

## Embryologie expérimentale

M. Etienne WOLFF, membre de l'Institut

(Académie des Sciences), professeur

Le cours du Professeur a été consacré aux transplantations de noyaux. Cette ingénieuse technique permet de résoudre différents problèmes relatifs aux rapports nucléo-cytoplasmiques :

1. Y a-t-il une différenciation des noyaux au cours du développement ?
2. Dans quelle mesure un noyau d'une espèce est-il compatible avec le cytoplasme d'une autre espèce (combinaisons hétérogènes) ou avec des noyaux supplémentaires (polyplôidie) ?
3. Quelles sont les relations métaboliques entre le noyau et le cytoplasme ? Le cytoplasme ovulaire peut-il stimuler l'activité de noyaux étrangers (hétérochroniques ou hétérogènes) ? Réciproquement un noyau étranger peut-il stimuler l'activité du cytoplasme ovulaire ?

### I. La différenciation des noyaux

Le problème de la spécialisation des noyaux au cours du développement est très controversé. Les premières expériences de BRIGGS et KING (1952-1960) tendaient à montrer que plus les noyaux intestinaux de *Rana pipiens* sont âgés, moins ils sont aptes à promouvoir le développement d'un ovule anucléé : la proportion d'embryons qui se différencient est de plus en plus faible, tous sont malformés et déficients. Des travaux récents de BERNARDINI, SLATKINE et FISCHBERG (1967), de DI BERARDINO et KING (1967) confirment ce résultat dans le cas de l'ectoderme neural de *Xenopus laevis* et de *Rana pipiens*. Des noyaux de la plaque neurale de ces espèces, transplantés dans des ovules anucléés, ne permettent jamais à l'embryon d'atteindre le stade larvaire.

A ces résultats s'opposaient ceux que GURDON (1962), GURDON et UEHLINGER (1966) ont obtenus chez *Xenopus laevis*. Des noyaux intestinaux différenciés, prélevés après l'éclosion sur des têtards capables de se nourrir, sont encore capables de promouvoir un développement normal pouvant aller jusqu'à la métamorphose et même jusqu'à l'âge adulte. Quelques-uns de ces individus se sont reproduits. Certes, la proportion des développements décroît avec l'âge des noyaux transplantés. D'après les auteurs, « les expériences...

ont montré que les noyaux de la majorité des cellules endodermiques et des cellules intestinales différenciées peuvent promouvoir la formation de cellules musculaires et nerveuses normales, après transplantation dans des œufs énucléés ».

On peut tirer des expériences des uns et des autres auteurs les conclusions suivantes :

1. Jusqu'à un certain stade et dans certains organes, des noyaux différenciés peuvent conserver toutes leurs potentialités génétiques ; c'est qu'ils contiennent encore toute l'information initiale, y compris la faculté d'édifier des cellules germinales. Ce résultat est important ; car, bien qu'à ce stade la ségrégation somato-germinale soit accomplie depuis longtemps entre les cellules de l'individu, elle n'est pas encore effective dans certains noyaux somatiques.

2. Les greffes successives de noyaux somatiques dans le cytoplasme d'œufs anucléés aboutissent à la formation de « clones » provenant d'un seul noyau intestinal. Si, après la première transplantation, les noyaux sont repris au stade de la blastula puis réinjectés dans des ovules, on peut prolonger longtemps, sinon indéfiniment, l'état indifférencié. C'est la preuve que le cytoplasme de l'œuf exerce, pendant toute la segmentation, une influence inhibitrice sur la différenciation du noyau.

3. Le noyau d'une cellule différenciée, replacé dans le cytoplasme de l'œuf indivis, peut garder ou récupérer toutes ses potentialités évolutives, c'est-à-dire le pouvoir de se segmenter, et celui de commander des différenciations multiples.

En définitive, on ne peut pas affirmer que des noyaux somatiques gardent indéfiniment leur totipotentialité génique, il est même vraisemblable que tous la perdent à un certain stade, mais il est remarquable que des noyaux de cellules très différenciées conservent longtemps cette propriété. De plus, on n'a pas encore donné la preuve définitive d'une spécialisation des noyaux : celle-ci ne pourrait provenir que d'une expérience où l'on montrerait qu'un noyau d'un tissu différencié, transplanté dans un ovule, donnerait exclusivement des cellules de ce tissu.

Des expériences remarquables ont été faites par KING et Mc KINNELL (1960), par KING et DI BERNARDINO (1965) sur la transplantation de noyaux cancéreux de Grenouilles adultes dans des œufs anucléés. Ceux-ci peuvent évoluer jusqu'à des stades larvaires avancés. Les embryons et les larves ont des systèmes embryonnaires bien différenciés, quoique en général sous-développés, et quantitativement déficients. Ces résultats sont interprétés par leurs auteurs comme un argument en faveur de la spécialisation des noyaux. Ils pourraient tout aussi bien être interprétés en sens contraire.

