

I

# Centre de recherches sur l'allergie

Professeur Bernard HALPERN

*Directeur*



Les premier, deuxième et troisième étages de ce pavillon sont affectés au Centre de recherche.

HOPITAL BROUSSAIS

96 rue Didot Paris 14

PERSONNEL SCIENTIFIQUE

*Directeur*

M. le Professeur HALPERN, Membre de l'Académie des Sciences, Professeur  
au Collège de France.

*Assistants de recherches*

Mlle NEVEU

Mlle MOUTON

*Techniciens*

Mlle BRANNELEC

Mlle HELLMANN

## INTRODUCTION

Parmi les sciences biologiques contemporaines, l'immunologie connaît un essor des plus remarquables. L'immunologie est devenue une science charnière, une sorte de carrefour sur lequel débouchent de nombreuses sciences biologiques. La cytologie, la microbiologie, la physiologie, la biochimie, la biologie moléculaire, l'endocrinologie et, au premier chef, la pathologie, qu'elle soit expérimentale ou clinique, se trouvent confrontées avec des processus immunologiques. La plus grande partie des recherches menées dans ce centre de recherches est consacrée à l'étude de l'immunologie dans ses rapports avec la pathologie expérimentale et clinique.

Le système réticulo-endothélial est la clef de voûte dans le système de défense. Il joue un rôle essentiel aussi bien dans la résistance de l'organisme contre la dissémination des agents microbiens que dans celle qu'il oppose à l'invasion tumorale. Il est également impliqué dans les phénomènes de l'homeostasie des éléments figurés du sang. Depuis de nombreuses années nous avons consacré des recherches importantes à l'étude des fonctions et du rôle du système réticulo-endothélial dans les défenses antimicrobienne et antitumorale.

La pénétration dans l'organisme d'une substance étrangère, qu'elle soit organisée ou amorphe, détermine une réponse immunologique sous forme de production d'anticorps spécifiques. La nature de ces anticorps, les lois qui régissent sa combinaison avec l'antigène, les effets lésionnels produits par le complexe antigène-anticorps, la libération des amines biogènes du type histamine qui sont responsables d'accidents graves, les modalités de pénétration des antigènes par diverses voies ont fait l'objet de recherches importantes, qui se poursuivent à l'heure actuelle.

Notre attention s'est portée sur la réaction d'hypersensibilité retardée, dont le support est le lymphocyte. Ce sont ces processus immunologiques responsables qui sont impliqués dans la réaction d'homogreffé, dans la maladie homologue, dont l'intérêt n'a pas besoin d'être souligné. Dans le domaine de la physiopathologie de la glomérulonéphrite, de la pyélonéphrite, des collagénoses, des maladies auto-immunes nos recherches ont apporté une contribution qui n'est pas négligeable.

Dans un tout autre domaine nous nous sommes intéressés, à la suite de nos travaux antérieurs sur les phénothiazines, à la psychopharmacologie

du comportement. Les phénomènes de toxicité de groupe, qui peut avoir des extrapolations sociales, et le rôle des hormones thyroïdiennes et des catécholamines dans le déclenchement de ces phénomènes ont retenu notre attention. Les résultats obtenus mettent en évidence des mécanismes sous-jacents qui président au comportement émotionnel en collectivité.

Hormis quelques exceptions, l'objectif essentiel de nos investigations a été l'étude des processus fondamentaux cellulaires et humoraux qui conditionnent la lésion d'hypersensibilité. Que de sujets ont été abordés en dix ans ! L'avenir jugera la valeur et l'intérêt de notre contribution.

## PHYSIOPATHOLOGIE

### DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL (S.R.E.)

Au cours de ces dernières années, une technique a été développée dans ce laboratoire, qui permet de mesurer quantitativement la vitesse de la phagocytose par les cellules qui forment le S.R.E. La cinétique de cette phagocytose est une fonction exponentielle de la concentration sanguine de colloïde par rapport au temps (1, 3, 8, 27, 61). L'étude, effectuée à l'aide de plusieurs colloïdes chez différentes espèces animales nous a permis d'établir la valeur des constantes et les lois physiologiques générales qui règlent la fonction phagocytaire du S.R.E. L'injection simultanée de différents colloïdes a montré que le S.R.E. avait une avidité différente pour chacun d'eux (1, 8, 26, 30, 31, 61, 62).

#### Modifications de la fonction phagocytaire du S.R.E.

Nous avons observé qu'il est impossible, même par l'injection de doses massives de colloïdes, de réaliser un blocage fonctionnel du S.R.E. On peut seulement obtenir une diminution transitoire de son activité fonctionnelle, qui peut même être suivie d'une période d'hyperfonctionnement (1, 5, 9, 10, 30, 31, 62, 81, 120).

Les émulsions de lipides phagocyttables par le S.R.E. ont des effets opposés, suivant leur structure chimique. Le trioléate de glycérine stimule

la fonction phagocytaire du S.R.E. tandis que l'oléate et le stérate d'éthyle dépriment cette fonction (96, 97, 99). Une stimulation considérable de l'activité phagocytaire peut aussi être obtenue par l'administration d'hormones oestrogénitiques (32, 92, 153).

### **Étude de la fonction métabolique du S.R.E.**

L'utilisation d'un colloïde protéinique radiomarqué nous a permis de suivre le métabolisme de ce substratum dû aux enzymes contenus dans les cellules du S.R.E. et de décrire ainsi une méthode d'exploration quantitative de la fonction protéolytique de ces cellules. Les modifications de la fonction métabolique sont souvent parallèles à celles de l'activité phagocytaire du S.R.E. (46, 56, 65).

### **Étude de la phagocytose des bactéries par le S.R.E.**

L'utilisation des bactéries ou des globules rouges, marqués par des isotopes radioactifs ( $P^{32}$ ,  $I^{131}$ ) nous a permis d'étudier quantitativement leur phagocytose par les cellules du S.R.E. La cinétique de cette phagocytose est semblable à celle des particules colloïdales, mais elle s'en distingue par le fait que sa vitesse est dépendante du taux des anticorps sériques spécifiques « opsonines ».

En se basant sur ces observations, nous avons décrit une méthode de mesure du pouvoir opsonisant du sérum, basée sur la mesure « in vivo » de l'accélération de la phagocytose des bactéries, causée par l'injection d'une quantité connue de sérum. Nous avons constaté que la spécificité des opsonines est identique à celle des agglutinines, mais les activités opsonisantes et agglutinantes des immunosérums ne sont pas parallèles. Il s'agit donc de deux anticorps différents. Seuls, les anticorps antisomatiques sont doués d'action opsonisante, les anticorps antiflagellaires étant complètement inactifs. Le complément participe au mécanisme de l'opsonisation en renforçant l'effet de l'anticorps spécifique (38, 78, 87, 88, 89, 99, 110, 128, 129, 130, 132, 163, 180).

### **S.R.E. et résistance aux infections**

Les infections expérimentales provoquent des réactions du S.R.E. variables suivant la nature, la gravité et l'évolution de la maladie. Ainsi, au cours d'infections aiguës et très sévères, le S.R.E. ne réagit pas tandis que les infections chroniques produites par les *Salmonellae*, le

bacille tuberculeux ou les Brucelles produisent une stimulation du S.R.E., dont l'importance varie en fonction inverse de la sévérité de l'infection. Ainsi, la stimulation du S.R.E., produite par le *Mycobacterium tuberculosis* virulent est plus faible que celle produite par la même bactérie non virulente (B.C.G.), ou même par les Mycobactéries saprophytes (*M. phlei*). A ce propos, certaines Corynebactéries anaérobies se sont révélées particulièrement actives. Nous avons partiellement purifié le principe actif contenu dans le *M. phlei*. Celui des Salmonelles est constitué par le lipopolysaccharide de l'antigène somatique (4, 5, 55, 86, 88, 127, 156, 171).

