

Anthropologie physique

M. Jacques RUFFIÉ, professeur

Le cours de 1989-1990 a porté sur les différences et les ressemblances de l'hérédité biologique et de la transmission culturelle. Pour cela nous sommes partis des groupes inférieurs où l'hérédité biologique prédomine largement pour faire place à mesure que l'on s'élève vers les groupes supérieurs, à la transmission culturelle, éducative. Ceci est essentiellement perceptible dans le domaine des comportements. Dans les groupes primitifs, les comportements sont essentiellement innés. Ils font partie du programme génétique que l'individu porte à sa naissance. Le têtard n'a pas à apprendre à chasser : il connaît intuitivement sa nourriture et s'y précipite en dehors de tout exemple parental. De même l'ouvrière d'abeille qui vient au monde « comprend » les signaux de ses compagnes lui indiquant où et quelles fleurs aller butiner. Elle n'est jamais allée à l'école pour apprendre un « langage » abstrait (sous forme gestuelle). En naissant, elle est d'emblée architecte, puéricultrice, navigatrice, surveillante, etc. Dans ce cas, l'éducation et l'apprentissage sont secondaires, encore qu'ils ne soient jamais totalement absents — contrairement à ce que l'on pensait naguère pour les coelentères, vers, mollusques, insectes, vertébrés primitifs (poissons, amphibiens) — alors que les comportements des êtres plus récents, et singulièrement de l'homme, tenaient surtout à l'acquis.

En réalité tout comportement est un phénotype dans lequel inné et acquis s'intriquent intimement. On peut les comparer à une surface d'une figure quadrangulaire qui est toujours le produit d'une longueur et d'une largeur. On peut écrire $S1 = a1 \times b1$ et $S2 = a2 \times b2$. Et si $a1 > a2$ et $b1 < b2$, il est possible en ajustant les valeurs d'obtenir $S1 = S2$.

Toutefois, l'importance relative de l'inné (comportements inscrits sur nos chromosomes) et celle de l'acquis (comportements venant de l'éducation, de l'exemple, de l'expérience) varie — d'abord au sein de chaque groupe selon un mouvement constant observé aussi bien chez les unicellulaires que chez les vertébrés ou les invertébrés. Nous ne citerons ici que trois exemples parmi ceux — nombreux — qui ont été développés dans notre enseignement.

D'abord chez les protistes : flagellés, amibiens ne paraissent que très peu touchés par l'éducation (ils « savent » faire tout ce qui leur est nécessaire de façon spontanée). Encore que les amibes soient capables d'acquérir l'expérience, retenir des particules alimentaires qui leur sont utiles pour rejeter — après un certain nombre d'essais et d'erreurs celles qui ne leur sont d'aucun besoin (particules minérales, inertes, mais colorées comme les précédentes). Dans la même lignée, les ciliés, qui sont les cellules les plus complexes, sont capables d'acquérir des réflexes conditionnés (lumière/choc électrique) ce qui témoigne déjà de l'existence d'une mémoire associative.

Les mêmes constatations peuvent être faites chez les mollusques : les bivalves (huîtres, moules) n'obéissent qu'à des tropismes très élémentaires dans lesquels le « choix » ne joue aucun rôle. Leur système nerveux central est des plus réduits. Les céphalopodes au contraire, pourvus d'un véritable cerveau logé dans une boîte crânienne cartilagineuse sont capables de performances psychiques assez remarquables : reconnaissance des couleurs et des figures géométriques, capacité de mettre au point une stratégie élémentaire etc. Il en est de même chez les insectes. Si les abeilles sociales « connaissent » tout en venant au monde (tels les moyens de communiquer entre elles), elles perfectionnent sans cesse leurs comportements et les affinent à l'usage. Chez certaines guêpes, la reine dominante n'acquiert son statut qu'après une compétition plus ou moins sévère avec ses compagnes. La manière dont elle se hisse à la première place ne diffère pas de la méthode des « jeux olympiques » qui suivent, au poulailler l'éclosion d'une couvée et qui détermineront une hiérarchie rigoureuse entre tous les participants.