De nombreux travaux ont été consacrés aux caryotypes des embryons qu'on obtient par transplantation de noyaux somatiques. De fortes anomalies

du caryotype correspondent le plus souvent aux arrêts de développement précoces, aux malformations les plus graves (GALLIEN et collaborateurs). Ces anomalies du caryotype se transmettent d'une génération à l'autre dans les clones de noyaux transplantés, de même que les arrêts de développement et les hypoplasies caractéristiques de la première génération. Il n'y a jamais d'améliorations ni du caryotype, ni de la morphologie des embryons. Beaucoup d'auteurs se sont demandés si les anomalies du caryotype sont dues à un effet de la spécialisation des noyaux, de l'opération, ou du séjour des noyaux dans un cytoplasme étranger. Il semble que les anomalies soient contemporaines de la première génération de noyaux transplantés, mais leurs causes n'ont pas été nettement élucidées.

## II. *Les effets métaboliques de la transplantation des noyaux*

Les transplantations de noyaux montrent que des gènes de cellules somatiques différenciées peuvent être activés ou réactivés sous l'influence du cytoplasme ovulaire et peuvent donner naissance à des différenciations multiples. Inversement, des recherches sur le métabolisme des acides nucléiques ont montré que le cytoplasme peut exercer une répression sur l'activité de certains gènes.

### *Répression de l'activité des gènes*

D'après BROWN et GURDON (1965 et 1966), on peut considérer que l'ARN ribosomique est un produit direct des gènes nucléaires. Ces gènes sont actifs dans les embryons après le stade gastrula, et plus encore chez les têtards de *Xenopus* ; mais ils sont totalement inactifs au cours de la segmentation : il n'y a aucune synthèse d'ARN.

Le problème posé est le suivant : si des noyaux actifs de cellules différenciées de têtard sont transplantés dans le cytoplasme d'œufs non segmentés, l'ARN ribosomal continue-t-il à être synthétisé ? Des expériences des auteurs, utilisant des corps marqués, démontrent que, pendant les 6 heures qui suivent la transplantation, les embryons ne synthétisent aucun ARN ribosomal. Ce temps correspond à la durée de la segmentation.

### *Induction de l'activité des gènes par le cytoplasme ovulaire dans des noyaux adultes* (GRAHAM, ARMS et GURDON, 1966)

On sait, d'après les travaux de GRAHAM, qu'il y a une synthèse intense d'ADN dans les pronucléi des œufs fécondés entre 20 et 40 minutes après la fécondation. Les auteurs se sont demandés si des noyaux de cellules adultes, qui, comme les érythrocytes et les noyaux du foie ou des neurones cérébraux, ne se divisent plus, et dont les gènes ne synthétisent plus d'ADN, peuvent être réactivés par le cytoplasme de l'œuf.

Si de tels noyaux sont réimplantés dans des œufs anucléés, et marqués de thymidine tritiée, la plupart des noyaux sont marqués, donc ils synthétisent l'ADN. alors qu'ils sont inactifs dans les conditions normales.

Ainsi le cytoplasme ovulaire joue le rôle de répresseur des gènes de la synthèse de l'ARN ribosomal pendant toute la segmentation ; il est capable d'induire la synthèse de l'ADN nucléaire, même dans des noyaux qui ont perdu toute activité mitotique.

L'incorporation de la thymidine tritiée est rapide. Elle est accompagnée d'un gonflement considérable du noyau, qui peut s'accroître par imbibition dans la proportion de 1 à 60 en 90 minutes. Les éléments qui entrent dans le noyau peuvent être de l'eau ou des constituants du cytoplasme. La question n'est pas résolue. Dans une expérience très remarquable, les mêmes phénomènes ont été observés lorsque le noyau de l'œuf de Xénope est remplacé par un noyau de foie de Souris adulte.

*Rôle de la vésicule germinative dans le déterminisme du facteur cytoplasmique des synthèses d'ARN.*

On sait que la maturation de l'œuf des Amphibiens est déclenchée par les sécrétions hypophysaires de la mère. Elles provoquent les transformations de la vésicule germinative, qui aboutissent à sa rupture.

DETLAFF, NIKITINA, STROEVA (1964) ont montré que des noyaux somatiques transplantés dans des ovules non mûrs de Crapaud (*Bufo bufo* et *Bufo viridis*) ne se segmentent pas. Mais dès que, sous l'influence d'extraits d'hypophyse, les vésicules germinatives se rompent, la segmentation de l'œuf se produit. De même, lorsqu'on enlève la vésicule germinative, les noyaux somatiques transplantés ne peuvent se diviser que si le noyau excisé était déjà entré en maturation. Ces résultats, joints à d'autres, ont démontré que le facteur cytoplasmique de stimulation est sous la dépendance de l'hypophyse et qu'il est lié à des modifications métaboliques du contenu du noyau.

Un travail remarquable de BRIGGS et CASSENS (1966), fondé sur la découverte par HUMPHREY d'une mutation spéciale chez l'Axolotl (1966), confirme et renforce les résultats des précédents auteurs. HUMPHREY a isolé une race *0* qui, à l'état hétérozygote, donne des descendants normaux. Une moitié des femelles homozygotes *00* sont stériles, les autres sont fertiles. Cependant ces femelles fertiles, croisées avec des mâles normaux, donnent naissance à des œufs qui périssent tous au stade gastrula. Le gène *0* exerce donc un effet *maternel* qui modifie les ovocytes et se manifeste plus tard, au moment de l'organogenèse.

