

## Conditions d'utilisation des contenus du Conservatoire numérique

1- [Le Conservatoire numérique](#) communément appelé [le Cnum](#) constitue une base de données, produite par le Conservatoire national des arts et métiers et protégée au sens des articles L341-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle. La conception graphique du présent site a été réalisée par Eclydre ([www.eclydre.fr](http://www.eclydre.fr)).

2- Les contenus accessibles sur le site du Cnum sont majoritairement des reproductions numériques d'œuvres tombées dans le domaine public, provenant des collections patrimoniales imprimées du Cnam.

Leur réutilisation s'inscrit dans le cadre de la loi n° 78-753 du 17 juillet 1978 :

- la réutilisation non commerciale de ces contenus est libre et gratuite dans le respect de la législation en vigueur ; la mention de source doit être maintenue ([Cnum - Conservatoire numérique des Arts et Métiers - https://cnum.cnam.fr](#))
- la réutilisation commerciale de ces contenus doit faire l'objet d'une licence. Est entendue par réutilisation commerciale la revente de contenus sous forme de produits élaborés ou de fourniture de service.

3- Certains documents sont soumis à un régime de réutilisation particulier :

- les reproductions de documents protégés par le droit d'auteur, uniquement consultables dans l'enceinte de la bibliothèque centrale du Cnam. Ces reproductions ne peuvent être réutilisées, sauf dans le cadre de la copie privée, sans l'autorisation préalable du titulaire des droits.

4- Pour obtenir la reproduction numérique d'un document du Cnum en haute définition, contacter [cnum\(at\)cnam.fr](mailto:cnum(at)cnam.fr)

5- L'utilisateur s'engage à respecter les présentes conditions d'utilisation ainsi que la législation en vigueur. En cas de non respect de ces dispositions, il est notamment passible d'une amende prévue par la loi du 17 juillet 1978.

6- Les présentes conditions d'utilisation des contenus du Cnum sont régies par la loi française. En cas de réutilisation prévue dans un autre pays, il appartient à chaque utilisateur de vérifier la conformité de son projet avec le droit de ce pays.

## NOTICE BIBLIOGRAPHIQUE

|                                     |                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NOTICE DE LA REVUE</b>           |                                                                                                                                                    |
| <b>Auteur(s) ou collectivité(s)</b> | <b>Auteur collectif - Revue</b>                                                                                                                    |
| <b>Titre</b>                        | <b>L'Industrie nationale : comptes rendus et conférences de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale</b>                              |
| <b>Adresse</b>                      | <b>Paris : Société d'encouragement pour l'industrie nationale, 1949-2003</b>                                                                       |
| <b>Collation</b>                    | <b>167 vol.</b>                                                                                                                                    |
| <b>Nombre de volumes</b>            | <b>167</b>                                                                                                                                         |
| <b>Cote</b>                         | <b>INDNAT</b>                                                                                                                                      |
| <b>Sujet(s)</b>                     | <b>Industrie</b>                                                                                                                                   |
| <b>Note</b>                         | <b>Numérisation effectuée grâce au prêt de la collection complète accordé par la Société d'encouragement pour l'industrie nationale (S.E.I.N.)</b> |
| <b>Notice complète</b>              | <a href="https://www.sudoc.fr/039224155">https://www.sudoc.fr/039224155</a>                                                                        |
| <b>Permalien</b>                    | <a href="https://cnum.cnam.fr/redir?INDNAT">https://cnum.cnam.fr/redir?INDNAT</a>                                                                  |
|                                     |                                                                                                                                                    |
| <b>LISTE DES VOLUMES</b>            |                                                                                                                                                    |
|                                     | <a href="#">1949, n° 1 (janv.-mars)</a>                                                                                                            |
|                                     | <a href="#">1949, n° 2 (avril-juin)</a>                                                                                                            |
|                                     | <a href="#">1949, n° 3 (juil.-sept.)</a>                                                                                                           |
|                                     | <a href="#">1949, n° 4 (oct.-déc.)</a>                                                                                                             |
|                                     | <a href="#">1949, n° 4 bis</a>                                                                                                                     |
|                                     | <a href="#">1950, n° 1 (janv.-mars)</a>                                                                                                            |
|                                     | <a href="#">1950, n° 2 (avril-juin)</a>                                                                                                            |
|                                     | <a href="#">1950, n° 3 (juil.-sept.)</a>                                                                                                           |
|                                     | <a href="#">1950, n° 4 bis</a>                                                                                                                     |
|                                     | <a href="#">1951, n° 1 (janv.-mars)</a>                                                                                                            |
|                                     | <a href="#">1951, n° 2 (avril-juin)</a>                                                                                                            |
|                                     | <a href="#">1951, n° 3 (juil.-sept.)</a>                                                                                                           |
|                                     | <a href="#">1951, n° 4 (oct.-déc.)</a>                                                                                                             |
|                                     | <a href="#">1952, n° 1 (janv.-mars)</a>                                                                                                            |
|                                     | <a href="#">1952, n° 2 (avril-juin)</a>                                                                                                            |
|                                     | <a href="#">1952, n° 3 (juil.-sept.)</a>                                                                                                           |
|                                     | <a href="#">1952, n° 4 (oct.-déc.)</a>                                                                                                             |
|                                     | <a href="#">1952, n° spécial</a>                                                                                                                   |
|                                     | <a href="#">1953, n° 1 (janv.-mars)</a>                                                                                                            |
|                                     | <a href="#">1953, n° 2 (avril-juin)</a>                                                                                                            |
|                                     | <a href="#">1953, n° 3 (juil.-sept.)</a>                                                                                                           |
|                                     | <a href="#">1953, n° 4 (oct.-déc.)</a>                                                                                                             |
|                                     | <a href="#">1953, n° spécial</a>                                                                                                                   |
|                                     | <a href="#">1954, n° 1 (janv.-mars)</a>                                                                                                            |
|                                     | <a href="#">1954, n° 2 (avril-juin)</a>                                                                                                            |
|                                     | <a href="#">1954, n° 3 (juil.-sept.)</a>                                                                                                           |
|                                     | <a href="#">1954, n° 4 (oct.-déc.)</a>                                                                                                             |
|                                     | <a href="#">1955, n° 1 (janv.-mars)</a>                                                                                                            |
|                                     |                                                                                                                                                    |



|  |                                              |
|--|----------------------------------------------|
|  | <a href="#">1955, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1955, n° 3 (juil.-sept.)</a>     |
|  | <a href="#">1955, n° 4 (oct.-déc.)</a>       |
|  | <a href="#">1956, n° 1 (janv.-mars)</a>      |
|  | <a href="#">1956, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1956, n° 3 (juil.-sept.)</a>     |
|  | <a href="#">1956, n° 4 (oct.-déc.)</a>       |
|  | <a href="#">1957, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1957, n° 3 (juil.-sept.)</a>     |
|  | <a href="#">1957, n° 4 (oct.-déc.)</a>       |
|  | <a href="#">1957, n° spécial (1956-1957)</a> |
|  | <a href="#">1958, n° 1 (janv.-mars)</a>      |
|  | <a href="#">1958, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1958 n° 3 (juil.-sept.)</a>      |
|  | <a href="#">1958, n° 4 (oct.-déc.)</a>       |
|  | <a href="#">1959, n° 1 (janv.-mars)</a>      |
|  | <a href="#">1959, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1959 n° 3 (juil.-sept.)</a>      |
|  | <a href="#">1959, n° 4 (oct.-déc.)</a>       |
|  | <a href="#">1960, n° 1 (janv.-mars)</a>      |
|  | <a href="#">1960, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1960, n° 3 (juil.-sept.)</a>     |
|  | <a href="#">1960, n° 4 (oct.-déc.)</a>       |
|  | <a href="#">1961, n° 1 (janv.-mars)</a>      |
|  | <a href="#">1961, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1961, n° 3 (juil.-sept.)</a>     |
|  | <a href="#">1961, n° 4 (oct.-déc.)</a>       |
|  | <a href="#">1962, n° 1 (janv.-mars)</a>      |
|  | <a href="#">1962, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1962, n° 3 (juil.-sept.)</a>     |
|  | <a href="#">1962, n° 4 (oct.-déc.)</a>       |
|  | <a href="#">1963, n° 1 (janv.-mars)</a>      |
|  | <a href="#">1963, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1963, n° 3 (juil.-sept.)</a>     |
|  | <a href="#">1963, n° 4 (oct.-déc.)</a>       |
|  | <a href="#">1964, n° 1 (janv.-mars)</a>      |
|  | <a href="#">1964, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1964, n° 3 (juil.-sept.)</a>     |
|  | <a href="#">1964, n° 4 (oct.-déc.)</a>       |
|  | <a href="#">1965, n° 1 (janv.-mars)</a>      |
|  | <a href="#">1965, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1965, n° 3 (juil.-sept.)</a>     |
|  | <a href="#">1965, n° 4 (oct.-déc.)</a>       |
|  | <a href="#">1966, n° 1 (janv.-mars)</a>      |
|  | <a href="#">1966, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1966, n° 3 (juil.-sept.)</a>     |
|  | <a href="#">1966, n° 4 (oct.-déc.)</a>       |
|  | <a href="#">1967, n° 1 (janv.-mars)</a>      |
|  | <a href="#">1967, n° 2 (avril-juin)</a>      |
|  | <a href="#">1967, n° 3 (juil.-sept)</a>      |

|                          |                                         |
|--------------------------|-----------------------------------------|
|                          | <a href="#">1967, n° 4 (oct.-déc.)</a>  |
|                          | <a href="#">1968, n° 1</a>              |
|                          | <a href="#">1968, n° 2</a>              |
|                          | <a href="#">1968, n° 3</a>              |
|                          | <a href="#">1968, n° 4</a>              |
|                          | <a href="#">1969, n° 1 (janv.-mars)</a> |
|                          | <a href="#">1969, n° 2</a>              |
|                          | <a href="#">1969, n° 3</a>              |
|                          | <a href="#">1969, n° 4</a>              |
|                          | <a href="#">1970, n° 1</a>              |
|                          | <a href="#">1970, n° 2</a>              |
|                          | <a href="#">1970, n° 3</a>              |
|                          | <a href="#">1970, n° 4</a>              |
|                          | <a href="#">1971, n° 1</a>              |
|                          | <a href="#">1971, n° 2</a>              |
|                          | <a href="#">1971, n° 4</a>              |
|                          | <a href="#">1972, n° 1</a>              |
|                          | <a href="#">1972, n° 2</a>              |
|                          | <a href="#">1972, n° 3</a>              |
|                          | <a href="#">1972, n° 4</a>              |
|                          | <a href="#">1973, n° 1</a>              |
|                          | <a href="#">1973, n° 2</a>              |
|                          | <a href="#">1973, n° 3</a>              |
|                          | <a href="#">1973, n° 4</a>              |
|                          | <a href="#">1974, n° 1</a>              |
|                          | <a href="#">1974, n° 2</a>              |
| <b>VOLUME TÉLÉCHARGÉ</b> | <a href="#">1974, n° 3</a>              |
|                          | <a href="#">1974, n° 4</a>              |
|                          | <a href="#">1975, n° 1</a>              |
|                          | <a href="#">1975, n° 2</a>              |
|                          | <a href="#">1975, n° 3</a>              |
|                          | <a href="#">1975, n° 4</a>              |
|                          | <a href="#">1976, n° 1</a>              |
|                          | <a href="#">1976, n° 2</a>              |
|                          | <a href="#">1976, n° 3</a>              |
|                          | <a href="#">1976, n° 4</a>              |
|                          | <a href="#">1977, n° 1</a>              |
|                          | <a href="#">1977, n° 2</a>              |
|                          | <a href="#">1977, n° 3</a>              |
|                          | <a href="#">1977, n° 4</a>              |
|                          | <a href="#">1978, n° 1</a>              |
|                          | <a href="#">1978, n° 2</a>              |
|                          | <a href="#">1978, n° 3</a>              |
|                          | <a href="#">1978, n° 4</a>              |
|                          | <a href="#">1979, n° 1</a>              |
|                          | <a href="#">1979, n° 2</a>              |
|                          | <a href="#">1979, n° 3</a>              |
|                          | <a href="#">1979, n° 4</a>              |
|                          | <a href="#">1980, n° 1</a>              |
|                          | <a href="#">1982, n° spécial</a>        |

|  |                                                                       |
|--|-----------------------------------------------------------------------|
|  | <a href="#">1983, n° 1</a>                                            |
|  | <a href="#">1983, n° 3-4</a>                                          |
|  | <a href="#">1983, n° 3-4</a>                                          |
|  | <a href="#">1984, n° 1 (1er semestre)</a>                             |
|  | <a href="#">1984, n° 2</a>                                            |
|  | <a href="#">1985, n° 1</a>                                            |
|  | <a href="#">1985, n° 2</a>                                            |
|  | <a href="#">1986, n° 1</a>                                            |
|  | <a href="#">1986, n° 2</a>                                            |
|  | <a href="#">1987, n° 1</a>                                            |
|  | <a href="#">1987, n° 2</a>                                            |
|  | <a href="#">1988, n° 1</a>                                            |
|  | <a href="#">1988, n° 2</a>                                            |
|  | <a href="#">1989</a>                                                  |
|  | <a href="#">1990</a>                                                  |
|  | <a href="#">1991</a>                                                  |
|  | <a href="#">1992</a>                                                  |
|  | <a href="#">1993, n° 1 (1er semestre)</a>                             |
|  | <a href="#">1993, n° 2 (2eme semestre)</a>                            |
|  | <a href="#">1994, n° 1 (1er semestre)</a>                             |
|  | <a href="#">1994, n° 2 (2eme semestre)</a>                            |
|  | <a href="#">1995, n° 1 (1er semestre)</a>                             |
|  | <a href="#">1995, n° 2 (2eme semestre)</a>                            |
|  | <a href="#">1996, n° 1 (1er semestre)</a>                             |
|  | <a href="#">1997, n° 1 (1er semestre)</a>                             |
|  | <a href="#">1997, n°2 (2e semestre) + 1998, n°1 (1er semestre)</a>    |
|  | <a href="#">1998, n° 4 (4e trimestre)</a>                             |
|  | <a href="#">1999, n° 2 (2e trimestre)</a>                             |
|  | <a href="#">1999, n° 3 (3e trimestre)</a>                             |
|  | <a href="#">1999, n° 4 (4e trimestre)</a>                             |
|  | <a href="#">2000, n° 1 (1er trimestre)</a>                            |
|  | <a href="#">2000, n° 2 (2e trimestre)</a>                             |
|  | <a href="#">2000, n° 3 (3e trimestre)</a>                             |
|  | <a href="#">2000, n° 4 (4e trimestre)</a>                             |
|  | <a href="#">2001, n° 1 (1er trimestre)</a>                            |
|  | <a href="#">2001, n° 2-3 (2e et 3e trimestres)</a>                    |
|  | <a href="#">2001, n°4 (4e trimestre) et 2002, n°1 (1er trimestre)</a> |
|  | <a href="#">2002, n° 2 (décembre)</a>                                 |
|  | <a href="#">2003 (décembre)</a>                                       |

|                                    |                                                                                                                       |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NOTICE DU VOLUME TÉLÉCHARGÉ</b> |                                                                                                                       |
| <b>Titre</b>                       | <b>L'Industrie nationale : comptes rendus et conférences de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale</b> |
| <b>Volume</b>                      | <a href="#">1974, n° 3</a>                                                                                            |
| <b>Adresse</b>                     | <b>Paris : Société d'encouragement pour l'industrie nationale, 1974</b>                                               |

|                           |                                                                                           |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Collation                 | 1 vol. (50 p.) ; 27 cm                                                                    |
| Nombre de vues            | 56                                                                                        |
| Cote                      | INDNAT (108)                                                                              |
| Sujet(s)                  | Industrie                                                                                 |
| Thématique(s)             | Généralités scientifiques et vulgarisation                                                |
| Typologie                 | Revue                                                                                     |
| Langue                    | Français                                                                                  |
| Date de mise en ligne     | 03/09/2025                                                                                |
| Date de génération du PDF | 08/09/2025                                                                                |
| Recherche plein texte     | Non disponible                                                                            |
| Permalien                 | <a href="https://cnum.cnam.fr/redir?INDNAT.108">https://cnum.cnam.fr/redir?INDNAT.108</a> |

## Note d'introduction à [l'Industrie nationale \(1947-2003\)](#)

---

[L'Industrie nationale](#) prend, de 1947 à 2003, la suite du [Bulletin de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale](#), publié de 1802 à 1943 et que l'on trouve également numérisé sur le CNUM. Cette notice est destinée à donner un éclairage sur sa création et son évolution ; pour la présentation générale de la Société d'encouragement, on se reportera à la [notice publiée en 2012 : « Pour en savoir plus »](#)

### [Une publication indispensable pour une société savante](#)

La Société, aux lendemains du conflit, fait paraître dans un premier temps, en 1948, des [Comptes rendus de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale](#), publication trimestrielle de petit format résumant ses activités durant l'année sociale 1947-1948. À partir du premier trimestre 1949, elle lance une publication plus complète sous le titre de [L'Industrie nationale. Mémoires et comptes rendus de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale](#).

Cette publication est différente de l'ancien [Bulletin](#) par son format, sa disposition et sa périodicité, trimestrielle là où ce dernier était publié en cahiers mensuels (sauf dans ses dernières années). Elle est surtout moins diversifiée, se limitant à des textes de conférences et à des rapports plus ou moins développés sur les remises de récompenses de la Société.

### [Une publication qui reflète les ambitions comme les aléas de la Société d'encouragement](#)

À partir de sa création et jusqu'au début des années 1980, [L'Industrie nationale](#) ambitionne d'être une revue de référence abordant, dans une sélection des conférences qu'elle organise — entre 8 et 10 publiées annuellement —, des thèmes extrêmement divers, allant de la mécanique à la biologie et aux questions commerciales, en passant par la chimie, les différents domaines de la physique ou l'agriculture, mettant l'accent sur de grandes avancées ou de grandes réalisations. Elle bénéficie d'ailleurs entre 1954 et 1966 d'une subvention du CNRS qui témoigne de son importance.

À partir du début des années 1980, pour diverses raisons associées, problèmes financiers, perte de son rayonnement, fin des conférences, remise en question du modèle industriel sur lequel se fondait l'activité de la Société, [L'Industrie nationale](#) devient un organe de communication interne, rendant compte des réunions, publiant les rapports sur les récompenses ainsi que quelques articles à caractère rétrospectif ou historique.

La publication disparaît logiquement en 2003 pour être remplacée par un site Internet de même nom, complété par la suite par une lettre d'information.

Commission d'histoire de la Société d'Encouragement,

Juillet 2025.

### *Bibliographie*

Daniel Blouin, Gérard Emptoz, [« 220 ans de la Société d'encouragement »](#), Histoire et Innovation, le carnet de recherche de la commission d'histoire de la Société d'encouragement, en ligne le 25 octobre 2023.

Gérard EMPTOZ, [« Les parcours des présidents de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale des années 1920 à nos jours. Deuxième partie : de la Libération à nos jours »](#), Histoire et Innovation, carnet de recherche de la commission d'histoire de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale, en ligne le 26 octobre 2024.

S. E. I. N.  
Bibliothèque

# *L'INDUSTRIE NATIONALE*

*Comptes rendus et Conférences  
de la Société d'Encouragement  
pour l'Industrie Nationale*

*fondée en 1801  
reconnue d'utilité publique*

•

Revue trimestrielle  
1974 - N° 3

• • •



S. E. I. N.  
Bibliothèque

SOMMAIRE

---

TEXTES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES

- L'Immunostimulation, *par M. Bernard BIZZINI, p. 3*

ACTIVITES DE LA SOCIETE D'ENCOURAGEMENT POUR  
L'INDUSTRIE NATIONALE

RAPPORTS sur les Prix et Médailles 1973-1974 :

- Discours d'ouverture de M. Henri NORMANT, Membre de  
l'Institut, Président de la Société ..... p. 31
- Distinctions exceptionnelles ..... p. 32
- Médailles d'Or ..... p. 44

Publication sous la direction de M. Henri NORMANT

*Membre de l'Institut, Président*

Les textes paraissant dans *L'Industrie Nationale* n'engagent pas la responsabilité de la  
Société d'Encouragement quant aux opinions exprimées par leurs auteurs.

Abonnement annuel : 40 F      le n° : 20,00 F      C.C.P. Paris, n° 618-48



TEXTES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES

## ES ET TECHNIQUES







# *L'Immunostimulation*

par Bernard BIZZINI

*Chef de Laboratoire, Service de Chimie des Protéines, Institut Pasteur, 75015 Paris*

## INTRODUCTION

Le problème de l'immunostimulation a été posé bien avant que le développement de l'immunologie ait permis de lui donner une base théorique. Au début de ce siècle, Henri Barbusse écrivait dans l'« Enfer » : « Je me rappelle ce que dit de Baker :

— Nous avons observé la marche de la tuberculose et de la cancérose simultanément et nous avons toujours vu le cancer ne plus se nourrir, se dessécher, dès que les tubercules s'affirmaient et évoluaient avec une température dépassant 38°. En général, ajoute-t-il, c'est la tuberculose qui dominait le drame. »

Cette indication est intéressante à rappeler, d'un point de vue historique, car elle trouve aujourd'hui son explication dans ce que nous entendons par immunologie du « self » qui a trait à l'étude des défenses naturelles de l'organisme contre la maladie. Longtemps limitée à la lutte contre les bactéries et leurs toxines, cette étude a vu son champ d'action s'amplifier considérablement. L'observation du rejet des homogreffes a conduit Burnet (1965) à postuler que la raison d'être de l'immunité d'homogreffe pourrait être de fournir : « un mécanisme de surveillance dont la fonction est de reconnaître et d'éliminer des cellules, qui, par mutation somatique

ou autre, sont devenues étrangères à l'organisme ». Ce type de mécanisme pourrait être en œuvre, en particulier, pour la défense de l'organisme contre les processus néoplasiques (Thomas, 1959). Dans ce dernier cas, le processus de cancérogénèse ne se limiterait pas seulement à une production excessive de cellules anormales, mais il viserait au débordement, voire même à l'inhibition de la résistance interne de l'organisme.

En faveur d'une telle hypothèse militent un certain nombre d'observations :

1) que le développement des tumeurs induites par des virus ou des agents chimiques s'accompagne de la dépression des réactions immunologiques (Burnet, 1964 ; Miller, 1967) ;

2) qu'il existe une corrélation entre la malignité et la déficience immunitaire non spécifique (Solowey et Rapaport, 1965 ; Harris, 1972) ;

3) qu'il y a une fréquence plus élevée des cancers chez les individus présentant des déficiences immunitaires congénitales (Woldmann et al., 1972) ou au cours des traitements immunodépresseurs (Penn et al., 1969).

Ces constatations ont conduit à imaginer une stratégie propre à provoquer la stimulation des défenses naturelles



de l'organisme dans le but soit de renforcer la résistance d'un organisme à l'infection, soit de permettre à des sujets cancéreux de s'attaquer à leurs tumeurs.

#### *Système de défense naturelle de l'organisme.*

Ce système comprend un mécanisme de défense totalement aspécifique et un mécanisme spécifique qui constitue, par définition, l'immunité acquise. Le premier mécanisme met en œuvre, principalement, la phagocytose et un ensemble de facteurs humoraux présents dans les liquides organiques tels que opsonine, bêta-lysine et lysosyme, lesquels sont capables d'accroître, soit directement soit indirectement, l'action des phagocytes sur les éléments reconnus comme étrangers. Le mécanisme de défense naturelle de l'organisme a été souvent associé et il l'est encore au système réticulo-endothélial (S.R.E.). Sa fonction normale est de permettre aux gens normaux de rester sains malgré leur exposition continuelle à des agents potentiellement léthaux. Le S.R.E. a été caractérisé sur des bases histologiques et physiologiques par Aschoff et Kiyono (1913). La nature des cellules qui le constituent a été définie sur des critères morphologiques et fonctionnels. Le S.R.E. comprend les macrophages libres ou fixes, les histiocytes fixes, les monocytes et les microglies du système nerveux central, les lymphocytes et les plasmocytes (Howard, 1961 ; Balfour et al., 1965). La localisation de ces cellules est à la fois tactique et stratégique, étant concentrées au niveau des portes d'entrée. La fonction générale du S.R.E. est d'assurer l'intégrité de l'organisme par la reconnaissance de toute particule étrangère, suivie de sa phagocytose et de sa destruction.