La stimulation de l'activité du S.R.E., provoquée par les bactéries ci-dessus mentionnées ou par leurs principes actifs, détermine une très nette augmentation de la résistance non spécifique des animaux à différentes infections expérimentales. Nous avons démontré que ce fait est dû à des modifications du pouvoir du S.R.E. et non seulement à l'augmentation de leur fonction phagocytaire ou à la présence d'anticorps humoraux (5, 53, 69, 78, 86, 88, 127, 131, 153).

#### **S.R.E. et résistance aux tumeurs et leucémies expérimentales**

Nous avons constaté que le développement de tumeurs greffées en lignée homologue était accompagné d'une stimulation du S.R.E. au moment de l'invasion généralisée de l'organisme par les cellules tumorales. Cette activation est due à une réponse immunologique de l'organisme, car on l'obtient par l'inoculation de cellules leucémiques homologues tandis que la transmission en lignée isologue est sans effet. Le degré de résistance des souris au développement d'un sarcome greffé (sarcome J) est parallèle à l'intensité de la réponse de leur S.R.E. (34, 47, 66, 69, 112).

Comme nous l'avons constaté pour les infections, la résistance naturelle des animaux à la croissance des tumeurs pouvait être augmentée par l'injection de bactéries ou de produits bactériens qui stimulent le S.R.E. Tant la vitesse de croissance de la tumeur greffée que le taux de mortalité des animaux sont diminués par le traitement. L'augmentation de la résistance ne semble pas liée à un mécanisme purement immunologique mais à d'autres réactions des cellules du S.R.E. dont la nature reste à préciser (64, 72, 112, 135, 162, 164).

#### **Application de la cinétique de la phagocytose des colloïdes à la mesure du flux sanguin hépatique**

Des doses très faibles de colloïdes radioactifs, injectés par voie veineuse, sont fixées presque entièrement par les macrophages du foie (cellules de Kupffer) avec une efficacité proche de 100 %. Dans ces conditions expé-

rimentales, la vitesse de l'épuration sanguine du colloïde n'est plus l'expression de l'activité phagocytaire du S.R.E., car elle est limitée par le flux sanguin du foie. Il est donc possible de mesurer la quantité du sang qui traverse le foie d'après la vitesse de phagocytose de doses appropriées de colloïde. Nous avons appliqué cette méthode à la mesure du flux sanguin hépatique chez différentes espèces animales, dans des conditions normales ou pathologiques.

Nous avons aussi préparé un colloïde qui peut être utilisé sans danger en clinique humaine, tant pour l'exploration du S.R.E. que pour la mesure du flux sanguin du foie. A l'aide de cette méthode nous avons constaté que le flux sanguin hépatique est diminué chez les malades atteints de cirrhose du foie. Cette diminution est souvent en relation avec la gravité et l'état d'avancement de la maladie. Par contre, la fonction phagocytaire du S.R.E. n'est pas sensiblement modifiée chez ces malades (2, 3, 16, 28, 29, 35, 44, 45, 54, 71, 101, 136).

## IMMUNOLOGIE ET HYPERSENSIBILITÉ

Les réactions d'hypersensibilité sont l'expression de la réponse spécifique d'un organisme envers des substances étrangères, les antigènes. Elles entrent, de ce fait, dans le cadre de l'immunologie. Suivant que ces réactions sont déterminées par des anticorps ou par des lymphocytes spécifiquement sensibilisés, elles peuvent être divisées en des réactions d'hypersensibilité du type immédiat (anaphylaxie) ou du type retardé (allergie tuberculinique). Le mécanisme physiopathologique des deux formes d'hypersensibilité est essentiellement identique ; il se développe à des phases successives, depuis le premier contact de l'antigène avec l'organisme jusqu'à la manifestation biologique d'hypersensibilité.

Le travail effectué au cours des dix dernières années porte sur chacune de ces phases, de manière à permettre l'étude fondamentale de l'ensemble du mécanisme de l'hypersensibilité.

## Pénétration de l'antigène

Au cours des sensibilisations spontanées l'antigène pénètre, le plus souvent, par voies respiratoire, digestive ou cutanée. Des travaux ont été ainsi consacrés à l'étude des modalités de pénétration de divers antigènes, par voies respiratoire et digestive.

La voie respiratoire permet un passage rapide des antigènes protéiniques dans la circulation. Il en résulte une production d'anticorps spécifiques huit à dix jours plus tard, c'est-à-dire dans les mêmes délais que si la même quantité avait été injectée par voie intraveineuse (36). La barrière digestive est plus difficile à franchir. Néanmoins, lorsque l'ovalbumine ou la sérum-albumine de bœuf est administrée, chez le lapin, à une quantité supérieure à 4 grammes, une portion notable de cette dose traverse, intacte, la paroi intestinale et provoque la formation d'anticorps (104).

Sur la base de ces données, une étude a été effectuée chez des nourrissons. Elle a montré que de la caséine inaltérée peut être mise en évidence dans le sérum, une heure après l'ingestion du biberon, chez 77 % des nourrissons (104).

## Production d'anticorps

Etant donné le rôle capital que la production d'anticorps joue dans l'hypersensibilité, nombre de travaux ont été consacrés à l'étude de cette fonction et, plus spécialement, sur les possibilités de son inhibition. Il a été ainsi démontré que la cortisone, injectée à des rats nouveau-nés, provoque une inhibition totale de la formation d'anticorps antimicrobiens, un abaissement au quart du taux des gammaglobulines sériques et une aplasie lymphoplasmocytaire (21, 39, 40). L'importance du tissu lymphopœtique dans le développement de l'hypersensibilité a été démontrée par le fait, observé récemment, que l'ablation des ganglions lymphatiques, drainant l'endroit de l'injection de l'antigène, supprime, en trois à quatre jours, l'hypersensibilité du type retardé et arrête la production des anticorps (154).

La production des anticorps peut être inhibée chez des animaux adultes par des injections de doses élevées d'un antigène. C'est le phénomène de la paralysie immunitaire (175). Or, il a été démontré que, si un autre antigène est injecté à des doses immunisantes pendant la phase d'induction de la paralysie immunitaire, l'animal ne produit pas d'anticorps, ni ne développe une hypersensibilité retardée envers cet autre antigène (107, 125). Il apparaît ainsi que, si un organisme est inondé avec un antigène, non seulement il devient tolérant à ce même antigène mais il est aussi incapable, pendant une période de 5 à 20 jours, de répondre à des stimulations antigéniques différentes (124, 155, 176). Cette inhibition concerne également les antigènes

*(Kornblum) Le*  
*affaiblissement des*  
*substances antigéniques*  
*Le cortisone est un*  
*antigène*  
*form. molécules protéiques*

*Anti 602/7*  
*Globulines (protéines)*  
*de sérum de lapin*  
*ai certains*  
*substances*  
*(anti fines)*  
*ex = immuns*  
*globulines*



de transplantation, puisqu'il a été montré que des greffes cutanées, placées sur des animaux soumis à un traitement immuno-paralysant, présentent une survie deux à trois fois supérieure à celle des greffes placées chez des animaux normaux (144, 174). De même, la maladie homologue est très atténuée lorsque les cellules lymphoïdes sont prélevées chez des animaux traités avec des doses élevées d'un antigène (149, 174).

### **Sensibilisation tissulaire**

L'étude du mécanisme de la sensibilisation tissulaire par les anticorps circulants a été abordée par la méthode de la sensibilisation passive des tissus isolés « in vitro » (58, 74, 76, 90, 105, 117). Cette méthode a permis de préciser les différentes modalités de la sensibilisation tissulaire ainsi que les facteurs qui la favorisent (63, 85, 98, 121) ou qui l'inhibent (76, 90, 122). Parmi ces derniers, le plus important est la gammaglobuline non spécifique (103, 109). L'étude détaillée des modalités de l'inhibition de la sensibilisation passive « in vitro » par les gammaglobulines normales a permis d'étendre cette étude à des sensibilisations passives « in vivo » et d'obtenir régulièrement une inhibition du choc anaphylactique chez des animaux et des réactions passives cutanées chez l'homme (102, 115, 116, 137).