BRIGGS et CASSENS ont tenté de corriger cette déficience cytoplasmique en injectant, dans les œufs anormaux, du cytoplasme normal prélevé sur des œufs mûrs et fécondés. Ils ont obtenu un effet correctif important. Mais les résultats furent beaucoup plus marquants avec le suc nucléaire. Non seule-

ment ce liquide est beaucoup plus actif quantitativement, mais encore les embryons se développent plus longtemps ; un grand nombre d'entre eux sont normaux. Ces résultats mettent l'accent sur l'importance et le mode d'action d'un facteur nucléaire, qui se transmet progressivement au cytoplasme, et qui peut déclencher la segmentation d'un noyau somatique comme celle du noyau fécondé de l'œuf.

### III. Les hybrides nucléocytoplasmiques

Par le même procédé d'excision et de transplantation, on peut obtenir des hybrides « nucléocytoplasmiques », dont le cytoplasme est fourni par une espèce et le noyau par une autre. Plusieurs cas peuvent se présenter.

Dans un premier cas, on observe une forte incompatibilité entre le cytoplasme et le noyau. Cette modalité se rencontre dans l'hybride *Rana pipiens* (*Rana sylvatica*), qui ne dépasse jamais le début de la gastrulation. Il est remarquable que le noyau de *Rana pipiens*, replacé dans le cytoplasme de sa propre espèce après un séjour dans l'œuf de *Rana sylvatica*, donne lieu à un développement abortif et anormal, qui s'arrête plus ou moins tôt (HENNEN, 1963). Le noyau a donc été modifié définitivement par ce traitement. Cette incapacité du noyau à promouvoir un développement normal est liée à des altérations plus ou moins profondes du caryotype.

D'autres combinaisons montrent une meilleure compatibilité. C'est le cas du cytoplasme de *Rana palustris* hébergeant un noyau de *Rana pipiens*. Les embryons se développent au delà du stade neurula, mais ils montrent quelques malformations. Les noyaux de *Rana pipiens*, retransplantés dans le cytoplasme de leur espèce, même après 36 cycles mitotiques, ne sont pas altérés et peuvent diriger un développement normal.

Une troisième possibilité consiste en une absence totale d'incompatibilité. C'est le cas de la combinaison des deux sous-espèces *Xenopus laevis laevis* et *Xenopus laevis victorianus* (GURDON, 1961). Les deux sous-espèces ont des caractères nettement divergents. Le développement des hybrides cytoplasmiques est normal jusqu'à l'âge adulte. Il est du type du noyau injecté. Ce résultat a permis d'affirmer que tous les caractères héréditaires de l'espèce sont sous la dépendance des noyaux.

\*  
\*\*

Le Séminaire annuel a été consacré aux anomalies consécutives à des déficiences chromosomiques.

Cinq conférences, suivies de discussions, ont été faites par quatre spécialistes sur les sujets suivants :

M. M. FISCHBERG, professeur à l'Université de Genève : *L'effet de dosage des gènes et les anomalies chromosomiques.*

M. L. GALLIEN, Membre de l'Institut, professeur à la Faculté des Sciences de Paris : *Anomalies chromosomiques provoquées et mutations chez les Amphibiens.*

M. J.-C. LACROIX, maître-assistant à la Faculté des Sciences de Paris : *Détection des anomalies chromosomiques sur les chromosomes géants oocytaires (chromosomes plumeux) des Amphibiens.*

M. J. LEJEUNE, professeur à la Faculté de Médecine de Paris (Chaire de Génétique fondamentale) : I. *Le déterminisme chromosomique du sexe chez l'Homme.* II. *Les effets de dosage génique et leurs conséquences pathologiques.*

#### CHERCHEURS ATTACHÉS AU LABORATOIRE

##### *Collège de France :*

MM. J.-M. KIRRMANN, sous-directeur, docteur ès sciences ; Y. CROISILLE, sous-directeur, docteur de l'Université de Paris ; Michel SIGOT, maître-assistant ; J. SCHOWING, assistant, docteur ès sciences ; R. DUBOIS, assistant agrégé.

