

Physiologie du développement

M. Alfred JOST, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

L'étude du « développement et de la différenciation fonctionnelle de quelques organes de type glandulaire » se justifie par un ensemble de découvertes faites durant la dernière décennie et qui éclairent d'un jour nouveau non seulement le développement, mais aussi la physiologie de divers épithéliums glandulaires. Les progrès qui donnent son unité à ce cours concernent ce que l'on a pris, récemment, l'habitude d'appeler la « matrice extra-cellulaire ». L'importance des relations entre épithélium et conjonctif ou mésenchyme sous-jacent, le rôle de la lame basale, ainsi que celui de divers constituants interstitiels (ou intercellulaires) avaient été soulignés maintes fois et avaient fait l'objet de belles expériences. On se rappelle les importantes recherches que Clifford Grobstein a commencées dans les années cinquante.

Le renouveau résulte de plusieurs découvertes et de l'emploi de méthodologies actuelles : identification d'un certain nombre des constituants de la matrice extra-cellulaire et mise en évidence du type cellulaire responsable de leur synthèse ; production d'anticorps contre ces constituants permettant des recherches immuno-histochimiques ; emploi d'inhibiteurs de leur synthèse ; analyse de systèmes enzymatiques intervenant dans leur renouvellement (« turnover »).

Le constituant le plus abondant de la matrice extra-cellulaire est l'ensemble des molécules de *collagènes*. Ces molécules sont constituées de trois longues chaînes polypeptidiques α enroulées en hélice. On connaît le processus de leur biosynthèse tout d'abord sous forme d'unités plus longues que les chaînes définitives ; l'identification des gènes dont elle dépend est en cours. Selon le détail de la composition des chaînes α plusieurs types de collagène sont possibles. On en distingue habituellement quatre types essentiels contre lesquels ont été préparés des anticorps, eux-mêmes utilisés pour l'immuno-histochimie. Les collagènes I et III sont répandus dans le stroma intercellulaire, le collagène II est surtout abondant dans le cartilage ; enfin le collagène IV

est caractéristique des membranes basales, il n'est guère hydrolysé par les collagénases qui s'attaquent aux trois autres.

Une autre protéine caractéristique des membranes basales est la *laminine* découverte en 1979, dans un sarcome transplantable de la souris. La laminine dont la structure a été largement élucidée, n'est synthétisée que par un petit nombre de types cellulaires, en particulier les cellules épithéliales, mais non par les fibroblastes. La *fibronectine* — un dimère de 440 000 Daltons — est au contraire synthétisée par les fibroblastes, et se trouve soit dans la substance interstitielle avec divers protéoglycans ou à la surface de divers types cellulaires, soit dans les membranes basales.

Ces divers constituants de la matrice extra-cellulaire peuvent exister soit à l'état figuré, soit à l'état dissous. Les expériences de Sugrue et Hay (1981 et 1982) ont montré l'importance des molécules de collagène (ou de chaînes α) ou de laminine en solution dans le milieu baignant la surface basale des cellules de l'épithélium de la cornée, pour ce qui est du maintien de la forme de ces cellules. D'autres observations suggèrent l'existence de relations entre des constituants de la matrice extra-cellulaire (par exemple la fibronectine) et le cytosquelette, en particulier les filaments d'actine.



Un ensemble très varié de données a été réuni au sujet de l'épithélium mammaire et de ses relations avec la matrice extra-cellulaire au cours de diverses phases de la vie : apparition et différenciation de la glande chez l'embryon, son développement lors de chaque grossesse, son activité fonctionnelle pendant la lactation, et son involution en fin de lactation.

Chez la femelle adulte, une expérimentation très détaillée *in vivo* ou *in vitro* a, depuis des années, montré que trois hormones sont essentielles à l'établissement et au maintien de la sécrétion lactée, l'insuline, le cortisol et la prolactine. La progestérone joue vis-à-vis de la prolactine un rôle antagoniste aussi bien pour ce qui est de la sécrétion de cette hormone que pour son action sur la glande mammaire (mesurée par la sécrétion de caséine). Or il y a des relations entre les actions hormonales et la matrice extra-cellulaire dans la physiologie des cellules de l'épithélium mammaire :

— état de différenciation cellulaire et sécrétion de caséine par des cellules mammaires isolées *in vitro* : cultivées sur verre ou sur plastique de telles cellules répondent mal aux hormones ; la réponse est améliorée en culture sur collagène ; elle devient bonne sur collagène flottant, une fois que ce dernier a été décollé de son support et qu'il a pu se rétracter. La polarisation des cellules glandulaires devient alors très nette comme l'ont montré Emerman et Pitelka (1977-1980) ;

— adhérence au fond des boîtes de culture de cellules mammaires isolées : elle nécessite la synthèse d'une couche de collagène IV ; en présence d'un inhibiteur de cette synthèse (cis-hydroxyproline), le nombre des cellules fixées est faible (Kidwell et al., 1980) ;

— multiplication des cellules mammaires cultivées *in vitro* : un corticostéroïde et E.G.F. (epithelial growth factor) sont indispensables si la culture est faite sur plastique, mais non sur collagène de type IV. L'analyse détaillée (Salomon et al., 1981) montre qu'E.G.F. facilite le dépôt de collagène IV et que le corticostéroïde empêche sa disparition en inhibant l'activateur du plasminogène (plasminogen activator) ou la collagénase de type IV. L'action combinée des deux facteurs de croissance augmente donc l'accumulation de collagène de type IV, et peut-être aussi d'autres constituants comme la laminine ;

— involution de la glande mammaire en fin de lactation : l'étude morphologique et immunohistochimique révèle que la disparition des alvéoles et de la membrane basale vont de pair. Or l'homogénéat de glande mammaire au début de son involution manifeste une activité collagénasique, qui pourrait résulter d'une augmentation du « plasminogen activator » (Ossowski et al., 1979). On peut reproduire un processus similaire dans des cultures de cellules (mêlées de fragments de glandes) établies sur collagène en présence des hormones nécessaires. Si l'on remplace le milieu par un milieu sans hormone, le collagène IV récemment synthétisé disparaît et la culture périclite, imitant ainsi le processus d'involution *in vivo*.



