

Médecine expérimentale

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

L'une des implications principales de la découverte des groupes tissulaires de l'homme, le système HLA (Human Leukocyte, A pour premier système) a été et demeure la transplantation d'organe ou de moelle osseuse.

La compatibilité à ce système, totale ou le plus souvent partielle du fait de son extrême complexité, entre le receveur et le donneur, est essentielle au succès des greffes.

Ceci a tout d'abord été démontré expérimentalement, à l'aide de greffes de peau faites sur d'admirables volontaires. Un petit greffon de peau, d'un centimètre de diamètre, provenant d'un individu, a été fixé sur l'avant-bras d'un autre individu. Après une vascularisation temporaire du greffon (durant 5 à 6 jours) on assiste normalement à la nécrose progressive (7^e-9^e jours), puis au rejet définitif (10^e-12^e jours) de la peau du donneur. Mais, selon les compatibilités HLA entre donneur et receveur, le temps de rejet peut être plus ou moins prolongé. On assiste parfois à des survies de 20 jours lorsque les différences au complexe majeur d'histocompatibilité HLA sont minimales. On peut même observer des survies de 25 jours lorsque les protagonistes sont des germains (frères ou sœurs) ayant reçu de leurs parents les mêmes groupes tissulaires.

Par cette technique, dès 1967, dans notre laboratoire en collaboration avec le Professeur F.T. Rapaport de l'Université de New York, les lois de la transplantation humaine ont pu être formulées. Une nette corrélation a été trouvée entre le nombre d'incompatibilités aux loci HLA-A et B et le temps de survie des greffes de peau. Plus le nombre d'incompatibilités était grand, plus courte était la survie.

En 1971, la découverte de nouveaux groupes tissulaires HLA, ceux-ci limités essentiellement à certaines cellules immuno-compétentes, les groupes HLA-DR ont permis de réévaluer les greffes précédentes.

Il a été alors clairement démontré qu'il existait un effet additif : les incompatibilités aux antigènes HLA-DR, venant ajouter leur influence sensiblement égale à celle des incompatibilités aux antigènes HLA-A et B.

Ces deux types d'antigènes ont pourtant des structures chimiques entièrement différentes mais toutes deux peuvent servir de cible aux anticorps cytotoxiques et aux cellules cytotoxiques développés au cours de l'immunisation du receveur contre les antigènes incompatibles du donneur.

Au cours de l'enseignement de cette année, après un exposé sur les plus récentes acquisitions concernant le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme, ont été successivement envisagés :

— les *mécanismes* immunologiques qui président au rejet et aussi, bien sûr, à la tolérance des greffes ;

— les *applications* pratiques en clinique humaine, essentiellement les transplantations de rein, de cœur, de foie, de pancréas, de cornée et de greffes de moelle osseuse.

Le mécanisme du rejet des greffes fait intervenir une cascade de réactions cellulaires qui commencent à être mieux comprises et dans lesquelles, les antigènes HLA, soit de classe I (HLA-A et B), soit de classe II (HLA-DR) jouent un rôle essentiel.

La première étape détermine la reconnaissance du non-soi. Celle-ci se fait probablement au niveau des incompatibilités des antigènes de classe II. Des lymphocytes ayant des récepteurs pré-programmés pour les antigènes incompatibles reconnaissent ceux-ci sur certaines cellules du greffon (les cellules dendritiques). Cette reconnaissance entraîne la prolifération de ce clone cellulaire spécifique. L'information est alors transmise à d'autres catégories de cellules :

— d'une part à des lymphocytes B qui vont sécréter des anticorps spécifiquement dirigés contre la structure incompatible,

— d'autre part à des lymphocytes T qui vont se transformer en cellules tueuses, cytotoxiques, également spécifiques de la même structure incompatible.

La deuxième étape va permettre l'apparition d'anticorps et de cellules cytotoxiques dirigés, maintenant, contre les antigènes incompatibles de classe I. Ces incompatibilités sont également reconnues par des lymphocytes possédant des récepteurs correspondant mais leur prolifération ne pourrait pas se produire sans le préalable de la première étape. En effet, les lymphocytes sensibilisés contre les antigènes de classe II sécrètent des substances qui favorisent grandement la multiplication des cellules immunisées contre les antigènes de classe I.