D'une manière générale — et cela est particulièrement net chez les vertébrés, au cours de l'évolution l'importance des comportements innés, qui piègent l'individu dans une certaine activité pérenne, diminue au profit des comportements appris. L'ADN est une prison — qui s'oppose à tout changement brusque, dont le sujet intelligent tend à se libérer. Cette libération suppose un développement de plus en plus important du système nerveux central, une multiplication des neurones qui, en se connectant, forment de nombreux centres d'associations.

Cette évolution progressive aboutit à l'homme.

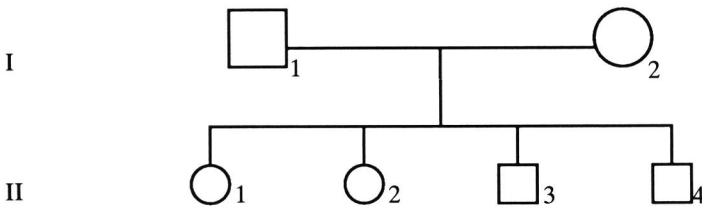
Elle propose et annonce le comportement humain. Celui-ci est très complexe d'emblée. Les tribus dites « primitives » (Amazonie, Nouvelle Guinée, Pygmées d'Afrique, etc.) ont leurs cultures propres, leurs traditions, leurs règles, leurs religions, leurs mythes souvent aussi compliqués que les nôtres. Toute culture est intégrée dans le domaine de l'acquis. Il n'existe aucune explication, aucune croyance, aucun mythe qui soit inné. Les invariants culturels, sont sans doute nécessaires : mais ils représentent le fruit de notre imagination.

Toutefois, chez le *sapiens*, les comportements innés ne disparaissent pas complètement ; ils s'atténuent. Un sujet qui est en colère, menaçant, sera compris de tous, quel que soit sa langue. Il en est de même pour celui qui a peur. Un amoureux sait exprimer son désir à la femme qu'il aime, même s'ils n'ont entre eux aucun moyen de communication logique. Ces signes font partie du langage affectif qui s'exprime bien plus par des mimiques, des attitudes signifiant des sentiments que par des mots. Et si l'on parle, le ton sur lequel on s'exprime est plus significatif que le contenu sémantique des mots, qui peut être totalement incompris de notre interlocuteur. Nos animaux domestiques les plus intimes — tels que le chien, finissent par comprendre le sens de quelques termes. Tout comme le chat — ou mieux encore le chimpanzé éduqué. Mais, pour eux, le ton sur lequel on leur parle (colère, douceur, etc.) est plus signifiant que ce qu'on leur dit.

Certes, l'utilisation d'un langage logique, maniant des abstractions, a joué un rôle de premier plan dans le processus de l'homínisation — et dans la formation de nos sociétés.

L'on peut se demander pourquoi la sélection naturelle a, au cours des temps favorisé l'extension des comportements appris au détriment des comportements innés qui n'ont cessé de régresser. Pour pouvoir répondre à cette question, nous avons, dans un certain nombre de familles, étudié la transmission des caractères culturels face aux caractères biologiques.

Les facteurs biologiques obéissent à des lois strictes. Ils sont portés par des gamètes et suivent les règles de la fécondation. Qu'ils soient monogéniques ou plus souvent polygéniques, ils dépendent uniquement des deux parents qui ont donné lieu à une descendance et peuvent se schématiser de la manière suivante :



Dans l'espèce humaine, le nombre d'enfants est toujours faible, et une génération relativement longue. Ainsi, un caractère nouveau, favorable, apparu sur l'un de nos chromosomes, même s'il est doué d'une valeur de sélection fortement positive sera long à diffuser dans toute la population. De plus, comme nous l'avons montré ailleurs, ses chances d'être perdu — sous l'effet du hasard ne sont pas nulles au moins dans ses débuts (c'est-à-dire quand il est porté par un seul ou par un petit nombre d'individus). Mais une

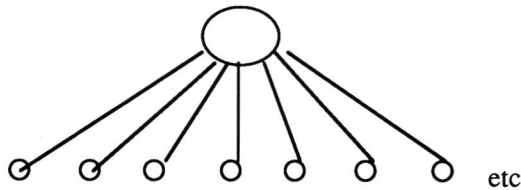
fois engagée dans la population — et à partir d'un certain seuil de fréquence, cette transmission — quoique lente — va se poursuivre nécessairement. La mutation avantageuse est, à partir de ce moment « destinée » à une large diffusion et, dans quelques cas, à une fixation. A ce moment, sa fréquence = 1 et son allèle, qui a été pratiquement éliminé = 0.