### **La réaction antigène-anticorps**

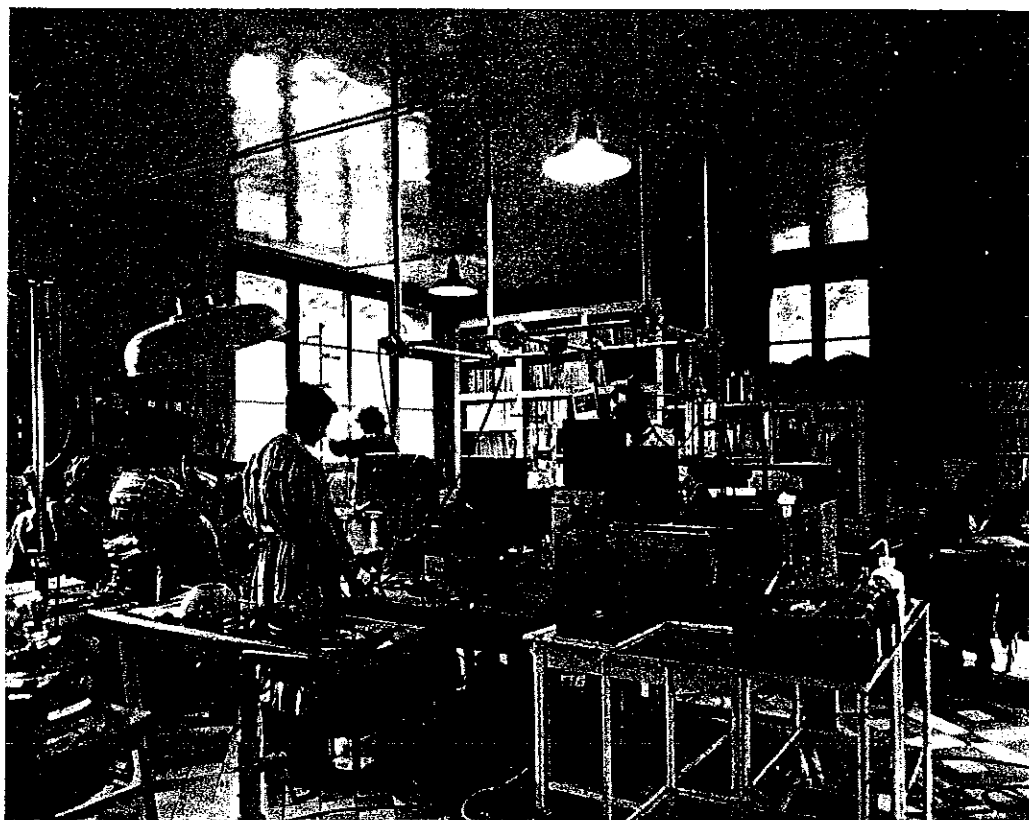
Une série de travaux a été consacrée à l'étude des rapports quantitatifs entre antigène et anticorps, nécessaires pour le déclenchement de la réaction anaphylactique (91, 94, 106). Il a été ainsi démontré qu'une fonction directe relie ces deux facteurs. Il a été, en plus, montré que si la quantité d'antigène utilisée est en large excès par rapport à la quantité d'anticorps, la réaction anaphylactique est inhibée (148). Ce fait indique que les complexes antigène-anticorps ne sont actifs que lorsque deux molécules d'anticorps s'unissent avec une molécule d'antigène. Cette vue a été confirmée lorsqu'il a été démontré que des fragments de molécules de gammaglobulines qui ont seulement une configuration antigénique (antigènes monovalents) ne sont pas capables de déclencher une réaction anaphylactique (151).

### **Libération des substances actives**

Les complexes toxiques antigène-anticorps, agissant sur certaines cellules (probablement les mastocytes) déterminent la libération de substances pharmacologiquement actives, dont la plus importante est l'histamine. Chez le chien, la quantité d'histamine libérée au cours du choc

anaphylactique est en rapport direct avec la gravité du choc. Chez le cobaye, il a pu être précisé que chaque molécule d'anticorps, à la suite de son union avec l'antigène, libère 1.000 à 100.000 molécules d'histamine (150). Chez le rat, une quantité appréciable de 5-hydroxytryptamine est libérée simultanément avec l'histamine (170). Chez la souris, l'étude quantitative de l'activité de divers antagonistes spécifiques de l'histamine et de la 5-hydroxytryptamine (sérotonine) a montré que ces deux substances sont également responsables de la réaction anaphylactique cutanée (146).

Le rôle que l'histamine joue dans le déterminisme de l'anaphylaxie du cobaye a été mis en évidence par le fait que si l'on épuise l'histamine tissulaire par un traitement avec l'anaphylatoxine, l'animal devient réfractaire au choc anaphylactique, ce qui est régulièrement mortel chez cette espèce animale (24, 63, 100, 111).



Ancien laboratoire de recherche.

## HISTAMINE ET ANTIHISTAMINIQUES

### L'histamine dans l'organisme

L'histamine est un constituant naturel de tous les tissus de Mammifères. Cependant sa répartition est très inégale suivant les espèces et les tissus, ainsi qu'en témoigne l'ensemble des données que nous avons obtenues (12). Nous avons également observé que le taux d'histamine tissulaire varie en fonction de l'âge de l'animal ; très faible chez l'animal nouveau-né, il augmente brusquement au moment du sevrage (38). L'histamine se trouve, en grande partie, concentrée dans les mastocytes. Nous avons pu montrer (22) que certaines substances déterminent une altération de ces cellules, qui s'accompagne d'une libération d'histamine.

L'histamine existe à l'intérieur de la cellule sous deux formes : une forme labile facilement libérable au cours de réactions physiologiques et pathologiques ; une forme fixée qui ne peut être mise en liberté qu'après destruction des cellules par des moyens chimiques ou physiques violents (7, 12).

### Histamine exogène

L'histamine provoque une contraction de la musculature lisse, qui peut être inhibée, d'une manière réversible, ainsi que nous l'avons montré dans des expériences réalisées « in vitro », par l'action de l'anhydride carbonique (6, 11, 13, 14, 20).

La toxicité de l'histamine chez l'animal varie avec l'âge. Elle est plus faible chez le nouveau-né que chez l'animal adulte. Ceci est probablement en rapport avec le développement des structures spécifiques sur lesquelles l'histamine agit (95).

### Métabolisme de l'histamine exogène

En utilisant l'histamine radiomarquée au  $C^{14}$  sur le noyau imidazol, nous avons pu apporter quelques précisions nouvelles sur le métabolisme de l'histamine (18, 111, 119). Le temps circulatoire de l'histamine, injectée par voie intraveineuse, est remarquablement court. Elle est rapidement captée par divers tissus, le rein étant doué d'un pouvoir d'extraction particulièrement intense. Elle est rapidement métabolisée. A ce propos, nous avons été amenés à réviser les conceptions classiques concernant la nature des enzymes impliquées dans la dégradation de l'histamine et à conclure que l'histamine n'est pas, au moins chez le rat, la seule enzyme responsable.

→ un médiateur chimique  
présent dans l'organisme  
qui provoque la sécrétion  
gastro-intestinale, la contraction  
musculaire, augmente la  
perméabilité  
musculaire  
et...

Enfin nous avons observé un dernier point important : l'histamine exogène, bien que captée et déposée dans les mêmes tissus que l'histamine endogène, ne peut pas, comme cette dernière, réapparaître dans la circulation sous l'effet de l'administration de certaines substances dites histamino-libératrices.

### Libération de l'histamine endogène

*Substances histamino-libératrices.* Un certain nombre de substances de constitutions chimiques très diverses sont capables, lors de leur administration à l'animal, de déclencher les phénomènes suivants : (a) mise en liberté brusque de l'histamine cellulaire qui se traduit par une augmentation du taux de l'histamine sanguine, (b) éclosion de symptômes caractéristiques dûs à une augmentation de la perméabilité capillaire, et (c) diminution parallèle de la réserve de l'histamine tissulaire (7, 12, 37, 68, 75).