Ces substances sont appelées interleukine, car elles servent de lien entre les cellules de la série leucocytaire (d'où leur nom). L'une des plus importantes est l'interleukine II qui induit la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques.

Le mécanisme du rejet de greffe est d'une extrême complexité. Le rôle des diverses catégories de cellules immuno-compétentes, en particulier celui des cellules macro-monocytaires doit encore être précisé ainsi que le mode d'action des anticorps et des cellules cytotoxiques.

Encore plus intéressante est, sans doute, la compréhension des mécanismes qui président à la tolérance des greffes.

On sait que toute réaction immunitaire est un équilibre entre l'immunité et la tolérance ; qu'il existe des processus d'une grande subtilité qui freinent normalement la réponse immunitaire de façon à la limiter dans le temps et dans l'intensité. A l'extrême, ce sont ces processus qui permettent à un organisme de ne pas s'immuniser contre ses propres structures et d'éviter ainsi l'auto-immunisation.

Dans le sang des receveurs de greffe apparaissent des *cellules suppressives*. Ce sont des lymphocytes T capables d'inhiber la réaction de prolifération que l'on observe lorsque l'on met au contact *in vitro* les lymphocytes de deux individus incompatibles. Ces cellules suppressives sécrètent des *facteurs supprimeurs* qui ont été décrits et bien étudiés dans notre laboratoire.

Ces facteurs supprimeurs sont d'une grande importance en transplantation. Il a, en effet, été montré que des transfusions faites systématiquement comme préparation des receveurs avant transplantation avaient un effet remarquablement bénéfique. Il est très probable que ces résultats sont dus à l'apparition des cellules et facteurs supprimeurs qui, par la suite, inhibe la réaction contre l'organe greffé.

Il serait souhaitable de mieux connaître le mécanisme par lequel les transfusions engendrent ces facteurs supprimeurs. Il est possible que les antigènes d'histocompatibilité HLA sous une forme soluble, absorbés à la surface des plaquettes, entraînent cet effet de tolérance. Des travaux sont en cours pour tester cette hypothèse.

La greffe de rein est, désormais, une thérapeutique quotidienne mais ses succès sont d'autant plus impressionnants que la compatibilité HLA entre donneur et receveur est meilleure. C'est pourquoi des organismes d'échange d'organes, comme France-Transplant, ont été créés de façon à dépister parmi les malades en attente de transplantation le receveur le plus compatible avec l'organe disponible. En France, plus de 800 greffes de rein sont faites chaque année dans ces conditions, mais il faudrait atteindre le chiffre de 1 500 greffes pour couvrir les besoins des malades.

Parmi les autres greffes d'organes, la greffe du cœur peut donner de bons résultats. Malheureusement, le choix du donneur est rendu difficile par l'urgence de l'intervention. La greffe de foie semble être prometteuse mais encore au stade expérimental.

Le problème de la greffe de moelle osseuse est très particulier. En effet, les cellules injectées sont des cellules immuno-compétentes, capables par conséquent de réagir violemment contre le receveur. Il faut donc, d'un côté, comme pour la greffe d'organe, éviter le rejet, et de l'autre, éviter cette réaction du greffon contre l'hôte. Ceci signifie que la compatibilité doit être totale, tout au moins dans le système principal, le système HLA. Seuls des germains ayant, par hérédité, le même groupe tissulaire que le malade pourront donc être utilisés comme donneurs.

De remarquables succès sont, dès maintenant, obtenus par la greffe de moelle dans certaines formes de leucémies et d'autres affections sanguines. Cette thérapeutique doit être développée et encore améliorée, en espérant à l'avenir pouvoir utiliser des donneurs non-apparentés.

Ainsi, le rôle du Complexe Majeur d'Histocompatibilité en transplantation ne cesse-t-il de s'affirmer. Par l'étude systématique des groupes tissulaires des donneurs et des receveurs des milliers de greffes de rein ont pu être réalisées dans le monde, avec des succès grandissants. De même l'importance, encore plus évidente, du système HLA en greffe de moelle ouvre-t-elle des perspectives remarquablement encourageantes de traitements de maladies aussi graves et répandues que les leucémies.