La reconnaissance du caractère étranger d'une particule pourrait dépendre de caractéristiques de surface soit physiques (taille, forme) ou physico-chimiques.

Lorsque les particules étrangères ont été englobées, si elles ne peuvent pas être digérées, elles demeurent à l'intérieur du macrophage. Une telle situation est illustrée dans l'infection de la souris par *S. typhimurium*. Le microorganisme n'étant pas normalement détruit, il se développe à l'intérieur de la cellule provoquant son éclatement avec bactériémie mortelle. Lorsqu'un anticorps spécifique est présent, son action opsonisante va s'exercer en permettant, d'une part l'accélération de la phagocytose, d'autre part l'action des enzymes lysosomiaux (Thorpe et Marcus, 1964). Dans ce cas, l'anticorps pourrait, soit conditionner la surface cellulaire pour rendre possible l'action du lysozyme, soit encore induire dans la cellule macrophagique la formation de davantage d'enzymes.

Mais le macrophage occupe aussi une position centrale dans la réponse immunitaire. En effet, c'est la cellule qui rencontre en premier l'antigène. Elle en assure l'ingestion, puis la transformation par voie enzymatique pour en extraire, en quelque sorte, les informations spécifiques essentielles à la synthèse des anticorps.

L'information spécifique serait alors encodée en tant qu'A.R.N. ribosomal ou microsomal (Foug et al., 1963 ; Fishman et al., 1963), mais on ne sait pas encore si le transfert de l'A.R.N. a lieu par contact direct entre macrophages et lymphocytes (Berman, 1966) ou s'il est piégé par les lymphocytes après sa diffusion dans le courant circulatoire (Rebuck et al., 1958). Encore qu'il semble possible que le macrophage puisse synthétiser directement l'anticorps, on ne peut cependant écarter la possibilité de sa transformation en lymphocytes. Il semble d'autre part établi que le macrophage peut être court-circuité dans la réponse secondaire.

L'immunité acquise est un système complexe, dont le fonctionnement dépend de l'intervention de substances hautement spécialisées qui sont l'antigène, l'anticorps et le complément. Ses



agents principaux sont les lymphocytes qui sont produits dans la moëlle osseuse par les cellules-souches. Une fois formés, les lymphocytes se développent en deux types distincts de cellules, chacun jouant un rôle important dans la réponse immunitaire. Certaines cellules passent à travers le thymus et deviennent des cellules T. Principaux agents de l'immunité à médiation cellulaire, les cellules T interviennent dans l'immunité de transplantation, dans les réactions d'hypersensibilité retardée.

L'autre type de lymphocytes, les cellules B, sont les agents de l'immunité humorale. Ils subissent la différenciation, chez le poulet au moins, dans la bourse de Fabricius. Chez l'homme, le lieu de la différenciation n'est pas connu, mais on peut supposer qu'il doit exister chez celui-ci un équivalent de la bourse de Fabricius. Les cellules B et T résident primordialement dans les tissus lymphoïdes de l'organisme. A partir de ces tissus, les cellules sont remises en circulation dans l'organisme pour y exercer leur action de surveillance. En cas d'alarme, le système immunitaire va répondre par l'envoi sur le théâtre des opérations de cellules B ou de cellules T ou des deux à la fois.

Au contact de l'antigène, ces cellules vont se diviser plusieurs fois. Les cellules B activées se différencient en plasmocytes qui sont considérées comme les cellules productrices d'anticorps. Les plasmocytes sont localisés principalement au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques. Les cellules T activées portent à leur surface des récepteurs aptes à reconnaître les antigènes portés par les membranes des cellules étrangères. Il peut exister une coopération entre lymphocytes B et lymphocytes T, dont le résultat peut être néfaste. Les cellules reconnues comme étrangères par les cellules T sont neutralisées, puis détruites. Parallèlement, les cellules T aident les cellules B à fabriquer des anticorps circulants. Ces anticorps peuvent être de deux types. Fixant le complément, ils

exercent une action cytotoxique. Incapables de fixer le complément, mais aptes à reconnaître l'antigène, ils peuvent occuper les sites antigéniques sur la cellule étrangère et la protéger ainsi contre les lymphocytes cytotoxiques. On a donné à ce dernier type d'anticorps le nom d'anticorps « facilitants ».

#### *Stimulation du système de défense naturelle de l'organisme.*

Comme nous l'avons signalé précédemment, le système de défense de l'organisme peut être déprimé. D'autre part, la réponse d'un organisme à une incitation antigénique peut être insuffisante, soit parce que l'antigène qui la déclenche est faiblement antigénique, soit parce que l'organisme « immunodéprimé » répond faiblement à l'antigène. La découverte des adjuvants de l'immunité a permis, en partie, de pallier cette situation. L'emploi de substances adjuvantes pour provoquer l'immunostimulation d'un organisme a pour but premier d'augmenter la compétence immunologique de cet organisme. Par immunocompétence, on entend l'état dans lequel se trouvent des cellules qui, encore que n'étant pas présentement engagées dans une réponse immunologique, sont néanmoins pleinement qualifiées pour induire une telle réponse à un stimulus antigénique déterminé. Les cellules immunologiquement compétentes se distinguent ainsi des cellules activées qui accomplissent la réponse (Medawar, 1963).

#### *Adjuvants.*

Les adjuvants peuvent exercer tout un ensemble d'actions. Encore qu'à l'origine, leur utilisation ait visé à augmenter le taux de synthèse des anticorps, ils peuvent également accroître l'immunité cellulaire, ou même, dans certaines conditions, déprimer l'immunité cellulaire, bloquer l'induction de la tolérance, augmenter l'activité du S.R.E., accroître la sensibilité à des agents pharmacologiques.



Si les adjuvants sont capables d'augmenter la grandeur de la réponse immunitaire, certains d'entre eux peuvent aussi modifier la nature de la réponse immunitaire. Les substances appartenant au premier groupe sont appelées adjuvants du type I, celles du second groupe sont des adjuvants du type II.

L'intérêt clinique des adjuvants réside dans leur pouvoir d'augmenter la réponse à un antigène, ce qui est précieux pour la vaccination. Leur capacité à modifier la réactivité immunologique de l'organisme en fait des auxiliaires importants dans la lutte antitumorale. Enfin, ils sont aptes à améliorer certaines conditions allergiques en inhibant la production ou l'action des anticorps réaginisques.

Seuls les adjuvants représentés par des substances minérales, organiques ou par des corps microbiens ou certains de leurs constituants, sont justiciables d'une application en clinique humaine. Les adjuvants représentés par des complexes huileux dont l'adjuvant incomplet et l'adjuvant complet de Freud (A.I.F. et A.C.F.) sont les représentants types, offrent cependant un grand intérêt du point de vue théorique car ils permettent, en particulier, le développement de modèles expérimentaux, comme la production de maladies auto-immunes.

#### *Nature chimique des adjuvants.*

Les adjuvants appartiennent aux classes chimiques les plus diverses. Il s'agit soit de composés minéraux, soit de composés organiques, soit encore de corps microbiens entiers de certaines espèces bactériennes, y compris divers de leurs constituants.

a) Adjuvants minéraux : ce sont généralement des adjuvants du type I. La silice, sous forme de tridymite, a été reconnue exercer une action adjuvante par Pernis et al. (1962). La bentonite ou silicate d'aluminium hydraté est apte

dans certains cas à induire une réaction d'hypersensibilité retardée (Wilkinson et White, 1966). L'hydroxyde d'alumine et le phosphate de calcium ont fait leurs preuves en tant qu'adjuvants de la vaccination.

b) Adjuvants organiques : dans cette catégorie, de très nombreuses substances peuvent fonctionner comme adjuvants. Les alkylamines cationiques par adsorption de protéines ou de virus augmentent significativement le taux d'anticorps formés en réponse à ces substances (Youngner et Axelrod, 1964). Les polyélectrolytes basiques, tels que les histones, les polyaminoacides basiques (polylysine, polyornithine), des polymères basiques chargés positivement de la série du Primafloc C-3, C-5, C-7, ou des polymères anioniques (polystyrène sulfoné) augmentent le taux de production des anticorps antidiptériques et antitétaniques. En revanche, les polyaminoacides portant une charge neutre ou négative (polyalanine, polytyrosine, acides polyglutamique, polyaspartique) sont relativement inactifs comme le sont des polymères anioniques, ce qui semble indiquer que la charge joue un rôle important dans l'expression du pouvoir adjuvant (Gall et al., 1972). Sont encore douées de pouvoir adjuvant les digestions d'A.D.N. et d'A.R.N. (Merritt et Johnson, 1965). Les acides polyinosiniques et polycytidyliques (Poly rI : Poly rC), qui sont des polyanions, suppriment dans un premier temps l'épuration sanguine du carbone pour l'accélérer ensuite très fortement. Ces polyanions sont embryotoxiques et pyrogènes. Ils augmentent la production d'interféron et la synthèse d'anticorps spécifiques et ils exercent un effet tumornécrotique (De Clercq et al., 1970).

Les coenzymes Q, en particulier Q<sub>9</sub> et Q<sub>10</sub>, présents dans les extraits de foie de requin (*Negaprion brevirostris*) stimulent la phagocytose chez le rat et accroissent la formation d'anticorps anti-globules rouges hétérologues chez la souris (Ransom et al., 1962). Bliznakov et al. (1970) ont rapporté que les



coenzymes  $Q_6$  et  $Q_{10}$  tout en étant exempts de propriétés pyrogènes, ce qui atteste l'absence d'endotoxine, et tout en ne manifestant pas d'effet hyperplasiant sur le S.R.E., pouvaient stimuler le pouvoir phagocytaire chez le rat et la synthèse d'anticorps chez la souris.

c) Adjuvants bactériens : c'est la catégorie d'adjuvants la plus intéressante du point de vue clinique.

Les cellules entières tuées de mycobactéries ou des cellules vivantes de B.C.G. sont douées d'un pouvoir adjuvant élevé. Les corynébactéries anaérobies (Prévot, 1963 ; Halpern, 1964) possèdent une activité immunostimulante égale parfois supérieure à celle des mycobactéries. *B. pertussis* (Kind, 1959) accroît la synthèse des anticorps et augmente la sensibilité à l'endotoxine, *Br. abortus* en phase S, inactivé par la chaleur, est susceptible d'augmenter la formation d'hémagglutinine en réponse à l'injection de globules rouges hétérologues (Pilet et al., 1970).

L'activité adjuvante se retrouve également chez *Kl. pneumoniae*. Le polysaccharide capsulaire augmente nettement la réponse de la souris à l'administration de sérumalbumine humaine (Nakashima, 1971). Cet adjuvant est beaucoup plus actif que l'A.C.F. De plus, cet adjuvant permet d'obtenir des anticorps dirigés contre des extraits syngéniques de bulbe oculaire de la souris. Ces extraits sont dépourvus d'immunogénicité en l'absence d'adjuvant. L'A.C.F. n'augmente leur immunogénicité que de manière négligeable.

Dans l'adjuvant complet de Freund, il est possible de remplacer les corps microbiens entiers par la cire D. La cire D ( ) est constituée d'acide mycolique, qui est une longue chaîne d'acide gras à structure inhabituelle lié à : galactose, arabinose, mannose, glucosamine, galactosamine, acide muramique, D-alanine, L-alanine, D-glucose et acide  $\epsilon$ -diaminopimélique. Pour être active, la molécule de cire D doit être intacte.

En 1972, Adam et al. ont isolé de parois de *Myc. smegmatis* un produit hydrosoluble, appelé W.S.A. (Water soluble adjuvant). De poids moléculaire voisin de 20 000, il est considéré comme étant un oligomère de la paroi cellulaire. Incorporé à l'adjuvant incomplet de Freund, il a démontré un pouvoir adjuvant supérieur à celui des corps microbiens entiers ou à celui de la cire D lorsqu'il s'est agi d'augmenter la production d'anticorps, d'induire une réaction d'hypersensibilité retardée ou d'augmenter la réponse immunitaire à l'encontre d'un virus. Cet adjuvant soluble est dépourvu de propriétés sensibilisantes à la tuberculine et des autres effets toxiques propres à l'immunisation avec des cellules bactériennes entières (augmentation de la sensibilité à l'endotoxine, induction de la polyarthrite aiguë et d'une hyperplasie lymphoïde (Chedid et al., 1972).

Plus récemment, une fraction hydrosoluble a été extraite de *Myc. smegmatis* par digestion directe des corps microbiens entiers par le lysozyme. Cette préparation désignée Néo-W.S.A. présente la même composition chimique et les mêmes propriétés biologiques que le W.S.A. Elle n'exerce pas non plus les effets toxiques des germes entiers. Cependant, le pouvoir adjuvant des préparations W.S.A. et Néo-W.S.A. ne s'exprime qu'en émulsion eau-huile (Adam et al., 1973).

Une fraction hydrosoluble, dépourvue de lipides a été extraite de cellules de B.C.G. Ce composé, M.A.A.F., est non toxique et il stimule les réponses immunitaires à médiation cellulaire ou à médiation par anticorps, même lorsqu'il est employé en l'absence d'huile. Il est actif dans la prévention des tumeurs greffées (Hiu, 1972). Migliore-Samour et Jollès (1972) ont décrit une fraction hydrosoluble dérivant de la souche Peurois de *Myc. tuberculosis*, Var. *hominis* qui est le peptide-glycane-polysaccharide de la paroi. De poids moléculaire estimé empiriquement égal à 14 800, il est actif en émulsion dans l'A.I.F., mais



contrairement à la cire D, il n'exerce pas d'effet inducteur de la polyarthrite.

De nombreux travaux ont visé à corriger, par modification chimique, les inconvénients propres à la cire D, à savoir sa capacité à induire des réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée, lorsque l'animal est éprouvé à l'aide de tuberculoprotéines (Tanaka et al., 1967 *a*), d'une part, et son antigénicité qui peut la faire entrer en compétition avec l'antigène immunisant d'autre part (Tanaka et al., 1967 *b*). De plus, on observe au lieu d'injection de la cire D en A.I.F. le développement d'une enflure inflammatoire et fréquemment la formation d'abcès. Tanaka et al. (1971) ont isolé d'une souche de *Mycobacterium* H 37 Ra, une cire D, dite « pure » qui ne renferme plus de tuberculine et ne sensibilise pas aux tuberculoprotéines. En outre, l'acétylation de la fraction polysaccharidique de cette cire D « pure », pour donner le composé AD 6, s'est traduite par la perte de l'antigénicité avec conservation du pouvoir adjuvant. Le composé AD 6 ne provoque pas la formation d'un granulome au point d'injection, il n'induit pas d'arthrite, non plus qu'il n'exerce d'activité anti-complémentaire ou d'effets toxiques.

Des tentatives ont été faites dans le but d'isoler de *Corynebacterium* anaérobies des fractions actives. L'activité a pu être retrouvée en partie dans la préparation de parois de corynébactéries entières obtenues par divers traitements physiques et chimiques (Prévot et al., 1968 ; Raynaud et al., 1972 ; Prévot et al., 1972 ; Kouznetzova et al., 1972). L'étude de la composition chimique des parois de corynébactéries douées de pouvoir immunostimulant a montré que les souches actives diffèrent par la stéréochimie de l'acide  $\epsilon$ -diaminopimélique. De forme méso dans les corynébactéries inactives, cet acide assume la forme LL dans les souches actives (Nguyen-Dang, 1969). Cependant, les parois de *Bact. megaterium* qui contiennent l'acide  $\epsilon$ -diaminopimélique sous la forme DD sont réticulostimulantes, ce

qui semble exclure que la stéréochimie de cet acide joue un rôle déterminant dans le pouvoir adjuvant. Nguyen-Dang et al. (1973) ; Prévot et al. (1972) ; Kouznetzova et al. (1972), ont indiqué qu'il existait une corrélation entre le degré de pureté des parois de corynébactéries anaérobies et leur pouvoir immunostimulant. De plus, des préparations de parois obtenues par des procédés différents exercent des cinétiques de réponse différentes (Kouznetzova et al., 1972). Les parois entières déprotéinisées, et délipidées stimulent le S.R.E. Les parois déprotéinisées et délipidées stimulent à la fois l'activité à médiation humorale et cellulaire. Le traitement par le formol à 2 % leur fait perdre leur pouvoir de stimulation humorale, mais non cellulaire (Nguyen-Dang et al., 1973).

A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, Coley a utilisé et préconisé pour le traitement des états cancéreux des extraits bactériens, auxquels il a donné le nom de toxines. Watanabe (1966) a vérifié que des cellules bactériennes désintégrées par les ultrasons pouvaient exercer un fort pouvoir inhibiteur sur le développement des tumeurs ascitiques de la souris. Le surnageant du milieu de sonication présentait également un pouvoir antitumoral.

Il faut enfin signaler que les endotoxines des *Salmonelles* ou des *Shigelles* démontrent une activité réticulostimulante intéressante.

#### Méthodes d'études des immunostimulants.

De nombreuses techniques ont été développées pour la mise en évidence du pouvoir adjuvant, lesquelles permettent de déterminer un type particulier d'action. En effet, il est peu probable que les adjuvants agissent suivant un même mécanisme. L'action de certains peut se situer au niveau du macrophage, l'action d'autres au niveau des lymphocytes, celle d'autres encore au niveau des macrophages et des lymphocytes. De



plus, quelques techniques permettent de distinguer les adjuvants du type I, des adjuvants du type II.

1) *Augmentation de la vitesse d'épuration des particules colloïdales de carbone et de la sérumalbumine microaggrégée.*

La technique d'étude quantitative du pouvoir granulopexique de particules de carbone a été décrite par Halpern et al. (1951). D'emploi courant pour la mesure du degré de stimulation du S.R.E., les relations qui existent entre l'augmentation globale de l'activité phagocytaire et l'immunité sont cependant encore mal connues. Pour certains auteurs (Prévot et al., 1963 ; Halpern et al., 1964), l'augmentation de l'activité du S.R.E. mesurée par le test au carbone s'accompagnerait d'une résistance accrue aux infections et aux processus pathologiques. Pour d'autres auteurs, il pourrait ne pas en être toujours ainsi (Biozzi et al., 1960).

La stimulation de la phagocytose est influencée par une variété de facteurs. Certains polypeptides augmentent l'activité phagocytaire (Jenkin et al., 1961 ; Murray, 1963). Des particules inertes, telles que des particules de glucanes peuvent à dose appropriée stimuler le S.R.E., mais à dose trop élevée, on observe le blocage des éléments phagocytaires (Jeunet et Good, 1967). L'augmentation de la phagocytose par de très faibles taux d'œstrogènes a été signalée (Heller et al., 1957), ce qui a fait choisir des animaux mâles pour l'exécution du test. Les corticostéroïdes exercent à faible dose une action stimulante, à forte dose une action inhibitrice (Heller et al., 1955). Il semble donc que le S.R.E. puisse être contrôlé, du moins en partie, par des facteurs endocriniens. Enfin des lipides, dont certains triglycérides peuvent stimuler en quantités relativement élevées le S.R.E. Di Luzio et Blickens, 1966).

Le blocage du S.R.E. a pu être obtenu par injection de sérum antimacrophages (Loewi et al., 1969 ; Hirsch et al., 1969)

et par celle de sérum antilymphocytaire (S.A.L.) chez la souris (Sheagren, 1969). Le S.A.L. exerce un effet biphasique sur la « clearance » du carbone qui se traduit d'abord par une accélération, ensuite par un ralentissement de la vitesse d'élimination des particules de carbone. De plus, il existe une différence fondamentale dans les mécanismes d'épuration des particules de carbone et de la sérumalbumine humaine microaggrégée (SAHma). En particulier l'absorption du S.A.L. par des cellules spléniques lui conserve sa capacité à bloquer la « clearance » de la SAHma, mais pas de bloquer la « clearance » du carbone (Sheagren et al., 1970). Bird et al. (1970) ont évalué la fonction phagocytaire du S.R.E. dans l'infection généralisée de la souris par *Candida albicans* en utilisant le carbone et la SAHma. Ils en ont conclu que des systèmes cellulaires distincts devaient être responsables de la phagocytose de particules différentes. D'après Saba et Di Luzio (1965), la phagocytose des particules de carbone requerrait l'intervention de facteurs sériques non spécifiques, alors que celle de la SAHma n'en aurait pas besoin.

La stimulation du S.R.E. a pu être provoquée en particulier par l'administration à l'animal de suspensions de divers germes entiers tués mycobactéries (Biozzi et al., 1960), corynébactéries anaérobies (Prévot et al., 1963, Raynaud et al., 1972). La même activité réticulo-stimulante a été observée avec des préparations de parois de corynébactéries anaérobies actives (Prévot et al., 1968 ; Prévot et al., 1972 ; Raynaud et al., 1972 ; Kouznetzova et al., 1972 ; Nguyen-Dang et al., 1973). Collet (1971) a démontré la stimulation très intense des macrophages alvéolaires chez le lapin par *Cor. anaerobium*. Les macrophages alvéolaires accomplissent une fonction d'épuration pulmonaire. Les cellules semblent appartenir au système général des macrophages et tirer leur origine d'une source commune, la moëlle osseuse. La stimulation produite par le B.C.G. est différente. Elle est à la fois plus intense et de plus longue durée.



### 2) Augmentation de la résistance à l'infection bactérienne.

Les mycobactéries et les corynébactéries anaérobies sont capables de protéger l'animal contre l'infection subséquente par des bactéries. La protection contre l'infection par *S. enteritidis* a été obtenue par injection de B.C.G. (Biozzi et al., 1960). Adlam et al. (1972) ont observé une excellente protection contre l'infection due à *Br. abortus* ou à *Bord. pertussis* par traitement préalable des animaux avec des cellules tuées de *Cor. parvum*, alors qu'il n'y a pas de protection notable contre l'infection due à *Sta. aureus*.

La protection contre l'infection microbienne n'est cependant effective que si l'infestation est réalisée avec une dose faible d'une souche peu virulente.

Fauve et Hévin (1971) ont noté un pouvoir bactéricide accru des macrophages spléniques et hépatiques chez les animaux traités par *Cor. parvum*.

### 3) Augmentation de la réponse à médiation par anticorps.

La recherche du pouvoir adjuvant sur la production d'anticorps spécifiques a surtout été faite en utilisant des globules rouges hétérologues comme antigène immunisant. L'effet adjuvant des suspensions de mycobactéries ou de corynébactéries administrées quelques jours avant des globules rouges hétérologues a été observé par divers auteurs (Biozzi, 1966 ; Raynaud et al., 1972 ; Prévot et al., 1972 ; Kouznetzova et al., 1972). L'augmentation du taux d'hémagglutines produit chez des souris préstimulées par diverses préparations de parois de corynébactéries a été rapportée par Prévot et al., 1972, et par Kouznetzova et al., 1972. Pilet et al. (1970) ont obtenu l'augmentation du taux d'hémagglutines anti-mouton par injection d'une suspension tuée de *Br. abortus* (B<sub>19</sub>S) 4 jours avant l'immunisation. Chester et al. (1971) ont montré que le Poly rI : Poly rC, de même que l'endotoxine de *S. enteritidis* exerçaient un effet biphasique sur la production d'anticorps anti-globules rouges de mouton chez la souris.

Ransom et al. ont rapporté l'effet stimulant sur la production d'anticorps anti-globules rouges de mouton chez la souris des CoE Q<sub>9</sub> et Q<sub>10</sub> et Bliznakov et al. (1970) celui des CoE Q<sub>6</sub> et Q<sub>10</sub>.