Au cours du développement embryonnaire, les relations d'induction entre mésenchyme et épithélium ont été étudiées depuis fort longtemps au sujet des glandes salivaires ou des glandes mammaires, par exemple. Schématiquement, l'expérimentation consiste à séparer à un stade précoce l'épithélium et le mésenchyme sous-jacent de divers organes ou de différentes régions du corps et à les recombinaer selon divers protocoles expérimentaux. Ainsi le mésenchyme de la région mammaire du fœtus de lapin de 12 jours associé à de l'épiderme d'une région non mammaire, induit la formation d'une ébauche de type mammaire dans cet épiderme, même si celui-ci provient d'un embryon de poulet (Propper et Gomot, 1973) ; le mésenchyme mammaire embryonnaire a la même action sur le tissu mammaire adulte (Sakakura et al., 1979). Dans son analyse de telles expériences, Kratochwil (1969) insistait sur le fait que le mésenchyme intervient surtout en évitant que les cellules épithéliales ne s'étalent sur le substrat de la culture comme elles le font en l'absence de mésenchyme. Le rôle du mésenchyme dans le maintien de la forme et dans le processus de ramification des ébauches de glande salivaire

ou mammaire a été démontré grâce à l'incorporation de précurseurs marqués (^3H glucosamine, $^{35}\text{SO}_4^{--}$) ou à la suppression de la membrane basale à l'aide d'enzymes appropriés (Bernfield et al., 1972-1982).

..

Chez la souris et le rat, l'ébauche mammaire présente, dès avant la naissance, un dimorphisme sexuel marqué. Chez le mâle, sous contrôle testiculaire (A. Raynaud), l'ébauche est coupée de l'épiderme de surface par une sorte de collier conjonctif de plus en plus serré. Le rôle du mésenchyme dans ce processus et dans l'apparition du dimorphisme sexuel a été analysé en détail ; c'est le mésenchyme qui répond à la testostérone, comme le prouve l'emploi de mésenchyme de type normal ou de souris Tfm, insensibles aux androgènes. De plus l'épithélium de la région mammaire de fœtus de lapin, associé à du mésenchyme mammaire de souris est reconnu comme mammaire, et forme une ébauche mammaire ; mais, sous l'action de la testostérone, la tige de cette ébauche est sectionnée comme chez la souris, processus qui normalement n'existe pas chez le lapin (Laboratoire de Kratochwil). Mais il y a aussi une influence de l'épithélium sur le mésenchyme sous-jacent, révélée par la nécessité du contact entre les deux tissus pour que se différencient normalement les récepteurs à la testostérone du mésenchyme entourant l'ébauche mammaire (Heuberger et al., 1982). La nature des constituants de la matrice extra-cellulaire intervenant dans ces relations avec les cellules épithéliales n'est pas connue.

..

Il n'est pas nécessaire de rapporter ici l'ensemble des problèmes posés par le développement d'un organe aussi spécialisé et aussi caractérisé au point de vue biochimique, que le poumon. Le rôle des relations entre mésenchyme et épithélium dans la morphogenèse pulmonaire précoce a été démontré de plusieurs manières. Ainsi l'acide L-azétidine-2 carboxylique (LACA) qui interfère avec la synthèse du collagène, altère la morphogenèse de l'ébauche pulmonaire (Alescio, 1973 ; Spooner et Faubion, 1980). La question posée par Masters (1976) du rôle éventuel du mésenchyme dans la différenciation des pneumocytes de type II mérite d'être retenue, bien que les données ne soient pas très concluantes. Mais diverses observations récentes ont fait apparaître un résultat inattendu qui rejoint peut-être ce sujet. Dans des fragments de poumon fœtal humain (de 20 à 22 semaines) cultivés *in vitro*, des pneumocytes de type II avec leurs inclusions lamellaires, apparaissent précocement, comme si un facteur inhibiteur était levé (Mendelson et al., 1981). Un résultat similaire a été obtenu par J. Bourbon et ses collaborateurs (voir section travaux du Laboratoire) sur des fragments de poumon de fœtus de rat. Dans

ces dernières expériences, il a été observé que le mésenchyme régresse en culture, alors que les pneumocytes de type II se différencient plus tôt que normalement. Le rôle éventuel de relations entre mésenchyme et cellules épithéliales dans la différenciation des types cellulaires demandera à être étudié à l'aide de techniques adéquates.

∴

Les relations entre morphogenèse épithéliale et matrice extra-cellulaire dans le développement du néphron dans le rein (métanéphros) ont été analysées systématiquement dans le Laboratoire de I. Saxen à Helsinki. L'importante thèse de P. Ekblom (1981) regroupe un ensemble d'observations à ce sujet. En suivant à l'aide de méthodes immuno-histochimiques la formation de néphrons à partir de massifs de cellules mésenchymateuses, les auteurs ont pu mettre en parallèle d'une part les étapes progressives de l'induction et de la différenciation de cellules épithéliales au sein du mésenchyme métanéphrétique, puis la spécialisation fonctionnelle de ces cellules ; d'autre part des étapes successives dans la nature des constituants de la matrice extra-cellulaire. La présence de collagène de type I et III, ainsi que de fibronectine, précède la différenciation épithéliale. Ces deux constituants disparaissent lorsque les cellules en différenciation s'agrègent. Le collagène de type IV et la laminine font leur apparition lorsque les cellules se polarisent et qu'une membrane basale se différencie. Ultérieurement les segments fonctionnels du néphron montrent la présence soit d'antigène de bordure en brosse (tube proximal), soit de la glycoprotéine de Tamm-Horsfall (tube distal).

L'interprétation de ces très belles recherches n'est pas sans soulever des questions non encore complètement résolues. Dans la mesure où la laminine ou le collagène IV seraient synthétisés uniquement par des cellules épithéliales et non par des cellules mésenchymateuses, on devrait admettre que leur apparition est la conséquence de l'épithélisation des cellules mésenchymateuse et non sa cause. Mais on peut concevoir également que l'induction des processus enzymatiques conduisant à la production des constituants essentiels de la membrane basale constitue une sorte de première étape biochimique de l'épithélisation, précède la différenciation morphologique de la cellule épithéliale et aide ainsi à la différenciation morphologique ultérieure. Les facteurs de la spécialisation fonctionnelle des cellules épithéliales ainsi apparues restent encore à découvrir.

∴

Il n'existe pas encore de modèle univoque permettant de comprendre la différenciation morphologique et fonctionnelle des divers types de cellules

épithéliales glandulaires. Le sujet du cours de cette année a été suscité par les problèmes posés par nos recherches sur la différenciation du testicule fœtal. Cette différenciation débute par l'apparition d'un type cellulaire nouveau (cellules de Sertoli) au sein d'une ébauche indifférenciée, précédant la formation des cordons séminifères. Le problème des relations entre morphogénèse de l'organe et différenciation fonctionnelle des cellules le composant est soulevé. Le rôle de la matrice extra-cellulaire paraît bien probable dans le premier de ces phénomènes, son intervention dans la différenciation cellulaire reste à étudier (voir section : travaux du Laboratoire).