Les résultats obtenus au cours d'études réalisées chez le rat ou chez le chien, soit avec des substances de faible poids moléculaire (48/80, L 1935), soit avec des macromolécules (dextran, polyvinylpyrrolidone) nous ont permis de préciser un certain nombre de points importants : cinétique de la libération d'histamine, corrélation entre les taux d'histamine plasmatique et les troubles cliniques (7, 12, 19), libération concomitante de potassium plasmatique (41), modalités de la déplétion d'histamine tissulaire, comportement de l'animal dont l'histamine a été fortement réduite, processus de biosynthèse de l'histamine et de reconstitution des réserves tissulaires (7, 12, 19) effet de certaines hormones sur la biosynthèse de l'histamine (23, 25, 80).

En outre, nous avons observé que les diverses espèces animales ne se montrent pas également sensibles à l'action de ces substances. Un certain nombre de critères (interférence avec la réaction anaphylactique, nature du mécanisme d'action) nous ont permis de diviser les histamino-libérateurs en deux groupes : les substances de faible poids moléculaire et les macromolécules (12).

Il est possible de réaliser, chez l'animal, un état réfractaire à l'action d'une substance histamino-libératrice en répétant les injections à de courts intervalles de temps. Les animaux ainsi protégés sont également réfractaires à l'action d'autres substances du même groupe et même, dans certains cas, à l'action des substances appartenant à un groupe différent (59).

### Libération d'histamine, allergie et anaphylaxie

L'administration d'une substance histamino-libératrice (L 1935) est capable de déclencher, chez l'homme, les symptômes d'une affection allergique typique (15, 170). Chez un sujet urticarien on voit apparaître une

crise d'urticaire ; chez un asthmatique, une crise d'asthme. Cette observation intéressante nous a conduit à étudier la sensibilité des animaux à la réaction anaphylactique après établissement, par traitement avec une substance histamino-libératrice d'une période réfractaire. Ainsi, on peut protéger un cobaye par des injections répétées d'anaphylatoxine, contre le choc anaphylactique (48, 50, 51). Un traitement répété avec une macromolécule (polyvinylpyrrolidone) permet d'inhiber la réaction anaphylactique chez le chien. Les substances de faible poids moléculaire sont, par contre, sans effet (12, 111).

### Mécanisme de la libération d'histamine

L'étude de la libération d'histamine, réalisé « in vitro » avec des fragments de peau de rat ou par perfusion du train postérieur de rat, a apporté quelques éclaircissements sur le mécanisme du phénomène et confirmé l'hypothèse que la chaîne des réactions activées, au cours du processus aboutissant à la libération d'histamine, est semblable pour le complexe antigène-anticorps et les histamino-libérateurs du type macromoléculaire (70). Dans les deux cas, le mécanisme de la réaction est certainement enzymatique : il est très influencé par la température et un inhibiteur métabolique, tel que l'acide iodoacétique. Par contre, dans le cas de la libération d'histamine provoquée par le 48/80 (substance à faible poids moléculaire), l'influence de la température et de l'acide iodoacétique est beaucoup moins évidente. Des résultats du même ordre ont été obtenus « in vivo » (79).

### Antihistaminiques de synthèse et histamino-libérateurs

Les symptômes cliniques, provoqués par les histamino-libérateurs (P.V.P. chez le chien, 48/80 chez rat) sont empêchés par un traitement préventif avec les antihistaminiques de synthèse (75, 77). Ceci est en accord avec la remarquable action inhibitrice de ces substances (et en particulier de la prométhazine) sur l'augmentation de la filtration capillaire de l'eau et des protéines, provoquée par les histamino-libérateurs (75). Nous avons pu préciser le mécanisme de l'action antagoniste des antihistaminiques à l'égard de l'histamine exogène et endogène, libérée (17, 67).

Il nous est apparu que, parmi les antihistaminiques de synthèse, les plus actifs contre les effets des histamino-libérateurs n'étaient pas toujours les antagonistes les plus spécifiques de l'histamine. Nous avons pensé que d'autres substances, en dehors de l'histamine, pouvaient être libérées par les histamino-libérateurs. En effet, en perfusant le train postérieur du rat

avec le dextran ou le 48/80, nous avons pu déceler, à côté de l'histamine, une autre amine, la 5-hydroxytryptamine (52). Nous avons alors essayé de déterminer à l'aide d'antagonistes de l'histamine et de la 5-hydroxytryptamine, dont nous avons délimité à cette occasion la spécificité plus ou moins étroite, la nature des médiateurs chimiques endogènes libérés par action de différents histamino-libérateurs (dextran, L 1935, 48/80, anaphylatoxine) chez deux espèces animales (rat et cobaye) (49, 67).

Nos conclusions ont été les suivantes : la mépyramine, antagoniste spécifique de l'histamine, et la prométhazine, antagoniste moins spécifique mais très puissant, sont capables d'inhiber les effets des histamino-libérateurs chez le cobaye (48/80, anaphylatoxine). D'autres substances peu antihistaminiques, mais possédant des propriétés anti-5-hydroxytryptamine, sont sans effet. Chez le rat, par contre, les substances les plus actives contre les histamino-libérateurs étudiés (dextran, 48/80, L 1935) possèdent, à côté de leur effet antihistaminique, une puissante action anti-5-hydroxytryptamine.

Cette étude nous a permis de préciser que le rôle de l'histamine dans les troubles provoqués par les substances désignées sous le terme de « substances histamino-libératrices » était plus ou moins important selon l'espèce animale étudiée.

## IMMUNOLOGIE DES MALADIES AUTO-IMMUNES

L'application des techniques d'immunofluorescence à l'étude des maladies auto-immunes a enrichi d'une manière considérable nos connaissances sur le rôle des facteurs immuns dans le déclenchement de ces affections qui englobent, entre autres, la thyroïdite, la rectocolite hémorragique, certaines formes d'anémie, le lupus érythémateux, certaines formes d'anémie hémolytique, la myasthénie grave, etc. En effet, la liste de ces affections ne fait qu'augmenter d'année en année.

Les recherches, poursuivies depuis trois ans dans ce Centre, ont pour objectif de mettre en évidence les processus immunologiques impliqués dans certaines affections auto-immunes à l'aide de la technique d'immunofluorescence. Nos recherches actuelles portent essentiellement sur la rectocolite hémorragique.

En utilisant la méthode indirecte, c'est-à-dire la révélation des anticorps par les antigammaglobulines de lapin antigammaglobulines humaines floresciénées, on a pu mettre en évidence la présence, chez un petit nombre de malades, d'anticorps circulants qui se fixent sur le colon humain normal. Le pourcentage des réactions positives est augmenté lorsque cette même opération est réalisée sur des biopsies de muqueuses coliques provenant de malades atteints de rectocolite hémorragique.

Parallèlement il a été montré que les sérums humains, normaux ou pathologiques, peuvent donner des réactions positives avec certains colons de chien, de singe, de rat, etc., mais il s'agit de réactions faussement positives liées à la présence, dans les glande à mucus de certains animaux, d'un agglutinogène A du groupe ABO.

La technique d'immunofluorescence a été également appliquée à l'étude des anticorps anticornée. Ces recherches ont montré la présence d'un antigène qui est commun à la cornée et à d'autres structures conjonctives.

## IMMUNOPATHOLOGIE

Parmi les différentes techniques de reproduction des glomérulonéphrites et des syndromes néphrotiques expérimentaux nous avons abordé l'étude : 1° des syndromes néphrotiques d'origine mécanique par stase veineuse ; 2° des syndromes néphrotiques de nature immunologique (hétéro- et auto-immunes).

### Les syndromes néphrotiques mécaniques par stase veineuse

Il est possible d'obtenir, chez le lapin, par ligature partielle des deux veines rénales, un syndrome néphrotique, à condition d'associer soit un régime hypersalé, soit de la Doxa. Dans ces conditions, les lapins ont une protéinurie massive avec, sur le plan humoral, une augmentation des lipoprotéines et une hypoalbuminurie (42, 43, 82, 84).

Ainsi ont pu être reproduits expérimentalement, pour la première fois, les syndromes néphrotiques observés chez l'homme après thrombose des veines rénales. L'obstruction veineuse chronique peut, à elle seule, déterminer un syndrome néphrotique ; la protéinurie massive constitue bien, sur le plan physiopathologique, l'élément essentiel du syndrome néphrotique (84, 93, 172).