L'effet sur la production d'anticorps en réponse à un antigène soluble a été étudié par différents auteurs. Les mycobactéries et les corynébactéries ainsi que les préparations de parois de corynébactéries permettent, lorsqu'elles sont injectées avec l'antigène en A.C.F., d'augmenter le taux de survie à une dose d'épreuve de toxine des animaux immunisés avec une dose d'anatoxine tétanique ne protégeant que 50 % des animaux en l'absence d'adjuvant (Kouznetzova et al., 1972). Armani (1969) a observé une action comparable avec *Cor. avidum* en A.I.F. dans la vaccination antidiphtérique. L'anatoxine peut être injectée en émulsion dans l'A.I.F., et les germes de *Cor. avidum* injecté en un autre endroit, en suspension aqueuse. Il semble donc que dans ce cas *Cor. avidum* exerce une action générale et non plus seulement locale au niveau de formation du granulome. Cependant, l'efficacité est alors moindre et de plus courte durée.

Le polysaccharide capsulaire de *Kl. pneumoniae*, à dose élevée (200 µg) induit une réponse plus intense et plus précoce à l'administration de sérumalbumine bovine que celle obtenue avec l'antigène en A.C.F. De plus, des quantités extrêmement élevées d'anticorps sont produites au cours des réponses secondaires ou tertiaires. Elles sont, en moyenne, 5 fois plus élevées qu'en présence d'A.C.F.

### 4) Augmentation des cellules spléniques formatrices d'anticorps.

La détermination peut se faire par la méthode de Cunningham (1965). Lors de la stimulation par les corynébactéries anaérobies ou par des préparations de parois de ces corynébactéries, une forte augmentation du nombre de cellules formatrices de plages d'hémolyse (C.F.P.) dans la rate entière a été notée, tandis que ce nombre n'est pas augmenté lors-



qu'il est rapporté à  $10^6$  cellules spléniques (Kouznetzova et al., 1972). Toujas et al. (1973) ont étudié l'effet sur le nombre de C.F.P. de la stimulation conjuguée par une suspension de *Br. abortus* tués ( $B_{19}S$ ) et d'un sérum hyperimmun anti- $B_{19}S$ . Alors que l'immunostimulation après l'injection de l'adjuvant seul est très tardive, ne se manifestant que vers le 40<sup>e</sup> jour, l'utilisation d'un sérum hyperimmun dirigé contre *Brucella B<sub>19</sub>S* permet de stimuler fortement et très précocement la réaction contre les globules rouges de mouton. La réponse mesurée par le nombre de C.F.P. par rate est optimale lorsque l'antisérum est injecté avant les germes de *Brucella* et elle est maximale 4 jours après l'injection des brucelles. L'antisérum préparé à partir d'une lignée homologue est aussi actif que l'antisérum isologue.

5) *Augmentation des réponses immunitaires à médiation cellulaire.*

L'immunité à médiation cellulaire a trait aux réactions qui exigent des cellules pour leur transfert passif. Elle comprend l'hypersensibilité retardée (H.R.), la sensibilisation de contact, le rejet de greffe et la réaction du greffon contre l'hôte. 3 facteurs sont importants dans la production de l'immunité cellulaire par sensibilisation chimique ou greffe de peau : 1) l'antigène doit être localisé et provoquer l'influx local de cellules ; 2) les agents chimiques réactifs doivent être capables de se combiner avec la surface des cellules pour les modifier dans le sens convenable ; 3) la localisation d'agents chimiquement actifs au niveau du site de badigeonnage peut limiter la dépression de l'H.R. à médiation par antigène-déviatation immunitaire (Asherson, 1967).

a) Induction de l'hypersensibilité retardée.

L'emploi de l'A.C.F. dans l'induction de l'H.R. à des antigènes protéiques est bien connu. Avec de nombreuses protéines, on observe l'apparition d'anticorps

circulants peu après que la réaction d'H.R. est démontrable. Cette complication peut être contournée en utilisant une substance chimique simple l'azobenzenarsonate-N-acétyl-tyrosine ou Aba-Tyr. Le pouvoir immunogène de Aba-Tyr en combinaison avec l'A.C.F. a été démontré par Leskowitz et al. (1966). Nauciel et Raynaud (1971) ont indiqué que la réaction semble être de type retardé car il n'y a pas ou peu production d'anticorps. En utilisant ce système, Kouznetzova et al. (1972) ont vérifié que les mycobactéries dans l'adjuvant de Freund pouvaient être remplacées par des corynébactéries anaérobies ou par des préparations de parois dérivant de ces corynébactéries.

b) Modification de la réaction du greffon contre l'hôte.

La réaction du greffon contre l'hôte comprend une série complexe d'événements pathologiques induits par des cellules lymphoïdes qui déclenchent un processus immunologique unidirectionnel. La réaction a lieu lorsque le greffon contient des cellules immunocompétentes et que l'hôte possède des antigènes d'histocompatibilité absents dans la greffe. Les souris hybrides  $F_1$  endogames, en particulier, ne peuvent pas réagir contre des cellules provenant de souches parentales. La persistance dans l'hôte des cellules parentales pendant un temps assez long permet le développement d'une réaction générale sévère connue sous le nom de maladie homologue.

Biozzi et al. (1965) a montré qu'il était possible de protéger les souris hybrides  $F_1$  contre la maladie homologue, en les préstimulant par injection de mycobactéries ou de corynébactéries anaérobies.

c) Accroissement de la résistance à des tumeurs et à des leucémies greffées.

L'effet préventif des mycobactéries et des corynébactéries sur le développement des tumeurs greffées compatibles et incompatibles est largement attesté



par les résultats des travaux qui lui ont été consacrés. Biozzi et al. (1959) ont observé l'inhibition du développement de la tumeur ascitique d'Ehrlich chez la souris ayant reçu du B.C.G. Woodruff et Boak (1966) ont rapporté l'action inhibitrice de *C. parvum* sur le développement de greffes tumorales effectuées chez des hôtes isogéniques. Weiss et al. (1966) ont indiqué que le B.C.G. et certains de ses constituants augmentaient la résistance à l'égard d'isogreffes tumorales. Smith et Woodruff (1968) ont noté qu'il n'y avait pas de corrélation apparemment entre l'activité réticulostimulante de souches différentes de *Cor. parvum* et leur action inhibitrice préventive sur le développement du carcinome mammaire de la souris. Halpern et al. (1966) ont rapporté l'inhibition de la croissance des tumeurs par administration de cellules tuées de *Cor. parvum*. Lamensans et al. (1968) ont établi qu'il existait une relation entre l'activité catalasique hépatique et la fonction phagocytaire du S.R.E. induites par *Cor. parvum* et son pouvoir protecteur contre la leucémie greffée Akr. Watanabe (1969) a étudié l'effet des surnageants de cellules désintégrées par ultrasons ou par broyage dans une presse de French (*E. coli* 602, 055 et B) et filtrées sur le développement de différentes tumeurs ascitiques. Cet auteur a décelé une activité seulement lorsque le traitement était instauré avant l'implantation de la tumeur. Ces extraits bactériens ont permis également de supprimer la greffe d'une tumeur syngénique. Dans le cas de tumeurs douées d'un haut pouvoir d'invasion, comme l'hépatome ascitique MH 34, une protection n'a été observée que pour autant que la quantité de cellules tumorales injectée fut faible. L'action inhibitrice des extraits bactériens sur le développement des tumeurs a pu être supprimée par le traitement par la prednisolone, l'actinomycine D ou le S.A.L. Des expériences de transfert ont montré que des cellules tumorales vivantes étaient encore présentes dans la cavité péritonéale des animaux 10 jours après le début du traitement.

L'activité du B.C.G. dans la leucémie virale E $\delta$ G<sub>2</sub> chez des receveurs isogéniques a été établie par Amiel (1967) et dans la leucémie L 1210 par Mathé (1968), lorsque l'immunothérapie était instaurée après la greffe tumorale. Amiel et al. (1969) ont étudié les conditions optimales de l'instauration du traitement par *Cor. parvum* dans le traitement de la leucémie isogénique E $\delta$ G<sub>2</sub>. Lorsque le traitement est initié 4 jours avant la greffe tumorale, il est efficace et son effet semble maximum. L'injection unique de *Cor. parvum* faite au même moment, mais par une autre voie que celle des cellules E $\delta$ G<sub>2</sub> exerce un effet d'immunothérapie active. Alors que l'effet de l'immunothérapie active optimale par le B.C.G. entraîne 40 % de guérisons, *Cor. parvum* n'entraîne, cependant, malgré son effet thérapeutique net, aucune guérison. Ces auteurs montrent que le temps optimal de l'immunothérapie active non spécifique varie avec la nature de l'immunostimulant employé. Il se situe 15 jours avant le stimulus antigénique pour le B.C.G. et 4 jours avant pour *Cor. parvum*. De plus, il n'est pas nécessaire que l'effet immunostimulant soit déclenché avant le stimulus antigénique pour que la réponse immunitaire à ce stimulus soit augmentée, mais il faut que le délai d'action de l'immunostimulant soit décelable dans les limites de l'observation des réactions immunitaires observées. Se trouve également confirmée la notion d'un effet maximal de l'immunothérapie. En effet, si les conditions optimales de l'administration de l'immunostimulant sont utilisées, l'effet thérapeutique n'est pas ou peu augmenté par la répétition des injections ou par l'association d'une immunothérapie active spécifique.

Mathé et al. (1969) ont obtenu la guérison de 50 % des souris greffées avec la leucémie L 1210, lorsque le traitement était entrepris après la greffe par combinaison du B.C.G. et de cellules leucémiques irradiées. Mais l'immunothérapie active ne s'est révélée active que si la population de cellules était relativement faible, inférieure ou égale à 10<sup>5</sup> cellules.



Il est observé deux phases dans le développement de la tumeur, l'une rapide, l'autre lente. L'immunothérapie seule n'agit que sur la phase rapide. Le B.C.G. associé à l'immunothérapie active spécifique est toujours plus efficace, ce qui rend probable qu'ils agissent sur deux systèmes différents.

L'immunothérapie active peut être non spécifique lorsqu'elle est pratiquée avec un adjuvant ou spécifique lorsqu'elle utilise les cellules tumorales elles-mêmes. L'immunothérapie active spécifique est aussi efficace que l'immunothérapie active non spécifique dans le traitement de la leucémie murine L 1 210, mais la population de cellules tumorales doit être égale au plus à  $10^5$  cellules. Cette condition est réunie à la phase de rémission complète. La rémission complète peut être obtenue par la thérapie par les stéroïdes et/ou la chimiothérapie appliquées à hautes doses. La rémission est alors consolidée par une chimiothérapie séquentielle complémentaire. L'immunothérapie active constitue un argument important, encore qu'indirect, de l'existence de réactions immunes contre les cellules leucémiques et elle étaye le concept que les cellules de leucémie lymphoblastique aiguë possèdent une antigénicité spécifique (Mathé et al., 1969).

Lorsque des fibrosarcomes murins chez des souris syngéniques sont traités par *Cor. parvum*, on n'observe pas de régression totale. Le traitement par la cyclophosphamide entraîne une inhibition profonde, mais transitoire. Lorsque les corynébactéries sont associées à la cyclophosphamide, la toxicité à la cyclophosphamide augmente et le traitement demeure sans effet. Si l'immunothérapie succède à la chimiothérapie, on enregistre une forte régression des tumeurs. L'intervalle de temps séparant la chimiothérapie de l'immunothérapie est très critique (Currie et al., 1970).

Reif et al. (1971) ont enregistré un temps de survie significativement prolongé de souris greffées avec la leucémie L 1 210, mais pas de survie définitive

lors du traitement par le sérum antileucémique. Le B.C.G. utilisé dans des conditions optimales de dose, de viabilité et de souche produit des survies à long terme.

La facilitation observée avec le sérum antileucémique apparaît être un résultat probable de son emploi. Pour qu'un effet de facilitation puisse se manifester, il faut généralement que 3 conditions soient remplies : 1) les cellules tumorales doivent avoir une faible teneur en antigène reconnu comme étranger par l'hôte ; 2) les anticorps facilitants doivent bloquer les plus forts de ces antigènes d'histocompatibilité incompatibles ; 3) les anticorps facilitants doivent être présents à faible concentration, car à haute concentration ils peuvent entraîner la cytolyse immune des cellules tumorales. La susceptibilité à la facilitation tend à être la plus faible dans la leucémie et la plus forte dans les sarcomes.

Le B.C.G. ne stimule pas la production d'anticorps du type  $\gamma$ -globuline, ce qui souligne que le B.C.G. est plus un stimulant des réponses cellulaires que des réponses humores. Lunde et al. (1971) et Hibbs et al. (1971) ont rapporté que des souris chroniquement infestées par des protozoaires à développement intracellulaires présentent une résistance accrue à l'encontre de tumeurs autochtones ou transplantées. Hibbs (1972) a observé que l'A.C.F. augmentait, en injection préventive, la résistance des souris au sarcome 180 greffé ou à une tumeur autochtone, l'adénocarcinome mammaire. L'A.C.F. induit également une résistance accrue à l'infection par *L. monocytogenes*. L'augmentation de la résistance non spécifique à une infection intracellulaire et à la néoplasie est la même que la souris ait été chroniquement infestées par des parasites intracellulaires ou qu'elle ait été prétraitée par de l'A.C.F. Il semble donc bien que les mécanismes de résistance de l'hôte à des agents infectieux intracellulaires et à la néoplasie soient fondamentalement apparentés. Le macrophage activé serait



un effecteur commun dans l'expression de cette résistance.

Une forte inhibition des métastases pulmonaires d'un fibrosarcome syngénique induites par l'injection intraveineuse de cellules tumorales, a été obtenue par injection sous-cutanée de *Cor. parvum*. L'efficacité est plus grande, lorsque les corps microbiens sont injectés quelques jours avant les cellules tumorales (Milas et al., 1972).

Dans l'inhibition des tumeurs, Lamensans et al. (1968) ont rapporté que deux mécanismes pouvaient s'objectiver : 1) une augmentation de la réponse de l'organisme aux antigènes tumoraux ; 2) une augmentation de l'inhibition allogénique. D'après Milas et al. (1972), l'effet inhibiteur observé pourrait être dû à la stimulation des cellules engagées dans la lutte antitumorale ou à une augmentation de l'activité de phagocytose des macrophages alvéolaires.

Kouznetsova et al. (1972) ont étudié l'effet de *C. granulorum* et de préparations de parois isolées de ce microorganisme sur le développement de la leucémie L 1210 et de la leucémie virale de Friend chez la souris, lorsque le traitement immunostimulant était institué 4 jours après la greffe tumorale. Ces auteurs ont montré que l'efficacité de l'immunothérapie dans la leucémie L 1210 dépend de la voie d'administration. La voie intrapéritonéale étant plus efficace pour les faibles doses de cellules tumorales que la voie intraveineuse et inversement. Les préparations de parois se sont révélées comme étant plus actives que les corps microbiens entiers, encore que la différence diminue lorsque le nombre de cellules tumorales inoculées croît. Un certain taux de protection représenté par l'allongement du temps de survie a été également noté chez les souris inoculées avec la leucémie de Friend, lorsque l'immunostimulation était effectuée 4 jours avant la greffe.

Sur une leucémie lymphoïde de la lignée Moloney (L.S.T.R.A.) inoculée par

voie sous-cutanée à la souris, l'effet comparatif de la chimiothérapie seule ou associée à l'immunothérapie par le B.C.G. ou par *Corynebacterium granulorum* a été recherchée. Inoculées avec  $1 \times 10^4$  cellules L.S.T.R.A., les souris meurent en 12-15 jours. Une injection unique de 1,3-bis-2 (2-chloroéthyl) 1-nitrosurée (B.C.N.U.) pratiquée 7 jours après la greffe allonge le temps de survie moyen à 20-35 jours. Le taux de survivants à long terme est également augmenté. L'association de l'immunothérapie accroît le nombre de survivants à long terme. Avec le B.C.G., l'effet est maximum si l'injection est faite 12 jours après celle de B.C.N.U., soit au moment de la rechute. Avec *Cor. granulorum*, l'efficacité est maximale si l'inoculation est donnée 3 jours après la chimiothérapie, au cours de la phase de rémission. L'immunothérapie appliquée seule après la greffe tumorale n'augmente pas considérablement le temps moyen de survie (Pearson et al., 1972).

Halpern et al. (1973) ont rapporté que la stimulation par *Cor. parvum* de souris au moment de la greffe de la tumeur isogénique ascitique YC 8 permettait d'obtenir une protection remarquable. Alors que les lymphocytes ganglionnaires des souris normales n'ont pas d'action cytotoxique sur la tumeur YC 8, les lymphocytes des souris porteuses de la tumeur exercent un pouvoir cytotoxique 4 jours après la greffe pour passer par un maximum au 8<sup>e</sup>-10<sup>e</sup> jour et ensuite baisser. Le pouvoir lytique sur la tumeur YC 8 des lymphocytes ganglionnaires augmente, en revanche, jusqu'au 15<sup>e</sup> jour chez les souris traitées avec *Cor. parvum*. Les cellules d'exsudat péritonéal sont également nettement plus cytotoxiques chez les animaux traités par *Cor. parvum*. Ces auteurs ont aussi noté qu'il n'est pas absolument nécessaire que *Cor. parvum* soit administré par la même voie que les cellules tumorales pour exercer un effet favorable. Cependant, lorsque l'injection de *Cor. parvum* a lieu dans le site même d'inoculation de la tumeur, l'élimination de la tumeur se produit dans presque tous



les cas. L'apparition chez l'animal qui a rejeté sa tumeur d'un état d'immunité à cette dernière est très en faveur d'un mécanisme immunologique.

d) Induction des maladies auto-immunes.

L'agent de choix pour l'induction des maladies auto-immunes est l'A.C.F. La production d'une maladie auto-immune implique 3 facteurs :

1) la capacité de l'adjuvant à provoquer une forte immunité cellulaire et humorale ;

2) la capacité de l'adjuvant à augmenter l'immunogénicité des antigènes faibles et, peut-être des antigènes auxquels l'animal peut être tolérant ;

3) la capacité de l'adjuvant à augmenter les dommages tissulaires provoqués par d'autres agents.

e) Blocage de l'induction de la tolérance.

La tolérance immunologique acquise ou paralysie immunitaire serait l'expression d'une atteinte spécifique du mécanisme de la réponse immunologique par l'exposition à un antigène (ou tolérogène). Les adjuvants du type II, certains activateurs lysosomiques comme la vitamine A sous forme alcool (Dresser, 1968) peuvent empêcher l'induction de la tolérance à la  $\gamma$ -globuline bovine lorsqu'ils sont administrés à la souris à un moment différent de celui de l'injection de l'antigène. L'endotoxine peut également exercer le même effet. *Cor. parvum* injecté 6 jours avant ou simultanément avec l'antigène permet de bloquer l'induction de la tolérance à la sérumbumine (S.A.B.) chez la souris (Pinckard et al., 1968). Cependant, *C. parvum* ne permet pas de bloquer l'induction de la tolérance à la S.A.B. chez le lapin nouveau-né (Pinckard et al., 1967). Cette différence est-elle due à des mécanismes d'induction de la tolérance différents ou à des différences de susceptibilité des animaux nouveau-nés et

adultes à l'induction de la tolérance ou à l'action adjuvante différente de *Cor. parvum* chez ces animaux, la question reste ouverte.

Siskind et Howard (1966) ont vérifié que *Cor. parvum* administré avant le polysaccharide pneumococcique n'accroît pas la quantité nécessaire à l'induction de la tolérance. Le polysaccharide pneumococcique en émulsion dans l'A.C.F. ou l'A.I.F. empêche la tolérance de s'installer (Neeper et Seastone, 1963).

Il se pourrait que l'adjuvant administré avant et parfois après l'induction de la tolérance puisse bloquer l'induction de la tolérance par un effet direct sur les cellules, en favorisant par exemple, la pénétration de l'antigène dans le macrophage.

#### Mécanismes d'action des adjuvants.

Chez l'homme, on sait peu de choses sur l'effet des adjuvants dans la production des anticorps appartenant à des classes différentes : Ig M, Ig G, Ig A, Ig D et Ig E. Chez le cobaye, l'emploi d'un adjuvant huileux complet favorise la formation des anticorps du type  $\gamma_2$ , anticorps fixant le complément et pouvant adhérer au macrophage, et celle des anticorps cytophiles. Chez le lapin, Pinckard et Halonen (1971) ont montré que l'injection de *C. parvum* 6 jours avant l'antigène favorisait la formation d'anticorps anti-S.A.B. homocytotrope, du type Ig E. Les anticorps homocytotropes sont des anticorps capables d'initier une réaction d'anaphylaxie cutanée passive dans l'espèce homologue.

Quelques adjuvants accélèrent l'instauration de la réponse primaire mesurée par le taux d'anticorps circulants (Moore et al., 1963). Mais la détection plus précoce des anticorps pourrait être liée à leur production à un taux accru. Steinberg et al. (1970) ont étudié la réponse primaire à la sérumbumine humaine (S.A.H.) chez le poulet en présence de différents adjuvants, minéraux, organiques, ou corps microbiens entiers,



endotoxine, A.C.F. Aucune modification de la réponse primaire n'a été observée. Les auteurs expliquent ce fait en recourant à l'hypothèse de Sercarz et Coons (1962) selon laquelle la réponse primaire à un immunogène implique la transformation de X cellules (sensibles à l'antigène) en Y cellules (cellules mémoire ne synthétisant pas l'anticorps). Chez le poulet, les adjuvants n'influeraient pas la transformation soit  $X \rightarrow Y$  ou  $X \rightarrow Y \rightarrow Z$ . Chez le poulet, la réponse primaire pourrait ne comporter que la transformation  $Y \rightarrow Z$ .

Au contraire, chez les mammifères, les adjuvants aideraient à la transformation  $X \rightarrow Y$ .

Chez le poulet, également, French et al. (1970) ont observé que la réponse à S.A.H. en A.C.F. ou A.I.F. était biphasique. Dans la première phase, la réponse est peu différente de celle obtenue avec l'antigène dans l'eau. Puis lorsque de l'adjuvant huileux a été utilisé, une seconde phase de production d'anticorps apparaît vers le 25<sup>e</sup> jour qui est encore perceptible au 59<sup>e</sup> jour. L'avidité des anticorps produits est plus élevée lorsque de l'adjuvant complet a été utilisé dans l'immunisation. Au cours de la première phase, de nombreux plasmocytes contenant des anticorps anti-S.A.H. sont présents dans la pulpe splénique rouge et dans d'autres tissus chez les animaux immunisés en présence d'adjuvant, et cela en dépit des taux élevés d'anticorps anti-S.A.H. circulants. On n'observe pas ce phénomène au cours de la phase secondaire. Cependant, dans la seconde phase, il y a quelques lymphocytes moyens contenant de l'anticorps dans les centres germinaux de la rate du poulet ; ce qui indique que les centres germinaux demeurent actifs pendant au moins 1 ou 2 mois après l'immunisation en présence d'adjuvant. Il serait possible que les cellules sensibilisées migrent à partir de cette source pour devenir des cellules productrices d'anticorps dans les granulomes. A la périphérie des granulomes, on observe, en effet, une infiltration intense de plasmocytes.

L'augmentation de l'activité réticulo-endothéliale pourrait dépendre de la modification convenable de la surface des macrophages. Cependant, tous les activateurs du S.R.E. ne sont pas des adjuvants.