A. J.

SÉMINAIRES

Les séminaires ont comporté la discussion de quatre problèmes au sujet desquels des spécialistes ont été appelés à résumer leurs expériences et leurs points de vue.

1) *Poumon fœtal et néonatal*

R.E. OLVER (The Rayne Institute, University of London) : Mechanisms of lung fluid absorption at birth.

J. BOURBON (Collège de France) : Différenciation *in vitro* de l'épithélium du poumon fœtal.

2) *Immuno-endocrinologie*

J.F. BACH (Hôpital Necker et I.N.S.E.R.M., Unité 25) : Introduction.

J. CHARREIRE (Hôpital Necker et I.N.S.E.R.M., Unité 25) : Thyroïde et Auto-immunité.

M. SACHS (Hôpital Necker et I.N.S.E.R.M., Unité 25) : L'immunologie du Diabète.

3) *Phénomènes de résistance à l'insuline*

B. JEANRENAUD (Université de Genève) : Données *in vivo* et *in vitro* sur la résistance à l'insuline chez les rongeurs obèses.

M. LAVAU (Institut Biomédical des Cordeliers, Paris) : Sensibilité à l'insuline des adipocytes des jeunes rats obèses (fa/fa).

A. LETURQUE (C.N.R.S., Meudon-Bellevue) : Résistance à l'insuline pendant la gestation chez la ratte.

4) *Hormones et comportement sexuel*

M.J. BAUM (M.I.T. Cambridge, Mass., U.S.A.) : Hormonal control of neural and behavioral sexual differentiation.

J.P. SIGNORET et C. FABRE-NYS (Physiologie de la Reproduction, I.N.R.A., Nouzilly) : Effet du rythme de traitement et de la nature de l'hormone sur le comportement sexuel de la brebis.

TRAVAUX DU LABORATOIRE

I. - *Développement du testicule fœtal - Prophase méiotique*

a) *Testicule fœtal de rat* (R. AGELOPOULOU, I. CHARTRAIN, J. HOFFBECK, A. JOST, O. LOCQUET, S. MAGRE, E. PATSAVOUDI, S. PERLMAN, M. SOLVAR et O. VALENTINO).

Les travaux du Laboratoire relatifs à l'organogenèse testiculaire chez le rat, tels qu'ils ont été résumés dans les *Annuaire*s du Collège de France de ces dernières années, ont consisté à aborder la question sous un jour nouveau. Les cordons séminifères, les futurs tubes séminifères, qui sont les premières structures testiculaires à apparaître dans l'ébauche indifférenciée, se forment progressivement au fur et à mesure que se différencient des cellules d'un type nouveau, les cellules de Sertoli primordiales. Ces cellules s'accrochent les unes aux autres et édifient ainsi en quelques heures un cordon séminifère. Ces faits ont été étudiés en détail en microscopie électronique. On a précisé les jonctions complexes en interdigitations entre cellules de Sertoli primordiales, l'apparition précoce d'une couche de microfilaments sous la surface basale aplatie de ces cellules (à la surface externe du cordon en formation), les relations d'abord lâches entre ces cellules et les cellules de type mésenchymateux qui ne seront pas incorporées dans le cordon, ainsi que les relations entre cellules de Sertoli et cellules germinales.

Des processus semblables s'observent également dans des ébauches de gonades cultivées *in vitro*, dans un milieu synthétique. En revanche, l'adjonction de sérum au milieu de culture empêche l'organogenèse testiculaire de se réaliser : dans les cultures d'ébauches indifférenciées apparaissent de volumineuses cellules claires (qui ne se forment pas dans des cultures de gonades femelles). Ces cellules restent dispersées parmi les autres cellules de l'ébauche. Nous avons précédemment pensé qu'elles pourraient être des cellules de Sertoli qui ne se seraient pas agrégées. Ce point a fait l'objet d'études détaillées. On a pu montrer de manière claire que les gonades soumises à l'effet

du sérum pendant deux jours, inhibent *in vitro* les canaux de Müller du fœtus de rat ; elles sécrètent donc l'hormone anti-Müllérienne dont on sait, depuis les travaux de Josso et collab., qu'elle est un marqueur des cellules de Sertoli chez le fœtus.

Dans le modèle expérimental ainsi réalisé, on sépare donc l'organogenèse testiculaire de la différenciation fonctionnelle des cellules qui auraient dû participer à la formation de l'organe. Ce modèle est actuellement activement étudié. D'une part, on a constaté que des sérums d'origine très diverse, en particulier le sérum humain, ont la même action sur la morphogenèse testiculaire. D'autre part, on a pu obtenir après séparations successives par chromatographies sur colonnes, une fraction protéique de sérum humain purifiée environ cinquante fois, c'est-à-dire qu'introduite dans le milieu de culture à une concentration protéique cinquante fois plus faible que le sérum initial, elle a la même action sur l'ébauche que ce sérum. Un certain nombre des propriétés de cette fraction ont pu être établies et seront rapportées prochainement.

D'autres recherches relatives à la différenciation des cellules de Leydig dans les gonades cultivées *in vitro* (avec ou sans sérum) sont en cours ; les techniques adéquates consistant en modifications de techniques antérieures sont maintenant au point.

Une autre voie d'étude de l'effet du sérum sur l'organogenèse testiculaire consiste à suivre en microscopie électronique et en histochimie le développement *in vitro* de l'organe. Le facteur sérique empêche la formation de la membrane basale qui devrait se former autour des cordons. Les relations entre cellules de type mésenchymateux et cellules de Sertoli sont modifiées et les changements de la matrice extra-cellulaire jouent fort probablement un rôle dans les altérations de la morphogenèse.

b) *Testicule du fœtus de lapin* (A. JOST, S. KOIKE, O. LOCQUET, S. MAGRE et S. PERLMAN)

L'organogenèse testiculaire chez le fœtus de lapin a été étudiée en la comparant aux résultats obtenus l'an passé (S. Koike) au sujet de l'hormone inhibitrice des canaux de Müller. Le sexe des fœtus est déterminé par l'examen de la chromatine sexuelle dans les noyaux des cellules amniotiques. A 14 jours (c'est-à-dire 14 fois 24 heures après l'accouplement) on ne décèle guère de différence entre les gonades des fœtus mâles et des fœtus femelles dans les coupes semi-fines. Des différences nettes apparaissent à 14 jours 8 heures et surtout à 14 jours 16 heures. Il s'agit de l'apparition dans la gonade de cellules volumineuses, qui ont tendance à se grouper et qui à 15 jours se reconnaissent bien comme les cellules de Sertoli des cordons séminifères déjà

reconnaissables à ce stade. Or les testicules de lapin mis en culture au contact de canaux de Müller de fœtus de rat de 14,5 jours, n'inhibent pas ces canaux s'ils sont prélevés sur des fœtus de lapin de 14 jours ; ils commencent à acquérir cette capacité à partir de 15 jours (on n'a pas étudié les stades intermédiaires). Il semble bien y avoir parallélisme entre la différenciation morphologique et physiologique des cellules de Sertoli.