Si la ligature est unilatérale, le rein opposé étant laissé en place, on n'observe pas de perturbations lipidiques. Celles-ci apparaissent lorsque, dans un second temps, on enlève le rein : ainsi le rein interviendrait directement dans la genèse de la perturbation lipidique (60, 93).

### Les glomérulonéphrites hétéro-immunes

Une néphrite expérimentale hétéro-immune a été réalisée selon la technique classique de Masugi, chez le rat (avec un sérum antirein provenant de lapin) et chez le lapin (avec un sérum antirein provenant de canard). Cette néphrite est bien d'origine immunologique : l'atteinte initiale est liée à la fixation des anticorps hétéro-immuns sur l'antigène glomérulaire ; l'atteinte ultérieure se produit lors de l'apparition des anticorps contre les globulines du sérum étranger. Ces deux réactions antigène-anticorps s'accompagnent de fixation du complément : l'injection du sérum antirein est suivie d'une chute rapide, intense et prolongée du taux du complément sérique (168, 172).

Nous avons pu prévenir l'apparition de cette glomérulonéphrite hétéro-immune, d'une part, en s'opposant à l'action du complément par l'emploi de substances anticomplémentaires, en l'occurrence l'héparine dont nous avons pu démontrer l'action anticomplémentaire « in vivo » et « in vitro » et, d'autre part, en inhibant la formation des anticorps grâce aux moutardes azotées et aux antimétabolites (substances à action immunosuppressive) (152, 173).

Chez le lapin, l'héparine, administrée chaque jour pendant dix jours après l'injection de sérum antirein, est capable de prévenir quasi complètement l'apparition de la glomérulonéphrite (168). Chez le rat, la mechlorethamine, le chlorambucil, la vincalécoblastine, à condition d'être administrés avant ou au plus tard à partir du jour même de l'injection du sérum antirein, ont également une action préventive (173). Chez les animaux traités par héparinothérapie ou par chimiothérapie immunosuppressive, la protéinurie est minime : il n'y a pas d'élévation de l'urée sanguine et les contrôles histologiques, effectués aux différentes phases de la maladie, confirment la bénignité de l'atteinte rénale par rapport aux animaux témoins recevant le sérum antirein seul. Ces faits ont de très importantes applications cliniques (169).



## Les glomérulonéphrites auto-immunes

Un nouveau type de glomérulonéphrite auto-immune a été décrit. Les injections répétées de papaïne à de jeunes lapins déterminent une glomérulonéphrite associée à une angéite diffuse. Cette maladie expérimentale paraît liée à un processus d'autosensibilisation. Sous l'action de la papaïne il y a libération et dépolymérisation des glycoprotéines endogènes, avec démasquage de la copule protidique dont le pouvoir antigénique est très grand. Parallèlement à l'apparition de la glomérulonéphrite évolutive, on peut mettre en évidence, dans le sérum de l'animal recevant la papaïne, des anticorps circulants contre les glycoprotéines de son propre tissu conjonctif (145, 152).

Les lésions histologiques glomérulaires, dans ces cas, sont très proches de celles constatées chez l'homme au cours des glomérulonéphrites lupiques.

## Rôle aggravant du sodium au cours de différentes néphropathies

L'injection de séralbumine et d'ovalbumine, chez le lapin, déclenche une glomérulonéphrite, d'allure particulièrement grave avec l'ovalbumine. Lors des premières injections d'ovalbumine, on observe une protéinurie liée uniquement à la présence d'ovalbumine. Une semaine plus tard environ, apparaissent dans les urines des protéines sériques, signant l'installation de la glomérulonéphrite. Les signes biologiques et histologiques de cette glomérulonéphrite sont considérablement aggravés par l'administration simultanée de sels de sodium (73).

De même, l'administration concomitante de chlore de sodium augmente le taux de la protéinurie orthostatique du lapin. Si l'expérimentation est poursuivie suffisamment longtemps, la protéinurie devient permanente (83).

Deux conclusions peuvent être tirées de ces expériences : le sodium a un rôle aggravant sur certaines protéinuries expérimentales du lapin (42, 73, 83) ; une protéinurie initialement fonctionnelle peut entraîner des lésions rénales organiques définitives.

## BIOCHIMIE

Le laboratoire de Biochimie se consacre à l'étude du tissu conjonctif normal et pathologique et à des problèmes d'immunochimie.

### Glycoprotéines tissulaires

Des méthodes ont été mises au point pour l'extraction et la purification des glycoprotéines tissulaires liées aux autres protéines fibreuses de la trame conjonctive. Une telle glycoprotéine de structure, la kératoglycosaminoglycane (KGAG), a été obtenue à l'état pur à partir du stroma cornéen (158, 159). Nos études immunochimiques ont montré que cette protéine est l'antigène principal du stroma cornéen, responsable des réactions d'intolérance lors des hétérograftes. Elle est intimement liée au collagène et semble former un ciment entre les fibres et une couche de protection autour des faisceaux. A l'aide d'antisérums spécifiques fluorescents, nous avons pu mettre en évidence des protéines semblables (ou identiques) dans la peau, le tendon, la sclérotique et d'autres tissus conjonctifs.

« In vitro », la cornée incorpore les aminoacides marqués dans cette glycoprotéine et le rapport du marquage de la KGAG et du collagène suggère une synthèse simultanée de ces deux protéines de structure. La quantité et la qualité de la glycoprotéine pourrait bien déterminer la micromorphologie du collagène déposé par les fibroblastes : structure transparente dans la cornée, faisceaux opaques et très résistants dans les tendons, etc.

### Structure de l'élastine et athérome

Une autre glycoprotéine de structure a été extraite à partir du tissu élastique de l'aorte et des valvules cardiaques. Cette glycoprotéine donne une réaction croisée avec le streptocoque du type A et semble être responsable de la localisation tissulaire des anticorps antistreptococciques observée dans le rhumatisme.

Nos études sur le tissu élastique et l'élastine en particulier ont abouti à une nouvelle méthode de purification et de solubilisation de cette protéine (160). L'étude de la vitesse de la dégradation alcaline de l'élastine en milieu aqueux-organique a révélé l'importance des forces hydrophobes dans la stabilisation de sa structure secondaire et tertiaire. Nous avons proposé un modèle physico-chimique de l'élastine, basé sur l'existence de ces interactions hydrophobes et rendant compte de la très grande

résistance chimique et mécanique ainsi que de l'élasticité d'entropie de la protéine.

Nous avons mis en évidence la nature antigénique de l'élastine ainsi que la présence d'anticorps antiélastines dans le sérum d'individus normaux et pathologiques. Ces études ont suggéré un mécanisme de type auto-immunitaire dans le développement de l'athéromatose (158).

### Structure des gammaglobulines

Nous avons tenté d'élucider le rôle de la copule glucidique dans la structure des gammaglobulines et dans leurs combinaisons avec l'antigène ou avec l'anticorps spécifique. Des peptides et glycopeptides ont pu être isolés à partir des gammaglobulines humaines, bovines et de lapin, différemment préparées. Certains de ces peptides portent l'un des sites antigéniques de la molécule originale et possèdent une spécialité d'espèce, mise en évidence par des expériences de type inhibition par haptène. Ces peptides sont scindés déjà « in vivo » de la gammaglobuline originale par un mécanisme qui reste à être précisé. La molécule ainsi privée de la majeure partie de son acide sialique donne une courbe de précipitation spécifique fortement aplatie, avec déplacement du point d'équivalence, témoignant de la perte partielle de la spécificité immunologique de la molécule (133, 157).

### Collagénoses expérimentales

Le rôle des enzymes dans l'induction de la lésion tissulaire est certainement dominant mais, à l'heure actuelle, encore insaisissable sur le plan expérimental et clinique. Une voie d'approche possible est d'étudier l'action des enzymes protéolytiques plus ou moins purs sur les tissus, après leur administration par une voie générale.