La structure de la paroi cellulaire des microorganismes joue un rôle déterminant dans l'interaction avec le phagocyte. On sait, en particulier, que la survie de *Salmonella* et d'*E. Coli* dans le macrophage est liée à leur virulence (Jenkin et Rowley, 1963). La composition de la paroi d'*E. Coli* en polysaccharide affecte l'ingestion par les phagocytes et la virulence pour la souris (Medeairis et al., 1968). Friedberg et al. (1970) ont montré que la souche sauvage (type S) de *S. typhimurium* possédant un « core » complet est plus résistante à l'ingestion par les macrophages péritonéaux que les mutants de la souche sauvage possédant des « cores » incomplets du type R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> ou R<sub>e</sub>. Le type R<sub>e</sub> dont le « core » est complet à l'exception de la chaîne latérale O spécifique présente une résistance intermédiaire. Il se pourrait donc que les adjuvants puissent agir en modifiant les caractéristiques membranaires du macrophage pour le rendre apte à englober et à détruire même des germes virulents.

Une autre hypothèse, c'est que les adjuvants puissent endommager non spécifiquement les lysosomes macrophagiques (Munoz, 1965). En effet, on a observé une corrélation entre la capacité de certains adjuvants à labiliser les lysosomes, tels que la vitamine A sous forme alcool, le L.P.S. et leur pouvoir adjuvant (Spitznagel et Allison, 1970).

D'autre part, Spitznagel et Allison (1970 a et b) ont indiqué que l'immunogénicité de la S.A.B. associée aux macrophages était renforcée. Cela pourrait tenir à des différences dans le mode d'action de l'antigène sous ses deux formes et non plus tenir seulement à l'incorporation de la S.A.B. dans le macrophage. L'explication la plus simple, c'est que l'immunisation et l'induction de la tolérance peuvent se produire simulta-



nément et compétitivement avec la S.A.B. libre (Dresser et Mitchison, 1968) alors qu'avec la S.A.B. liée aux macrophages, seule l'immunisation est effective. Cela semble indiquer que des effets compétitifs entre tolérance et immunité s'exercent à un stade quelconque après l'ingestion de l'antigène par les macrophages. En particulier, les macrophages pourraient accroître l'immunogénicité en présentant l'antigène aux cellules immunocompétentes d'une manière favorisant l'immunité. Il semble cependant que l'effet le plus probable des macrophages activés par les adjuvants soit de stimuler la multiplication des cellules immunocompétentes pour fournir des conditions favorables à la formation des anticorps plutôt qu'à l'induction de la tolérance. Dans cette hypothèse, l'adjuvant interviendrait au niveau d'un mécanisme d'aiguillage en déterminant si les animaux vont répondre à l'administration de l'antigène par une réaction de tolérance ou d'immunité. Les adjuvants, sont aptes à surmonter les effets inducteurs de la tolérance dus à des doses faibles de S.A.B. libre, mais pas ceux dus à des doses fortes. L'emploi d'un adjuvant huileux empêcherait mécaniquement la diffusion de la S.A.B. libre tolérogène à travers les tissus, alors que l'antigène resterait accessible aux macrophages. Les macrophages pourraient alors transporter l'antigène aux cellules lymphoïdes qui ont été protégées contre la S.A.B. libre directement diffusible. Il semble donc raisonnable d'admettre que l'immunogénicité des préparations particulières est attribuable à la haute efficacité de leur captation par les macrophages et à l'absence de S.A.B. libre inductrice de la tolérance.

L'action adjuvante et inflammatoire des lysophosphatides a été rapportée maintes fois (Phillips et al., 1965 ; Munder et al., 1970 ; Westphal et al., 1970). Modolell et al. (1972) ont établi que la lysolécithine (LL) exerce un pouvoir adjuvant sur la formation des anticorps anti-S.A.B. et que ce pouvoir adjuvant est supprimé lors de la dégradation de la LL par la phospholipase B en même

temps que la réaction inflammatoire disparaît. La formation de LL *in situ* pourrait donc constituer un vecteur de l'activité adjuvante. Munder et al. (1973) ont observé que des adjuvants les plus divers (minéraux, organiques, bactériens) induisaient pendant et après la phagocytose des changements profonds dans le métabolisme phospholipidique des macrophages.

Les adjuvants pourraient agir en activant une phospholipase A intracellulaire conduisant à la dégradation de la lécithine et de la céphaline, avec accumulation de LL et d'acides gras libres. Certains adjuvants pourraient également activer une lipase se traduisant par la dégradation des lipides neutres. L'action adjuvante exercée par la lysolécithine sur des antigènes solubles (S.A.B.,  $\gamma$ -globuline bovine) ou particulières (globules rouges hétérologues) *in vivo* semble faire de la formation accrue des lysophosphatides le plus petit dénominateur commun du renforcement d'une réponse immunitaire. Que la lysolécithine puisse jouer un rôle *in vivo* est encore étayé par l'augmentation de la synthèse d'anticorps à un stimulus antigénique qu'elle induit *in vitro* dans des systèmes cellulaires en l'absence de sérum.

L'adjuvant pourrait aussi agir en perturbant les mécanismes homéostatiques normaux régulant la réponse humorale (Möller et al., 1968) qui contrôlent les quantités d'anticorps et de  $\gamma$ -globulines dans le sérum au-dessous d'un certain niveau et qui inhibent la formation d'anticorps à des antigènes syngéniques. Nakashima (1972) a observé une augmentation considérable dans les taux de  $\gamma$ -globulines sériques et des autres protéines sériques en même temps qu'une augmentation dans le taux des anticorps spécifiquement formés à un stimulus antigénique renforcé par un adjuvant.

Il apparaît assez clairement que le mécanisme d'action de différents adjuvants peut s'exprimer suivant différents modes. De plus, des substances aussi



complexes que l'A.C.F. doivent posséder plus d'un mode d'action.

L'activité adjuvante a été également rapportée à d'autres facteurs dont : 1) la libération ralentie de l'antigène. Par exemple, la demi-vie d'un antigène dans une émulsion eau-huile ou dans un précipité d'alun est de 14 jours, alors que celle de l'antigène libre est inférieure à 1 jour. Cependant, il faut souligner que la réponse à un antigène soluble (S.A.B.,  $\gamma$ -globuline bovine) peut être augmentée alors même que l'adjuvant est injecté à des temps et en des lieux éloignés du site d'injection de l'antigène (Spitznagel et al., 1970).

Il est également possible que puisse jouer un rôle l'agrégation des divers types cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire (Mitchell et Miller, 1968). Ainsi l'anatoxine diphtérique en combinaison avec la tuberculine augmente la production des anticorps chez les animaux tuberculino-sensibles par rapport aux animaux non sensibilisés.

On a également invoqué l'effet de la réaction inflammatoire induit par l'adjuvant sur la réponse immunitaire. Cependant, il semble que la majorité, sinon tous les changements inflammatoires induits au niveau du site d'injection ne soient pas directement reliés à l'effet adjuvant pour un antigène incorporé. En effet, chez le cobaye, la cire D pure acétylée (AD 6) démontre un pouvoir adjuvant élevé, alors que la réaction inflammatoire demeure très discrète (Tanaka et al., 1971).

#### *Dépression immunitaire induite par les adjuvants.*

Paradoxalement, on a observé que les adjuvants pouvaient, dans certaines conditions, déprimer les réponses immunitaires (Kies et Alvord, 1958 ; Jankovic, 1962). Pour expliquer ce paradoxe, on a avancé un certain nombre d'hypothèses : 1) celle d'un endommagement des ganglions lymphatiques lors d'une seconde injection d'adjuvant chez un ani-

mal sensibilisé par une première injection ; 2) celle d'un effet de compétition, dans le cas de l'A.C.F. entre les antigènes tuberculeux et l'antigène immunisant qui peut diminuer les réponses immunitaires ; 3) celle d'une interférence de l'adjuvant avec la circulation des lymphocytes.

Finger et al. (1971) a montré que l'injection simultanée d'endotoxine de *S. marcescens* et de globules rouges à des souris provoquait une splénomégalie avec formation accélérée et prolongée d'hémolysine. Chez les animaux rendus tolérants à l'endotoxine, on n'observe pas d'augmentation des cellules spléniques productrices d'hémolysine. La réponse primaire est déprimée lorsque l'induction de la tolérance a été obtenue avec une dose élevée d'endotoxine.

On peut également observer des réponses biphasiques. Ainsi les Poly rI : Poly rC administrés 2 jours avant des globules rouges hétérologues augmentent la production d'anticorps d'environ 2 fois. Injectés peu après l'antigène, ils ne modifient pas la réponse, alors qu'injectés 2 jours après, ils diminuent considérablement le taux d'anticorps produits (Chester et al., 1971).

#### *L'Immunostimulation en cancérologie.*

La corrélation probable établie entre l'état de déficience immunitaire et la fréquence du cancer (Thomas, 1959 ; Burnet, 1965 ; Solowey et Rapaport, 1965 ; Waldmann et al., 1972 ; Harris, 1972). L'observation d'une dépression de la défense immunitaire lors du développement des tumeurs (Israël et al., 1968), le risque d'immunosuppression lors de certains traitements anticancéreux, par radiothérapie ou par chimiothérapie, ont attiré l'attention sur l'immunostimulation comme moyen de restaurer une immunocompétence altérée.

L'immunothérapie peut être non spécifique lorsqu'elle fait appel à un adjuvant, ou spécifique lorsqu'elle utilise les cellules tumorales elles-mêmes. Une telle



démarche paraît justifiée, d'une part, par la démonstration de l'efficacité des réactions immunitaires à détruire les cellules leucémiques (Mathé et Bernard, 1959 ; Mathé et al., 1967) et, d'autre part, par la démonstration de l'existence de nouveaux antigènes dans les cellules de la leucémie (Old et Boyse, 1965) (Doré et al., 1967). L'effondrement des défenses immunitaires au cours de l'évolution des tumeurs a été aussi établie expérimentalement par Botev et Marhollev (1970) et leur restauration par l'immunothérapie adoptive par Botev et al., 1970. D'après ces auteurs, la diminution de la réactivité immunologique chez les organismes cancérisés ne serait pas due seulement à l'action néfaste du développement de la tumeur, mais aussi à l'implication des antigènes tumoraux dans le système immunopoiétique. L'observation que les tumeurs possèdent une individualité antigénique et qu'il existe des mécanismes immunologiques pour les éliminer a été faite également par Klein (1966).

Il semble donc que les réactions de défense antitumorales ne vont pouvoir jouer que si la transformation néoplasique s'est accompagnée de changements nets dans les antigènes de surface de la cellule. De plus, ces changements ne devront pas consister seulement en la perte d'antigènes cellulaires normaux, mais bien en l'acquisition d'antigènes nouveaux (Klein, 1966).

L'immunothérapie non spécifique a été pratiquée à l'aide de cellules vivantes de bacille de Calmette et Guérin (B.C.G.) ou à l'aide de corynébactéries anaérobies tuées.

L'emploi de l'immunothérapie adoptive dans les états cancéreux avec des cellules lymphoïdes sensibilisées a été préconisée par Woodruff et Nolan (1963).

Dès 1964, Mathé a utilisé l'immunothérapie dans le traitement des leucémies lymphoïdes aiguës dont on connaît la forte propension à déprimer encore davantage les réponses immunitaires

affaiblies du malade. L'immunothérapie non spécifique par le B.C.G. et l'immunothérapie spécifique ont été appliquées isolément ou conjointement après polychimiothérapie intensive. Le but de la chimiothérapie est de réduire au maximum la population de cellules leucémiques. Mihich (1969) a postulé que pendant la phase de recouvrement après chimiothérapie, il y avait compétition entre les défenses naturelles de l'hôte et la prolifération des cellules tumorales. L'immunostimulation pourrait donc jouer en donnant à ce stade un avantage à l'hôte. L'association, après chimiothérapie, de l'immunostimulation par B.C.G. et de l'immunothérapie non adoptive a permis d'obtenir un nombre significatif de rémissions à long terme, de un à trois ans (Mathé et al., 1969).

Halpern et al. (1971), Israël et al. (1972), ont soumis à l'immunothérapie par des corynébactéries anaérobies (*Cor. parvum* et *Cor. granulosum*) des malades avec des cancers métastatiques sous polychimiothérapie. Un avantage significatif a été noté pendant la première année pour ce groupe de malades par rapport à ceux ne recevant que la chimiothérapie. De la première à la seconde année, la différence n'a plus été significative. La survie moyenne des malades sans immunothérapie s'est établie à 3,8 mois pour 8,7 mois chez les malades avec immunothérapie.

Dans une autre étude (Israël et Edelstein, 1973), des résultats aussi significatifs ont été enregistrés dans le traitement de cancers bronchiques épidermoïdes, de cancers bronchiques anaplasiques à petites cellules, de cancers du sein et de sarcomes non lymphoïdes. De plus, cette étude a montré :

1) l'absence d'effets secondaires. En particulier, aucune réaction allergique n'a été observée. Quelques réactions douloureuses locales transitoires avec épisode thermique se sont éventuellement manifestées. Il faut noter que certains malades ont reçu jusqu'à 200 injections sans problème ;



2) une action synergique des corynébactéries sur la chimiothérapie et une augmentation de la tolérance hématologique à cette dernière. Cette constatation est en désaccord avec les observations de Amiel et al. (1969) qui ont indiqué que faire précéder et surtout accompagner une chimiothérapie immunodépresseive d'une immunostimulation non spécifique, non seulement n'annulait pas les effets immunodépresseurs de la chimiothérapie, mais encore les renforçait et les prolongeait d'où danger non seulement d'inefficacité, mais aussi de nocivité ;

3) un effet accru de l'immunothérapie chez les malades présentant des réactions d'hypersensibilité retardée positives. Sur le plan expérimental, Floersheim (1967) a noté que *Bord. pertussis* entraîne une diminution de l'immunité de type tuberculinique lorsqu'il est administré en même temps que le test à la tuberculine. On observe alors une diminution du taux de rejet des tumeurs. Sur le plan clinique, Israël et al. (1968) (1973) ont rapporté que l'espérance de vie est plus prolongée chez les malades possédant une réactivité cutanée que chez les autres ;

4) la repositivation chez un nombre très élevé de malades (7/8) de réactions négatives à l'origine sous l'action de l'immunostimulation. Comparativement, la chimiothérapie n'a donné aucune repositivation ;

5) une absence complète d'effet de facilitation.

Comment agissent les immunostimulants dans la lutte antitumorale, est une question qui demeure posée. On s'accorde généralement à attribuer l'effet antitumoral à l'activation des lymphocytes T (Leclercq et al., 1972). Cependant, Scott (1972) a apporté la preuve que le type cellulaire primairement affecté par l'adjuvant est le macrophage. Lorsque *C. parvum* est utilisé comme adjuvant, il modifie d'abord le macrophage. Le macrophage transmet ensuite la modification aux lymphocytes T. La transmission a lieu par contact direct de cellule

à cellule et non pas par le truchement d'un facteur soluble. La surveillance s'opérerait alors selon un mécanisme de type inhibition allogénique (Möller et al., 1966).

Du point de vue des perspectives thérapeutiques offertes par l'emploi des adjuvants, la combinaison de plusieurs adjuvants pourrait être prometteuse. En effet, il apparaît vraisemblable, que les adjuvants n'agissent pas selon un mécanisme unique. Ainsi, Pearson et al. (1972) ont rapporté que le B.C.G. et *Cor. granulorum* exerçaient leurs effets maxima à des intervalles de temps différents, ce qui est révélateur de modes d'action également différents.

#### *L'Immunostimulation en clinique non cancérologique.*

L'éosinophilie caractérise certains syndromes allergiques, de même qu'elle est le témoin de nombreuses infestations parasitaires. La trichinose expérimentale se traduit par une éosinophilie accrue. Chez l'animal primo-infesté, la réinfestation fournit une réponse anamnétique d'éosinophilie. Il pourrait donc s'agir d'un phénomène immunologique. Il est possible de réduire l'éosinophilie par les agents cytostatiques administrés après l'infestation. A l'inverse, la prednisolone, l'endotoxine, *Cor. anaerobium*, le vaccin coquelucheux sont très efficaces s'ils sont administrés avant l'infestation. De plus, si le méthotrexate peut supprimer à la fois les réponses primaires et secondaires, *Cor. anaerobium* n'inhibe pas la réponse secondaire. Cependant, *Cor. anaerobium*, donné avant la première infestation, non seulement supprime la réaction primaire, mais il transforme la réaction secondaire en réaction primaire (Boyer et al., 1970). On voit que les adjuvants devraient permettre d'interférer avec certains processus immunologiques tels ceux en œuvre dans les manifestations allergiques.

Henocq et al. (1972) ont procédé à une étude comparative chez l'homme du pouvoir de divers adjuvants à stimuler



l'hypersensibilité cutanée de type retardé. Plus récemment, Henocq et Bazin (1973), puis Fanet et al. (1974) ont souligné tout le profit que l'on pouvait tirer de l'immunostimulation par les corynebactéries anaérobies dans le traitement des broncho-pneumopathies chroniques.

Enfin, l'immunostimulation devrait trouver une place dans le traitement de certaines conditions pathologiques, telles que la maladie de Hodgkin, la maladie de Sjögren, la sarcoïdose et la lèpre qui induisent une dépression de l'immunité à médiation cellulaire.



## Bibliographie

1. ADAM (A.), CIORBARU (R.), PETIT (J.F.), LEDERER (E.). — Isolation and Properties of a Macromolecular, Water Soluble, Immuno-Adjuvant Fraction from the Cell Wall of *Mycobacterium smegmatis*. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 1972, 69, 851-854.
2. ADAM (A.), CIORBARU (R.), PETIT (J.F.), LEDERER (E.), CHEDID (L.), LAMENSANS (A.), PARANT (F.), PARANT (M.), ROSSELET (J.P.), BERGER (F.M.). — Preparation and Biological Properties of Water Soluble Adjuvant Fractions from Delipidated Cells of *Mycobacterium smegmatis* and *Nocardia opaca*. *Infection and Immunity*, 1973, 7, 855-861.
3. ADLAM (C.), BROUGHTON (E.S.), SCOTT (M.T.). — Enhanced Resistance of Mice to Infection with Bacteria following Pre-Treatment with *Corynebacterium parvum*. *Nature*, 1972, 235, 219-220.
4. AMIEL (J.-L.). — Immunothérapie active non spécifique par le B.C.G. de la leucémie virale E $\delta$ G2 chez des receveurs isogéniques. *Rev. franç. Et. clin. Biol.*, 1967, 12, 912-914.
5. AMIEL (J.-L.), BÉRARDET (M.). — Induction d'une insuffisance immunitaire chez la souris adulte par l'utilisation additive d'un stimulant non spécifique des réactions immunitaires et d'une chimiothérapie immunodépressive. *Rev. franç. Et. clin. Biol.*, 1969, 14, 912-915.
6. AMIEL (J.-L.), LITWIN (J.), BÉRARDET (M.). — Essais d'immunothérapie active non spécifique par *Corynebacterium parvum* formolé. *Rev. franç. Et. clin. Biol.*, 1969, 14, 909-912.
7. ARMANI (G.). — Ricerche sull'azione adiuvante esercitata da cellule di *Corynebacterium avidum*. *Ann. Sclavo*, 1969, 11, 91-98.
8. ASCHOFF (L.), KIYONO (K.). — Über Macrophagen. *Folia haemat.*, Lpz. 1913, 15, 149.  
Zur Frage der grossen Mononukleären. *Folia haemat.*, Lpz. 1913, 15, 149-150.
9. ASHERSON (G.L.). — Antigen-Mediated Depression of Delayed Hypersensitivity. *Brit. med. Bull.*, 1967, 23, 24-29.
10. BALFOUR (B.M.), COOPER (E.H.), MEEK (E.S.). — D.N.A. Metabolism of the Immunoglobulin-Containing Cells in the Lymph Nodes of Rats. *J. Retic. endoth. Soc.*, 1965, 2, 379-395.
11. BERMAN (L.). — Lymphocytes and Macrophages *In Vitro*, Their Activities in Relation to Functions of Small Lymphocytes. *Lab. Invest.*, 1966, 15, 1084-1099.
12. BIOZZI (G.), STIFFEL (C.), HALPERN (B.), MOUTON (D.). — Effet de l'inoculation du bacille de Calmette et Guérin sur le développement de la tumeur ascitique d'Ehrlich chez la souris. *C.R. Soc. Biol.*, 1959, 153, 987-989.
13. BIOZZI (G.), STIFFEL (C.), HALPERN (B.N.), MOUTON (D.). — Recherches sur le mécanisme de l'immunité non spécifique produite par les Mycobactéries. *Rev. franç. Etud. clin. Biol.*, 1960, 5, 876-890.
14. BIOZZI (G.), HOWARD (J.G.), MOUTON (D.), STIFFEL (C.). — Modifications of graft-versus-host reaction induced by pretreatment of the host with *M. tuberculosis* and *C. parvum*. *Transplantation*, 1965, 3, 170-177.
15. BIOZZI (G.), STIFFEL (C.), MOUTON (D.), LIACOPOULOS-BRIOT (M.), DECREUSEFOND (C.), BOUTHILLIER (Y.). — Etude du phénomène de l'immuno-cytoadhérence au cours de l'immunisation. *Ann. Inst. Pasteur*, 1966, 110 (Suppl. au n° 3), 7-32.



16. BIRD (D. C.), SHEAGREN (J. N.). — Evaluation of Reticuloendothelial System Phagocytic Activity during Systemic *Candida albicans* Infection in Mice. *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, 1970, 133, 34-37.
17. BLIZNAKOV (E.), CASEY (A.), PREMUZIC (E.). — Coenzymes Q : Stimulants of the Phagocytic Activity in Rats and Immune Response in Mice. *Experientia*, 1970, 26, 953-954.
18. BOTEV (B.), MARHOLEV (L.). — Study on the Immunological Reactivity of Mice with Solid Ehrlich Adenocarcinoma. *C.R. Acad. bulgare Sci.*, 1970, 23, 451-453.
19. BOTEV (B.), MARHOLEV (L.), ZAHARIEVA (E.), GOLEMANOVA (E.). — Study on Immunological Reactivity of Mice Treated with Antigen from Ascitic Form of Ehrlich Carcinoma. *C.R. Acad. bulgare Sci.*, 1970, 23, 455-456.
20. BOYER (M. H.), BASTEN (A.), BEESON (P. B.). — Mechanism of Eosinophilia. III. — Suppression of Eosinophilia by Agents Known to Modify Immune Responses. *Blood*, 1970, 36, 458-469.
21. BURNET (F. M.). — Immunological Factors in the Carcinogenesis. *Brit. med. Bull.*, 1964, 20, 154-158.
22. BURNET (F. M.). — Somatic Mutation and Chronic Disease. *Brit. med. J.*, 1965 i, 338-342.
23. CHEDID (L.), PARANT (M.), PARANT (F.), GUSTAFSON (R. H.), BERGER (F. M.). — Biological Study of a Non Toxic Hydrosoluble Immuno-Adjuvant from Mycobacterial Cell Walls. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 1972, 69, 855-858.
24. CHESTER (T. J.), DE CLERCQ (E.), MERIGAN (T. C.). — Effect of Separate and Combined Injections of Poly rI : Poly rC and Endotoxin on Reticuloendothelial Activity, Interferon, and Antibody Production in the Mouse. *Infection and Immunity*, 1971, 3, 516-520.
25. COLLET (A. J.). — Experimental Stimulation of Alveolar Macrophage production by *Corynebacterium anaerobium* and its Quantitative Evaluation. *J. Retic. endoth. Soc.*, 1971, 9, 424-446.
26. CUNNINGHAM (A. D.). — A method of increased sensitivity for detecting single antibody forming cells. *Nature*, 1965, 207, 1106-1111.
27. CURRIE (G. A.), BAGSHAW (K. D.). — Active Immunotherapy with *Corynebacterium parvum* and Chemotherapy in Murine Fibrosarcomas. *Brit. Med. J.*, 1970, 1, 541-544.
28. DE CLERCQ (E.), MERIGAN (T. C.). — Current Concepts of Interferon and Interferon Induction. *Ann. Rev. Med.*, 1970, 21, 17-46.
29. DI LUZIO (N. R.), BLICKENS (D. A.). — Influence of Intravenously Administered Lipids on Reticuloendothelial Function. *J. Retic. endoth. Soc.*, 1966, 3, 250-270.
30. DORE (J. F.), MOTTA (R.), MARHOLEV (L.), HRASK (Y.), COLAS DE LA NOVE (H.), SEMAN (G.), DE VASSAL (F.), MATHE (G.). — New Antigens in Human Leukaemic Cells, and Antibody in the Serum of Leukaemic Patients. *Lancet*, 1967, ii, 1396-1398.
31. DRESSER (D. W.). — Adjuvanticity of Vitamin A. *Nature*, 1968, 217, 527-529.
32. DRESSER (D. W.), MITCHISON (N. A.). — The Mechanism of Immunological Paralysis. *Adv. Immun.*, 1968, 8, 129-181.
33. FANET (G.), BIZZINI (B.), HENOCQ (E.). — L'immunostimulation dans les broncho-pneumopathies chroniques. 17<sup>e</sup> Congrès National de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires. Clermont-Ferrand, 23-25 mai 1974.
34. FAUVE (R. M.), HÉVIN (M. B.). — Pouvoir bactéricide des macrophages spléniques et hépatiques de souris envers *Listeria monocytogenes*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1971, 120, 399-411.
35. FINGER (H.), ANGERER (M.), FRESSENIUS (H.). — Immunologische Adjuvantien als Immunsuppressiva. *Arch. Hyg. Bakt.*, 1971, 154, 597-605.
36. FISHMANN (M.), HAMMERSTROM (R. A.), BOND (V. P.). — *In Vitro* Transfer of Macrophage R.N.A. to Lymph Node Cells. *Nature, Lond.*, 1963, 198, 549-551.
37. FLOERSHEIM (G. L.). — Facilitation of Tumour Growth by *Bacillus pertussis*. *Nature*, 1967, 216, 1235-1236.
38. FONG (J.), CHIN (D.), ELBERG (E. S.). — Studies of Tubercle Bacillus Histocyte Relationships. VI. — Induction of Cellular Resistance by Ribosomes and Ribosomal R.N.A. *J. Exp. med.*, 1963, 118, 371-386.