Durant une première phase de son existence, le testicule comporte donc des cordons séminifères et sécrète seulement l'hormone correspondante ; une deuxième phase physiologique débute à 18 jours, quand apparaissent les cellules interstitielles de Leydig et quand le testicule commence à sécréter aussi des androgènes.

Le détail des processus conduisant successivement à la différenciation des deux types de cellules sécrétrices reste à déterminer.

c) *Méiose dans l'ovaire fœtal in vitro* (J. PREPIN et G. CHARPENTIER)

La désynchronisation de la méiose dans les ovaires de fœtus de rat cultivés *in vitro* mentionnée antérieurement a été confirmée. D'autre part, il a été vérifié que des ovaires de fœtus de rat cultivés dans un milieu dans lequel des testicules fœtaux avaient été cultivés pendant 4 jours, sont le siège d'anomalies en ce qui concerne le nombre des cellules germinales. Le nombre de ces cellules est fortement réduit après 4 jours de culture, en comparaison avec les cultures en milieu neuf. La question de savoir si les testicules ont appauvri le milieu en une ou plusieurs substances nécessaires aux cellules germinales ou s'ils ont sécrété dans le milieu un facteur nouveau nocif pour ces cellules, devrait pouvoir être résolue prochainement.

PUBLICATIONS

S. KOIKE et A. JOST, *Production précoce de l'inhibiteur Müllérien par le testicule fœtal du Lapin* (C.R. Acad. Sci., Série III, 295, 701-705, 1982).

A. JOST, *Genetic and Hormonal Factors in Sex Differentiation of the Brain* (Psychoneuroendocrinology, sous presse).

A. JOST, *Sexual Organogenesis* (in : *Handbook of Behavioral Neurobiology*, vol. on *Sexual and Reproductive Behavior*, Plenum Press, New York, sous presse).

S. MAGRE et A. JOST, *Early differentiation of the rat testis : relations between Sertoli and germ cells* (in : *Current Problems in Germ Cells*, A. Mc Laren & C.C. Wylie eds, Cambridge University Press, sous presse).

A. JOST et S. MAGRE, *Testicular development phases and dual hormonal control of sexual organogenesis* (in : *Sexual Differentiation : Basic and Clinical Aspects*, Serono Symposium, Carmel mars 1983, Raven Press, sous presse).

II. - *Développement du poumon fœtal* (J. BOURBON, B. PIGNOL et M. RIEUTORT, en collaboration avec M^{mes} L. MARIN et C. TORDET et M. J.P. RELIER, I.N.S.E.R.M. U-29)

Deux aspects du développement du poumon fœtal ont été étudiés, la différenciation morphologique et biochimique de l'épithélium alvéolaire *in vitro*, et le développement du poumon du fœtus de rat de mère diabétique.

1) *Différenciation in vitro*

La capacité de fragments de poumon fœtal à se différencier dans des cultures *in vitro* est un sujet controversé. Certains ont rapporté, chez le fœtus humain, une différenciation plus précoce et plus rapide de l'épithélium *in vitro* qu'*in utero* alors que selon d'autres on n'obtient pas *in vitro* une différenciation biochimique normale des pneumocytes de type II (accumulation de phospholipides caractéristiques du surfactant sous forme d'inclusions lamellaires).

Nous avons étudié le problème en cultivant des explants de poumon indifférencié de fœtus de rat de 16,5 jours jusqu'à l'équivalent du terme (21,5 jours, soit 5 jours de culture) dans des milieux synthétiques ne contenant ni sérum, ni hormones. Selon le milieu de culture utilisé les résultats sont différents. On obtient l'accumulation de glycogène en 3 jours dans le milieu de Waymouth, et la glycogénolyse et l'accumulation des phospholipides du surfactant dans le milieu RPMI, mais seulement après culture préalable de 3 jours dans le milieu de Waymouth. Sans atteindre les valeurs *in vivo*, les concentrations en phospholipides caractéristiques du surfactant (phosphatidylcholine saturée et phosphatidyl glycérol) obtenues *in vitro* permettent d'affirmer qu'il y a bien eu maturation biochimique.

L'observation en microscopie électronique du tissu cultivé montre que les inclusions lamellaires apparaissent déjà après 24 heures de culture, ce qui représente une anticipation de 2 jours par rapport au développement normal et confirme les observations faites sur le tissu humain.

Les pneumocytes de type II semblent donc capables de se différencier *in vitro* en l'absence de toute hormone. Les pneumocytes I ne semblent pas

se différencier *in vitro* et le mésenchyme périclite. Il est possible que des facteurs inhibiteurs empêchent cette différenciation de se produire plus précocement *in vivo*.

2) *Poumon fœtal chez la ratte diabétique*

On sait que le diabète maternel (particulièrement les classes A, diabète gestationnel, et B et C de White) est une cause de retard de la maturation pulmonaire fœtale avec, pour corollaire, un risque accru de détresse respiratoire à la naissance (production insuffisante des phospholipides majeurs du surfactant tel le phosphatidyl glycérol et sans doute aussi la phosphatidyl-choline saturée)

Pour essayer de comprendre les mécanismes qui aboutissent à ce retard de maturation, nous avons étudié deux modèles expérimentaux chez le rat : injection répétée d'insuline au fœtus, diabète maternel à la streptozotocine.

a) *Injection répétée d'insuline au fœtus pendant les derniers jours de la gestation*

Deux injections d'insuline se traduisent par une hypoglycémie et retardent la maturation morphologique du poumon : moins d'inclusions lamellaires par pneumocyte, volume plus faible des inclusions lamellaires que chez les témoins de même âge. Par contre, on n'a pas décelé d'anomalies dans la composition biochimique (teneur en glycogène et en phospholipides).

b) *Diabète expérimental à la streptozotocine*

Selon la dose ou les animaux, la sévérité du diabète est variable, se traduisant soit par une hyperglycémie modérée avec hyperinsulinisme réactionnel du fœtus, soit par une forte hyperglycémie ($> 16,5$ mmol/l) qui ne s'accompagne pas d'hyperinsulinisme fœtal (cf. Kervran et al., 1978).