##### *Ecole pratique des Hautes Etudes :*

M. G. STRUDEL, directeur-adjoint, docteur ès sciences.

##### *Centre national de la recherche scientifique :*

M<sup>me</sup> Em. WOLFF, directeur de recherche, docteur ès sciences ; M. J.-A.-A. BENOIT, sous-directeur, docteur ès sciences ; M<sup>me</sup> D. SCHEIB, maître de recherche, docteur ès sciences ; M<sup>lle</sup> B. SALZGEBER, maître de recherche, docteur ès sciences ; M<sup>me</sup> K. HAFFEN, maître de recherche, docteur ès sciences ; M<sup>me</sup> F. DIETERLEN-LIEVRE, chargée de recherche, docteur ès sciences ; M<sup>me</sup> M. REYSS-BRION, chargée de recherche, docteur ès sciences ; M<sup>me</sup> L. MARIN, chargée de recherche, docteur ès sciences ; M<sup>me</sup> B. FÉDECKA-BRUNER, chargée de recherche, docteur ès sciences ; M<sup>me</sup> L. LAZARD, chargée de recherche, docteur ès sciences ; M<sup>me</sup> N. POURREAU-SCHNEIDER, chargée de recherche, docteur de l'Université de Paris ; M<sup>lle</sup> J. SALAÛN, chargée de recherche, docteur ès sciences ; M<sup>lle</sup> F. DAMERON, attachée de recherche, docteur ès sciences ; M<sup>me</sup> D. BEAUPAIN, attachée de recherche, docteur ès sciences ; M<sup>me</sup> C. ZILLER-SENGEL, ingénieur-docteur, docteur ès sciences ; M<sup>lle</sup> M. PINOT, chargée de recherche, docteur ès sciences ; M. L. SORIANO, attaché de recherche, docteur de l'Université de Paris ; M<sup>me</sup> M.-F. SIGOT-LUIZARD, attachée de recherche ; M. A. ABRAMOVICI, attaché de recherche ; M. R. BEAUPAIN, attaché de recherche ; M<sup>lle</sup> D. CUMINGE, assistante de recherche spécialisée ; M. H. GIRARD, biologiste ; M<sup>me</sup> H. LEMÉE, biologiste ; M<sup>me</sup> J. DESVEAUX-CHABROL, biologiste ; M<sup>me</sup> C. MARTIN, biologiste.

*Chercheur affecté au laboratoire pendant la durée de son service militaire :*

M. J.-M. GASC.

*Chercheurs français et étrangers d'autre appartenance :*

M. R. REINBOLD, professeur de l'Enseignement technique ; M. J. MASON, Ph. D. University of Wales, sous-directeur du laboratoire de l'Euratom ; M. G. SALVATORELLI, boursier de recherche du Gouvernement italien, Istituto di Anatomia Comparata, Université de Ferrare ; M. MATSUYAMA, boursier du Gouvernement français, chargé de cours à la Faculté de Médecine de Kyoto ; M. TIO KIAN LING, boursier du Gouvernement français, docteur en Médecine, lecteur à la section de Biologie de la Faculté de Médecine de l'Université d'Indonésie ; M. KONG, maître-assistant à l'Euratom ; M. D.J.R. LAURENCE, attaché au Chester Beatty Research Institute, Londres, Ph. D. ; M<sup>lle</sup> M. LSKOVA, assistante d'Anatomie à la Faculté de Médecine de PLZEN, docteur en Médecine ; M. H.-B. HADORN, docteur en Médecine, pédiatre clinique de Pédiatrie de l'Université de Berne ; M<sup>lle</sup> P. SIMPSON, boursière du Gouvernement français ; M<sup>me</sup> M. GENDREAU, chargée d'études à la D.R.M.E.

*Stage d'initiation aux méthodes du laboratoire :*

M<sup>me</sup> Y. LE GUILLY, licenciée ès sciences, Unité de Recherches pathologiques I.N.S.E.R.M., Rennes ; M<sup>lle</sup> COURGEON, D.E.S., Laboratoire de Physiologie des Insectes, Paris ; M. J.-P. BONNIN, assistant, Institut de Biologie marine de l'Université de Bordeaux ; Miss P. SIMPSON, boursière du Gouvernement français, Essex (Angleterre) ; M. FOUQUET, assistant, Chaire de Biologie cellulaire et Centre de Physiologie cellulaire, Paris ; M<sup>lle</sup> PLAS, attachée de recherche au C.N.R.S., Physiologie Biologie, Reims ; M<sup>lle</sup> Fr. WENDLING, attachée de recherche, Institut de Pathologie cellulaire, Kremlin-Bicêtre ; M<sup>lle</sup> BILLIET, Université de Louvain ; M<sup>me</sup> Fr. PEILLON, docteur en Médecine, Chef de Clinique médicale, C.H.U. Pitié Salpêtrière, Laboratoire d'Histologie et d'Embryologie, Paris ; M<sup>lle</sup> GIBOUDEAU, pharmacienne, assistante, Hôpital Saint-Antoine, Paris et Centre de Recherche sur la Cellule normale et cancéreuse ; Dott. C. CASTALDINI, Faculté de Médecine, Institut d'Histologie et de Physiologie générale ; M. B.-F. DEYS, docteur, laboratoire de Cytopathologie expérimentale, Amsterdam ; M. VIZA, Hôpital Saint-Louis, Paris ; M. LOUVIER, Hôpital Salpêtrière, Paris.

#### DISTINCTIONS, NOMINATIONS, THÈSES

M. Etienne WOLFF a été nommé membre du Conseil de l'Enseignement Supérieur, membre du Conseil Supérieur de l'Education Nationale, membre du Comité de Coordination pour la Recherche biomédicale et membre de

la Commission de la République Française pour l'Education, la Science et la Culture (UNESCO). Il a été élu Président de l'Association pour le Développement des Laboratoires du Collège de France.

M<sup>me</sup> L. LAZARD a reçu le Prix Pouchard 1967 de l'Académie des Sciences.

M. J. SCHOWING a reçu le Prix Serres 1967 de l'Académie des Sciences.

M<sup>me</sup> F. DIETERLEN-LIEVRE a été nommée membre de l'Institut international d'Embryologie.

M<sup>me</sup> N. POURREAU-SCHNEIDER a été nommée membre de l'Institut international d'Embryologie.