Une des enzymes protéolytiques qui agit dans les limites du pH du tissu est la papaïne. Des recherches ont été engagées en vue de l'étude de l'action de la papaïne, administrée par voie générale, sur les divers tissus et plus particulièrement sur le tissu conjonctif. Chez le lapin ainsi que chez le singe, l'injection intraveineuse de papaïne provoque un syndrome pathologique qui est caractérisé par des lésions rénales, hépatiques, ostéo-articulaires qui, à bien des égards, ressemble au lupus érythémateux disséminé. Le tissu le plus atteint est le tissu ostéo-cartilagineux. Ce qui est frappant dans le syndrome provoqué par la papaïne c'est la présence d'anticorps auto-immuns dirigés contre certaines structures présentes dans le tissu conjonctif.

Nous poursuivons l'étude immuno-chimique et biochimique des modifications tissulaires et humorales afin d'identifier les antigènes tissulaires

provoquant l'apparition d'auto-anticorps au cours du traitement à la papaine (145, 152). Au cours de ces études, nous avons essayé d'identifier les enzymes responsables des phénomènes caraboliques et destructifs, observés au niveau du tissu conjonctif (161), les cathepsines ayant fait l'objet d'une étude spéciale (178). D'autres enzymes, comme l'élastase (179), ainsi que la carrageenine (177) ont été utilisées pour des études semblables concernant les enzymes dégradant le tissu conjonctif et le syndrome humoral de l'inflammation (179).

## PSYCHOPHARMACOLOGIE DU COMPORTEMENT

C'est un problème dont l'étude a été commencée en 1961, à la suite d'un contrat passé avec la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique.

### Toxicité de groupe et substances sympathomimétiques

L'observation de base est la suivante : la plupart des amines sympathomimétiques possède une double toxicité : 1° une toxicité absolue obtenue chez les animaux isolés ; 2° une toxicité dite de groupe qui s'observe lorsque les animaux sont mis en collectivité, dans certaines conditions de température extérieure.

La toxicité du groupe est souvent dix à quinze fois plus importante que la toxicité absolue. D'autre part, les animaux mis en groupe montrent des signes d'agressivité, d'excitation psychomotrice à des doses qui sont inefficaces chez les animaux solitaires. La mort survient chez les animaux groupés, même avec des doses faibles de substances sympathomimétiques, par nécrose du myocarde (113, 118).

### **Toxicité de groupe des substances douées de propriétés inhibitrices de la monoamineoxydase (IMAO)**

La toxicité de groupe n'est pas le fait de substances appartenant à la famille des corps sympathomimétiques. Il a été montré que divers IMAO, mais pas tous, sont capables de provoquer les mêmes modifications du comportement lorsque les animaux sont mis en groupe. Certaines substances sympathomimétiques, comme l'éphédrine, la tyramine, la dopamine, n'acquiescent l'effet de groupe que si les animaux sont prétraités avec un IMAO.

### **Toxicité de groupe et précurseurs des catécholamines**

Il a été montré que des phénomènes similaires s'observent avec les précurseurs de catécholamines, notamment la dopa et la dopamine (138, 139).

### **Abolition de la toxicité de groupe par certains neuroleptiques**

Il a été montré que certains neuroleptiques, notamment la réserpine et la chlorpromazine, suppriment la toxicité de groupe, sans altérer la toxicité absolue des substances sympathomimétiques. D'autre part, l'administration préalable d'un IMAO (114) neutralise l'effet de la réserpine sans affecter celui de la chlorpromazine. Ceci montre que le mécanisme d'action de ces deux neuroleptiques est totalement différent.

### **Corrélation entre le comportement émotionnel, objectivité par la toxicité de groupe et le taux des catécholamines cérébrales**

A l'heure actuelle on fait jouer un rôle très important à certaines monoamines, dans l'expression émotionnelle. Il a donc été intéressant d'étudier les modifications du taux des catécholamines cérébrales au cours de la toxicité de groupe. Des recherches réalisées dans ce laboratoire (126) ont montré que le taux des catécholamines cérébrales baisse rapidement au cours de la toxicité de groupe. L'étude de la corrélation entre les catécholamines cérébrales et l'expression émotionnelle, dont on conçoit l'importance, est actuellement à l'étude.

### **Thyroxine et toxicité des substances sympathomimétiques**

Il a été montré dans ce laboratoire que l'hormone thyroïdienne exalte d'une manière considérable la toxicité des substances sympathomimétiques. Ceci est vrai pour l'amphétamine, l'éphédrine, la tyramine, la noradrénaline,

etc. (140, 141, 142, 165, 166). Cette augmentation de la toxicité s'observe aussi bien chez la souris solitaire et, a fortiori, chez les souris mises en groupe. Le mécanisme d'action de la thyroxine reste encore à élucider. Il est à noter que les IMAO produisent un effet similaire. Il n'est donc pas impossible qu'il y avait une corrélation entre l'hormone thyroïdienne, la vitesse de catabolisme des catécholamines, d'une part, et l'expression émotionnelle, d'autre part. Cette interprétation paraît d'autant plus plausible que l'administration de la thyroxine annule l'action protectrice de la réserpine contre la toxicité de groupe, bien qu'elle n'affecte pas celle de la chlorpromazine.

Les perspectives de ces recherches paraissent prometteuses. Elles concernent un problème essentiel du mécanisme du comportement émotionnel.

## BIBLIOGRAPHIE

1955

- 1 BENACERRAF B., HALPERN B.-N., STIFFEL C., CRUCHAUD S. et BIOZZI G. Phagocytose d'une fraction de sérum chauffé et iodé ( $I^{131}$ ) par le système réticulo-endothélial et comportement consécutif de ses cellules à l'égard d'autres colloïdes. *Annls Inst. Pasteur, Paris*, 89, 1955, 601.
- 2 BENACERRAF B., BIOZZI G., CUENDET C. et HALPERN B.-N. Influence of portal blood flow and of partial hepatectomy on the granulopoeitic activity of the reticulo-endothelial system. *J. Physiol., Lond.*, 128, 1955, 1.
- 3 BENACERRAF B., BIOZZI G., HALPERN B.-N. et STIFFEL C. Physiology of phagocytosis of particles by the reticulo-endothelial system. In: « Physiopathology of the reticulo-endothelial system », Halpern B.-N., Benacerraf B. et Delafresnaye J.-F. (eds.) Oxford, Blackwell Publ., 1955, p. 52.
- 4 BIOZZI G., BENACERRAF B. et HALPERN B.-N. The effect of *Salmonella typhi* and its endotoxin on the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system in mice. *Br. J. exp. Path.*, 36, 1955, 226.
- 5 BIOZZI G., HALPERN B.-N., BENACERRAF B. et STIFFEL C. Phagocytic activity of the reticulo-endothelial system in experimental infections. In: « Physiopathology of the reticulo-endothelial system », Halpern B.-N., Benacerraf B., Delafresnaye J.-F. (eds.), Oxford, Blackwell Publ., 1955, p. 204.
- 6 HALPERN B.-N., BRIOT M., MOUXTON D. et TRUFFERT J. Corrélation entre la libération de l'histamine et du potassium cellulaire. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 149, 1955, 1223.
- 7 HALPERN B.-N., MUSSO E. et NEVEU T. Action of the histamine releaser polyvinylpyrrolidone on capillary permeability in dogs. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 149, 1955, 223.