En ce qui concerne la maturation du poumon fœtal, les premiers résultats viennent d'être obtenus. Chez les fœtus de mère fortement diabétique, il y a un retard de l'augmentation du phosphatidyl-glycérol. Un retard semblable s'observe dans le liquide amniotique humain, mais n'avait encore jamais été observé dans un modèle animal de diabète. En outre, le glycogène qui est très probablement un précurseur des phospholipides du surfactant est accumulé en moindre quantité dans le poumon des fœtus de mères diabétiques ; de plus il semble moins bien utilisé.

PUBLICATIONS

J. BOURBON, M. RIEUTORT, M. ENGLE et P.M. FARRELL, *Utilization of glycogen for phospholipid synthesis in fetal rat lung* (*Biochim. Biophys. Acta*, 712, 382-389, 1982).

J. BOURBON, M. RIEUTORT, Ph. FARRELL et M. ENGLE, *Effet de l'insuline sur l'utilisation du glycogène pour la synthèse des phospholipides dans le poumon fetal* (*Ann. Endocrinol.*, Paris, 43 : 132, 1982).

J. BOURBON, L. MARIN, M. RIEUTORT et C. TORDET, *Autodifferentiation capacities of immature rat lung. In vitro studies with chemically defined media* (Communication présentée à l'International Symposium on the Surfactant System of the Lung, Rome, 2-4 mars 1983).

J. BOURBON, M. RIEUTORT et P.M. FARRELL, *Glycogen metabolism and its relation with phospholipid synthesis in fetal lung* (Communication présentée à l'International Symposium on the Surfactant System of the Lung, Rome 2-4 mars 1983).

III. - *Métabolisme de l'utérus gravide et de son contenu, chez la lapine* (M. GILBERT et M. BOUISSET)

Les recherches concernant le métabolisme de l'utérus gravide chez la lapine ont été poursuivies, en cherchant à déterminer les substrats qui fournissent l'essentiel du carbone à l'utérus gravide et ceux qui participent à son métabolisme oxydatif. On a comparé ces résultats aux exigences métaboliques du muscle de la patte postérieure dont la structure est différente et dont la croissance est nulle pendant la période considérée.

Le travail a été réalisé entre 24 et 30 jours de gestation, chez l'animal éveillé. On a placé à demeure des cathéters dans l'artère fémorale et dans la veine utérine. Des prélèvements de sang quotidiens permettent de déterminer la concentration d'un substrat dans le sang afférent et efférent à l'utérus. A la mesure de la différence artério-veineuse du substrat est associée une détermination du débit sanguin par la technique des microsphères radioactives. Le produit de la différence artério-veineuse par le débit indique la quantité de substrat utilisée par l'utérus. Les mêmes techniques ont été appliquées au muscle de la patte, le sang veineux étant collecté à partir de la veine fémorale.

L'ensemble des flux nets de substrats parvenant à l'utérus gravide doit :

- 1) permettre la croissance et la synthèse de réserves énergétiques du fœtus ;
- 2) assurer le métabolisme oxydatif.

Ces expériences montrent que l'essentiel du carbone est fourni par le glucose et par les acides gras. La quantité utilisée par l'ensemble des deux cornes utérines, contenant 8 à 9 fœtus, augmente d'un facteur 3 à 4 entre 24 et 30 jours de gestation. Par contre l'utilisation exprimée par unité de poids de cet ensemble reste constante. Ces résultats impliquent que : 1) la mère doit fournir des quantités de plus en plus importantes de glucose et d'acides gras vers l'utérus gravide ; 2) les exigences métaboliques augmentent dans le même rapport que le gain de poids de l'ensemble des tissus (essentiellement fœtaux). La première de ces deux conclusions a pour conséquence que la consommation de glucose par les tissus maternels devrait diminuer puisqu'il a été montré que le renouvellement du glucose plasmatique de la mère n'augmente pas en cours de gestation. Les résultats enregistrés sur le muscle de la patte postérieure en apportent une confirmation. Ainsi, la différence artério-veineuse de glucose, à 30 jours de gestation, est environ deux fois plus faible que celle mesurée à 24 jours de gestation. Etant donné que le débit sanguin du muscle ne varie pas entre ces deux stades de gestation, la quantité de glucose utilisée par le muscle diminue donc en fin de gestation. A 30 jours de gestation, environ 40 % du glucose produit par la mère est dirigé vers l'utérus.

Une autre partie du travail a porté sur le rôle des substrats dans le métabolisme oxydatif de l'utérus gravide. Le taux d'extraction d'oxygène par l'utérus gravide (différence artério-veineuse d'oxygène/concentration d'oxygène artériel) est respectivement de 50 % et de 75 % de la quantité d'oxygène du sang artériel à 24 et à 30 jours de gestation. Ceci implique qu'à terme une diminution du débit sanguin utérin sans modification du taux d'extraction d'oxygène entraînerait une chute importante de l'utilisation d'oxygène et probablement la mort du fœtus. La participation des substrats au métabolisme oxydatif a été étudiée d'après le quotient : différence artério-veineuse du substrat/différence artério-veineuse d'oxygène. On note qu'à 24 jours de gestation, si le glucose et les acides gras étaient totalement oxydés ils rendraient compte respectivement de 75 et 25 % de la consommation d'oxygène. A 30 jours de gestation, la part du glucose dans cette consommation est plus importante. Ainsi contrairement à ce que l'on sait chez la brebis, nos résultats montrent que, chez le lapin, les acides gras participent au métabolisme oxydatif.

PUBLICATIONS

(plusieurs articles sont relatifs à des recherches
faites ou entreprises durant les deux années précédentes
avec les chercheurs du Laboratoire de F. Battaglia
et de G. Meschia, à Denver)

M. GILBERT et A. LETURQUE, *Foetal weight and its relationship to placental blood flow and placental weight in experimental intra-uterine growth retardation in the rat (Dev. Physiol., 4, 237-246, 1982).*

S. HAUGUEL, M. GILBERT et L. CEDARD, *Maternal and fetal metabolic effects of various salbutamol treatments in the pregnant rat (Dev. Pharmacol. Therapeut., 4, 150-157, 1982).*

S. HAUGUEL, M. GILBERT et L. CEDARD, *Action of salbutamol on carbohydrate metabolism in the rat fetus (Biol. Neonate, 42, 257-264, 1982).*

M. GILBERT, S. HAUGUEL, A. KERVRAN et M. RIEUTORT, *Bilan métabolique et hormonal de l'utérus gravide et du conceptus en fin de gestation chez la lapine non anesthésiée (Ann. Endocrinol., Paris, 43, 88, 1982).*

M. GILBERT, J.W. SPARKS, J. GIRARD et F. BATTAGLIA, *Effects of pregnancy on glucose turnover and metabolite levels during fasting in conscious guinea pigs (Pediat. Res., sous presse).*