39. FRENCH (V.I.), STARK (J.M.), WHITE (R.G.). — The influence of Adjuvants on the Immunological Response of the Chicken. II. — Effects of Freund's Complete Adjuvant on Later Antibody Production after a Single Injection of Immunogen. *Immunology*, 1970, 18, 645-655.
40. FRIEDBERG (D.), SHILO (M.). — Role of Cell Wall Structure of *Salmonella* in the Interaction with Phagocytes. *Infection and Immunity*, 1970, 2, 279-285.
41. GALL (D.). — The Adjuvant Activity of Aliphatic Nitrogenous Bases. *Immunology*, 1966, 11, 369-386.
42. HALPERN (B.N.), BIOZZI (G.), MENE (G.), BENACERRAF (B.). — Etude quantitative de l'activité granulopexique du système réticulo-endothélial par l'injection intraveineuse d'encre de Chine chez diverses espèces animales. I. — Méthode d'étude quantitative de l'activité granulopexique du système réticulo-endothélial par l'injection intraveineuse de particules de carbone de dimensions connues. *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, 80, 582-604.
43. HALPERN (B.N.), PRÉVOT (A.-R.), BIOZZI (G.), STIFFEL (C.), MOUTON (D.), MORARD (J.-C.), BOUTHILLIER (Y.), DECREUSEFOND (C.). — Stimulation de l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial provoquée par *Corynebacterium parvum*. *J. Retic. endoth. Soc.*, 1964, 1, 77-96.
44. HALPERN (B.N.), BIOZZI (G.), STIFFEL (C.), MOUTON (D.). — Inhibition of tumour growth by administration of killed *Corynebacterium parvum*. *Nature*, 1966, 212, 853-854.
45. HALPERN (B.N.), ISRAEL (L.). — Etude de l'action d'une immunostimuline associée aux Corynébactéries anaérobies dans les néoplasies expérimentales et humaines. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1971, 273, 2186-2190.
46. HALPERN (B.), FRAY (A.), CRÉPIN (Y.), PLATICA (O.), SPARROS (L.), LORINET (A.-M.), RABOURDIN (A.). — Action inhibitrice du *Corynebacterium parvum* sur le développement des tumeurs malignes syngéniques et son mécanisme. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1973, 276, (Série D), 1911-1915.
47. HARRIS (J.). — Immune Deficiency States Associated with Malignant Disease in Man. *Medical Clinics of North America*, 1972, 56, 501-514.
48. HELLER (J.H.). — Cortisone and Phagocytosis. *Endocrinology*, 1955, 56, 80-85.
49. HELLER (J.H.), MEIER (R.), ZUCKER (R.), MAST (G.). — The Effect of Natural and Synthetic Estrogens on Reticulo-endothelial System Function. *Endocrinology*, 1957, 61, 235-241.
50. HENOCQ (E.), BAZIN (J.-C.), MEAUME (J.). — Exaltation de l'hypermotilité cutanée de type retardé par différents types d'adjuvants. Société Française d'Allergologie, Paris, 20 juin 1972, *Rev. Franç. Allergologie*, 1972, 12, 390-396.
51. HENOCQ (E.), BAZIN (J.-C.). — Essai de stimulation chez l'homme de l'immunité cellulaire par différents types d'adjuvants. *Symposium sur les macrophages alvéolaires*. Lille, 28-29 mai 1973.
52. HIBBS (J.B. Jr.), LAMBERT (L.H. Jr.), REMINGTON (J.S.). — Resistance to Murine Tumors Conferred by Chronic Infection with Intracellular Protozoa, *Toxoplasma gondii* and *Besnoitia jellisoni*. *J. Infect. Dis.*, 1971, 123, 587-592.
53. HIBBS (J.B. Jr.), LAMBERT (L.H. Jr.), REMINGTON (J.S.). — Tumor Resistance Conferred by Intracellular protozoa. *J. Clin. Invest.*, 1971, 50, 45 a (abstract).
54. HIBBS (J.B. Jr.), LAMBERT (L.H. Jr.), REMINGTON (J.S.). — Adjuvant Induced Resistance to Tumor Development in Mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1972, 139, 1053-1056.
55. HIRSCH (M.S.), GARY (G.W. Jr.), MURPHY (F.A.). — *In vitro* and *In Vivo* Properties of Antimacrophage Sera. *J. Immunol.*, 1969, 102, 656-661.
56. HUI (I.J.). — Water-soluble and Lipid-free Fractions from B.C.G. with Adjuvant and Antitumor Activity. *Nature, New Biol.*, 1972, 238, 241-242.
57. HOWARD (J.G.). — The Reticulo-Endothelial System and Resistance to Bacterial Infection. *Scott. med. J.*, 1961, 6, 60-82.
58. ISRAEL (L.), BOUVRAIN (A.), CROSDÉCAM (J.), MUGICA (J.). — Contribution à l'étude des phénomènes d'immunité cellulaire chez les cancéreux pulmonaires avant traitement. *Poumon et Cœur*, 1968, 24, 339-344.
59. ISRAEL (L.), HALPERN (B.N.). — Le *Corynebacterium parvum* dans les cancers avancés. Première évaluation de l'activité thérapeutique de cette immunostimuline. *Nouv. Presse Méd.*, 1972, 1, 19-23.



60. ISRAËL (L.), MUGICA (J.), CHAHINIAN (P.). — Prognosis of Early Bronchogenic Carcinoma. Survival curves of 451 patients after resection of lung cancer in relation to the results of the preoperative tuberculin skin test. *Biomedicine*, 1973, 19, 68-72.
61. ISRAËL (L.), EDELSTEIN (R.). — Non-specific Immunostimulation with *Corynebacterium parvum* in Human Cancer. In : *Immunological Aspects of Neoplasia*, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston. Baltimore : The Williams and Wilkins C°, 1973, sous presse.
62. JANKOVIC (B.D.). — Suppression of Experimental Thyroiditis, Delayed Sensitivity and Antibody Formation to Homologous Thyroglobulin in Guinea-Pigs by Prior Injection of Adjuvant. *Int. Arch. Allergy*, 1962, 21, 207-220.
63. JENKIN (C.R.), ROWLEY (D.). — Basis for Immunity to Typhoid in Mice and the Question of « Cellular Immunity ». *Bacteriol. Rev.*, 1963, 27, 391-404.
64. JENKIN (C.R.), AUZINS (I.), READE (P.C.). — The Synthesis of Macroglobulin Antibody to a Bacterial Antigen in Mice after Treatment with Thorotrast. *Aust. J. exp. biol. med. Sci.*, 1965, 43, 607-624.
65. JEUNET (F.S.), GOOD (R.A.). — Reticulo-endothelial Function in the Isolated Perfused Liver. I. — Study of Rates of Clearance, Role of a Plasma Factor, and the Nature of R.E. Blockade. *J. Retic. endoth. Soc.*, 1965, 2, 437-453.
66. KIES (M.W.), ALVORD (E.C.). — Prevention of Allergic Encephalomyelitis by Prior Injection of Adjuvants. *Nature*, 1958, 182, 1106.
67. KIND (L.S.). — Sensitivity of Pertussis Inoculated Mice to Endotoxin. *J. Immun.*, 1959, 82, 32-37.
68. KLEIN (G.). — Tumor Antigens. *Ann. Rev. Microbiol.*, 1966, 20, 223-252.
69. KOUZNETZOVA (B.), BIZZINI (B.), CHERMAN (J.C.), DEGRAND (F.), PRÉVOT (A.R.), RAYNAUD (M.). — Immunostimulating Activity of Whole Germ. Cells Walls and Fractions of Anaerobic *Corynebacteria*. Colloque du C.N.R.S. Semaine Cancérologique, 19-23 juin 1972, Paris. In : *Recent Results in Cancer Research*. Investigation and Stimulation of Immunity in Cancer Patients, 1974 (sous presse).
70. LAMENSANS (A.), STIFFEL (C.), MOLLIER (M.-F.), LAURENT (M.), MOUTON (D.), BROZZI (G.). — Effet protecteur de *Corynebacterium parvum* contre la leucémie greffée A.K.R. Relations avec l'activité catalasique hépatique et la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial. *Rev. franç. Etud. Clin. Biol.*, 1968, 13, 773-779.
71. LECLERC (J.C.), GOMARD (E.), LÉVY (J.C.). — Cell-Mediated Reaction Against Tumours Induced by Oncornaviruses. I. — Kinetics and Specificity of the Immune Response in Murine Sarcoma Virus (M.S.V.). Induced Tumors and Transplanted Lymphomas. *Intern. J. Cancer*, 1972, 10, 589-601.
72. LESKOWITZ (S.), JONES (V.E.), ZAK (S.J.). — Immunochemical Study of Antigenic Specificity in Delayed Hypersensitivity. V. — Immunization with Monovalent Low Molecular Weight Conjugates. *J. exp. Med.*, 1966, 132, 229-237.
73. LOEWI (G.), TEMPLE (A.), NIND (A.P.P.), AXELRAD (M.). — A study of the Effects of Anti-Macrophage Sera. *Immunology*, 1969, 16, 99-106.
74. LUNDE (M.N.), GELDERMAN (A.H.). — Resistance of A.K.R. Mice to Lymphoid Leukemia Associated with a Chronic Protozoan Infection, *Besnoitia jellisoni*. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1971, 47, 485-488.
75. MATHÉ (G.), BERNARD (J.). — Essais de traitement de la leucémie greffée L1210 par l'irradiation X suivie de transfusion de cellules hématopoïétiques (isologues ou homologues, myéloïdes ou lymphoïdes, adultes ou embryonnaires). *Rev. franç. Et. Clin. Biol.*, 1959, 4, 442-446.
76. MATHÉ (G.), SCHWARZENBERG (L.), AMIEL (J.L.), SCHNEIDER (M.), CATTAN (A.), SCHLUMBERGER (J.R.), TUBIANA (M.), LALANNE (C.). — Immunogenetic and immunological problems of allogeneic haemopoietic radio-chimeras in man. The factors which determine the take of the graft, its effect and complication. *Scand. J. Haemat.*, 1967, 4, 193-198.
77. MATHÉ (G.). — Immunothérapie active de la leucémie L1210 appliquée après la greffe tumorale. *Rev. franç. Et. Clin. Biol.*, 1968, 13, 881-883.
78. MATHÉ (G.), AMIEL (J.L.), SCHWARZENBERG (L.), SCHNEIDER (M.), CATTAN (A.), SCHLUMBERGER (J.R.), HAYAT (M.), DE VASSAL (F.). — Active Immu-



- notherapy for Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Lancet*, 1969, 6, 697-699.
79. MATHÉ (G.), POILLART (P.), LAPEYRAQUE (F.). — Active Immunotherapy of L1210 Leukaemia Applied after the Graft of Tumour Cells. *Brit. J. Cancer*, 1969, 23, 814-824.
  80. MEDAWAR (P. B.). — In : *The Immunologically Competent Cell: Its Nature and Origin* (G. E. W. Wolstenholme and J. Knight, eds), Ciba Foundation Study Group n° 16, 1963, pp. 1-3. Churchill, London.
  81. MEDEARIS (D. N.), CAMITTA (B. M.), HEATH (E. C.). — Cell Wall Composition and Virulence in *E. Coli*. *J. exp. Med.*, 1968, 128, 399-414.
  82. MERRITT (K.), JOHNSON (A. G.). — Studies on the Adjuvant Action of Bacterial Endotoxins on Antibody Formation. VI. — Enhancement of Antibody Formation by Nucleic Acids. *J. Immun.*, 1965, 94, 416-422.
  83. MIGLIORE-SAMOUR (D.), JOLLÈS (P.). — A Hydrosoluble Adjuvant-Active Mycobacterial « Polysaccharide-Peptide-Glycan ». Preparation by a Simple Extraction Technique of the Bacterial Cells (Strain-Peuvois). *FEBS Letters*, 1972, 25, 301-304.
  84. MIHICH (E.). — Combined Effects of Chemotherapy and Immunity Against Leukemia L1210 in DBA/2 Mice. *Cancer Res.*, 1969, 29, 848-854.
  85. MILAS (L.), MUJAGIC (H.). — Protection by *Corynebacterium parvum* Against Tumour Cells Injected Intravenously. *Rev. europ. Et. Clin. Biol.*, 1972, 17, 498-500.
  86. MILLER (J. F. A. P.). — In : *Modern Trends in Pathology* (T. Crawford, ed.), 1967, vol. 2, pp. 140-175. Butterworth, London.
  87. MITCHELL (G. F.), MILLER (J. F. A. P.). — Immunological Activity of Thymus and Thoracic-Duct Lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 1968, 59, 296-303.
  88. MODOLELL (M.), MUNDER (P. G.). — The action of Purified Phospholipase B in Inflammation and Immunity. *Int. Arch. Allergy*, 1972, 43, 724-739.
  89. MÖLLER (G.), MÖLLER (E.). — Growth Inhibition by Interaction between Allogeneic Cells. *Ann. Med. exp. Fenn.*, 1966, 44, 181-190.
  90. MÖLLER (E.), BRITTON (S.), MÖLLER (G.). — In : *Regulation of the Antibody Response* (B. Cinader, ed.), 1968, p. 141. Charles C. Thomas, Springfield, 111.
  91. MOORE (R. D.), LAMIN (M. E.), LOCKMAN (L. A.), SCHOENBERG (M. D.). — Cellular Aspects of the Action of Freund's Adjuvant in the Spleen and Lymph Nodes. *Brit. J. Exp. Path.*, 1963, 44, 300-311.
  92. MUNDER (P. F.), MODOLELL (M.), FERBER (E.), FISCHER (H.). — The relationship between macrophages and adjuvant activity : In van Furth : *Mononuclear phagocytes*, p. 445 (Blackwell, Oxford), 1970.
  93. MUNDER (P. G.), MODOLELL (M.). — Adjuvant Induced Formation of Lysophosphatides and Their Role in the Immune Response. *Int. Arch. Allergy*, 1973, 45, 133-135.
  94. MUNOZ (J.). — Effect of Bacteria and Bacterial Products on Antibody Response. *Adv. Immun.*, 1964, 4, 397-440.
  95. MURRAY (I. M.). — The Mechanism of Blockade of the Reticulo-endothelial System. *J. Exp. Med.*, 1963, 117, 139-147.
  96. NAKASHIMA (I.), KOBAYASHI (T.), KATO (N.). — Alterations in the Antibody Response to Bovine Serum Albumin by Capsular Polysaccharide of *Klebsiella pneumoniae*. *J. Immunol.*, 1971, 107, 1112-1121.
  97. NAKASHIMA (I.). Adjuvant Action of Capsular Polysaccharide of *Klebsiella pneumoniae* on Antibody Response. I. — Intensity of Its Action. *J. Immunol.*, 1972, 108, 1009-1016.
  98. NAUCIEL (C.), RAYNAUD (M.). — Delayed hypersensitivity to azo-benzene-earsonate-N-acetyl-L-tyrosine. *In vivo* and *in vitro* study. *Eur. J. Immunol.*, 1971, 1, 257-260.
  99. NEEPER (C. A.), SEASTONE (C. V.). — Mechanisms of Immunologic Paralysis by Pneumococcal Polysaccharide. II. — The Influence of Nonspecific Factors on the Immunity of Paralyzed Mice to Pneumococcal Infection. *J. Immunol.*, 1963, 91, 378-383.
  100. NGUYEN-DANG (T.). — Sur la composition chimique des parois cellulaires du *Corynebacterium*. *C.R. Acad. Sci.*, Paris, 1969, 269, Série D, 1455-1456.
  101. NGUYEN-DANG (T.), HAYAT (M.), CHENU (E.), MAYER (M.), JANOT (M.-M.). — Propriétés immunologiques des parois cellulaires bactériennes. Etude comparée du *Corynebacterium par-*



- vum et du *Bacillus megaterium*. *C.R. Acad. Sci.*, Paris, 1973, 276, Série D, 3233-3235.
102. OLD (L. J.), BOYSE (E. A.). — Antigens of tumors and leukemias induced by viruses. *Fedn. Proc.*, 1965, 24, 1009-1017.
  103. PEARSON (J. W.), PEARSON (G. R.), GIBSON (W. T.), CHERMANN (J. C.), CHIRIGOS (M. A.). — Combined Chemo-Immunostimulation Therapy against Murine Leukemia. *Cancer Research*, 1972, 32, 904-907.
  104. PENN (L.), HAMMOND (W.), BREITSCHNEIDER (L.), STARZL (T. E.). — Malignant Lymphomas in Transplantation Patients. *Transplantation Proceedings*, 1969, 1, 106-110.
  105. PERNIS (B.), PARONETTO (F.). — Adjuvant Effect of Silica (Tridymite) on Antibody Production. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1962, 110, 390-393.
  106. PHILLIPS (G. B.), BACHNER (P.), Mc KAY (D. G.). — Tissue effects of LL injected Subcutaneously in mice. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1965, 119, 846-850.
  107. PILET (C.), SABOLOVIC (D.). — *Brucella abortus* et immunothérapie active non spécifique de la tumeur d'Ehrlich. *Bull. Assoc. Fr. Vét. Microbiol. Immunol.*, 1970, 7, 43-57.
  108. PINCKARD (R. N.), WEIR (D. M.), Mc BRIDE (W. H.). — Effects of *Corynebacterium parvum* on Immunological Unresponsiveness to Bovine Serum Albumin in the Rabbit. *Nature*, 1967, 215, 870-871.
  109. PINCKARD (R. N.), WEIR (D. M.), Mc BRIDE (W. H.). — Factors influencing the immune response. III. — The blocking effect of *Corynebacterium parvum* upon the induction of acquired immunological unresponsiveness to bovine serum albumin in the adult rabbit. *Clin. exp. Immunol.*, 1968, 3, 413-421.
  110. PINCKARD (R. N.), HALONEN (M.). — The Enhancement of Rabbit Anti-B.S.A. IgE, Homocytotropic Antibody Production by *Corynebacterium parvum* Strain 10387. *J. Immunol.*, 1971, 106, 1602-1608.
  111. PRÉVOT (A.-R.), HALPERN (B.-N.), BIOZZI (F.), STIFFEL (C.), MOUTON (D.), MORARD (J.-C.), BOUTHILLIER (Y.), DECREUSEFOND (D.). — Stimulation du système réticulo-endothélial (S.R.E.) par les corps microbiens tués de *Corynebacterium parvum*. *C.R. Acad. Sci.*, Paris, 1963, 257 (Série D), 13-17.
  112. PRÉVOT (A.-R.), NGUYEN-DANG (T.), THOUVENOT (H.). — Influence des parois cellulaires de *Corynebacterium parvum* (souche 936 B) sur le système réticulo-endothélial de la souris. *C.R. Acad. Sci.*, 1968, 267, 1061-1062.
  113. PRÉVOT (A.-R.), RAYNAUD (M.), BIZZINI (B.), CHERMANN (J.-C.), KOUZNETZOVA (B.), SINOSSI (F.). — Activité réticulostimulante des parois de *Corynebactéries* anaérobies. *C.R. Acad. Sci.*, Paris, 1972, 274, 2256-2258.
  114. RAFFEL (S.). — The Components of the Tubercle Bacillus Responsible for the Delayed Type of « Infectious » Allergy. *J. Inf. Dis.*, 1948, 82, 267-293.
  115. RANSOM (J.-P.), BLIZNAKOV (E.), PASTERNAK (V.-Z.), HELLER (J.-H.). — Action des agents stimulants du système réticulo-endothélial sur la résistance des embryons de poulets porteurs d'une greffe de rate adulte. *C.R. Soc. Biol.*, Paris, 1962, 156, 1022-1024.
  116. RAYNAUD (M.), KOUZNETZOVA (B.), BIZZINI (B.), CHERMANN (J.-C.). — Etude de l'effet immunostimulant de diverses espèces de *Corynebactéries* anaérobies et de leurs fractions. *Ann. Inst. Pasteur*, 1972, 122, 695-700.
  117. REBUCK (J. W.), MONTGOMERY (R. W.), MONAGHAN (E. A.), RIDDLE (J. M.). — Potentialities of the Lymphocyte with an Additional Reference to its Dysfunction in Hodgkin's Disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, U.S.A., 1958, 73, 8-38.
  118. REIF (A. E.), KIM CHUNG-AI (H.). — Leukemia L1210 Therapy Trials with Antileukemia Serum and Bacillus Calmette-Guérin. *Cancer Res.*, 1971, 31, 1606-1613.
  119. SABA (T. M.), DI LUZIO (N. R.), RES (J.). — Kupffer Cell Phagocytosis and Metabolism of a Variety of Particles as a Function of Opsonization. *J. Retic. endoth. Soc.*, 1965, 2, 437-453.
  120. SCOTT (M. T.). — Biological Effects of the Adjuvant *Corynebacterium parvum*. II. — Evidence for Macrophage-T-Cell Interaction. *Cell. Immunol.*, 1972, 5, 469-479.
  121. SERCARZ (E.), COONS (A. H.). — The exhaustion of specific antibody producing capacity during a secondary response. In Mechanisms of Immunological Tolerance, p. 73. *Czechoslova-*