M<sup>me</sup> L. LAZARD a été nommée chargée de recherche au C.N.R.S.

M<sup>lle</sup> J. SALAÜN a été nommée chargée de recherche au C.N.R.S.

M<sup>me</sup> M. GENDREAU a été nommée chargée d'études à la D.R.M.E.

M<sup>lle</sup> F. DAMERON a soutenu une thèse de doctorat ès Sciences sur le sujet : *Etude expérimentale de l'organogenèse du poumon chez l'embryon de poulet.*

M<sup>lle</sup> J. SALAÜN a soutenu une thèse de doctorat ès Sciences sur le sujet : *Sur la formation expérimentale d'embryomes chez le poulet et le rat et leur association in vivo à des tumeurs malignes chez la souris et le rat.*

M<sup>lle</sup> M. PINOT a soutenu une thèse de doctorat ès Sciences sur le sujet : *Relations entre le mésenchyme somitique et la plaque latérale au cours du développement des membres et de la cage thoracique chez l'embryon de poulet.*

#### ACTIVITÉS DIVERSES, CONFÉRENCES, CONGRÈS

M. Etienne WOLFF a fait un exposé au VIII<sup>e</sup> Congrès international d'Embryologie à Interlaken ; il a également fait un exposé aux 18<sup>e</sup> Journées pharmaceutiques françaises et au Colloque des Invertébrés à Clermont-Ferrand.

En 1968, il a donné une conférence à l'Union des Français de l'Etranger (section de Tunisie) à Tunis et une autre à la Faculté de Médecine de Tunis.

Au Portugal, il a fait une série de conférences aux Facultés de Médecine de Porto, de Coïmbra et de Lisbonne.

*Ont participé au VIII<sup>e</sup> Congrès international d'Embryologie d'Interlaken :*

M. Et. WOLFF (exposé) ; M<sup>me</sup> Em. WOLFF ; M. G. STRUDEL (exposé) ; M<sup>me</sup> F. DIETERLEN (démonstration) ; M<sup>lles</sup> B. SALZGEBER et M. PINOT

(démonstration) ; M<sup>me</sup> L. MARIN et M<sup>lle</sup> F. DAMERON (démonstration) ; M<sup>mes</sup> L. LAZARD, B. FÉDECKA-BRUNER, C. ZILLER-SENGEL et J. DESVEAUX.

M. L. SORIANO a fait un exposé au Congrès international d'Embryologie de Berne.

*Ont participé au Congrès de l'Association des Anatomistes à Tours :*

M. J. SCHOWING (communication et démonstration) ; M<sup>lle</sup> M. LISKOVA.

M. J.-M. KIRRMANN a fait un exposé au Congrès de radiobiologie de Monaco.

M. G. STRUDEL a fait un exposé et une démonstration à la Société de Rhumatologie (Hôpital Lariboisière, Paris) ; un rapport au Club européen du Tissu conjonctif ; une conférence au Club français du Tissu conjonctif.

M. Y. CROISILLE a fait deux conférences au Laboratoire d'Embryologie de la Faculté des Sciences de Paris ; une conférence à l'Institut de Zoologie de la Faculté des Sciences de Nancy.

M<sup>me</sup> F. DIETERLEN a fait une conférence au Laboratoire de Physiologie animale et cellulaire de la Faculté des Sciences de Nantes.

*Ont fait des conférences au Laboratoire de Zoologie de Besançon :*

M. J.-M. KIRRMANN ; M. Y. CROISILLE ; M. R. DUBOIS.

*Ont fait des conférences à l'Institut de Zoologie de la Faculté des Sciences de Grenoble :*

M. J.-M. KIRRMANN ; M. Y. CROISILLE ; M<sup>me</sup> C. ZILLER-SENGEL.

*Ont fait des conférences au Colloque organisé par l'ADER (Association pour le Développement de l'Enseignement et de la Recherche) à Clermont-Ferrand :*

M. J.-M. KIRRMANN et M<sup>me</sup> C. ZILLER-SENGEL.

*Stage d'initiation aux méthodes du Laboratoire :*

M<sup>me</sup> Em. WOLFF et M<sup>me</sup> K. HOFFEN ont organisé un stage d'initiation aux méthodes du Laboratoire, d'une durée de **15 jours**.

— Culture organotypique d'organes embryonnaires.

— Culture organotypique de tumeurs cancéreuses humaines.

M<sup>me</sup> WOLFF et M<sup>me</sup> HOFFEN ont fait trois exposés sur ces sujets.

Les démonstrations ont été faites par M<sup>me</sup> Em. WOLFF, M. R. BEAUPAIN, M<sup>lle</sup> D. CUMINGE, M<sup>me</sup> F. DIETERLEN, M. R. DUBOIS, M<sup>lle</sup> M. PINOT, M<sup>me</sup> N. POURREAU, M<sup>lle</sup> J. SALAÛN, M<sup>me</sup> M.-F. SIGOT.

*Stages en France et à l'Etranger :*

M<sup>me</sup> B. FEDECKA-BRUNER a fait un stage d'un an au Laboratoire du professeur David EPEL, Hopkins Marine Station, Pacific Grove, Californie, USA.