M. GILBERT, W.W. HAY, G. MESCHIA et F. BATTAGLIA, *Some aspects of maternal metabolism throughout pregnancy in the conscious rabbit (Pediat. Res., sous presse).*

W.W. HAY, M. GILBERT, R. JOHNSON et F.C. BATTAGLIA, *Glucose turnover rates in chronically catheterized non-pregnant and pregnant rabbits (Pediat. Res., sous presse).*

W.W. HAY, J.W. SPARKS, M. GILBERT, F.C. BATTAGLIA et G. MESCHIA, *The effect of insulin on maternal hindlimb, uterine, and fetal glucose uptakes in conscious pregnant sheep (J. Endocrinol., sous presse).*

W.W. HAY, M. GILBERT, R.L. JOHNSON et F.C. BATTAGLIA, *Glucose turnover rates in chronically catheterized non-pregnant and pregnant rabbits (Amer. J. Obstet. Gynecol., abstract, 1983).*

R. JOHNSON, S. BLOCK, M. GILBERT, F.C. BATTAGLIA et G. MESCHIA, *Uterine oxygen and substrate uptakes in the pregnant rabbit under chronic steady state conditions (Amer. J. Obstet. Gynecol., abstract, 1983).*

IV. - Métabolisme énergétique du nouveau-né (J.F. DECAUX, F. ESCRIVA-PONS, P. FERRE, J. GIRARD, P. TURLAN et C. VALENZA)

1) Interactions entre l'utilisation du glucose et des acides gras chez le rat nouveau-né

Chez le rat nouveau-né, mis à jeun depuis la naissance, une hypoglycémie se développe après 12 heures, liée à un déficit de la gluconéogenèse. Ce déficit est dû à une carence en substrats glucoformateurs et en substrats

lipidiques (le rat nouveau-né est dépourvu à la naissance de réserves lipidiques mobilisables au cours du jeûne).

L'utilisation de la technique de mesure du taux de renouvellement du glucose (TRG) chez le rat nouveau-né maintenu à jeun, puis gavé de lipides, permet alors l'étude quantitative des interactions entre l'oxydation des substrats lipidiques et la production ou l'utilisation de glucose.

Le TRG réel du rat nouveau-né à jeun âgé de 16 heures est de 7,5 mg/mn/kg de poids corporel, soit 55 % inférieur à celui de l'allaité. Ceci confirme donc un déficit de la production de glucose chez le rat nouveau-né à jeun. En gavant ces animaux avec des triglycérides à chaîne moyenne (TCM), dont les effets hyperglycémiantes sont plus nets que ceux des acides gras à chaîne longue, la glycémie remonte de 0,15 g/l pour les animaux à jeun, à 0,66 g/l. Le TRG est également augmenté de 40 % et atteint 10,6 mg/mn/kg. La présence d'acides gras et de corps cétoniques provoque donc une augmentation de la production endogène de glucose (gluconéogenèse) et de son utilisation.

Pendant, ces résultats ne permettent pas de conclure quant à une action éventuelle des graisses sur le captage du glucose par les tissus du rat nouveau-né. En effet, le captage dépend à la fois de la capacité des tissus à utiliser le glucose et du niveau de la glycémie. Or, nous sommes en présence de groupes de rats (à jeun ou gavés de TCM) ayant des niveaux de glycémie différents. Pour pallier cet inconvénient, nous avons perfusé de glucose froid les rats nouveau-nés à jeun afin d'amener leur glycémie au même niveau que celui des nouveau-nés gavés de TCM. Pour des niveaux de glycémie semblables les nouveau-nés perfusés de glucose présentent un TRG supérieur à ceux gavés de TCM (13,5 mg/mn/kg de poids corporel).

Inversement, à TRG semblable, la glycémie des nouveau-nés perfusés de glucose est plus faible (0,50 g/l) que celle des nouveau-nés gavés de TCM (0,66 g/l). La présence d'acides gras et de corps cétoniques diminue donc la capacité de captage du glucose par les tissus du rat nouveau-né.

2) Développement de la cétogenèse chez le rat nouveau-né

Les recherches ont été poursuivies en étudiant les capacités cétogénétiques de préparations de mitochondries isolées de foies de rats âgés de 0 heure et 16 heures ainsi que de rats adultes.

La fragilité particulière des mitochondries de rats nouveau-nés nécessite de pouvoir tester la qualité de la préparation mitochondriale. C'est pourquoi, en parallèle avec l'incubation de mitochondries en présence de différents types d'acides gras, on étudie les capacités respiratoires des mitochondries par une technique polarographique. Les expériences en cours suggèrent que les mitochondries isolées sont intactes d'un point de vue métabolique (intégrité

de la membrane mitochondriale) et que la capacité à former des corps cétoniques à partir de substrats (oléate, oléylCoA, octanoylcarnitine, octanoate) rentrant à des étapes différentes de la β -oxydation, augmente d'un facteur 2 entre 0 et 16 heures après la naissance, atteignant à ce stade le niveau de l'adulte. On peut donc en conclure que l'augmentation des capacités céto-gènes à la naissance est directement liée à l'élévation des capacités intrinsèques de β -oxydation des mitochondries.

PUBLICATIONS

J.R. GIRARD et P. FERRE, *Metabolic and hormonal changes around birth* (in : *Biochemical Development of the Fetus and Neonate*, C.T. Jones, ed., p. 517-551, Elsevier, Amsterdam, 1982).

L. EL MANOUBI, S. CALLIKAN, P.H. DUEE, P. FERRE et J.R. GIRARD, *Development of gluconeogenesis in isolated hepatocytes from the rabbit* (*Amer. J. Physiol.*, 244, E24-E30, 1983).

J.P. PEGORIER, P.H. DUEE, J.R. GIRARD et J. PERET, *Development of gluconeogenesis in isolated hepatocytes from fasting and suckling newborn pigs* (*J. Nutr.*, 112, 1038-1046, 1982).

J.P. PEGORIER, A. LETURQUE, P. FERRE, P. TURLAN et J.R. GIRARD, *Effects of medium chain triglyceride feeding on glucose homeostatis in the newborn rat* (*Amer. J. Physiol.*, 244, E329-E334, 1983).

P. TURLAN, P. FERRE et J.R. GIRARD, *Effects of an inhibitor of long chain fatty acid oxidation : 2-tetradecylglycidic acid on glucose homeostasis in suckling newborn rats* (*Biol. Neonate*, 43, 103-108, 1983).

J.P. PEGORIER, P.H. DUEE, J.R. GIRARD et J. PERET, *Metabolic fate of non esterified fatty acids in isolated hepatocytes from newborn and young pigs : Evidence for a limited capacity for oxidation and increased capacity for esterification* (*Biochem. J.*, 212, 93-97, 1983).