- kian Academy of Science, Prague 1962.
122. SHEAGREN (J. N.), BARTH (R. F.), EDELIN (J. B.), MALMGREN (R. A.). — Reticulo-endothelial Blockade Produced by Antilymphocyte Serum. *Lancet*, 1969, 2, 297-298.
  123. SHEAGREN (J. N.), BARTH (R. F.), EDELIN (J. B.), MALMGREN (R. A.). — Mechanism of Reticulo-endothelial System Blockade Produced by Antilymphocyte Serum. *J. Immunol.*, 1970, 105, 634-641.
  124. SISKIND (G. W.), HOWARD (J. G.). — Studies on the Induction of Immunological Unresponsiveness to Pneumococcal Polysaccharide in Mice. *J. exp. Med.*, 1966, 124, 417-430.
  125. SMITH (L. H.), WOODRUFF (M. F. A.). — Comparative Effects of Two Strains of *Corynebacterium parvum* on Phagocytic Activity and Tumour Growth. *Nature*, 1968, 219, 197-198.
  126. SOLOWEY (A. C.), RAPAPORT (F. T.). — Immunologic Responses in cancer Patients. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1965, 121, 756-760.
  127. SPITZNAGEL (J. K.), ALLISON (A. C.). — Mode of Action of Adjuvants: Retinol and Other Lysosome-Labilizing Agents as Adjuvants. *J. Immunol.*, 1970, 104, 119-127.
  128. SPITZNAGEL (J. K.), ALLISON (A. C.). — Mode of Action of Adjuvants: Effects on Antibody Responses to Macrophage-Associated Bovine Serum Albumin. *J. Immunol.*, 1970, 104, 128-139.
  129. STEINBERG (S. V.), MUNRO (J. A.), FLEMING (W. A.), FRENCH (V. I.), STARK (J. M.), WHITE (R. G.). — The Influence of Adjuvants on the Immunological Response of the Chicken. I. — Effects on primary and secondary responses of various adjuvants in the primary stimulus. *Immunology*, 1970, 18, 635-644.
  130. TANAKA A., ISHIBASHI (T.), SUGIYAMA (K.). — Antigenicity of Wax D, a Peptidoglycolipid of *M. tuberculosis*. II. — Relationship between Antigenicity and Chemical Structures. *Int. Arch. Allergy*, 1967, 32, 215-223.
  131. TANAKA (A.), TANAKA (K.), HAGIMOTO (D.), SUGIYAMA (K.). — Quantitative Relationship for Adjuvantivity between Antigen and Adjuvant. *Int. Arch. Allergy*, 1967, 32, 224-235.
  132. TANAKA (A.), ISHIBASHI (T.), SUGIYAMA (K.), TAKAMOTO M.). — Immunological Adjuvants. VI. — An acetylated mycobacterial adjuvant lacking competing antigenicity. *Z. Immun. Forsch.*, 1971, 142, 303-317.
  133. THOMAS (L.). — In Cellular and Humoral Aspects of Hypersensitive States. H. S. Lawrence, ed., 1959, pp. 504-505. Hoeber New York.
  134. THORPE (B. D.), MARCUS (S.). — Comparison of Two Techniques to Study *in vitro* Uptake and Fate of *Pasteurella tularensis*. *J. Retic. endoth. Soc.*, 1964, 1, 418-422.
  135. TOUJAS (L.), DAZORD (L.), GUEFI (J.). — Augmentation des propriétés immunostimulantes de *Brucella abortus* B<sub>19</sub> inactivée, par l'utilisation conjuguée d'un antiserum spécifique. *C.R. Acad. Sci.*, Paris, 1973, 276, 433-436.
  136. WATANABE (T.). — Regression of Mouse Ascite Tumors by the Treatment with Bacterial Extracts. *Japan J. Exptl. Med.*, 1966, 36, 453-455.
  137. WATANABE (T.). — The Antitumor Action of Bacterial Extract. I. — Suppression of Mouse Ascite Tumors by the Treatments with Extracts of *E. coli*. *Jap. J. Exptl. Med.*, 1969, 39, 631-647.
  138. WEISS (D. V.), BONHAG (R. S.), DEHOME (K. B.). — Protective Activity of Fractions of Tubercle Bacilli against Isologous Tumors in Mice. *Nature*, 1961, 190, 889-891.
  139. WESTPHAL (O.), FISHER (H.), MUNDER (P. G.). — Adjuvantivity of lysolecithin and synthetic analogues. *8th. Int. Cong. Biochem., Interlaken*, 1970, pp. 319-320.
  140. WILKINSON (P. C.), WHITE (R. G.). — The Role of Mycobacteria and Silica in the Immunological Response of the Guinea-pig. *Immunology*, 1966, 11, 229-242.
  141. WALDMANN (T. A.), STROBER (W.). — BLAESE (R. M.). — Immunodeficiency Disease and Malignancy. *Annals of Internal Medicine*, 1972, 77, 605-628.
  142. WOODRUFF (M. F. A.), NOLAN (B.). — Preliminary Observations on Treatment of Advanced Cancer by Injection of Allogenic Spleen Cells. *Lancet*, 1963, ii, 426-429.
  143. WOODRUFF (M. F. A.), BOAK (J. L.). — Inhibitory effect of injection of *Corynebacterium parvum* on the growth of tumour transplants in isogenic hosts. *Brit. J. Cancer*, 1966, 20, 345-355.
  144. YOUNGNER (J. S.), AXELROD (V.). — Antigenicity of Lipid-Adsorbed Diphtheria and Tetanus Toxoids. *J. Immun.*, 1964, 92, 879-884.



*ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ D'ENCOURAGEMENT  
POUR L'INDUSTRIE NATIONALE*



# ACTIVITES DE LA SOCIÉTÉ D'ENCOURAGEMENT POUR L'INDUSTRIE NATIONALE



*RAPPORTS SUR LES PRIX ET MÉDAILLES  
DÉCERNÉS AU COURS DE LA SÉANCE  
DU 5 OCTOBRE 1974*

●  
*Allocution du Président  
de la Société d'Encouragement*

Monsieur Henri NORMANT  
Membre de l'Institut

MES CHERS CONFRÈRES,  
MES CHERS COLLÈGUES,  
MESDAMES, MESDEMOISELLES,  
MESSIEURS,

En ouvrant la Séance, je suis heureux de saluer tous ceux qui, par leur présence, ont bien voulu contribuer à rehausser l'éclat de cette cérémonie qui permet, sous l'agréable forme d'une distribution de récompenses, de faire le point des activités de notre Société.

J'ai l'honneur, pour la première fois, de présider cette remise des Prix et Médailles. Lorsque mon prédécesseur, le Président Tréfouël, après avoir consacré, pendant près de six années, son autorité et sa compétence à notre Société, fit appel à ma personne pour lui succéder, je mesurai toute l'importance de cette nouvelle charge en même temps que l'honneur qui m'était fait.

Je souhaite vivement que ma Présidence soit efficace en aidant notre Société, doyenne des Sociétés Industrielles, à accomplir sa Mission. Au travers des Conférences qui ont eu lieu dans notre Hôtel, au cours de l'année, j'ai constaté qu'elle était restée fidèle

aux objectifs qui avaient motivé sa création, en 1801 : faire connaître les résultats récents des travaux poursuivis par les Chercheurs et les réalisations accomplies par les Industriels.

C'est au Comité des Arts Economiques, qu'incombait la mission de décerner le Grand Prix Lamy. En portant son choix sur le Groupe Elf, il a voulu rendre hommage à la ténacité dans l'effort, particulièrement dans le domaine de la prospection, d'une équipe de qualité exceptionnelle. La remise de ce grand Prix a donné lieu, le 21 février dernier, à une séance spéciale suivie d'une belle conférence de M. Rutman qui en a rehaussé l'intérêt et l'éclat.

Je ne m'étendrai pas sur la suite du Palmarès où les chercheurs des laboratoires ne sont pas moins brillamment représentés que les réalisateurs industriels.

Je félicite nos Lauréats dont les mérites ont retenu l'attention des Rapporteurs et je suis heureux qu'il me soit donné, cette année, de leur apporter l'hommage de la *Société d'Encouragement*.



## I. - Distinctions exceptionnelles

*Rapport présenté par M. Desprairies, au nom du Comité des Arts Economiques, sur l'attribution de la Grande Médaille Annuelle de la Société d'Encouragement à M. Raymond Camus, pour son invention de procédés industriels de construction de logements par éléments préfabriqués.*

Tous les ans, la Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale attribue sa Grande Médaille à l'animateur d'une entreprise qui a marqué dans le développement industriel de la France et à cette entreprise elle-même.

Cette année, la Société a décidé de l'attribuer à M. Raymond Camus, Président-Directeur Général de Raymond Camus et C<sup>ie</sup>, pour son invention de procédés industriels de construction de logements par éléments préfabriqués, et pour le remarquable développement de ses entreprises mettant en œuvre ces procédés dans le monde entier.

Suivant en cela le Comité des Arts Economiques, la Société d'Encouragement a considéré qu'il y avait là une invention intéressant une activité humaine essentielle, d'une personnalité réunissant des qualités remarquables d'ingénieur et d'industriel, et dont la large diffusion apportait une contribution précieuse tant aux comptes extérieurs de notre pays qu'à son rayonnement hors des frontières.

\*\*\*

Celui qui a eu l'honneur de proposer à la Commission des Arts Economiques le nom de M. Raymond Camus savait peu de choses de l'industriel dont il avançait la candidature. Passant, il y a cinq ans, en U.R.S.S. à Tachkent, en 1968, quelques mois après le tremblement de terre qui avait ravagé la ville, il avait eu avec quelques autres Français l'heureux étonnement de trouver dans ce pays lointain une grande usine de préfabrication contribuant activement à la reconstruction de la ville,

animée par une petite équipe de nos compatriotes. Il avait entendu ce jour-là des dirigeants ouzbèques lui parler des entreprises Camus avec une chaleur qui ne s'était pas effacée de sa mémoire.

Ce qu'il devait apprendre par la suite lui fit découvrir une œuvre qui lui parut mériter d'être plus largement connue et admirée.

\*\*\*

Raymond Camus, né au Havre en 1911, ingénieur de l'Ecole Centrale des Arts et Manufactures, est le fils du fondateur d'une entreprise de construction normande, qu'il était assez naturellement appelé à diriger le moment venu. Dès sa sortie de l'Ecole, il y travailla et participa notamment à l'édification de l'Exposition de 1937. Peu de temps avant la guerre, il fit toutefois un détour imprévu par les usines Citroën, où il eut l'occasion d'étudier l'organisation des chaînes de fabrication, expérience coupée par la campagne de France, qu'il devait faire comme lieutenant de batterie anti-chars. De la rencontre de ces deux formations, dans les domaines de la construction et de la fabrication industrielle, devait naître l'idée de la préfabrication industrielle de bâtiments, que M. Camus devait concrétiser dans une série de brevets, pris après la guerre, entre 1948 et 1953, et qui sont à la base de ces procédés industriels de construction. Ils permettent, on le sait, de construire de façon rapide et économique des logements collectifs présentant d'excellentes qualités de solidité et de confort, à partir de grands panneaux en béton armé.



La Société Raymond Camus et C<sup>ie</sup>, Ingénieurs-Conseils, fut fondée en 1949 au Havre pour l'exploitation de ces procédés révolutionnaires qui devaient rapidement faire école, et qui depuis vingt ans, ont fait l'objet de création de filiales, de cessions de brevets, et de fourniture d'études et de matériel dans le monde entier.

Dans un premier temps, c'est en France que le procédé se diffusa, à la fois dans des usines fixes telles que les usines Camus-Nord à Douai ou Camus-Dietsch en Lorraine, et en usines foraines : la plupart des grands chantiers de construction utilisant aujourd'hui des méthodes dérivées des procédés Raymond-Camus.

Depuis 1953, cette méthode se répandit à travers le monde, sous l'impulsion de son inventeur, dont on doit saluer ici les qualités d'industriel et la hardiesse de ses initiatives sur les marchés extérieurs.

Près de 300 000 logements ont été aujourd'hui construits dans le monde suivant les procédés Camus. Ils ont été vendus dans des dizaines de pays, et notamment en U.R.S.S., en Allemagne de l'Ouest, en Algérie, en Autriche, en Italie, en Grande-Bretagne, en Belgique et en Espagne. En Tchécoslovaquie, en association avec une entreprise autrichienne, quatre usines ont été construites depuis 1970. Au Japon, cinq usines vont être achevées en 1975 et produire alors 10 000 logements par an. La seule U.R.S.S., licenciée de Camus, produit sur son vaste territoire un tiers de ses logements à partir de quelque 300 usines de grands panneaux de béton armé ; c'est un spectacle familier que de les voir circuler sur de grandes remorques à travers les rues des villes soviétiques. Ils servent à construire dans cet immense pays près de 600 000 logements par an.

C'est à des efforts comme ceux-là que notre pays a dû son relèvement après la guerre. Ils ont été précieux à l'équilibre de nos comptes extérieurs, et le sont redevenus très particulièrement

aujourd'hui. Ceux dont nous parlons frappent par l'ampleur de leur expansion à travers le monde autant que par la gamme très vaste des compétences industrielles qu'ils réclament : il s'agit de vendre d'une part des brevets et du savoir-faire industriel, d'autre part des usines, clefs en main, et enfin de l'assistance technique pour l'organisation des unités de fabrication. Personne avant M. Camus n'avait réussi une opération comparable dans le domaine de l'industrie du bâtiment.

Enfin, il faut rappeler que ces procédés ont pour but et pour résultat de fournir des logements solides, et que leur invention est venue répondre à l'un des besoins les plus impérieux et les plus difficiles à satisfaire des hommes de notre époque, qui se caractérisera dans l'histoire de l'humanité comme une période de développement de la civilisation urbaine d'une rapidité et d'une échelle sans précédent.

M. Camus ne s'est pas endormi sur ses lauriers, et sa vigueur créatrice ne s'est pas ralentie au cours des dernières années. Depuis 1970, il met au point un nouveau procédé de construction encore plus révolutionnaire, tridimensionnel, dit « Camus 3 » qui commence à voir le jour. Il consiste à réaliser des éléments structurés de grandes dimensions, de 25 m<sup>2</sup> de surface et de 80 m<sup>3</sup> de volume environ, pesant 10 tonnes, faits de matériaux composites et notamment de résine, emballés et livrés à distance comme des colis dans un rayon de 200 à 300 km autour de l'usine. Trois ou quatre éléments installés en quelques heures, font un logement. M. Camus s'applique ainsi, comme il le dit lui-même, à « faire rattraper au bâtiment son retard de près d'un demi-siècle sur les autres activités humaines ». Ses efforts ont déjà permis de réduire de plus de 60 % la main-d'œuvre totale nécessaire à la construction d'un logement et d'environ 90 % celle des spécialistes du bâtiment, qui font endémiquement défaut à travers le monde. Il faut encore 1 000 heures dont 500 en usine, explique enfin



M. Camus, pour faire un logement qui, en 1948, en demandait 3 000 sur le terrain. Il veut « aller plus vite, faire mieux, vendre moins cher et en tout lieu, avec un choix très large de toute la gamme des bâtiments ».

\*\*\*

L'effort de M. Camus est exceptionnel par son originalité, son ampleur et les succès qu'il a obtenus, aux plans de

l'invention, de la mise en œuvre industrielle, et de l'effort d'exportation. Il s'est attaché à satisfaire l'un des besoins les plus vitaux et les plus pressants de notre époque. Des centaines de milliers d'hommes à travers le monde doivent à notre compatriote le toit de leur famille. Il est apparu à la Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale qu'elle s'honorerait en décernant cette année sa Grande Médaille à M. Raymond Camus.

*Rapport présenté par M. Alexandre, au nom du Comité des Arts Economiques, sur l'attribution du Grand Prix du Marquis d'Argenteuil à M. Pierre Bataille, pour les efforts considérables accomplis, au cours des dix dernières années, par la Société Poclain, dont les activités couvrent l'ensemble du monde.*

Il y a déjà près de dix ans, la Société Poclain se voyait attribuer une médaille d'or, sur proposition du Comité des Arts Mécaniques, pour la qualité de ses productions et l'originalité de ses conceptions dans le domaine des pelles hydrauliques.

Nous avons voulu, à nouveau, récompenser cette société en lui attribuant le Grand Prix du Marquis d'Argenteuil. Le succès initial des ingénieurs de Poclain que notre Comité avait mis en évidence, en 1966, a pu en effet être exploité avec un grand dynamisme par une nouvelle génération de dirigeants d'entreprise qui ont su élargir leur gamme de productions et investir vigoureusement les marchés étrangers.

Il est malheureusement fréquent que l'entrepreneur français se contente des demi-succès qu'il peut obtenir sur le marché national alors qu'aujourd'hui tout devrait le contraindre à chercher avec inquiétude à diffuser ses techniques partout où elles peuvent être exploitées et sans attendre l'érosion du temps qui les rendra obsolètes.

Les dirigeants de Poclain ont tout de suite compris l'importance des deux dimensions d'une stratégie : l'espace et le temps.

Le réseau commercial de l'entreprise, limité pour l'essentiel à la France, il y

a vingt ans, couvre maintenant l'ensemble du monde. Les distributeurs de l'entreprise à l'étranger se sont souvent dotés d'usines de fabrication et peuvent ainsi mieux valoriser les techniques mises au point en France. Poclain est ainsi présent dans 120 pays et y dispose de plus de 500 points de vente.

La construction d'un tel réseau a nécessité des efforts considérables. Or, l'ensemble a été réalisé au cours des dix dernières années, puisque c'est en 1963, avec la création de ses filiales américaines et japonaises, que Poclain décidait d'affronter ses grands concurrents sur leur propre territoire. Cette initiative a permis les réalisations d'aujourd'hui où près de 70 % du chiffre d'affaires de l'entreprise est réalisé à l'exportation.

Dans le même temps, Poclain cherchait à utiliser sa maîtrise technique, notamment dans le domaine de l'hydraulique, pour développer sa gamme de produits. Aux pelles hydrauliques, sont donc venus s'ajouter depuis, les grues mobiles et les chargeurs, ce qui permet aux entreprises qui font confiance à la marque de disposer d'une gamme de matériel homogène pour des utilisations diverses.

En remettant à l'entreprise Poclain le Grand Prix du Marquis d'Argenteuil,



notre Comité a reconnu les mérites d'une équipe qui, animée par son Président, M. Pierre Bataille, a fait preuve d'un dynamisme tout particulier, tant dans la maîtrise de ses techniques de base que dans la recherche de nouvelles

applications industrielles de ses techniques et surtout la conquête souvent difficile de nouveaux marchés dans des pays lointains où, jusqu'alors, des sociétés étrangères étaient fortement implantées.

*Rapport présenté par M. Vinh, au nom du Comité des Arts Mécaniques, sur l'attribution de la Grande Médaille des Activités d'Enseignement à M. Siestrunk, pour l'ensemble de son enseignement universitaire de la Mécanique.*

M. R. Siestrunk, né à Besançon en 1919, a été admis simultanément à l'Ecole Polytechnique et à l'Ecole Normale Supérieure en 1939. Il choisit cette dernière, dont il est agrégé de Physique, avec de nombreux certificats de licence de Mathématiques et de Physique. Il soutient sa thèse de doctorat d'état en 1947.

Sa carrière scientifique débute en 1944, à l'Institut Blaise-Pascal du Centre National de la Recherche Scientifique. Nommé Maître de Conférence de Mécanique des Fluides à la Faculté des Sciences de Poitiers, en 1949, il est détaché auprès de l'Office National de Recherches Aéronautiques, en 1950. Il poursuit une brillante carrière dans cet organisme et, en 1955, il devient Chef de Division de Recherches d'Aérodynamique, poste qu'il occupe jusqu'à sa nomination à la Faculté des Sciences de Paris, dans la Chaire de Mécanique Physique et Expérimentale.

Les premières recherches de M. Siestrunk, effectuées sous la direction du Doyen Pérez, entre 1944 et 1948, ont porté sur le fonctionnement aérodynamique des hélices propulsives aériennes. Elles ont fait l'objet de nombreuses publications et, en particulier, elles sont traitées dans la thèse de Doctorat d'Etat qui a pour titre « Ecoulement à Potentiel dans les machines hélicoïdales simples ».

A partir de 1948, à la tête d'une équipe de chercheurs aidés par des techniciens et ouvriers, M. Siestrunk a abordé les études portant sur les machines thermiques, la thermodynamique

des phénomènes de combustion et ses applications à la propulsion, l'aérodynamique générale des écoulements internes des moteurs, les jets, la magnétohydrodynamique, etc... L'ensemble de ces activités peut être réparti, compte tenu des réalisations ou publications, en cinq groupes importants : 1) propulseurs supersoniques ; 2) compresseurs axiaux ; 3) vibrations ; 4) études générales sur la propulsion ; 5) appareils à jets.

Pour ces activités, scientifiques et techniques, M. Siestrunk a reçu de nombreuses distinctions parmi lesquelles on peut citer sa nomination dans la Légion d'Honneur, en 1950, l'attribution des Palmes Académiques, le Prix Noury de l'Académie des Sciences 1949, la Médaille de l'Aéronautique 1950, et le titre de Docteur *Honoris Causa* de l'Université Libre de Bruxelles 1962.

Parallèlement à cette activité de Direction de Recherches dans le Cadre de l'Office National de Recherches Aéronautiques, M. Siestrunk n'a jamais abandonné l'enseignement — et cela dans une branche très différente de la thermique — en tant que Professeur de Résistance des Matériaux à l'Ecole Nationale Supérieure des Beaux-Arts. Par ailleurs, dans son enseignement de Mécanique à la Faculté, il a remis à l'honneur l'étude des mécanismes très développée à l'étranger et quelque peu délaissée en France.

Dès sa nomination en 1960 à la Faculté des Sciences de Paris, M. Siestrunk prend une part active à l'éta-



blissement des programmes d'enseignement de la Maîtrise de Mécanique cherchant à rapprocher le point de vue de l'enseignement théorique du métier de l'ingénieur. Il assume la responsabilité de l'organisation de l'enseignement de la Maîtrise de technologie de Construction Mécanique, obtient le concours de l'Ecole Normale Supérieure de l'Enseignement Technique, prépare les projets relatifs à l'Agrégation de Mécanique qui est prévue pour la formation des Pro-

fesseurs de Mécanique de niveau supérieur. Depuis la création du Concours d'Agrégation de Mécanique, il assume la lourde charge de la présidence du Jury de ce Concours.

L'orientation de l'Enseignement Universitaire de la Mécanique vers des problèmes plus concrets a trouvé en M. Siestrunk, non seulement, un défenseur convaincu, mais encore un réalisateur efficace.

*Rapport présenté par M. Brocart, au nom du Comité des Arts Chimiques, sur l'attribution de la Grande Médaille Michel-Perret à la Société Industrielle des Minerais de l'Ouest, pour son rôle dans la fabrication industrielle des concentrés d'uranium.*

Quand les opérations de la dernière guerre mondiale eurent révélé l'énorme puissance de l'atome, les états industrialisés entrevirent le parti qu'ils pourraient en tirer, en la domestiquant, comme source d'énergie.

Ainsi se mirent-ils, un peu partout dans le monde, à rechercher et à inventorier les ressources en Uranium dont ils pourraient disposer.

Les travaux de prospection, réalisés par le Commissariat à l'Energie Atomique, montrèrent que la France, si elle restait loin derrière les grands pays détenteurs de l'Uranium, comme le Canada, les U.S.A. ou l'Afrique du Sud, pour ne parler que du Monde Occidental, n'en avait pas moins une situation relativement privilégiée. Elle devait devenir, en effet, le premier producteur de l'Europe Occidentale, le second étant, mais loin derrière elle, l'Espagne.

Après qu'eurent été épuisés quelques gisements riches en Uranium, mais de faible puissance, il fallut rapidement faire face au traitement de gros tonnages de minerais à faible teneur en U, de l'ordre de un à quelques pour mille.

Les procédés d'enrichissement physiques se révélèrent inefficaces et il fallut faire appel aux méthodes de la chimie et de l'hydrométallurgie.

C'est à fin de promouvoir ces méthodes qu'à la demande du Commissariat à l'Energie Atomique fut créée, en 1955, la Société Industrielle des Minerais de l'Ouest, par abréviation la S.I.M.O.

Le Capital de la nouvelle Société était détenu pour 50 % par l'Etat et pour 50 % par les Etablissements Kuhlmann, la part de l'Etat étant elle-même donnée pour 10 % au Commissariat à l'Energie Atomique et pour 40 % à la Caisse des Dépôts et Consignations. La gestion technique de la Société était confiée aux Etablissements Kuhlmann.