MM. J.-M. KIRRMANN et Y. CROISILLE ont fait un stage de six semaines, organisé par l'EURATOM, sur la Biologie moléculaire et la radiobiologie, à Leyde (Pays-Bas).

M. J. SCHOWING a fait un stage de trois semaines à Palerme (Sicile), stage organisé par l'OTAN.

M. L. SORIANO fait actuellement un stage dans le Service du professeur François GROS à l'Institut de Biologie physico-chimique à Paris.

M. J.-M. GASC a fait un stage d'un an à l'Institut für Physiologische Chemie der Freien Universität, Berlin, Allemagne (Prof. H. TIEDEMANN).

PUBLICATIONS

Etienne WOLFF, *Biologische Experimente mit Organkulturen. Experimentelle Erzeugung von Missbildungen und in-vitro-Kultur von Krebs (Umschau, t. 11, 1967, p. 354-359).*

— Introduction dans *De l'embryologie expérimentale à la biologie moléculaire* (Dunod, éd., Paris, 1967, p. 1-4).

— *Le mécanisme de l'invasion du cancer en culture organotypique (UICC monograph Series, t. 6 : Mechanisms of Invasion in Cancer, P. Denoix, éd., Springer-Verlag, Berlin, 1967, p. 204-211).*

— *Les matériaux et les mécanismes de la régénération chez les Planaires (Bull. Soc. Zool. Fr., t. 92, 1967, p. 273-286).*

— *Les précurseurs de l'embryologie expérimentale (Extrait du Troisième Centenaire 1666-1966 de l'Académie des Sciences, Gauthiers-Villars, éd., 1967, p. 249-264).*

— *Le déterminisme du sexe. Séance annuelle des Cinq Académies, 25 novembre 1967 (Institut de France, 1968, n° 18, p. 3-12).*

— *Recent research on cell movement during the in vivo and in vitro genesis of some organs of the chick embryo (VIII<sup>e</sup> Conférence internationale d'Embryologie, Interlaken, septembre 1967).*

— *Specific interactions between tissues during organogenesis (Current Topics in Developmental Biology, sous presse).*

— *La production des monstruosité par des substances chimiques et leur explication. Exposé aux 18<sup>e</sup> journées pharmaceutiques françaises (Ann. Pharmaceut. Fr., sous presse).*

— *Prologue sur le Colloque des Invertébrés de Clermont-Ferrand* (sous presse).

— *Les étapes de la recherche biochimique sur les cultures organotypiques de tumeurs malignes humaines* (*Arch. Anat. Histol. et Embryol.*, sous presse).

Etienne WOLFF et Emilienne WOLFF, *Factors of growth and maintenance of tumours as organized structures in vitro* (*Ciba Foundation Symposium on cell differentiation*, A. V. S. de Reuck et Julie Knight eds., J. et A. Churchill Ltd., London, 1967, p. 208-215).

Armand ABRAMOVICI, *L'évolution du pH du plasma et des liquides extra-embryonnaires de l'embryon de poulet au cours du développement normal* (*C.R. Acad. Sc.*, t. 265, 1967, p. 336-339).

René BEAUPAIN, *Histochimie du mucus sécrété par une tumeur du colon humain (la tumeur Z 516) en culture organotypique de longue durée* (*Ann. Histochim.*, t. 13, 1968, p. 89-95).

Yvon CROISILLE, James MASON, Emilienne WOLFF et Etienne WOLFF, *Analyse biochimique des facteurs déterminant la croissance de tumeurs cancéreuses humaines en culture d'organes in vitro* (*Europ. J. Canc.*, t. 3, 1967, p. 371-379).

Florence DAMERON, *Etude expérimentale de l'organogenèse du poumon. I. Mise en évidence et chronologie des interactions épithélio-mésenchymateuses* (*Ann. Embryol. Morph.*, sous presse).

— *Etude expérimentale de l'organogenèse du poumon. II. Nature et spécificité des interactions épithélio-mésenchymateuses* (*J. Embryol. Exp. Morph.*, sous presse).

Philippe DENDY, *The effect of X-rays on a human tumour growing in organotypic culture* (*Europ. J. Cancer*, 4, p. 163-172).

Jacqueline DESVEAUX-CHABROL, *Acquisitions récentes sur la biologie des histones* (*Ann. Biol.*, sous presse).

Régis DUBOIS, *Sur l'origine et l'amæboïdisme des cellules germinales de l'embryon de poulet, en culture in vitro et leur localisation dans le germe non incubé* (*C.R. Acad. Sc.*, t. 265, 1967, p. 497-500).

— *Localisation et migration des cellules germinales du blastoderme non incubé de poulet d'après les résultats de cultures in vitro* (*Arch. Anat. Micr. Morph. Exp.*, t. 56, 1967, p. 245-264).

— *La colonisation des ébauches gonadiques par les cellules germinales de l'embryon de poulet en culture in vitro* (*J. Embryol. Exp. Morph.*, sous presse).

— *Données nouvelles sur l'amæboïdisme des cellules germinales primor-*

diales de l'embryon de poulet en culture in vitro (C.R. Acad. Sc., sous presse).