J.R. GIRARD et M.A. SPERLING, *Glucagon during the perinatal period* (in : *Glucagon*, P.J. Lefebvre, ed. vol. 2, p. 251-274, Springer-Verlag, Berlin, 1983).

P. FERRE, P. SATABIN, J.F. DECAUX, E. ESCRIVA-PONS et J.R. GIRARD, *Development and regulation of ketogenesis in hepatocytes isolated from newborn rats* (*Biochem. J.*, sous presse, 1983).

V. - *Le métabolisme glucidique maternel au cours de la lactation*

(A.F. BURNOL, P. FERRE, J. GIRARD et A. LETURQUE)

Etant donné l'importance de l'insuline dans le contrôle du métabolisme glucidique, nous nous sommes intéressés à la sécrétion et à l'action de cette hormone pendant la lactation. Pour cela nous avons effectué des tests de tolérance au glucose par voie intraveineuse. A l'état basal, la concentration plasmatique d'insuline est plus faible chez les rattes allaitantes que chez les rattes non allaitantes ($16 \pm 4 \mu\text{U/ml}$ contre $87 \pm 31 \mu\text{U/ml}$) et elle remonte chez les rattes allaitantes sevrées 24 heures ($90 \pm 12 \mu\text{U/ml}$). Le coefficient d'utilisation du glucose est augmenté pendant la lactation. Le calcul de l'indice insulino-génique $\Delta I/\Delta G$ montre que la sécrétion d'insuline n'est pas altérée pendant la lactation chez les rattes allaitantes, et qu'elle est augmentée d'un facteur 3 chez les rattes allaitantes sevrées 24 heures. Ceci suggère que les rattes sevrées sont résistantes à l'insuline. Si ce phénomène n'a pas été observé chez les rattes allaitantes, c'est sans doute qu'il a été masqué par la grande capacité de la glande mammaire à utiliser le glucose pendant la lactation. Par la suite nous nous sommes donc intéressés à la sensibilité à l'insuline de la ratte allaitante, et plus particulièrement à la sensibilité à l'insuline de la glande mammaire.

De façon à dissocier les effets de l'hyperglycémie et ceux de l'hyperinsulinémie sur l'augmentation de la vitesse de disparition du glucose sanguin chez les rattes allaitantes observée au cours des tests de tolérance au glucose, nous avons étudié l'utilisation du glucose au cours du clamp euglycémique hyperinsulinémique. En présence d'une concentration plasmatique d'insuline d'environ $3\ 500 \mu\text{U/ml}$, la clairance métabolique du glucose est augmentée d'un facteur 3 chez les rattes non allaitantes comme chez les rattes allaitantes. Cependant, en valeur absolue l'augmentation est beaucoup plus importante chez les rattes allaitantes ($+ 45 \text{ mg/mn/kg}$) que chez les rattes non allaitantes ($+ 18 \text{ mg/min/kg}$). A l'état basal comme au cours du clamp euglycémique, la clairance métabolique des rattes allaitantes sevrées 24 heures est comparable à celle des rattes non allaitantes. Ces résultats suggèrent que la glande mammaire est un tissu sensible à l'insuline.

Pour avoir une mesure directe *in vivo* de la sensibilité à l'insuline de la glande mammaire nous avons fait des mesures de flux lipogénétique chez des rattes non allaitantes, allaitantes, et allaitantes sevrées pendant 24 heures, à l'état basal et au cours d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique. La lipogénèse mesurée par l'incorporation d'eau tritiée dans les lipides dans différents organes montre que chez la ratte allaitante ainsi que chez la ratte sevrée, la glande mammaire est 3 fois plus sensible à l'insuline que le tissu adipeux brun, le tissu adipeux blanc et le foie, alors que chez les rattes non allaitantes, la lipogénèse est stimulée par l'insuline surtout dans les tissus adipeux blanc et brun et faiblement dans la glande mammaire.

Ces études montrent que la ratte allaitante adapte son métabolisme glucidique à une demande importante en réduisant la consommation de glucose par ses propres tissus (diminution de la glycémie et diminution de la sensibilité à l'insuline des tissus autres que la glande mammaire) et en augmentant sa production de glucose.

PUBLICATIONS

A.F. BURNOL, A. LETURQUE, P. FERRE et J.R. GIRARD, *The euglycemic insulin clamp technique coupled with isotopic measurement of glucose turnover : a method for quantifying insulin sensitivity in vivo in the anesthetized rat* (*Reprod. Nutr. Develop.*, 23, 429-435, 1983).

J. GIRARD, A. LETURQUE, A.F. BURNOL, P. FERRE et M. GILBERT, *Glucose homeostasis during pregnancy in the rat* (in : *Lessons from animal diabetes*, E. Shafir et A.E. Reynolds, eds, J. Libbey Co, London, sous presse, 1983).

A.F. BURNOL, A. LETURQUE, P. FERRE et J.R. GIRARD, *Glucose metabolism during lactation in the rat. Quantitative and regulatory aspects* (*Amer. J. Physiol.*, 245, sous presse, 1983).

A. LETURQUE, A.F. BURNOL, P. FERRE et J.R. GIRARD, *Pregnancy induced insulin resistance in the rat : assessment by the glucose clamp technique* (*Amer. J. Physiol.*, 245, sous presse, 1983).

VI. - *Autres données concernant l'endocrinologie du développement* (M. BACONAT, A. JOST, M. NECHAD, M. RIEUTORT)

Alfred Jost a présenté un bref historique de l'endocrinologie du développement depuis 1902, dans un exposé d'introduction au Colloque International sur l'Ontogenèse du système endocrinien, qui sera publié dans un volume de l'I.N.S.E.R.M.

Michel Rieutort a collaboré à des recherches portant sur les récepteurs à la somatostatine dans l'hypophyse et à des expériences relatives à la synchronisation des hépatocytes de jeunes rats et enfin à une étude relative à la croissance des rats Brattleboro.

Myriam Nechad, Chercheur du Laboratoire de Physiologie comparée de l'Université Pierre et Marie Curie, a réalisé au Laboratoire des recherches sur « tissu adipeux et croissance des fibres sympathiques ». Il s'agit de vérifier si le tissu adipeux brun stimule la croissance de fibres sympathiques à partir de ganglions voisins. Une telle action, si elle est démontrée, expliquerait l'importante innervation sympathique du tissu adipeux brun.