J. D.

MISSIONS ET CONFÉRENCES

— IX^e Congrès International de la Société de Transplantation, Brighton (U.K.), 23-27 août 1982 (Président de session).

— Congrès de l'E.D.T.A. (European Dialyse Transplantation Association), Madrid, 3-10 septembre 1982 (Conférencier invité).

— Colloque International HLA-DR, Carry-le-Rouet, 17-21 octobre 1982 (Président).

— 1^{re} Conférence sur la Différenciation Leucocytaire, Paris, 8-10 novembre 1982 (Président).

— Congrès de la Ligue Arabe de Rhumatologie, Rabat, 25-27 novembre 1983 (Conférencier invité).

— Cours supérieur d'Immunologie, Poitiers, 16 décembre 1982 (Conférencier invité).

— Université de la Laguna dans l'île de Ténériffe (Canaries Espagne) (Conférencier invité).

— « D.N.A. Polymorphism Workshop » à l'Howard Hughes Medical Institute à Miami (U.S.A.), 10-12 janvier 1983 (Conférencier invité).

— Faculté Alexis-Carrel à Lyon, 9 février 1983, leçon sur « Complexe majeur d'Histocompatibilité et Transplantation, Induction de la tolérance en vue de Transplantation ».

— I^{er} Congrès de l'Association Européenne d'Histocompatibilité, Strasbourg, 15-18 mars 1983 (co-Président).

DISTINCTION

Le Professeur DAUSSET a été reçu Professeur *Honoris Causa* de l'Université Neuve de Lisbonne et Membre d'Honneur de la *Real Academia de Medicina* des Canaries.

STAGIAIRES ÉTRANGERS

Evaristo VILLECHENOUS-PINEDA, Espagne, stagiaire du gouvernement français.

Farah MAMOUN, Egypte, stagiaire du gouvernement français.

Maria ALVAREZ LOPEZ, Espagne, stagiaire du gouvernement espagnol.

Zahida BULKARI, Pakistan, étudiante en D.E.A. de Génétique.

Salem CHOUAIB, Tunisie, boursier du gouvernement tunisien.

Xinmin ZHAO, Chine Populaire, boursier de la Fondation pour la Recherche Médicale.

Wang FU QUING, Chine Populaire, stagiaire du gouvernement français.

SÉMINAIRES

Le cours a été complété par une série de séminaires ayant pour thème les relations entre la transplantation et le complexe majeur d'histocompatibilité de l'Homme (HLA).

M. Erik THORSBY, Directeur du Laboratoire d'Histocompatibilité du Rikshospitalet à Oslo a détaillé les collaborations lymphocytaires qui permettent la réponse immunitaire, en particulier contre les antigènes d'histocompatibilité.

M. Felix T. RAPAPORT, Professeur de Chirurgie à la « State University of New York at Stony Brook », remplacé par M. BACHVAROFF, a traité de la tolérance de greffe de moelle induite expérimentalement chez les chiens.

M^{me} Eliane GLUCKMAN, Professeur agrégé d'hématologie à la Faculté Lari-boisière Saint-Louis à Paris, a exposé l'immunobiologie de la greffe de moelle osseuse allogénique.

M. Paul TERASAKI, Professeur de Chirurgie à l'Université de Californie à Los Angeles a confirmé le rôle des anticorps monoclaux développés contre les tumeurs considérées comme des greffes.

M. Michel JEANNET, Chef de l'Unité d'Immunologie et de Transplantation, Chargé de cours à l'Hôpital Cantonal Universitaire de Genève a souligné l'intérêt des clones de lymphocytes T pour la détermination des antigènes HLA-DR et SB.

M. Hervé BETUEL, Directeur du Laboratoire d'Histocompatibilité de Lyon, a présenté les statistiques lyonnaises sur l'effet des transfusions avant greffe.

M. Jorge VIVES, Professeur d'Immunologie à l'Université de Barcelone a démontré les méthodes permettant de transférer des cellules humaines avec certains gènes d'histocompatibilité.

M. Peter MORRIS, Professeur de Chirurgie à Oxford (U.K.) a traité de l'importance de la compatibilité HLA-DR en transplantation.