Régis DUBOIS et Danièle CUMINGE, *Aspect ultrastructural des cellules germinales de l'embryon de poulet* (C.R. Acad. Sc., t. 264, 1967, p. 2 803-2 806).

— *Sur l'aspect ultrastructural et histochimique des cellules germinales de l'embryon de poulet* (Ann. Histochem., t. 13, 1968, p. 33-50).

Barbara FEDECKA-BRUNER, *Différenciation des gonades mâles chez la Planaire Dugesia lugubris au cours de la régénération* (C.R. Soc. Biol., t. 161, 1967, p. 21).

— *Sur quelques conditions du maintien de la régénération et de la maturation des testicules chez la Planaire Dugesia lugubris* (Bull. Soc. Zool. Fr., t. 92, 1967, p. 287-293).

— *Etudes sur la régénération des organes génitaux chez la Planaire Dugesia lugubris* (Bull. Biol. Fr. Belg., t. 101, 1967, p. 255-319).

Henri GIRARD, *Action de la noradrénaline et de l'adrénaline sur la circulation embryonnaire du poulet* (C.R. Acad. Sc., t. 265, 1967, p. 2 023-2 026).

Katy HAFFEN et Lise CEDARD, *Etude en culture organotypique in vitro du métabolisme de la déhydroépiandrostérone et de la testostérone radioactives, par les gonades normales et intersexuées de l'embryon de poulet* (Gener. Compar. Endocr., sous presse).

Gisèle HODGES, *Influence of tissue differentiation on susceptibility to virus infection* (J. Gen. Virol., t. I, 1967, p. 487-494).

Jean-Michel KIRRMANN, *Effets des rayons X sur les acides nucléiques et l'incorporation d'uridine et de thymidine tritiées dans un intestin embryonnaire de poulet cultivé in vitro* (C.R. Acad. Sc., t. 265, 1967, p. 512-515).

— *Protection chimique contre les effets précoces des rayons X sur l'incorporation de thymidine tritiée dans l'intestin embryonnaire de poulet cultivé in vitro* (C.R. Acad. Sc., t. 265, 1967, p. 1 419-1 421).

— *Radiosensibilité et possibilités de radioprotection de la lacticoxydase d'un organe embryonnaire de poulet cultivé in vitro* (Arch. Sc. Physiol., t. 21, 1967, p. 415-427).

— *Effet radiorestaurateur de certains acides nucléiques sur un organe embryonnaire de poulet cultivé in vitro* (C.R. Acad. Sc., t. 266, 1968, p. 1 520-1 522).

— *Les possibilités d'une chimioprotection contre les effets des rayons X étudiées au niveau d'un organe embryonnaire* (C.R. du congrès de Clermont-Ferrand, sous presse).

— *Radiosensibilité et possibilités de radioprotection et de radioréparation des acides nucléiques d'un organe embryonnaire cultivé in vitro* (C.R. du congrès de Monaco).

Lieba LAZARD, *Restauration de la régénération de membres irradiés d'Axolotl par des greffes hétérotypiques d'origines diverses* (*J. Embryol. Exp. Morph.*, t. 18, 1967, p. 321-342).

— *Restauration de la régénération de membres irradiés d'Axolotl par des greffes de gonades* (*Bull. Soc. Zool. Fr.*, t. 92, 1967, p. 429-432).

— *Inhibition de la régénération des membres par les rayons X, chez l'Axolotl (Ambystoma mexicanum)* (*Ann. Embryol. Morph.*, t. I, 1968, p. 49-59).

Claude MARTIN, *Action du paraminobenzènesulfamide et de la nicotinamide sur le développement d'embryons de poule de race Leghorn et Creeper* (*C.R. Acad. Sc.*, t. 266, 1968, p. 1 320-1 323).

Nathalie POURREAU-SCHNEIDER, *Cytoplasmic inclusions in estrogen-induced testicular interstitial-cell tumors in mice* (*J. Nat. Canc. Inst.*, t. 39, 1967, p. 67-74).

— *Tumeurs de la glande interstitielle du testicule de mammifère en culture in vitro* (*Bull. Soc. Zool. Fr.*, t. 92, 1967, p. 496).

Nathalie POURREAU-SCHNEIDER, Robert J. STEPHENS et William U. GARDNER, *Viral inclusions and other cytoplasmic components in a Leydig cell murin tumor : an electron microscopic study* (*Int. J. Cancer*, t. 3, 1968, p. 155-162).

René REINBOLD, *Rôle du tapetum dans la différenciation de la sclérotique chez l'embryon de poulet* (*J. Embryol. Exp. Morph.*, t. 19, 1968, p. 43-47).

Josselyne SALAÛN, *Sur la formation expérimentale de tératomes chez le poulet et le rat* (*Arch. Anat. Micr. Morph. Exp.*, sous presse).

— *Sur les interactions entre une tumeur maligne et un tératome expérimental chez la souris et le rat. I. Influence réciproque des cellules embryonnaires réunies sur un même hôte* (*J. Europ. Canc.*, sous presse).

— *Sur les interactions entre une tumeur maligne et un tératome expérimental chez la souris et le rat. II. Evolution sur le même hôte d'une tumeur maligne et d'une tumeur bénigne* (*J. Europ. Canc.*, sous presse).