Depuis 1955, les applications de la fission nucléaire à la production d'énergie ont rencontré beaucoup de difficultés et ont subi, de ce fait, par rapport aux prévisions, des retards successifs, d'où déséquilibre entre la production d'uranium trop élevée et la demande trop faible. Mais la pléthore d'aujourd'hui ne doit pas faire oublier la pénurie d'hier. Et c'est dans un climat d'activité intense que les ingénieurs mis par Kuhlmann à la disposition de la S.I.M.O. se mirent au travail, en 1955, à la recherche des meilleurs procédés pour la production du métal à partir de ses minerais.

A cette époque, la première Conférence de Genève sur les applications pacifiques de l'énergie nucléaire n'avait



pas eu lieu, et les procédés déjà en application dans le monde n'avaient pas été divulgués. Dès lors, tout était à découvrir. Il était presque évident que l'Uranium devait être solubilisé par une lixiviation du minerai. Dans le cas des minerais qui se présentèrent aux investigations de la S.I.M.O., c'est la lixiviation acide qui s'imposa. Mais la difficulté résidait dans le fait qu'on aboutissait à des liqueurs de lixiviation extrêmement diluées en U du fait :

— d'une part, de la teneur très faible des minerais et, d'autre part, de la nécessité pour arriver à un rendement satisfaisant ;

— de laver la gangue avec un débit d'eau de lavage important.

Il fallait, pour récupérer l'Uranium, concentrer ces solutions autrement que par une évaporation qui eût été, vu les quantités d'eau à évaporer, trop onéreuse.

Certaines informations couraient, selon lesquelles les usines américaines auraient fait appel, pour cette concentration, à la technique des échanges d'ions. La S.I.M.O. se devait d'essayer ce procédé, et les essais confirmèrent rapidement que la voie était bonne : par fixation sur des résines échangeuses d'ions, puis par une élution appropriée, on obtenait un éluat vingt à trente fois plus concentré que les solutions influentes. Dès lors, la précipitation de l'Uranium sous forme d'un concentré magnésien pouvait être faite dans des conditions techniques et économiques satisfaisantes. Ce concentré, connu mondialement sous le nom de « yellow cake », contient plus de 70 % d'Uranium en poids. Il constitue, aujourd'hui encore, le produit fini de deux usines de la S.I.M.O.

Mais tout en s'engageant avec succès sur la voie devenue classique décrite ci-dessus, les ingénieurs de la S.I.M.O. n'avaient pas pour autant renoncé à poursuivre des recherches engagées dans une autre voie, et qui devaient aboutir à la mise au point d'un procédé original aujourd'hui appliqué dans une troi-

sième usine de la S.I.M.O. dont les principales étapes sont :

— la production, à partir du jus de lixiviation, d'un concentré contenant 20 à 30 % d'Uranium ;

— après séchage, une reprise acide du concentré ;

— purification de la solution impure et à bas titre par un solvant approprié. Le produit fini est, après concentration, une solution de nitrate d'uranyle très pure. Ce produit a l'avantage, par rapport au « yellow cake » résultant du premier procédé décrit, de se situer plus en aval sur la voie allant vers la fabrication de combustibles nucléaires.

Ces différents procédés ont fait l'objet :

— d'abord de nombreuses études à l'échelle du laboratoire ;

— puis d'un pilotage à grande échelle.

Très rapidement, le bon fonctionnement du pilote venait confirmer les résultats du laboratoire. Aussi, dès 1956, la construction d'une première usine pouvait-elle être décidée sur le site de l'Ecarpière, à proximité des gisements dits de Vendée. Mise en service en 1957, puis doublée en 1958, l'usine de l'Ecarpière est capable de traiter aujourd'hui 300 000 tonnes de minerai et de produire 450 tonnes d'U par an.

En même temps que le doublement de la Vendée, était entreprise la construction d'une seconde usine à Bessines, sur le site du Brugeaud, en Haute-Vienne. Cette usine, mise en route en 1958, atteignait sa pleine capacité en 1959, soit 600 000 tonnes de minerai par an, avec une production d'U de 900 tonnes.

Ces deux premières usines sont basées sur le procédé de l'échange d'ions, précédemment évoqué. Bessines a été dotée ultérieurement d'un atelier de récupération de l'uranium par solvants.

Enfin, dès 1960, était créée une troisième usine dans les Monts du Forez. Cette usine est basée sur le second procédé évoqué plus haut. Elle peut traiter



annuellement 180 000 tonnes de minerais, et produire 450 tonnes/an d'Uranium.

Les usines de Bessines et de l'Ecarpière appartiennent à la S.I.M.O. et sont gérées par elle. L'usine du Forez est aussi gérée par la S.I.M.O., mais reste la propriété du Commissariat à l'Energie Atomique.

La vocation de la S.I.M.O. est essentiellement la fabrication industrielle de concentrés d'Uranium. La société ne dispose pas en propre de moyens organiques de recherche ; elle possède seulement, dans chacune de ses usines, de larges moyens de contrôle. Ceux-ci ont toujours cherché, dans l'accomplissement de leur mission, à perfectionner les méthodes en vue d'améliorer la qualité des produits et de réduire les prix de revient. Ainsi s'est institué dans les usines, un peu par la force des cho-

ses, une tradition de recherche constante. Cette recherche est essentiellement dirigée vers la mise au point des procédés les plus directs pour aller du minerai jusqu'à l'hexafluorure d'Uranium qui est le terme ultime des opérations de conditionnement de l'Uranium avant l'enrichissement isotopique.

Quinze ans d'exploitation d'usines de concentration de minerai, une recherche constante sur les problèmes qu'elle pose, ont donné à la S.I.M.O. une compétence reconnue dans ce domaine.

Sa participation à l'étude et à la construction de plusieurs usines au Gabon, au Portugal, au Niger, la situent aujourd'hui au premier rang des spécialistes en matière de traitement de minerais de l'Uranium et la mettent à même d'affronter et, pensons-nous, de résoudre tous les problèmes posés par ce traitement.

*Rapport présenté par M. de Rouville, au nom du Comité des Constructions et Beaux-Arts, sur l'attribution de la Médaille Louis-Pineau à M. Gérard Jarlan, pour la réalisation remarquable d'un nouveau procédé de stockage d'hydrocarbures, par réservoir en béton immergé, construit par la Compagnie D.O.R.I.S.*

La Compagnie générale pour les développements opérationnels des richesses sous-marines (en sigle : D.O.R.I.S.) dont le Président est M. J.-E. Lamy et l'Ingénieur-Conseil détenteur d'un des importants brevets conditionnant le succès du projet est M. Gérard Jarlan, a présenté à notre Société une note résumant les dispositions réalisées par elle, comme entrepreneur général, sous la direction d'un groupe norvégien (Philips), pour un réservoir de stockage d'hydrocarbures en béton, construit à Stavanger (Norvège) et échoué le 30 juin 1973 sur le site maritime d'Ekofisk, en mer du Nord. Ce banc se trouve à une latitude joignant « grosso modo » Aarhus (Jutland) à la pointe qui sépare Dundee d'Edimbourg (Ecosse), sur le méridien de La Haye, d'autre part, soit approximativement à 210 milles nautiques de la côte écossaise, à 150 milles de la côte occidentale danoise et de

Stavanger, port de construction, gisant au N.-E.

L'aiguillon de la recherche pétrolière qui excitait déjà, il y a deux ou trois ans, avant la crise arabe, le monde occidental, devait presque fatalement déterminer, outre la découverte de nouveaux gisements, celle de procédés plus sûrs et plus rentables, les mieux adaptés à l'un des champs marins de prospection les plus prometteurs pour l'Europe, mais aussi les plus exposés aux grosses vagues et aux vents violents, c'est-à-dire, notamment, à la mer du Nord.

Après les plates-formes flottantes ou semi-immergées, après les plates-formes fixes implantées par des côtes de plus en plus profondes, toutes fragiles en leurs relativement minces éléments métalliques ou d'aciers enrobés toujours exposés à une corrosion assez



rapide, on devait assez naturellement songer à de grosses masses de béton plus ou moins armé.

C'est ce qu'a envisagé la Société D.O.R.I.S. pour répondre à l'appel d'offres du groupe norvégien, mais elle a assorti l'idée d'une garantie supplémentaire, savoir la protection du réservoir cellulaire en béton « grosso modo » quadrangulaire de 50 m de côtés (formés chacun de trois arcs de cercle de 10 m de rayon), par une enveloppe circulaire de 95 m de diamètre percée de trous (1) comme une ruche, selon la théorie de l'amortissement (aux deux tiers environ) du choc avec réflexion des lames sur la surface verticale par la pénétration d'une certaine fraction de la vague à travers les orifices, l'énergie ainsi arrachée à la houle franche se dépensant en remous tumultueux dans l'espace périphérique qui se vide périodiquement par les orifices inférieurs au creux de la vague extérieure ; les effets habituels d'affouillement au pied de la muraille sont également très réduits ou même inversés en ensablement temporaire.

Les parois extérieures des cellules du réservoir sont épaisses de 0,65 m à 0,50 m et ne résisteraient pas seules au choc direct des vagues (15 m maximum annuel, 24 m maximum séculaire).

La digue extérieure est épaisse de 1,35 m (dans le bas) jusqu'à 1,83 m (dans le haut).

L'embase du radier est épaisse de 0,70 m.

Des massifs d'ancrage des câbles de contrainte sont imbriqués dans les parois.

Le câblage de contrainte est double dans les parties haute et basse où les efforts sont plus grands.

Cet effet d'amortissement est un mécanisme que M. Jarlan a fait breveter (avec licence à D.O.R.I.S.) et qu'il a

appliqué notamment à plusieurs ouvrages verticaux plans au Québec.

Nous connaissons de longue date M. Jarlan, qui fut Ingénieur au port du Havre où il nous prêtait son concours pour la mesure des efforts des lames sur des blocs ou des murailles verticales, en vue de répondre à l'objet principal des recherches d'une Commission de l'Association Internationale des Congrès de Navigation.

L'expérience de quelques années montre que ces orifices, quoique exposés à de tels frottements, ne s'érodent pas très vite.

En tous cas, la combinaison d'une masse centrale chargée de liquide (alternativement eau de mer et huile brute), avec cette sorte de paravent relié à cette masse par un radier commun, évidé, assure une grande stabilité à l'ensemble qui peut être seulement posé par échouage sur un fond naturel de l'ordre de 70 mètres, aux prises à des lames de plus de 15 m de creux.

La construction a dû être conduite de manière à flotter au départ, à pouvoir être remorquée sur 150 milles nautiques environ, en période d'été heureusement.

Tous ces phénomènes ont été réétudiés par le calcul et vérifiés par des essais sur modèle réduit.

Le radier cellulaire (450 t de déplacement) a été construit tout d'abord à sec, dans une enceinte fermée par un batardeau de palplanches épaulées, une crique naturelle voisine de Stavanger (Juttavagen).

Parois du réservoir et parois de la digue perforée ont été élevées dans une autre anse (Hillevagen) entre des coffrages glissants sur ce radier mis en flottaison ; il a été fait largement appel à des précontraintes ou postcontraintes pour raidir ces éléments et leurs liaisons mutuelles que des contreforts intercalés achevaient de jumeler.

(1) D'un mètre de diamètre environ, avec un peu plus de vide que de plein en hauteur et l'inverse sur les circonférences horizontales.



L'ensemble mesurait 90 m de hauteur (pour émerger sur place d'une vingtaine de mètres), calait 63 m au transport, déplaçant 21 300 tonnes.

Après une ultime vérification de l'absence de saillies poussées sur le banc, avec les opercules périphériques en partie fermés, avec des amarrages sur ancre, dont « D.O.R.I.S. » a aussi la spécialité, avec l'aide de quatre remorqueurs de 5 000 à 12 500 chevaux, cette masse imposante put, aux premiers jours de l'été, franchir en une semaine l'espace qui la séparait de son poste de travail.

Un premier pont métallique la coiffait dès le départ.

Un second pont partiel en béton précontraint lui fut ajouté sur place à 20 m au-dessus du précédent (30 m au-dessus de l'eau).

Sur ces ponts se répartissaient le matériel et notamment les engins de pompage nécessaires au remplissage et à la vidange des liquides.

L'eau de remplacement pénètre par la base du réservoir.

Il ne fut pas nécessaire, après étude, de recourir à un étanchement spécial des parois intérieures du réservoir, l'hydrocarbure encroûtant suffisamment la surface.

Un tel dispositif pourrait servir conjointement à des forages.

Dans l'espèce, on confie ce travail productif à des supports plus petits et plus mobiles, quoique la masse échouée le 30 juin 1973 soit prévue pour pouvoir au besoin être relevée et déplacée, condition plus indispensable encore pour les engins de forage.

La construction d'Ekofisk doit être raccordée d'abord aux plates-formes de forage existantes, aux alentours, plus tard aux terres anglaise et allemande par conducteur sous-marins.

Le travail à bord ne serait interrompu que par des vents supérieurs à 21 m par seconde.

Le prix au mètre cube de l'emmagas-

inement (dans l'espèce 160 000 mètres cubles ou 1 million de barils) ne serait guère supérieur à celui des autres procédés d'accumulation éprouvés dans le golfe Persique, il serait amorti en peu d'années ; il ne serait donc pas prohibitif ; il possède sur ses prédécesseurs l'avantage d'offrir une plate-forme rigide, indestructible et capable de bien des opérations accessoires (forage, compression, etc...).

Ce volume a été choisi de manière à servir de volant de production pour 3 à 10 journées de production, selon rendement des puits, étaler aussi les périodes où l'approche des navires est rendue dangereuse par les circonstances atmosphériques.

Cette disponibilité d'usage est rendue désirable dans l'espèce par l'incertitude touchant le rendement d'un forage d'essai et d'une zone pétrolière en cours de prospection.

Le type ci-dessus décrit offre des possibilités variées avec sa surface proche de l'hectare, pour des usines indésirables à terre, pour des opérations quelconques sur les produits extraits (liquéfaction, compression, expédition), pour la protection d'autres opérations d'ordre portuaire.

La rapidité de la mise en place, par rapport à d'autres structures progressivement implantées, est un gage de sécurité et de succès dans des eaux incommodes.

Le procédé paraît apprécié des milieux pétroliers comme offrant une solution plus robuste, quoique peut-être un peu plus onéreuse et exigeant un emplacement bien adapté pour sa construction.

Il répond bien à certains types de gisements.

A raison de ces diverses considérations, notre Comité a attribué à M. Gérard Jarlan, la Médaille Louis-Pineau.

Une lettre de félicitations a été adressée au Président de la Société D.O.R.I.S. comme ayant permis cette belle réalisation.



*Rapport présenté par M. Bénard, au nom du Comité des Arts Chimiques, sur l'attribution de la Médaille de la Conférence Bardy à M. Jacques Oudar, pour l'ensemble de ses travaux sur les problèmes des surfaces et leurs applications industrielles.*

Le P<sup>r</sup> Jacques Oudar, qui enseigne actuellement à l'Ecole nationale supérieure de chimie de Paris et à l'Université Pierre-et-Marie-Curie, est âgé de 42 ans.

Depuis seize ans qu'il se consacre à la recherche, parallèlement à ses responsabilités de professeur, J. Oudar a accompli, d'abord seul, puis avec les collaborateurs qu'il a dirigés ensuite, une œuvre scientifique importante. Sa thèse de doctorat dans laquelle a pu être établie expérimentalement pour la première fois une isotherme d'adsorption chimique réversible d'un élément à haute affinité, comme le soufre sur le cuivre, a ouvert la voie à tout un domaine de recherches nouveau, permettant en particulier le calcul précis des grandeurs thermodynamiques liées à l'interaction d'adsorption chimique. Dans la thèse de doctorat d'Etat de M<sup>me</sup> Cabané, dont il a ensuite assuré la direction, les méthodes qu'il avait mises au point ont pu être étendues aux processus d'adsorption sur des faces monocristallines d'argent, mettant en évidence l'influence spécifique de la structure atomique de la surface du métal et celle des défauts qui affectent éventuellement cette surface.

Les résultats ainsi obtenus devaient être complétés normalement par l'étude du mode de distribution des atomes adsorbés sur la surface. C'est pourquoi M. Bénard lui confia, il y a sept ans, la direction d'un groupe de chercheurs ayant pour objectif d'appliquer la méthode toute récente de diffraction des électrons de basse énergie ( $\sim 100$  volts) à l'étude de la topographie bidimensionnelle de ces couches. L'un de ces chercheurs, M. Domange, ancien élève de l'Ecole normale supérieure, a pu

élucider ce problème dans le cas des faces principales du cuivre. D'autres études sont en cours sous la direction de M. Oudar conjointement par la diffraction des électrons de basse énergie et par les isotopes radioactifs sur divers systèmes métal-soufre et métal-oxygène.

Il est indispensable de citer en outre un certain nombre de recherches dirigées par M. Oudar : d'une part, la nucléation des oxydes et des sulfures, et, d'autre part, la solubilité des traces de soufre dans divers métaux — Cu, Ag, Co, Ni, Fe — recherches dont chacune constituerait à elle seule un titre scientifique appréciable. Une orientation récente du groupe qu'il dirige vers l'électro-chimie se révèle enfin pleine de promesses.

M. Oudar a animé au Centre national de la recherche scientifique une recherche coopérative sur programme qui visait à développer les études de surface. Il a acquis non seulement en Europe mais encore aux Etats-Unis une réputation flatteuse dans ce domaine entièrement nouveau et a été invité à plusieurs reprises à des conférences à l'étranger, en particulier, pour exposer ses travaux. Il travaille en outre en collaboration étroite avec certains services du Commissariat à l'énergie atomique.

Depuis quelques années, l'ensemble de ces recherches trouvent des applications techniques dans les domaines les plus variés : catalyse, frottement, adhésion, électrochimie, électronique. Pour cette raison, le choix de M. Oudar comme lauréat de la Société d'encouragement pour l'Industrie nationale se révèle particulièrement opportun.



*Rapport présenté par M. Jacques Tréfouël, Membre de l'Institut, au nom du Comité des Arts Chimiques, sur l'attribution de la Médaille de la Conférence Carrion à M. Bernard Bizzini, pour ses recherches sur l'étude de la réactivité immunochimique de quelques toxines bactériennes.*

M. Bernard Bizzini, docteur ès sciences de l'Université de Paris, est entré à l'Institut Pasteur, en 1952.

Chef de Laboratoire, de 1966 jusqu'au début de cette année, au Service d'Immunologie de Garches, il exerce son activité, depuis juillet, au Service de Chimie des Protéines, à Paris.

M. Bizzini orienta ses recherches sur l'étude de la réactivité immunochimique de quelques toxines bactériennes : tétaniques, diphtériques et érythrogènes.

Puis, l'étude du mécanisme de détoxification des toxines protéiques par l'action du formol retint son attention.

Il poursuivit ses recherches en étudiant le pouvoir immunostimulant des *Corynebacterium* anaérobies, l'essai d'isolement de fractions actives et l'étude de celles-ci dans divers modèles de tumeurs expérimentales chez la souris.

Sur rapport de M. Jacques Tréfouël, Membre de l'Institut, le Comité des Arts Chimiques attribue à M. Bizzini la Médaille de la Conférence Carrion.

*Rapport présenté par M. Rapin, au nom du Comité des Arts Mécaniques, sur l'attribution de la Médaille Oppenheim à la société Métravib, pour son importante contribution aux recherches concernant les comportements dynamiques des structures.*

La Société Métravib a été créée le 8 octobre 1968 par une petite équipe d'ingénieurs et techniciens spécialistes d'Acoustique et de Mécanique Vibratoire désirant mettre leur compétence théorique et pratique au service de l'intérêt général.

Leur activité n'a pas tardé à s'exercer dans trois directions :

#### 1. — ETUDES ET RECHERCHES.

En relations étroites avec les grands Laboratoires étrangers travaillant dans les mêmes domaines, participant aux grandes actions menées en France, l'équipe Métravib a apporté une importante contribution aux recherches concernant les comportements dynamiques des structures (méthodes déterministes ou statistiques), leur réponse aux chocs, les techniques d'amortissement par revêtements visco-élastiques.

#### 2. — PRESTATIONS DE SERVICE.

Par ailleurs, à la demande de grandes organisations et organismes d'Etat ou d'industries les plus diverses, la Société Métravib est intervenue pour porter remède à des situations résultant de phénomènes gênants du point de vue mécanique (vibrations excessives, ruptures par fatigue, etc.) ou acoustique (niveaux de bruit excessif). L'expérience acquise lui permet de définir et dimensionner des installations futures en tenant compte des servitudes dynamiques.

#### 3. — FABRICATIONS.

L'absence de matériel adéquat sur le marché a conduit Métravib à développer elle-même des équipements et dispositifs spéciaux tels que : viscoélastomètre, système de surveillance auto-



matique de machines, petits équipements divers (générateur de contrôle, capteurs spéciaux, etc.).

Parmi les succès les plus notables, on remarque :

- la réduction de l'effet Pogo des fusées Diamant (en particulier sur les trois prochains lancements de satellites). On sait que l'effet Pogo est un phénomène de vibration longitudinale des réservoirs de fluide. Le propergol qu'ils contiennent monte et redescend, provoquant une pulsation de la poussée qui, à son tour, accentue le phénomène. L'application judicieuse des techniques d'amortissement de Métravib a réduit de 8 à 1 les fluctuations de la pression dynamique ;

- la réalisation d'assises amorties pour supporter les machines à bord des bâtiments de la Marine Nationale, rendant ainsi plus difficile leur détection acoustique par un adversaire éventuel ;

- la réduction de vibrations de conduites dans des usines de l'industrie

chimique et pétrochimique par implantation d'étouffeurs dynamiques amortis.

Il faut souligner l'intense activité de publication internationale de ses travaux qui fait de Métravib un excellent ambassadeur de la France. Des Sociétés américaines d'ingénieurs aussi renommées que l'American Society of Mechanical Engineers ont vivement apprécié les mémoires présentés par ses collaborateurs. En outre, à Lyon, Métravib participe activement à l'organisation de journées d'études, séminaires, etc., des sociétés d'ingénieurs, grandes écoles et universités.

On aura une idée du dynamisme de cette Société quand on saura que, de trois personnes au départ, ses effectifs sont passés à 21 salariés, dont 10 ingénieurs, et que son chiffre d'affaires pour 1973 est de l'ordre de deux millions de francs lourds.

En lui attribuant la médaille Oppenheim, notre Société témoigne de son estime pour une équipe dynamique, dont le capital initial était surtout constitué de matière grise.

*Rapport présenté par M. Chaudron, Membre de l'Institut, au nom du Comité des Arts Chimiques, sur l'attribution de la Médaille Le Chatellier à M. Bernard Dubois, pour ses recherches sur les diverses propriétés du nickel et du cobalt purs.*

M. Bernard Dubois est né en 1935. Il est ingénieur diplômé de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Strasbourg, et docteur ès sciences. Depuis 1966, il est responsable, à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, d'un laboratoire d'enseignement de métallurgie qui jouit d'une grande réputation. Il dirige également les recherches de plusieurs élèves de thèse.

M. Dubois a préparé sa thèse de doctorat ès sciences au Laboratoire de Vitry, sous ma direction, il était alors boursier du Commissariat à l'Energie Atomique. Sa thèse avait pour titre : « Influence de la pureté du nickel sur ses propriétés magnétiques et sur son amortissement interne ».

Le travail de M. Dubois sur la purification du nickel par fusion de zone était particulièrement bien conduit, puisque le métal obtenu, le nickel, était contrôlé par analyse, par activation et par la mesure de la résistivité électrique à basse température. De plus, les déterminations des caractéristiques magnétiques et d'amortissement interne ont permis d'étudier la restauration du métal écroui.

Après son installation à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie, M. Dubois a entrepris des recherches sur l'alliage d'Heusler  $\text{Cu}_2\text{MnAl}$ , dans le but de comparer les propriétés de cet alliage à celles du nickel. Il a été amené à étudier également les transformations de



phases qui interviennent dans cet alliage.