M. Gerhard OPELZ, Directeur à l'Unité de Transplantation et d'Immunologie de l'Institut d'Immunologie de l'Université de Heidelberg (R.F.A.) a fait le point de nos connaissances sur l'influence des transfusions avant transplantation.

Enfin dans le cadre de la Chaire, M. Hilary KOPROWSKI, Directeur et Professeur de l'Institut Wistar à Philadelphie (U.S.A.) a donné plusieurs conférences : d'une part sur les anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes tumoraux et d'autre part sur la rage.

ACTIVITÉS DES LABORATOIRES

I. - L'Unité de Recherche sur l'Immunogénétique de la Transplantation Humaine, Unité I.N.S.E.R.M. U. 93 (Professeur Jean DAUSSET, Directeur), Hôpital Saint-Louis, Paris.

Les recherches sur le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme (HLA) et de la souris (H-2) se sont poursuivies dans les diverses directions suivantes :

— Etude descriptive et structurale du polymorphisme, non seulement des produits des trois classes de molécules codées par le complexe majeur d'histocompatibilité, mais encore des gènes correspondants.

— Etude fonctionnelle des gènes et de leurs produits.

— Implications en clinique humaine : en transplantation d'organe et de greffe de moelle et par l'étude des associations entre HLA et maladies.

A) Etude descriptive et structurale

La sérologie moderne s'adresse surtout aux anticorps monoclonaux. Ceux-ci ont été produits dans le laboratoire, non seulement contre les antigènes de classe I (HLA-A, B, C ou H-2-D, K, L) mais aussi contre les antigènes de classe II (DR, DC, SB ou IA, IE). Un registre international a été créé à l'initiative du laboratoire (Equipe J. Colombani et collaborateurs).

L'étude des antigènes exprimés sur les cellules T après activation, soit par des substances mitogènes, soit par réaction allogénique, a été poursuivie, à la recherche de nouveaux déterminants, pouvant représenter l'équivalent chez l'homme de structures déjà connues chez la souris (Tl, Qa, etc.) (Equipe L. Degos et L. Boumsell et collaborateurs).

Le polymorphisme a été aussi étudié à l'aide de méthode cellulaire (culture lymphocytaire mixte secondaire) afin de déterminer les allèles de nouveaux locus HLA-SB de classe II (Equipe M. Sasportes et collaborateurs).

Enfin, le polymorphisme des facteurs du complément (classe III : Bf, C2 et C4) également codés par le complexe HLA fait l'objet de nouveaux développements (Equipe A. Marcelli-Barge et collaborateurs).

Au niveau des gènes, les nouvelles techniques de biologie moléculaire, utilisant des enzymes de restriction, ont été appliquées aux gènes. Grâce à des « sondes » cDNA détectant les gènes de classe I et II on a pu montrer pour la première fois l'existence de nombreux gènes polymorphes (allogé-

notopes) non encore décelés par les méthodes classiques. Certains d'entre eux présentent une excellente corrélation avec des antigènes sérologiquement définis ; tous ségrégent dans les familles avec les haplotypes HLA (Equipe D. Cohen et collaborateurs).

Ces différents polymorphismes de produits ou de gènes sont étudiés systématiquement sur les membres de 50 familles de plus de quatre enfants qui constituent le matériel de base d'un Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (Fondation Hélène Anavi) qui vient d'être créé au Collège de France.

B) *Etudes fonctionnelles des produits et des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité*

Quatre études ont été menées parallèlement :

— La dégradation des antigènes par les macrophages a été montrée être en rapport avec certaines antigènes HLA-DR. Plus celle-ci est rapide et efficace, moins longtemps les antigènes dégradés sont présentés à la surface des macrophages et donc moindre est la réponse immunitaire (L. Legrand).

— Après vaccination systématique anti-tétanique de familles de volontaires la présence ou l'intensité de la réponse a été corrélée avec les haplotypes HLA (M^{me} C. Rabian-Hertzog).

— Les cellules lymphoïdes dans certaines circonstances sécrètent une lymphokine, l'I12, capable de faciliter la prolifération des lymphocytes T. La corrélation entre l'intensité de cette production et les groupes tissulaires a été entreprise (Equipe D. Fradelizi et collaborateurs).