1956

- 8 BENACERRAF B., BIOZZI G., HALPERN B.-N. et STIFFEL C. A study of the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system toward heat denatured human serum albumin tagged with  $^{131}I$ . *R.E.S. Bull.*, 2, 1956, 19.
- 9 BENACERRAF B., STIFFEL C. et BIOZZI G. Effet de l'injection de saccharate d'oxyde de fer sur l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial chez le rat. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 1161.
- 10 BIOZZI G., HALPERN B.-N., BENACERRAF B., STIFFEL C. et MOUXTON D. Action de certains polymères macromoléculaires et notamment du dextran et de la polyvinylpyrrolidone sur la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 317.
- 11 HALPERN B.-N. Anhydride carbonique et réactions histaminiques et anaphylactiques. Rapport présenté au III<sup>e</sup> Congrès Europ. d'Allergologie, Florence 1956, p. 193.
- 12 HALPERN B.-N. Histamine release by long chain molecules. Symposium on Histamine, Ciba Foundation, Londres, Churchill, 1956.
- 13 HALPERN B.-N. Inhibition réversible de la contraction histaminique et anaphylactique des muscles lisses de cobaye par l'anhydride carbonique. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 505.
- 14 HALPERN B.-N. Modalités et spécificité de l'action de l'anhydride carbonique sur la contraction histaminique des muscles lisses. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 897.
- 15 HALPERN B.-N., ARVY L. et NEVEU T. Modifications morphologiques des leucocytes et corrélation avec la mise en liberté de l'histamine endogène après injection d'une butylamine substituée (1935 L) douée de propriétés histamino-libératrices chez le rat. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 2074.

- 16 HALPERN B.-N., BIOZZI G., BENACERRAF B., STIFFEL C. et HILLEMANN B. Cinétique de la phagocytose d'une sérumbumaine humaine spécialement traitée et radiomarquée et son application à l'étude de la circulation hépatique chez l'homme. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 1307.
- 17 HALPERN B.-N. et BRIOT M. Action des hormones cortico-surréaliennes sur le métabolisme de l'histamine endogène. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 1, 1956, 151.
- 18 HALPERN B.-N., BRIOT M., LIACOPOULOS P., NEVEU T. et BRANELLEC A. Propriétés histamino-libératrices d'une butylamine substituée (1935 L) chez le chien. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 1302.
- 19 HALPERN B.-N., BRIOT M. et MARPURGO C. Modifications du taux d'histamine tissulaire au cours de la croissance chez le jeune raton. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 1157.
- 20 HALPERN B.-N., LIACOPOULOS P. et BRIOT M. Aspects qualitatifs et quantitatifs de l'antagonisme des antihistaminiques de synthèse à l'égard de l'histamine des substances histamino-libératrices et de la réaction anaphylactique. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 313.
- 21 HALPERN B.-N., LIACOPOULOS P. et BRIOT M. Inhibition de la croissance de jeunes ratons par la cortisone. Aggravation de cette action par l'association avec le testostérone. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 1311.
- 22 HALPERN B.-N., LIACOPOULOS P. et BRIOT M. Mécanisme de protection du cobaye contre le choc anaphylactique mortel par l'anaphylatoxine. *Acta Allergol.*, 10, 1956, 9.
- 23 HALPERN B.-N. et LIACOPOULOS P. Protection du cobaye contre le choc anaphylactique mortel par l'anaphylatoxine et son mécanisme. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 108.
- 23 HALPERN B.-N. et LIACOPOULOS P. Protection du cobaye contre le choc anaphylactique mortel par l'anaphylatoxine et son mécanisme. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 108.
- 25 HALPERN B.-N. et NEVEU T. Toxicité d'une substance histamino-libératrice, le phénylméthoxy-éthyl-diéthylamine (48/80) chez le rat normal et surrénalectomisé et action protectrice de la prométhazine. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 105.
- 26 NEVEU T., BIOZZI G., BENACERRAF B., STIFFEL C. et HALPERN B.-N. Role of reticulo-endothelial system in blood clearance of cholesterol. *Amer. J. Physiol.*, 187, 1956, 269.
- 27 STIFFEL C., BIOZZI G. et BENACERRAF B. Etude des modifications du pouvoir phagocytaire du système réticulo-endothélial en fonction de l'âge chez le rat et le lapin. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 150, 1956, 1075.

## 1957

- 28 BENACERRAF B., BILBEY D., BIOZZI G., HALPERN B.-N. et STIFFEL C. The measurement of liver blood flow in partially hepatectomized rats. *J. Physiol., Lond.*, 136, 1957, 287.
- 29 BENACERRAF B., BIOZZI G., HALPERN B.-N., STIFFEL C. et MOUTON D. Phagocytosis of heat denatured human serum albumin labelled with I<sup>131</sup> and its use as a mean of investigating liver blood flow. *Br. J. exp. Path.*, 38, 1957, 35.
- 30 BIOZZI G., BENACERRAF B., HALPERN B.-N. et STIFFEL C. The competitive effect certain colloids on the phagocytosis of other colloids by the cells of the reticulo-endothelial system and the phenomenon of phagocytic preference. *R.E.S. Bull.*, 3, 1957, 3.
- 31 BIOZZI G., BENACERRAF B., STIFFEL C., HALPERN B.-N. et MOUTON D. Influence de la quantité d'iode fixée sur les protéines sériques normales et modifiées par la chaleur sur la phagocytose de ces colloïdes par les cellules du système réticulo-endothélial. *Annls Inst. Pasteur, Paris*, 92, 1957, 89.
- 32 BIOZZI G., HALPERN B.-N., BILBEY D., STIFFEL C., BENACERRAF B. et MOUTON D. Oestrogènes et fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 151, 1957, 1326.
- 33 HALPERN B.-N., BIOZZI G., BENACERRAF B. et STIFFEL C. Phagocytosis of foreign red blood cells by the reticulo-endothelial system. *Amer. J. Physiol.*, 189, 1957, 520.



- 34 HALPERN B.-N., BIOZZI G., GUÉRIN M., STIFFEL C. et MOUTON D. Activité fonctionnelle du système réticulo-endothélial au cours du développement d'une tumeur maligne expérimentale chez le rat. *C.r. hebd. Séanc. Acad. Sci., Paris*, 245, 1957, 760.
- 35 HALPERN B.-N., BIOZZI G., NICOL T. et BILBEY D. Effect of experimental biliary obstruction on the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system. *Nature, Lond.*, 180, 1957, 503.
- 36 HALPERN B.-N. et LIACOPOULOS P. Etude expérimentale du sort des protéines antigéniques radiomarquées avec I<sup>131</sup> introduites par voie pulmonaire. *Sem. Hôp.*, 33, 1957, 1105.
- 37 HALPERN B.-N., LIACOPOULOS P. et LIACOPOULOS-BRIOT M. Libération de 5-hydroxytryptamine chez le rat sous l'influence de substances histamino-libératrices. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 151, 1957, 1692.
- 38 HALPERN B.-N., LIACOPOULOS-BRIOT M., NEVEU T. et LIACOPOULOS P. Propriétés histamino-libératrices d'une butylamine substituée, le 1935 L, chez le rat. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 151, 1957, 853.
- 39 HALPERN B.-N., LIACOPOULOS P. et TOURNEUR R. Inhibition par la cortisone de la croissance, de l'immunité bactérienne et de la formation des gammaglobulines chez le jeune raton. *J. Physiol., Paris*, 49, 1957, 194.
- 40 HALPERN B.-N., LIACOPOULOS P., TOURNEUR R. et DREYFUS B. Inhibition par la cortisone et l'immunité antimicrobienne et de la formation de gamma-globulines chez le jeune rat. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 151, 1957, 436.
- 41 HALPERN B.-N., NEVEU T. et BRANELLEC A. Données nouvelles sur l'action inhibitrice de la cortisone sur le métabolisme de l'histamine endogène chez le rat. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 151, 1957, 858.
- 42 LAGRUE G., HALPERN B.-N., MILLIEZ P. et BRANELLEC A. Rôle du chlorure de sodium dans la production d'une albuminurie et d'un syndrome humoral lipoprotique par ligature partielle des veines rénales chez le lapin. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 151, 1957, 8.
- 43 MILLIEZ P., HALPERN B.-N., LAGRUE G. et BRANELLEC A. Les thromboses des veines rénales. Etude expérimentale. *J. Urol. méd. chir.*, 63, 1957-1958, 588.