D'autre part, M. Dubois a entrepris de déterminer, pour le cobalt, la variation de l'amortissement interne avec le recuit du métal déformé, ainsi que l'influence de la transformation allotropique de ce métal, qui se produit vers 420°. Pour mener à bien ce travail, M. Dubois a dû auparavant purifier le cobalt industriel, en particulier pour éliminer le fer et le nickel par des traitements en phase liquide d'extraction par solvant ou de chromatographie d'échange d'ions. Le métal ainsi

purifié présente une valeur extrêmement faible de sa résistivité électrique à basse température.

Le cobalt pur préparé par M. Dubois lui a permis l'étude, par des méthodes de rayons X, de microscopie électronique et de frottement interne, de l'interaction entre la recristallisation du cobalt et sa transformation allotropique.

Tous ces travaux ont été effectués avec la collaboration de chercheurs qui ont été formés par M. Dubois et dont plusieurs ont soutenu des thèses d'un grand intérêt.

## II. - Médailles d'Or

*Rapport présenté par M. Trillat, Président de l'Institut de France, au nom du Comité des Arts Physiques, sur l'attribution d'une Médaille d'Or à M. Marc Salesse, pour sa contribution à doter notre pays d'une métallurgie nucléaire.*

Né en 1917, M. Marc Salesse est entré en 1937 à l'Ecole Polytechnique. Il en sort dans le corps du Génie Maritime, puis Major de l'Ecole du Génie Maritime.

Il participe au renflouement du cuirassé *Dunkerque*, coulé à Mers-el-Kébir, puis à la mise au point des tourelles d'artillerie des nouveaux croiseurs de 1 800 tonnes, travaux interrompus par le sabordage de la flotte à Toulon. A la libération, il est chargé du renflouement des navires coulés dans la région maritime de Cherbourg, puis est nommé à la Direction Centrale des Constructions Navales au Ministère de la Marine à Paris.

En 1951, il est détaché au Commissariat à l'Energie Atomique où il devient successivement Directeur Adjoint du C.E.A. à Saclay, puis adjoint du Directeur du Département de Métallurgie, où il succède, en 1958, comme Directeur au regretté Charles Fischer. Il occupera ce poste durant 9 ans.

Ces fonctions comportaient la responsabilité de l'étude des combustibles nucléaires et de divers matériaux nucléaires. Ses travaux et ceux de l'équipe qu'il dirigeait contribuèrent, en liaison avec l'Industrie, à doter notre pays d'une « Métallurgie Nucléaire ».

Citons ses réalisations particulièrement importantes :

- la mise au point d'alliages d'uranium stables sous rayonnement ;
- la mise au point de la technologie de fabrication des éléments combustibles ;
- la création d'une industrie française du zirconium ;
- la mise au point des méthodes de fabrication de l'oxyde d'uranium fritté de haute densité, et la création de la première usine de frittage de cet oxyde.

La préoccupation de M. Salesse fut de rapprocher les recherches fondamentales des applications technologiques et du développement.



En 1967, sur la proposition de la C<sup>te</sup> Péchiney, M. Salesse prend la direction du nouveau Centre de Recherche et Développement de Péchiney à Voreppe, près Grenoble. Ce centre, qui comprend actuellement 300 personnes dont 50 ingénieurs de recherche et développement, est consacré principalement à l'industrie de l'aluminium et est doté d'un équipement de premier ordre, permettant d'étudier les problèmes depuis l'atome jusqu'au lingot de 5 tonnes, depuis le microscope électronique jusqu'au laminoir ou la presse à filer.

Les principaux domaines d'action de M. Salesse et de ses équipes sont :

— d'une part, celui des alliages à haute résistance pour l'Aéronautique ;

— d'autre part, dans le domaine des alliages à grande production, où des progrès considérables ont été accomplis à Voreppe sur les alliages pour le bâtiment, les transports, les conducteurs électriques, ainsi que sur les traitements de surface, la coloration, la pérennité d'aspect des produits en aluminium malgré l'effet des intempéries.

Dans tous ces domaines, M. Salesse, conscient de l'importance des méthodes statistiques, a favorisé l'extension de ces méthodes et encouragé les talents qu'il a eu la chance de trouver à Voreppe, car on ne soupçonne généralement pas tout le travail perdu ou inutilisé faute d'esprit statistique.

Enfin, M. Salesse a été chargé, depuis le début de 1973, de coordonner l'activité de deux autres Centres de Recherche et Développement avec celle du Centre de Voreppe : il s'agit du Centre Technique de l'Aluminium à Paris et du Laboratoire Central de la Sté Gégédur-Péchiney à Isoire.

M. Salesse est Officier de la Légion d'Honneur et des Palmes Académiques. Il a été élu Président de la Sté Française de Métallurgie en 1968. Il est Membre de plusieurs Sociétés Savantes et a publié de nombreux travaux de science et de technologie.

Sa brillante carrière, les services qu'il a rendus à l'Industrie Française, le désignent particulièrement pour l'attribution de la Médaille d'Or du Comité des Arts Physiques.

*Rapport présenté par M. Brocart, au nom du Comité des Arts Chimiques, sur l'attribution d'une Médaille d'Or à M. Roland Gauguin, pour son enseignement de la chimie analytique par de nombreuses publications et conférences.*

M. Roland Gauguin est né à Paris en 1923.

Très jeune, il marque un goût particulier pour les disciplines scientifiques.

Agé seulement de 20 ans, il sort de l'Ecole Supérieure de Physique et Chimie de Paris, major de sa promotion.

Le P<sup>r</sup> Charlot en fait son assistant au laboratoire de Chimie analytique en 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> année.

Entre-temps, M. Gauguin prépare une thèse de doctorat sur le sujet :

Propriétés réductrices des ions thio-cyaniques et cyanhydriques : remarques sur les potentiels d'oxydo-réduction des systèmes réversibles.

En 1950, l'Ecole Supérieure de Physique et Chimie décide la création d'une quatrième année d'études. M. Gauguin est chargé d'organiser et de diriger le laboratoire correspondant.

Simultanément, il prépare, puis acquiert le diplôme d'Ingénieur Energie Atomique.

Ses études sur les phénomènes d'oxydo-réduction parviennent à la connaissance de l'Industrie ; la Compagnie Péchiney l'engage comme Conseil d'abord, puis comme Directeur du Laboratoire de Chimie Minérale au Centre de Recherches d'Aubervilliers.

Cette orientation ne constitue pas une rupture avec les onze années de sa



carrière d'enseignement. Elle en constitue le prolongement et le développement.

Former des chercheurs, les grouper en équipes cohérentes, soutenir leur activité, exciter leur imagination entraient dans les attributions du professeur.

Les sujets d'études étaient — pour partie — en relation avec les recherches antérieures. L'expérience acquise dans la Chimie des solutions était précieuse pour des études précises, telles que l'attaque des minerais, les délicates séparations des phosphates, des dérivés du bore, du lithium, etc...

A titre d'exemple, les travaux sur la séparation des terres rares au moyen de solvants placent l'Usine de la Rochelle de la Société Rhône-Progil au 2<sup>e</sup> rang de producteur mondial.

Les problèmes délicats sont soumis à son attention : les spécialistes des produits fluorés connaissent l'importance de la richesse de la matière première : le spath fluor. M. Gauguin et son équipe mettent au point un procédé par flottation particulièrement efficace.

La position de la Compagnie Pechiney comme producteur d'alumine l'orientait vers d'autres valorisations que la production de l'aluminium métal.

Les multiples formes sous lesquelles l'alumine peut être préparée lui confèrent un rôle de premier plan dans la fabrication des catalyseurs. Une première classe peut être constituée en majeure partie par une alumine dont les propriétés ont été développées par un traitement particulier : c'est par exemple le cas des catalyseurs utilisés dans la préparation des coupes pétrolières : les travaux correspondants ont été menés de pair avec l'Institut français du Pétrole et sont exploités par une filiale commune : la Société Procatalyse.

Dans une seconde classe, une qualité d'alumine, spécifique à chaque cas, sert de support à des sels ou à des oxydes métalliques. De tels catalyseurs

servent à la préparation d'anhydride phtalique, à la synthèse conjuguée du chlorure de vinyle et d'autres composés chlorés, synthèse connue sous le nom de Chloé.

Nombreuses sont les installations qui utilisent les catalyseurs et les procédés de l'une ou l'autre des deux classes, et ceci dans toutes les parties du monde.

D'autres domaines de recherches pourraient être cités.

Durant sa carrière universitaire, M. Gauguin, seul, ou avec des collègues, avait été l'auteur d'une vingtaine de publications scientifiques. Il fut le co-auteur de trois ouvrages d'analyse chimique.

A l'occasion de son activité industrielle, son nom figure dans une dizaine de brevets.

M. Gauguin est devenu Directeur Adjoint des Recherches de la Société Rhône-Progil et chef du Groupe Chimie Minérale.

Ses travaux sont appréciés dans les groupements scientifiques français et étrangers. Par exemple :

Président de la section d'Electrochimie de la Société française des Electriciens 1959-1961 ;

Promoteur du Groupe d'Etude de la Catalyse de la Société Chimique de France de 1969 à 1972 ;

Membre du Comité D.G.R.S.T. (A.S.C.O.) depuis 1970 ;

Président du Comité D.G.R.S.T. (Chimie analytique), depuis 1972 ;

Membre du groupe de travail : catalyse hétérogène de la Fédération Européenne des Sociétés Chimiques.

En résumé, les travaux de M. Gauguin sont connus et appréciés au niveau international. Ils sont consacrés par de nombreuses réussites industrielles.

Ils font honneur à ses Professeurs, à son Ecole, à sa Société et à notre Pays.

A ces titres, le Comité des Arts Chimiques a retenu le nom de M. Gauguin pour la Grande Médaille d'Or 1973.



*Rapport présenté par M. Brun, au nom du Comité des Arts Mécaniques, sur l'attribution d'une Médaille d'Or à M. Jacques Varnet, pour son rôle dans le large domaine des multiples applications des groupes de production d'énergie par moteurs thermiques.*

Dès son plus jeune âge, M. Jacques Varnet se sentit une vocation de mécanicien. A la fin de sa préparation à l'entrée de l'Ecole des Arts et Métiers, la perte de son père le contraignit à abandonner ses études. Il entra au Bureau d'Etudes Outillage de la Société Bernard Moteurs et, cependant, poursuivit sa formation d'ingénieur en suivant l'enseignement du Conservatoire National des Arts et Métiers ; la mobilisation de 1939 lui rendit impossible sa présentation de thèse.

Une fois libéré d'obligations militaires, il reprit son activité chez Bernard Moteurs au sein du Bureau d'Etudes Moteurs. Il y perçut l'importance des liaisons techniques et humaines qui doivent s'établir entre la construction et sa clientèle.

En conséquence, peu après la Libération de 1944, il créait, avec une équipe de cinq compagnons, l'Atelier Mécanique Automobile de Nanterre qui, par la suite, fut transformé en Société Anonyme Aman et transplanté à Bezons.

L'activité de cette Société Aman s'est régulièrement épanouie, de 1945 à nos jours, dans le large domaine des multiples applications des groupes de production d'énergie par moteurs thermiques : diesels et turbines à gaz.

Le rôle de la Société Aman est :

- d'étudier ces groupes ;
- d'en choisir le matériel ;
- de réaliser ces groupes ;
- de procéder à leur installation sur place ;
- d'assurer leur entretien ;

Les principales réalisations sont les stations d'énergie pour sites isolés :

- relais de faisceaux hertziens (Sahara-Afrique Noire-Amérique du Sud) ;

- alimentation de secours de relais de télévision (France-Afrique-Amérique du Sud) ;

- alimentation de secours pour ordinateurs, radars de navigation aérienne (Orly-Bordeaux-Aix). Ces groupes exigent la maîtrise d'une très haute technologie ;

- alimentation en énergie des stations spatiales (Pleumeur-Bodou-Casablanca-Yaoundé-Madagascar, etc...) ;

- 300 groupes de toute puissance et toute condition pour le forage du pétrole et les pipe-lines ;

- 500 groupes électrogènes pour la défense nationale suivant normes OTAN.

Les réalisations Jacques Varnet portent aussi sur les stations mobiles :

- stations mobiles de bases, en containers pressurisés pour le Sahara ;

- stations mobiles d'appoint de l'ordre de 10 MW en turbomoteur SNECMA pour l'Iran et l'Arsenal de Toulon.

La Société Aman travaille en collaboration avec Creusot-Loire pour 100 installations mobiles d'ensembles moto-compresseurs pour l'U.R.S.S. : la masse de chacun de ces ensembles est de 100 tonnes.

La Société que M. Varnet a créée et dirige occupe, à l'heure actuelle, 220 personnes dont 70 ingénieurs, cadres et techniciens supérieurs. Cette Société concourt très efficacement à l'expansion de l'industrie française sur les marchés étrangers ; elle s'y est taillée une place de choix.

La Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale, désireuse de reconnaître les éminentes qualités humaines et techniques de M. Jacques Varnet, a décidé de lui décerner une Médaille d'Or.



*Rapport présenté par M. Desaynard, au nom du Comité de l'Agriculture, sur l'attribution d'une Médaille d'Or à M. Yvan Guilhaumaud, pour l'activité qu'il a déployée concernant le stockage et la transformation des graines oléagineuses.*

M. Y. Guilhaumaud termina ses études à l'Institut National Agronomique en 1931 et entra dans l'Administration après avoir obtenu les diplômes d'Aptitude à l'enseignement agricole et d'Etudes supérieures d'agriculture appliquée.

De 1934 à 1942 il fut affecté au Ministère de l'Agriculture, au Ministère de la Guerre et enfin au Ministère de la Production industrielle.

Mobilisé d'octobre 1939 à juillet 1940, il revint en 1942 au Ministère de l'Agriculture où il fut nommé Commissaire aux Ressources agricoles. En mai 1946, il devint Chef du Service provisoire de l'Economie laitière qu'il eut à créer et à organiser. Le Service assura au bénéfice de l'Interprofession et de l'Administration un rôle d'information consacrée, plus spécialement, à l'évolution des marchés intérieurs et extérieurs.

De 1948 à 1952, nommé Directeur adjoint des Services agricoles, M. Guilhaumaud eut à accomplir plusieurs études à l'échelle nationale sur des sujets aussi divers que les créations sociales en matière de secours alimentaire, l'équipement frigorifique rural, les distilleries d'alcool de betterave, et un travail de synthèse sur la production fruitière.

C'est en 1952 que M. Guilhaumaud fut nommé Directeur du Groupement Interprofessionnel des Oléagineux qui, en 1958, devint le Centre Technique Interprofessionnel des Oléagineux Métropolitains. Depuis, il a conservé les mêmes fonctions.

On sait que le C.E.T.I.O.M. est un Centre technique dont l'activité s'exerce au profit de toutes les organisations professionnelles participant, en France, à la production, au stockage et à la transformation des graines oléagineuses.

Ayant les plus vastes attributions

dans le domaine technique, l'action du C.E.T.I.O.M. se manifeste :

— par les recherches qu'il coordonne ou par celles qu'il entreprend lui-même dans les laboratoires de la Station de Chateaufort — actuellement en voie d'extension — et dans ses stations expérimentales régionales (dix-huit en 1973). Ces recherches touchent à la production, à la conservation et à la transformation des graines à huile et de leurs sous-produits ;

— par la documentation qu'il tient constamment à jour et par la vulgarisation des données nouvelles qu'il assure auprès des professionnels ;

— par tout effort tendant à améliorer la qualité de la production et l'expansion de ses débouchés.

Depuis plus de vingt ans, les études entreprises par le C.E.T.I.O.M., sous la direction de M. Guilhaumaud, ont été extrêmement variées. Elles retracent toute l'évolution de la culture du colza, culture de secours qui, à la fin de la guerre, semblait condamnée à brève échéance et dont, au contraire, la vitalité n'a cessé de s'affirmer.

Et cependant la culture du colza a été bien souvent menacée par des difficultés techniques qu'il fallait surmonter très rapidement : attaques d'insectes, de champignons, de mauvaises herbes, évolution du matériel, amélioration de la qualité de l'huile et des tourteaux. Tout récemment, les attaques dirigées contre l'huile de colza soupçonnée de présenter certains risques pour la santé publique, ont nécessité des recherches dont certaines ont été suggérées par M. Guilhaumaud.

Le maintien d'une production importante de graines oléagineuses, sur notre sol, a conduit M. Guilhaumaud à promouvoir des études d'ensemble sur le



tournesol et le soja, de façon à connaître très rapidement leurs possibilités de production en France.

M. Guilhaumaud a, de ce fait, des relations nombreuses à entretenir avec l'I.N.R.A., les Sociétés d'engrais et de produits phytosanitaires, les Maisons de sélection, l'Institut des Corps gras, la Fédération française des Coopératives du stockage d'oléagineux, etc.

La Station de Chateaufort, créée par M. Guilhaumaud, constitue un élément pilote pour diverses recherches d'agronomie, de défense des cultures et de technologie (méthodes de séchage, appareils de décorticage, normalisation des huiles, etc.).

Les publications du C.E.T.I.O.M. sont caractérisées par la qualité de leur rédaction où la clarté et la précision des textes ne sont jamais sacrifiées l'une à l'autre.

Avec ses collaborateurs, et en faisant appel aux spécialistes de chaque disci-

pline, M. Guilhaumaud a organisé des Congrès consacrés au colza (1970) et au tournesol (1972) d'une haute tenue scientifique.

Ainsi, dans l'étendue de ses responsabilités, et grâce à la meilleure utilisation des compétences, M. Guilhaumaud a largement contribué aux remarquables succès de la culture du colza et à la mise en place de cultures auxquelles les agriculteurs donneront peut-être, dans un avenir proche, une place importante sur notre sol : le tournesol et le soja, ceci afin d'accroître l'indépendance de notre approvisionnement en graines oléagineuses, indispensables à notre alimentation et à celle des animaux domestiques.

La récompense qui est décernée à M. Guilhaumaud est une marque de reconnaissance pour la carrière qu'il a accomplie avec une continuité d'efforts et de succès qui n'a jamais exclu les changements d'orientation nécessités par les évolutions techniques modernes.

*Rapport présenté par M. Buré, au nom du Comité de l'Agriculture, sur l'attribution d'une Médaille d'Or à M. Marcel Chopin, pour ses réalisations d'appareils de contrôle conçus pour les Industries des Céréales.*

M. Marcel Chopin a 85 ans. Il est un Ingénieur Electricien de la Faculté des Sciences de l'Université de Lille où il demeure préparateur le temps de présenter à l'Académie des Sciences un milliampèremètre à courant alternatif. Puis, de 1912 à 1918, il se consacre à la pratique industrielle comme Ingénieur puis Directeur d'une Centrale Electrique où il fait des recherches relatives à la Combustion et il communique à l'Académie des Sciences ses études sur les Economies d'Energie grâce à l'emploi de poussier de coke. C'est en 1919 qu'il débute ses recherches relatives à l'appréciation de la qualité des blés comme Ingénieur Conseil des Grands Moulins Vilgrain de Nancy, puis du Groupe des Grands Moulins de Paris - Bordeaux - Lille jusqu'en 1935. Ensuite, de 1935 à 1947, il exploite person-

nellement ses brevets et enfin de 1947 à 1974 il crée la société M. Chopin et C<sup>ie</sup> où son fils va bientôt contribuer aux inventions.

M. Marcel Chopin est le type même de l'inventeur. Ses principales inventions sont des idées de jeunesse qu'il a pu perfectionner au maximum tout au long de sa carrière. Le principe de ses appareils, aussi bien que les détails de l'exécution, sont empreints de sa « marque » ; en particulier les essais étant tributaires de la température, il a su maîtriser ce paramètre en construisant des appareils en Aluminium massif et en se servant de la dilatation de l'appareil, lui-même, comme thermostat.

Il a doté les Industries des Céréales d'appareils de mesure à la fois précis, fidèles et commodes. Grâce à lui, les



Meuniers ont pu connaître avec exactitude la teneur en eau des grains (Etude multicellulaire isotherme — Etuve rapide à détection par flamme d'acétylène) et chiffrer objectivement la pureté des farines grâce au taux de Cendres (four électrique à régulateur de température shunté). Les lots de Céréales s'évaluent par milliers de tonnes et une erreur de 1 % de la teneur en eau des grains et farines représente des sommes énormes très voisines du bénéfice industriel escompté. La qualité des appareils Chopin facilite la normalisation des méthodes appliquées aux Industries des Céréales, aussi bien sur le plan national qu'international.

C'est surtout dans le domaine de l'appréciation des facteurs de la valeur industrielle des grains et farines et spécialement leur valeur boulangère que l'imagination de M. Marcel Chopin a permis, d'une part, de déterminer leurs caractéristiques visco-plastoélastométriques (grâce à l'Extensimètre dont l'emploi deviendra de plus en plus automatique avec le pétrin extracteur de pâte et dont la forme perfectionnée de l'Extensimètre, l'Alvéographe, sera diffusée mondialement, 700 en France et 900 à l'étranger) et d'autre part, de suivre l'évolution de la fermentation paninaire (Zymotachygraphe).

Je pense que les appareils Chopin ont contribué à transformer l'Art de la Meunerie en une véritable Industrie en permettant à l'Industriel de mesurer la qualité de sa farine, de pouvoir prévoir cette qualité et de la garder constante ce qui est capital pour l'utilisateur.

Son Extensimètre-Alvéographe en permettant de traduire la force des blés par un nombre W simple et additif, a contribué à valoriser les récoltes de blés français et on sait tout ce que représente pour la France et pour le Marché Commun l'importance de la Céréaliculture de notre pays. Les blés français, qui étaient faibles, (et nos voisins les considéraient souvent comme des blés fourragers), ont vu, grâce aux efforts des généticiens et des physiologis-

tes végétaux, doubler leur « force boulangère », ce qui est capital pour leur utilisation nationale actuelle et pour l'exportation.

M. Marcel Chopin était un précurseur. Avec son Extensimètre, il avait créé en 1921, le premier appareil permettant une mesure rhéologique valable des déformations en lame mince des pâtes de farine et aussitôt un mémoire concernant l'étude de ces déformations en relation avec la panification, a été publié dans le Bulletin de notre Société. Depuis, plus de 100 articles scientifiques et techniques concernent l'Extensimètre et l'Alvéographe Chopin. Cette rhéologie empirique a permis à la Rhéologie scientifique de prendre pied assez rapidement dans le domaine des Industries des Céréales. M. Marcel Chopin profite des enseignements de cette toute jeune science, la Rhéologie, et en 1965, il crée le Rhéoétalon.

Au cours de sa carrière, M. Marcel Chopin a pris 25 brevets, dont plus de la moitié a été exploitée industriellement. Nous avons insisté sur sa spécialisation dans les Industries des Céréales depuis 1919, mais il a mené parallèlement d'autres recherches (Recherches sur les gaz à température élevée dont les CR Ac Sc ont été présentés par M. Le Chatelier en 1931 — Mesures de capillarité et applications au caoutchouc CR Ac Sc 1930 et 1931). D'autre part, les appareils de contrôle conçus pour les Industries des Céréales ont été utilisés rapidement dans d'autres Industries Chimiques, Pharmaceutiques, où fonctionnent en particulier des milliers d'étuves multicellulaires et d'étuves rapides.

L'an dernier, M. Marcel Chopin, à 84 ans, a publié un livre « Cinquante années de recherches relatives aux blés et à leur utilisation industrielle » qui est un vivant témoignage de son activité et nous sommes heureux que la Société d'Encouragement à l'Industrie Nationale puisse, à son tour, témoigner à l'auteur la reconnaissance de l'Industrie en lui attribuant une Médaille d'Or.



---

*Le Président de la Société, Directeur de la publication :* H. NORMANT, D.P. n° 1080

---

I.T.Q.A.-CAHORS. — 40547. — Dépôt légal : IV-1974