— Enfin, une nette corrélation entre le taux du magnésium érythrocytaire et les groupes HLA chez l'homme, H-2 chez la souris, a été analysée (J.G. Henrotte).

C) *Implications cliniques*

— En transplantation d'organe, l'influence de la compatibilité HLA est surtout importante chez les receveurs déjà immunisés par transfusion. Les antigènes de classe I et de classe II interviennent et leur influence s'ajoute (M. Busson).

On sait que les transfusions faites avant greffes peuvent, dans certaines conditions, avoir un effet bénéfique sur le destin du greffon. On pense que des facteurs suppresseurs sont sécrétés par des cellules suppressives. Ces facteurs sont systématiquement étudiés chez l'homme *in vitro* et *in vivo* (Equipe M. Sasportes et collaborateurs). Mais, un autre mécanisme pourrait intervenir, la tolérance induite par les antigènes HLA ou H-2 solubles pré-

sents dans le plasma et peut-être adsorbé par les plaquettes. En effet, l'injection de plaquettes inhibe l'apparition des anticorps (Equipe M. Pla et collaborateurs).

— *En greffe de moelle.* L'obstacle majeur à la greffe de moelle demeure la réaction du greffon contre l'hôte. Des études systématiques ont été menées à la recherche d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes du système d'histocompatibilité, dits mineurs, utilisant pour cela des méthodes sérologiques ou cellulaires (Equipe E. Gluckman et collaborateurs).

— *Les associations entre HLA et maladies* se sont poursuivies. Les plus importantes portent toujours sur le diabète insulino-dépendant, la sclérose en plaques, le rhumatisme chronique et les affections malignes. Un effort tout particulier est fait sur la maladie de Hodgkin (Equipe J. Hors et collaborateurs).

PUBLICATIONS

COLOMBANI J., DAUSSET J., LEPAGE V., DEGOS L., KALIL J., FELLOUS M., *HLA monoclonal antibody registry : a proposal (Tissue Antigens, 1982, 20, 161-171).*

MARCELLI-BARGE A., LEGRAND L., POIRIER J.C., SCHMID M., DAUSSET J., *The HLA systems and the rheumatic diseases (Eur. J. of Rheumatology and Inflammation, 1982, 5, 406-422).*

ASCANIO L., PAUL P., MARCADET A., MAHOUY G., FRADELIZI D., COHEN D., DAUSSET J., *Polymorphisme des gènes HLA (I) : Mise en évidence d'une étroite corrélation entre des fragments d'ADN déterminés par l'enzyme de restriction Bgl I et des antigènes HLA de classe I (C.R. Acad. Sci. Paris, 1982, 295, série III, 433-437).*

BENSUSSAN A., KLATZMANN D., GLUCKMAN J.C., KALIL J., DAUSSET J., SASPORTES M., *Probable role of supressor cells and factors in kidney graft survival (Transpl. Proceed., 1982, 14, 584-587).*

DAUSSET J., HENROTTE J.G., *HLA and Bw35. Possible influence of Mg metabolism (Tissue Antigens, 1982, 20, 81-85).*

HENROTTE J.G., HANNOUN C., DAUSSET J., *Relation entre magnésium érythrocytaire et taux d'anticorps sériques après vaccination anti-grippe chez l'homme (Magnésium Bulletin, 1982, 2, 135-139).*

LEGRAND L., RIVAT-PERRAN L., CONTU L., HUTTIN C., DAUSSET J., *HLA and linked genes affecting the degradation rate of antigens (sheep red blood cells) endocytised by macrophages (Human Immunol., 1982, 4, 1-13).*

BUSSON M., HORS J., RAFFOUX C., DAUSSET J., *Important role of HLA-A B, DR matching on graft survival in 305 presensitized patients (Human Immunol., 1982, 5, 143).*

DAUSSET J., COLOMBANI J., HORS J., *Major histocompatibility complex and cancer, with special reference to human familial tumours (Hodgkin's disease and other malignancies) (Cancer Surveys, 1982, 1, 119-147).*

CONTU L., DESCHAMPS I., LESTRADET H., HORS J., SCHMID M., BUSSON M., BENAJAM A., MARCELLI-BARGE A., DAUSSET J., *HLA haplotype study of 53 juvenile insulindependent diabetic (IDD) families (Tissue Antigens, 1982, 20, 123-140).*

