérimentales bien déterminées) par une drogue inhibitrice de la transcription, l' $\alpha$ -amanitine. Il est montré que tandis que l' $\alpha$ -amanitine (4 $\mu$ g/ml) inhibe la synthèse des RNA préribosomiques dans le fibroblaste normal de poulet, cette synthèse échappe à l'inhibition dans les cellules transformées et ce malgré que le nucléole soit fragmenté au même degré (totalement) que dans les fibroblastes normaux. Ce travail fait partie d'un ensemble de recherches sur la transcription dans les cellules transformées par le RSV qui sera suivi par l'étude, toujours conjugée biochimique et ultrastructurale, de l'influence d'une autre drogue inhibitrice de la transcription : l'actinomycine D (AD).

Ces travaux font l'objet de la thèse de Doctorat d'Etat de M<sup>me</sup> CONNAN.

En *Microscopie Electronique*, le D<sup>r</sup> GOGUSEV a obtenu par son travail sur la *structure dimérique du génome du virus de la myelocytomatose aviaire (MC29)* le Prix Charles Oberling 1979.

La localisation du précurseur de la protéine majeure (P 27) de l'*antigène spécifique de groupe du RSV* a été effectuée dans la cellule infectée, pour la première fois avec des méthodes d'Immuno-cytochimie ultrastructurale par M<sup>me</sup> STANISLAWSKI.

Le D<sup>r</sup> FRANÇOIS, poursuivant ses recherches sur les *membranes cellulaires* et cherchant à mettre en évidence des caractéristiques particulières de la *membrane plasmique de cellules malignes* a montré, dans des cellules transformées par le RSV, qu'il y avait une différence dans la répartition des sites récepteurs de la ferritine polycationique (et de diverses lectines) suivant que les cellules étaient ou non fixées préalablement. Si ces cellules sont vivantes au moment de l'incubation, le marquage est discontinu et cette discontinuité est plus accusée au niveau de la cellule transformée.

Il a montré aussi que la transformation cellulaire s'accompagnait d'une perte des sites à haute affinité pour la ferritine polycationique ce qui concorde avec les données récentes de la biochimie.

Outre ses recherches sur la membrane plasmique, il a abordé aussi l'étude des *membranes mitochondriales* et montré, à l'inverse de plusieurs travaux, qu'il n'y avait pas de récepteurs des lectines à la surface de leurs membranes externes, ceux-ci étant répartis à la face interne de cette membrane.

Les recherches sur les *tumeurs cérébrales induites par le RSV* chez le Chien ont progressé suivant le programme coopératif prévu et qui réunit les efforts conjugués de cinq laboratoires (D<sup>r</sup> et M<sup>me</sup> MORAILLON à l'Ecole Vétérinaire de Maisons-Alfort, le D<sup>r</sup> RAYNAUD à Orsay, le D<sup>r</sup> AKERMAN à l'Hôpital Foch, le D<sup>r</sup> DROUET au Centre de Transfusion Sanguine). Après la mise au point des méthodes de détection par scintigraphie de tumeurs incipientes (10 mm) les efforts sont concentrés, à des fins thérapeutiques éventuelles, sur le problème de la *pénétration in situ*, au niveau de la tumeur, d'*anticorps marqués contre le virus inducteur*. Nous avons déjà signalé les résultats des premières expériences obtenus avec des globulines marquées I 131 qui nous avaient permis de détecter une légère fixation au niveau de la tumeur dans deux cas. De nouvelles expériences pour démontrer que le marquage observé est spécifique sont prévues : double marquage (I 131 pour les globulines spécifiques, I 125 pour les globulines normales) après purification par chromatographie d'affinité. Pour une période l'animal d'expérience ne sera plus le chien dont les avantages par rapport aux problèmes de la clinique humaine ont été soulignés, mais le hamster qui doit permettre de résoudre ce *point particulier* de façon plus simple.

## II. - Recherches sur le Virus Cytomégalique

Les recherches que nous avons initiées sur le *virus cytomégalique (CMV)* ont été poursuivies par M<sup>me</sup> MICHELSON-FISKE qui avait mis en évidence l'année dernière un nouvel antigène plus précoce encore que les antigènes dits précoces induits par ce virus et apparaissant dans le noyau des cellules dès 20 minutes après l'infection. Dans une étude biochimique elle vient de

montrer maintenant que cet antigène dénommé Immediate Early Antigen (IEA) comportait des polypeptides de 76 000 et 8 000 daltons (par analyse sur gel de polyacrylamide-SDS).

III. - Le début des recherches sur le *Complexe Majeur d'Histocompatibilité* chez la poule a conduit d'autre part le D<sup>r</sup> GOGUSEV à décrire au microscope électronique, ce qui n'avait pas encore été fait, la présence d'antigènes d'histocompatibilité à la surface des cellules du sang périphérique et de la moelle osseuse chez des poulets de lignées congéniques.