L'expérience est faite *in vitro* en co-cultivant *in vitro* du tissu adipeux brun (de rat ou de hamster) et un ganglion sympathique d'embryon de poulet de 9 jours. Les cultures ont été faites dans un gel de collagène de queue de rat. Les résultats indiquent que la croissance des fibres sympathiques — qui est nulle lorsque les ganglions sont cultivés seuls et sans addition de NGF (Nerve Growth Factor) au milieu de culture —, est induite par la présence d'explants de graisse brune à proximité des ganglions. On obtient alors un halo dense de neurites, très nettement polarisé dans la direction des explants de graisse brune. Cet effet étant annulé par l'addition de sérum anti-NGF au milieu de culture (mais pas par celle du sérum pré-immun correspondant), il est conclu que le tissu adipeux brun a la capacité de produire (tout au moins *in vitro*) du NGF, et ainsi de stimuler la croissance des fibres sympathiques et de les attirer vers lui.

Les résultats ainsi acquis seront utilisés au cours d'une enquête plus générale sur le tissu adipeux brun aux différents stades du développement.

PUBLICATIONS

A. JOST, *Endocrinologie du développement et ontogenèse des systèmes endocriniens : aspect historique (Colloque International de l'I.N.S.E.R.M. sur « l'Ontogenèse du Système Endocrinien », Lyon, septembre 1982, INSERM, vol. 109, 13-32).*

A. ENJALBERT, L. TAPIA-ARANCIBIA, M. RIEUTORT, P. BRAZEAU, C. KORDON et J. EPELBAUM, *Somatostatin receptors on rat anterior pituitary membranes (Endocrinology, 110, 1634-1640, 1982).*

M.N. LOMBARD, M. RIEUTORT, M.Th. STROSSER, B. KOCH et C. NADEL, *Plasma levels of growth hormone, corticosterone and insulin, during induced hepatocyte synchronization in young rats (Cell Tissue Kinet., 16, 145-154, 1983).*

G.J. BOER et M. RIEUTORT, *Growth hormone serum levels during the stunted postnatal development of the vasopressin-deficient Brattleboro rat (J. Endocrinol., sous presse, 1983).*

ACTIVITÉS DIVERSES

M. Alfred JOST a été invité à donner un exposé d'ouverture au XIII^e Congrès International de la International Society of Psychoneuroendocrinology (Tübingen, juillet, 1982), au Colloque international de l'I.N.S.E.R.M. sur « l'Ontogenèse du Système Endocrinien » (Lyon, septembre 1982) et au Sero Symposium sur « Sexual differentiation, Basic and Clinical Aspects » (Carmel, California, mars 1983). Il a été invité à prononcer la Vickers Lecture, devant la Neonatal Society (Londres, octobre 1982) et à prendre part au Symposium « Current Problems in Germ Cell Differentiation » (Londres, septembre 1982). Il a donné un séminaire au M.I.T. à Cambridge (Mass.) (octobre 1982).

Il a participé au Jury du Prix Lounsbery décerné par l'Académie des Sciences (France) et par la National Academy of Sciences (U.S.A.), qui s'est réuni à Washington (octobre 1982).

M. Jean GIRARD a été invité à faire des conférences au Colloque International sur l'Ontogenèse du Système Endocrinien (Lyon, septembre 1982) et au 11^e Congrès international sur le Diabète (Nairobi, novembre 1982). Le Collège de France lui a attribué le prix Antoine-Lacassagne pour ses recherches sur la biochimie métabolique. Il a été recruté comme Directeur de Recherches au C.N.R.S. en octobre 1982 et nommé Directeur du Centre de Recherches sur la Nutrition du C.N.R.S. à Meudon-Bellevue. Lors de son installation dans ce Centre (mars 1983) il a emmené avec lui MM. Pascal FERRE et Pierre DUEE, M^{me} Armelle LETURQUE et M^{lle} Anne-Françoise BURNOL, qui travaillent sous sa direction. Il a été nommé membre de la commission n° 7 de l'I.N.S.E.R.M. (Nutrition, Digestion, Métabolisme).

M. Michel RIEUTORT fait partie du Jury de l'Agrégation des Sciences Naturelles, en 1983.

M. Alain KERVRAN a obtenu un poste d'accueil du C.N.R.S. et a rejoint le Centre de Pharmacologie et d'Endocrinologie (C.N.R.S. - I.N.S.E.R.M.) de Montpellier.

Plusieurs chercheurs du Laboratoire ont présenté leurs résultats à diverses réunions scientifiques : M^{lle} Solange MAGRE, au Colloque international de l'I.N.S.E.R.M. sur l'Ontogenèse du système endocrinien (Lyon, septembre 1982); M^{lle} A.F. BURNOL et M^{me} A. LETURQUE à l'Association des Physiologistes (Réunion d'avril 1983 à Fresnes); M. P.H. DUEE aux 14^{es} Journées du Grenier de Theix (I.N.R.A.) (décembre 1982); M. P. FERRE à l'Association Française de Nutrition (15, 16, 17 décembre 1982, Dijon) et au 3^e Congrès Français d'Endocrinologie (22 septembre 1982, Lille); MM. J.

BOURBON et M. RIEUTORT à ce même Congrès et à l' « International Symposium on the surfactant system in the lung » (Rome, mars 1983).

CHERCHEURS ÉTRANGERS

Le D^r Roxane AGELOPOULOU, Assistante à l'Université d'Athènes, a poursuivi son travail au laboratoire jusqu'en janvier 1983.

M^{lle} Evangélie PATSAVOUDI, d'Athènes, prépare une thèse de 3^e cycle au Laboratoire.

M^{lle} Leila EL MANOUBI, de l'Université de Tunis a effectué un séjour de 3 mois au laboratoire (octobre 1982 - janvier 1983).

Le D^r Fernando ESCRIVA-PONS, de l'Université de Madrid a effectué un stage de 9 mois au laboratoire (octobre 1982 - juin 1983).

THÈSES

Deux thèses de Doctorat d'Etat et deux thèses de Doctorat de 3^e cycle ont été soutenues cette année :

Jacques PREPIN : *Recherches sur la biologie des cellules germinales, in vivo chez le fœtus de veau et le freematin, in vitro chez le fœtus de rat* (Université Paris VI, 22 avril 1983).

Solange MAGRE : *Différenciation des cellules de Sertoli primordiales et organogénèse testiculaire chez le fœtus de rat* (Université Paris VI, 6 juin 1983).

Patrice TURLAN : *Renouvellement du glucose chez le rat nouveau-né placé dans différentes conditions nutritionnelles* (3^e Cycle Endocrinologie, Université Paris VI, novembre 1982).

Anne-Françoise BURNOL : *Métabolisme glucidique chez la ratte allaitante. Renouvellement du glucose. Sensibilité à l'insuline* (3^e Cycle Endocrinologie, Université Paris VI, février 1983).