HORS J., DAUSSET J., *HLA and susceptibility to Hodgkin's disease (Immunol. Rev., 1982, 70, 93-115).*

GLUCKMAN E., GLUCKMAN J.C., ANDERSEN E., GUILLET J., DEVERGIE A., DAUSSET J., *Lymphocytotoxic antibodies after bone marrow transplantation in aplastic anemia (2. Non HLA antibodies Transplantation, 1982, 29, 471-476).*

GLUCKMAN J.C., GLUCKMAN E., AZOGUI O., GUILLET J., BALDWIN W.M., DEVERGIE A., CHAPUIS F., BRISSON E., ANDERSEN E., DAUSSET J., *Monocytotoxic antibodies after bone marrow transplantation in aplastic anemia (Transplantation, 1982, 33, 599-602).*

CANN H.M., ASCANIO L., PAUL P., MARCADET A., DAUSSET J., COHEN D., *Polymorphic restriction endonuclease fragment segregates and correlates with the gene for HLA B 8 (Proc. Nat. Acad. Sci., 1983, 80, 1665-1668).*

RAPAPORT F.T., DAUSSET J., *The possible role of leukocyte components in the production of the beneficial effects of blood transfusion in human transplantation (Transplantation Proc., 1983, 15, 952-955).*

In Transplantation Today 7, L. Brent, M.W. Elveth, G.W. Fabre, R.A. Sells, F.T. Rapaport, Grüne and Straton, New York, 1983.

RABIAN-HERZOG C., BALLEST J.J., DROUET J., LATHROP M., LALOUEL J.M., DAUSSET J., *Influence génétique sur les réponses immunes spécifiques de l'anatoxine tétanique chez l'homme (C.R. Acad. des Sci. Paris, 1983, 296, 541-544).*

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

L'essentiel de l'activité du laboratoire a porté en 1982 sur les problèmes posés par la transformation maligne de cellules humaines par les retrovirus. Le D^r RABOTTI a poursuivi ses recherches sur les cellules humaines mises à sa disposition par M. DAUSSET (fibroblastes provenant de donneurs humains normaux typés pour leurs antigènes d'histocompatibilité) qu'il a infectées avec un retrovirus d'origine aviaire (RSV). La transformation maligne de certaines lignées de ces cellules diploïdes et la production par elles d'un virus dont certaines caractéristiques diffèrent du virus infectant mais qui retient son pouvoir infectieux pour d'autres cellules normales humaines fournissent un matériel expérimental humain exceptionnel qui n'existait pas jusqu'alors pour l'étude du cancer chez l'Homme. Un travail a été publié et a fait l'objet d'une présentation au Cold Spring Harbor Symposium sur les « RNA Tumor Viruses ». Les résultats obtenus à partir de biopsies de peau provenant de 130 donneurs humains ont été rapportés.

Le deuxième thème de recherches de notre laboratoire et qui a continué de prendre de l'ampleur concerne, dans le domaine de l'immunogénétique aviaire l'étude du complexe majeur d'histocompatibilité en relation avec les virus de la leucosarcomatose. Nous avons déjà indiqué les deux dernières années tous les efforts qui ont été faits de manière à développer au Collège de France un élevage de poules congéniques c'est-à-dire ne différant que par leur CMH sur un fond génétique identique. De telles souches de poulets congéniques qui n'existaient pas en France ont été importées grâce à nos efforts de liaison avec les laboratoires majeurs sur ce point : souches B4 et B12 (P^r HALA, Institut de Génétique Moléculaire de Prague, D^{re} PAYNE et BUMSTEAD, Houghton Poultry Research Station, Huntingdon, Grande-Bretagne, P^r PINK, Institut d'Immunologie de Bâle) et plus récemment aux U.S.A. où le D^r ABLANALP (Davis, Californie) doit nous fournir 6 lignées congéniques développées à partir de la lignée UCD 003 (B17). Nous disposons en outre des souches B14 et B19 partiellement consanguines (D^r BALANÇON, Le Magneraud, France). Des collaborations pour le développement d'un élevage de dimension nationale ont été établies avec une série de laboratoires ou d'Instituts (M^{me} LE DOUARIN : Institut d'Embryologie au Collège de France ; I.N.R.A. à Jouy-en-Josas : D^r PERRAMON ; I.N.R.A. à Tours : D^r CAUCHY).