#### MISSIONS ET CONFÉRENCES

Le D<sup>r</sup> Françoise HAGUENAU, coordonateur de la Coopération franco-américaine dans le domaine du cancer, s'est rendue aux Etats-Unis les 27/29 avril 1979 pour rencontrer les responsables américains.

Elle a été invitée au VI<sup>e</sup> « Nucleolar Workshop » à Weimar (D.D.R.) du 2 au 6 juillet 1979.

Elle a été invitée au VII<sup>e</sup> Congrès Européen de Pathologie à Valence du 17 au 21 septembre 1979 par le ministère des Affaires étrangères espagnoles.

Le D<sup>r</sup> G.F. RABOTTI, a prononcé une conférence sur « Le rôle du chicken Helper factor (CHf) dans la réponse immunitaire humorale antivirale chez les poulets porteurs de sarcomes induits par le virus du Sarcome de Rous (RSV) » à l'Hôpital Saint-Louis le 1<sup>er</sup> février 1979.

Il a été invité par la Fédération Européenne des Sociétés de Neurologie Infantile à Bruxelles le 28 mai 1979, à faire une conférence sur « The penetration *in vivo* of antiviral antibodies in primary gliomas induced experimentally by Rous Sarcoma Virus ».

Il s'est rendu à Prague en décembre 1979 pour rencontrer à l'Institut de Génétique Moléculaire le Professeur HALA avec lequel il a un programme de recherche en cours.

M<sup>me</sup> S. MICHELSON-FISKE a fait une conférence sur « Le Virus Cytomégalique et ses antigènes précoces » à l'Institut Pasteur le 3 avril 1979.

Elle a présenté un « Aperçu critique sur les méthodes de dosage des anticorps humoraux dans l'infection à cytomégalovirus » à Modène en Italie en mai 1979.

M<sup>lle</sup> G. CONNAN a présenté une communication au VI<sup>e</sup> « Nucleolar Workshop » à Weimar (D.D.R.) intitulée : « Dissociation between nucleolar

ultrastructure and transcription of pre-ribosomal RNA in presence of  $\alpha$ -amanitin », en juin 1979.

Le D<sup>r</sup> J. GOGUSEV s'est rendu au XVIII<sup>e</sup> Congrès international sur les Animaux de Laboratoire à Prague les 23/27 avril 1979 et a séjourné jusqu'en juin 1979 à l'Institut de Génétique Moléculaire chez le P<sup>r</sup> HALA dans le cadre d'un travail commun.

PUBLICATIONS DU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE  
DU COLLÈGE DE FRANCE  
1979/1980

G.F. RABOTTI, *Penetration in vivo of antiviral antibodies in Primary Gliomas induced experimentally by Rous Sarcoma Virus (Neuropädiatrie, 1979, Suppl. Vol. 10, 444).*

S. MICHELSON-FISKE, F. HORODNICEANU, M. KRESS et M. TARDY-PANIT, *Human Cytomegalovirus (HCMV) induced immediate early antigen (IEA). Analysis in SDS polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE) after immunoprecipitation (IP) (J. of Virology, 1979, 32, 259-267).*

J. GOGUSEV, *Etude ultrastructurale des RNA du Virus MC29 de la Myelocytomatose aviaire (Mémoire pour la soutenance du Prix Charles Oberling, 1979).*

G. CONNAN, F. HAGUENAU et G.F. RABOTTI, *Dissociation between nucleolar ultrastructure and transcription of pre-ribosomal RNA in presence of  $\alpha$ -amanitin (VIth Nucleolar Workshop Proc., Weimar, R.D.A., 1979).*

G. CONNAN, F. MONGIAT, Y. TOULEMONT, F. HAGUENAU et G.F. RABOTTI, *Nucleolar ultrastructure and transcription of preribosomal RNA in RSV-transformed chick fibroblasts treated with  $\alpha$ -amanitin (Journal of the National Cancer Institute, 1980, 65, n° 6, décembre 1980).*

L. STANISLAWSKI, F. MONGIAT et F. HAGUENAU, *Immuno-electron microscopic localisation of Rous Sarcoma Virus structural proteins in infected chicken embryonic fibroblasts (soumis à Intervirology).*

D. FRANÇOIS, J. BOUHNİK, J.L. BRUN et F. MONGIAT, *Ultrastructural localization of wheat germ agglutinin binding sites on the membranes of rat liver mitochondria (soumis au J. of Ultr. Res.).*

G. CONNAN, F. HAGUENAU et G.F. RABOTTI, *Transcription of pre-ribosomal RNA in RSV-transformed CEF presenting nucleolar lesions induced by Actinomycin D and alpha-amanitin (Biologie Cellulaire, à paraître dans le numéro en hommage à W. Bernhard).*