Germano SALVATORELLI, *Réactivation de l'érythropoïèse de la moelle osseuse de poulet in vitro par l'apport de foie embryonnaire* (*C.R. Acad. Sc.*, t. 265, 1967, p. 1 219-1 222).

Germano SALVATORELLI, Carlo CALLAGARINI, Anna-Maria GULINATI et Giuseppe GARDENGI, *Observations sur la différenciation in vitro des cellules myéloïdes d'embryons de poulet* (*J. Embryol. exp. Morph.*, t. 19, 1968, p. 145-155).

Berthe SALZGEBER, *Etude sur la genèse de malformations expérimentales des membres chez l'embryon de poulet : micromélie, ectromélie. II. Expé-*

riences de dissociation des deux constituants du bourgeon de membre après traitement par l'ypérite azotée (*Ann. Embryol. Morphog.*, sous presse).

Berthe SALZGEBER et Madeleine PINOT, *Etude sur la genèse de malformations expérimentales des membres chez l'embryon de poulet : micromélie, phocomélie, ectromélie. I. Traitement à l'ypérite azotée de bourgeons de membres entiers* (*Ann. Embryol. Morphog.*, t. 1, 1968, p. 83-95).

Denise SCHEIB et Katy HAFFEN, *Sur la localisation histoenzymologique de la  $3\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase dans les gonades de l'embryon de poulet ; apparition et spécificité de l'activité enzymatique* (*Ann. Embryol. Morphog.*, t. 1, 1968, p. 61-72).

Jean SCHOWING, *Influence inductrice de l'encéphale embryonnaire sur le développement du crâne chez le poulet. I. Influence de l'excision des territoires nerveux antérieurs sur le développement crânien* (*J. Embryol. Exp. Morph.*, t. 19, 1968, p. 9-22).

— *Influence inductrice de l'encéphale embryonnaire sur le développement du crâne chez le poulet. II. Influence de l'excision de la chorde et des territoires encéphaliques moyen et postérieur sur le développement crânien* (*J. Embryol. exp. Morph.*, t. 19, 1968, p. 23-32).

— *Mise en évidence du rôle inducteur de l'encéphale dans l'ostéogenèse du crâne embryonnaire du poulet* (*J. Embryol. exp. Morph.*, t. 19, 1968, p. 83-93).

— *Influence de l'excision de l'encéphale embryonnaire sur le développement du neurocrâne chez le poulet* (*C.R. Assoc. Anat.*, sous presse).

Jean SCHOWING et Josette CELERS, *Influence de l'innervation sur la croissance du membre chez l'embryon de poulet* (*Ann. Embryol. Morphog.*, t. I, 1968, p. 73-81).

Michel SIGOT, *La culture d'organes* (Editions *Que sais-je ?*, Presses Universitaires, Paris, 1968, 128 p.).

Michel SIGOT et Léa MARIN, *Organogenèse de l'estomac de l'embryon de poulet : évolution de l'épithélium du proventricule au contact de surfaces conditionnées par des mésenchymes* (*J. Embryol. Exp. Morph.*, sous presse).

Luis SORIANO, *Etude autoradiographique de la synthèse des ADN, ARN et protéines dans l'œsophage embryonnaire de souris à l'aide de l'actinomycine D* (*J. Embryol. exp. Morph.*, sous presse).

R. J. STEPHENS, N. POURREAU SCHNEIDER et W. U. GARDNER, *Cytological morphology of a virus-containing mouse testicular interstitial cell tumor* (*J. Ultrastr. Res.*, sous presse).

Georges STRUDEL, *Some aspects of organogenesis of the chick spinal column* (In *Experimental Biology and Medicine*, t. I : *Morphological and*

*biochemical aspects of cytodifferentiation*, 1967, S. Karger, Basel/New York, p. 183-198).

— *Nouveaux aspects de l'histogenèse du cartilage* (C. R. Acad. Sc., 1968, sous presse).

— *Conséquences d'excisions de somites sur le développement du tube nerveux et de ses annexes chez l'embryon de poulet* (C. R. Acad. Sc., 1968, sous presse).

— *Essai de localisation du territoire présomptif des côtes à l'aide d'irradiation aux rayons X chez l'embryon de poulet* (C.R. Acad. Sc., 1968, sous presse).

Kian Ling TIO, Danièle CUMINGE et Etienne WOLFF, *Sur l'innervation de greffons implantés dans l'embryon de poulet* (C.R. Acad. Sc., t. 266, 1968, p. 4-7).

Catherine ZILLER-SENGEL, *Recherches sur l'inhibition de la régénération du pharynx chez les Planaires. I. Mise en évidence d'un facteur auto-inhibiteur de la régénération du pharynx* (J. Embryol. exp. Morph., t. 18, 1967, p. 91-105).

— *Recherches sur l'inhibition de la régénération du pharynx chez les Planaires. II. Variations d'intensité du facteur inhibiteur suivant les espèces et les phases de la régénération* (J. Embryol. exp. Morph., t. 18, 1967, p. 107-119).

— *Recherches sur la morphogenèse des blastèmes de régénération des Planaires en culture organotypique* (Rapport du colloque de Clermont-Ferrand, sous presse).