Pour superviser l'ensemble de cette organisation à son stade initial, le Professeur DAUSSET a fait appel au D^r GILMOUR (New York University) qui passera une année sabbatique auprès de nous à partir d'octobre 1983.

D'ores et déjà le D^r GOGUSEV s'est formé aux tests qui doivent lui permettre de surveiller la congénicité de ces souches au cours des prochaines années. Un travail a paru.

A côté de ces thèmes prédominants les autres sujets de recherches en cours ont été menés à leur conclusion ainsi qu'il était prévu.

La thèse de M^{me} CONNAN a été soutenue le 3 mars 1983 avec la mention très honorable et les félicitations du Jury, présidé par le Professeur F. GROS. Il s'agit d'une étude de la transcription dans des cultures de fibroblastes de poulets normales et transformées par le RSV en utilisant des inhibiteurs classiques de la transcription : l'actinomycine D (qui empêche l'action de la RNA polymérase I) et l' α -amanitine (qui se fixe sur la RNA polymérase II). En analysant les résultats parallèlement du point de vue biochimique et du point de vue morphologique, M^{me} CONNAN a montré que les cellules transformées étaient, dans des conditions expérimentales bien définies, plus résistantes aux drogues que les cellules normales : l'inhibition par l' α -amanitine est plus tardive et la réversibilité de la transcription après actinomycine D est plus précoce dans les cellules transformées. M^{me} CONNAN établit en outre en ce qui concerne la corrélation structure/fonction dans le nucléole, que la ségrégation nucléolaire considérée classiquement comme un signe d'atteinte de la capacité de synthèse de rRNA, n'empêche pas en tout état de cause la synthèse du 45 S.

L'étude des connections entre retrovirus et cytosquelette ont d'autre part été abordées dans notre laboratoire par M^{me} STANISLAWSKI qui a pu montrer, en utilisant un microscope électronique équipé pour une étude goniométrique, qu'il existait, lors des stades précoces de l'infection, une association directe entre virus (RSV) et filaments de fibronectine présents dans la matrice cellulaire (travail publié dans le J. of Ultrastructure).

Toujours en ce qui concerne les protéines du cytosquelette, M^{me} STANISLAWSKI a également mis en évidence, en collaboration avec d'autres chercheurs du Collège de France (M^{me} ORIOL-AUDIT et M. MOURA NETO, Laboratoire de Biochimie Cellulaire) la présence d'actine au sein du virus de la myéloblastose, autre retrovirus appartenant au groupe des virus des leucosarcomatoses aviaires.

PUBLICATIONS DU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
DU COLLÈGE DE FRANCE

G.F. RABOTTI, B. TEUTSCH, M. MARILLER et F. MONGIAT : *Transformation de fibroblastes diploïdes humains avec production virale après infection par*

des retrovirus aviaires (C.R. Acad. des Sces, séance du 26 avril 1983, 296, série III, 1983).

G.F. RABOTTI, B. TEUTSCH, F. MONGIAT et M. MARILLER : *Rous Sarcoma Virus transforms human normal fibroblasts and « super transforms » human sarcoma cells* (Abstract du *European Tumor Virus Group*, Bulgarie, 1982).

G.F. RABOTTI, B. TEUTSCH, F. MONGIAT et M. MARILLER : *Virus production in human fibroblasts transformed by Rous Sarcoma Virus (RSV)* (Proc. of the Meeting on R.N.A. Tumor viruses, 25-29 mai 1983, Cold Spring Harbor, p. 95).

L. STANISLAWSKI : *Attachment of Rous Sarcoma Virus to the fibronectin matrix of infected chick embryo fibroblasts* (J. of Ultrastructure Res., 1983, 82, 134-142).

J. GOGUSEV, G. LESEC : *Identification histochimique des zones T et B dans les tissus lymphoïdes normaux et pathologiques par la détection de l'activité naphthyl-acélate estérasique* (J. of Faculty of Medicine Skopje, 1981, 27, 15-20).