## 1958

- 44 BIOZZI G., BENACERRAF B., HALPERN B.-N., STIFFEL C. et HILLEMAND B. Exploration of the phagocytic function of the reticulo-endothelial system with heat denatured human serum albumin labelled with <sup>131</sup>I and application to the measurement of liver blood flow in natural man and in some pathological conditions. *J. Lab. clin. Med.*, 51, 1958, 230.
- 45 BIOZZI G., HALPERN B.-N., et STIFFEL C. La cinétique de l'épuration sanguine des suspensions colloïdales comme mesure de la circulation hépatique. In: Symposium « Radioaktive Isotope in Klinik and Forschung », 1958, p. 93.
- 46 BIOZZI G., HALPERN B.-N., STIFFEL C. et MOUTON D. Quantitative study of the metabolic activity of the Kupffer cells on a heat denatured serum albumin labelled with <sup>131</sup>I. *Br. J. Exp. Path.* 39, 1958, 510.
- 46 BIOZZI G., STIFFEL C., HALPERN B.-N. et MOUTON D. Etude de la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial au cours du développement de tumeurs malignes expérimentales chez le rat et la souris. *Annls Inst. Pasteur, Paris*, 91, 1958, 681.
- 48 HALPERN B.-N. Distribution et sort de l'histamine radiomarquée au <sup>14</sup>C sur le noyau imidazol dans l'organisme animal. *Excerpta Med.*, 128, 1958, C 78.
- 49 HALPERN B.-N. Histamine et allergie. *Acta Allerg.*, 12 (suppl. 12), 1958, 21.
- 50 HALPERN B.-N. Les antihistaminiques et leur mécanisme d'action. *Acta Allerg.*, 12 (suppl. 12), 1958, 113-129.
- 51 HALPERN B.-N. Histamine and process of histamine liberation. *N.Y. State J.M.*, 58, 1958, 2554.

- 155 NEVEU T., HALPERN B.-N., LIACOPOULOS P., BIOZZI G. et BRANELLEC A. Repression of delayed hypersensitivity to conjugated serum albumin during immune paralysis induced in guinea pig by heterologous proteins. *Nature, Lond.*, 197, 1963, 1023-1024.
- 156 PREVOT A.-R., HALPERN B.-N., BIOZZI G., STIFFEL C., MOUTON D., MORARD J.-C., BOUTHILLIER Y. et DECREUSEFOND C. Stimulation du système réticulo-endothélial (S.R.E.) par les corps microbiens tués de *Corynebacterium parvum*. *C.r. hebdom. Séanc. Acad. Sci., Paris*, 257, 1963, 13.
- 157 ROBERT B. Remarques sur le rôle de l'acide sialique dans la structure des gammaglobulines. *In* : « Protides of Biological Fluids », *Amsterdam, Elsevier*, 11, 1963, 151.
- 158 ROBERT L., PARLEBAS J., POUILLAIN N. et ROBERT B. Données nouvelles sur l'immuno-chimie des protéines fibreuses du tissu conjonctif. *In* : « Protides of Biological Fluids », *Amsterdam, Elsevier*, 11, 1963, 109.
- 159 ROBERT B., PARLEBAS J. et ROBERT L. Etude immuno-chimique d'une glycoprotéine de la corne, la kératoglycosaminoglycane. *C.r. hebdom. Séanc. Acad. Sciences, Paris*, 256, 1963, 323.
- 160 ROBERT L. et POUILLAIN N. Etude sur la structure de l'élastine et le mode d'action de l'élastase. I. Nouvelle méthode de préparation de dérivés solubles de l'élastine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 45, 1963, 1317.
- 161 ROBERT L. et ROBERT B. Mécanismes enzymatiques de la dégradation du tissu conjonctif à l'état normal et pathologique. *In* : *Exposés a. Biochim. méd.* 24, 1963, 269.

#### 1964

- 162 BIOZZI G., HOWARD J.G., STIFFEL C. et MOUTON D. The effect of splenectomy on the severity of graft versus host disease on adult mice. *J. R.R. Society*, 1, 1964, 18.
- 163 BIOZZI G., LE MINOR L., STIFFEL C., MOUTON D. et DAOLAS F. Corrélation between virulence and phagocytosis of genetic recombinant between *E. coli* and *S. typhimurium*. *Nature, Lond.*, 202, 1964, 819.
- 164 BIOZZI G., STIFFEL C., MOUTON D., BOUTHILLIER Y. et DECREUSEFOND C. Survival of spleen cells transplanted into syngeneic and allogeneic mice during stimulation of the reticulo-endothelial system induced by mucleotuberculosis (B.C.G.) infection. *Br. J. exp. Path.*, 45, 1964, 357.
- 165 DRUDI-BARACCO C., HALPERN B.-N. et BESSIRARD D. Effet de la L-éphédrine sur le comportement émotionnel et son mécanisme. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 158, 1964, 1964.
- 166 HALPERN B.-N., DRUDI-BARACCO C. et BESSIRARD D. Exaltation of toxicity of sympathomimetic amines by thyroxine. *Nature, Lond.*, 204, 1964, 387.
- 167 HALPERN B.-N., DRUDI-BARACCO C. et BESSIRARD D. Potentialisation de la toxicité absolue et de la toxicité de groupe de la L-éphédrine par la thyroxine. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 158, 1964.
- 168 HALPERN B.-N., LAGRUE G., FRAY A. et MORARD J.-C. Traitement par l'héparine des néphrites hétéro-immunes expérimentales. Rapport présenté au IV<sup>e</sup> Cong. Int. Allergo., Madrid, 1964.
- 169 HALPERN B.-N., LAGRUE G., FRAY A., MORARD J.-C. et MILLIEZ P. Sur le traitement des néphropathies expérimentales par l'héparine. Perspectives et application cliniques. *Presse méd.*, 1964 (sous presse).
- 170 HALPERN B.-N., LIACOPOULOS-BRIOT M., SPICAK V., NEVEU T., PERRAMANT M.-F. et BRANELLEC A. Mécanismes de libération de l'histamine et de la 5-hydroxytryptamine au cours de la réaction anaphylactique et sous l'action de substances histamino-libératrices chez le rat. *Archs int. Pharmacodyn. Théor.*, 147, 1964, 431.
- 171 HALPERN B.-N., PREVOT A.-R., BIOZZI G., STIFFEL C., MOUTON D., MORARD J.-C., BOUTHILLIER Y. et DECREUSEFOND C. Stimulation de l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial provoquée par *Corynebacterium parvum*. *J. R.R. Soc.*, 1, 1964, 77.

- 172 LAGRUE G., BARIETY J., MORARD J.-C., HALPERN B.-N. et MILLIEZ P. Les syndromes néphrotiques expérimentaux : déductions pathologiques. *Pathol. Biol., Paris*, 12, 1964, 735.
- 173 LAGRUE G., BARIETY J., SAMARCO P., JACQUILLAT J.-C. et MILLIEZ P. Action du chlorambucil et de la vinblastine sur les néphropathies hétéroimmunes. *J. Urol. Néphrol.*, 70, 1964, 767.
- 174 LIACOPOULOS P. La spécificité de la tolérance immunitaire. *Presse méd.*, 72, 1964, 13.
- 175 LIACOPOULOS P., HALPERN B.-N. et NEVEU T. La tolérance immunitaire : ses modalités et sa spécificité. *Rev. Etud. clin. biol.*, 9, 1964, 118.
- 176 LIACOPOULOS P. et NEVEU T. Non specific inhibition of the immediate and delayed types of hypersensitivity during immune paralysis of adult guinea pigs. *Immunology*, 7, 1964, 26.
- 177 MORARD J.-C., FRAY A., ABADIE A. et ROBERT L. Nature of the renal lesions induced by intravenous injection of carrageenan. *Nature, Lond.*, 202, 1964, 401.
- 178 ROBERT B. et CAMBIER D. Etudes sur les cathepsines du granulome provoqué par la carrageenine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 46, 1964, 283.
- 179 ROBERT L. et CROSTI P. Effects of crude pancreatic elastase on serum haptoglobin. *Clin. Chim. Acta*, 9, 1964, 56.
- 180 STIFFEL C., BIOZZI G., MOUTON D., BOUTHILLIER Y. et DECREUSEFOND C. Studies on phagocytosis of bacteria by the reticulo-endothelial system in a strain of mice lacking haemolytic complement. *J. Immun.*, 93, 1964, 246.