J. GOGUSEV, D. BOURRET, M. BALANÇON, A. PERRAMON et M. PLA : *Etude histogénétique et réaction lymphocytaire mixte chez deux lignées de poulets homozygotes pour les haplotypes B14 et B19* (C.R. Acad. des Sces, 1983, 296, 633-636).

THÈSE

M^{lle} Gisèle CONNAN a soutenu en mars 1983, sa thèse de Doctorat d'Etat intitulée : *Transcription dans des fibroblastes de poulet transformés par le virus du Sarcome de Rous (RSV) traités par l'Actinomycine D ou par l' α -amanitine, étude biochimique et ultrastructurale* (Université de Paris VII), devant un Jury présidé par le Professeur F. GROS.

DISTINCTION

Le Docteur G.F. RABOTTI a bénéficié d'un « prêt d'honneur » de la Fondation des Gagnants du Loto qui lui a été remis en octobre 1982 pour ses récents travaux.

CHERCHEURS ET PROFESSEURS ÉTRANGERS

P^r Gérard SUSKIND du National Cancer Institute de Bethesda (U.S.A.).

P. André GOVAERTS du Centre de Transfusion Sanguine de Bruxelles (Belgique), Professeur à la Fondation de France.

MISSIONS ET CONFÉRENCES

Le Docteur Françoise HAGUENAU s'est rendue, du 23 au 29 octobre 1982, à la XIV^e Rencontre Européenne du « Tumour Virus Group » qui se déroulait à Varna (Bulgarie).

Elle a assisté au Colloque des Sociétés Française et Belge de Microscopie Electronique à Liège, du 16 au 19 mai 1983.

Elle a participé, sur invitation, à la Réunion sur « R.N.A. Tumor Virus » à Cold Spring Harbor (U.S.A.) du 24 au 30 mai 1983.

Le Docteur G.F. RABOTTI a présenté à la XIV^e Rencontre Européenne du « Tumour Virus Group » à Varna (Bulgarie) ses travaux sur les fibroblastes humains transformés par des retrovirus aviaires.

Il a prononcé une conférence le 23 mars 1983 à Lyon, au Centre International de Recherches sur le Cancer : « Transformation et Production virale des cellules humaines diploïdes infectées par le virus du Sarcome de Rous ».

Il a fait une autre conférence le 21 avril 1983 à l'Institut de Pathologie et Biologie Cellulaires et Moléculaires, à l'Université René-Descartes (Paris V) sur « Susceptibilité des cellules humaines diploïdes à la transformation et production virale après infection avec des virus oncogènes aviaires ».

Il s'est rendu au Symposium International sur l'Oncovirologie à Smolenice en Tchécoslovaquie où il a parlé de « Virus production in human fibroblasts transformed by Rous Sarcoma Virus (RSV) » le 23 et 24 mai 1983.

Il a participé, du 24 au 30 mai 1983, à la Réunion sur « R.N.A. Tumor Virus » à Cold Spring Harbor (U.S.A.) où il a présenté son travail.

M^{lle} Gisèle CONNAN a suivi, du 19 au 23 septembre 1982 les conférences organisées à Seillac sur « Le Replicon, vingt ans après ».

M^{me} STANISLAWSKI a assisté à Paris du 19 au 24 juillet 1982 au 1^{er} Congrès Européen de Biologie Cellulaire.

M^{me} MONGIAT a assisté au 1^{er} Congrès Européen de Biologie Cellulaire qui s'est tenu à Paris du 19 au 24 juillet 1982 et au Colloque des Sociétés Française et Belge de Microscopie Electronique qui s'est déroulé à Liège du 16 au 19 mai 1983.

M^{me} Josette PHILIPPE a suivi à Strasbourg du 16 au 18 mars 1983 les conférences du Cours d'Histocompatibilité.

M. Marc DECASTER s'est rendu du 16 au 19 mai 1983 au Colloque des Sociétés Française et Belge de Microscopie Electronique qui s'est tenu à Liège.

M. Gérard MASQUELIER a assisté les 17-19 juin 1982 à Bordeaux à la 6^e Rencontre Nationale de la Société Française d'Iconographie Médicale et Scientifique.