Il n'en est pas de même pour la transmission culturelle, moins rigide, soumise à de multiples aléas et qui suit des lois non pas obligatoires (elle ne repose sur aucun véhicule biologique) mais sur des systèmes probabilistes.

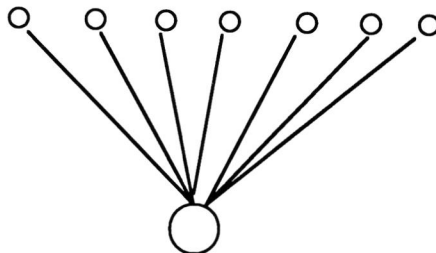
A partir d'un certain nombre de paramètres que nous avons étudié (intensité des pratiques religieuses, adoption de tel ou tel sport, opinions philosophiques ou politiques, attirance vers certains modes d'activité, etc.) nous avons retenu trois types principaux d'hérédité culturelle.

1) La transmission de parents à enfants qui suit « grosso modo » mais en moins rigide, l'hérédité biologique et peut être représentée par le même schéma.

2) La transmission d'un seul à plusieurs : prédicateur, professeur, leader politique, écrivain à la mode, champion sportif, vedette de cinéma ou de la chanson. Le schéma représentatif est alors :



3) La transmission du plus grand nombre sur un seul : c'est ce que l'on peut appeler la « pression sociale » : habitude, mœurs, mode de vie qui, dans les régimes totalitaires, peut être extrêmement contraignante.



Dans ce cas, l'individu ne cherche pas à se singulariser mais à se fondre dans la masse.

Ici, nous devons émettre une réserve. Un œuf qui reçoit un gène conserve une attitude passive. Il développera par la suite un programme d'une façon inexorable, sans faire de choix. Un individu hémophile ne peut, malgré toute sa volonté — amener son sang à coaguler. Au contraire un sujet qui reçoit une information culturelle peut l'accepter (ce qu'il fait le plus souvent), ne pas en tenir compte, ou encore la rejeter. Ce sont les phénomènes de contestations vis-à-vis des parents (voir les théories de Freud et les révélations de la psychanalyse) ou encore vis-à-vis d'une idée dominante (les marginaux, les opposants qui refusent la parole ou les « ordres » du leader), ou les contestataires qui déclinent l'ordre établi (Révolutions ou simplement mouvements de rejet comme en mai 1968), ou les individus isolés désirant se démarquer et se singulariser vis-à-vis de la foule.

Nous poursuivons en ce moment une vaste enquête qui porte sur des signes culturels mais suivent une transmission assez rigoureuse, comparable aux lois biologiques qui règlent — par exemple — la distribution des hémotypes dans une population.

Nous avons pris dans un premier cas les patronymes de France qui, selon notre système d'état civil peuvent être assimilés à une mutation qui serait portée sur la partie non recombinante du chromosome Y, et transmise ainsi par voie paternelle de génération en génération. Comparable en somme à un système génétique simple, unilocique, mais qui comprendrait entre 250 000 et 300 000 allèles ce qui est très supérieur à toutes les séries polyalléliques aujourd'hui connues (les locus les plus polymorphes ne présentent guère plus de 30 à 40 formes différentes). Aussi, l'étude des patronymes conduit-elle à un pseudo-système génétique parfaitement valable et hautement discriminant pour toutes les études de génétique des populations.

Dans un isolat rigoureux, les allèles les plus rares tendent à disparaître les premiers, quand les pertes se font au hasard. Dans le cas où la pression mutationnelle est inférieure au taux de perte, la population tend vers un monomorphisme génétique, dangereux pour son avenir. Le même phénomène est observé pour les patronymes : les pertes ici encore, se faisant au hasard, (familles sans enfants, individus non mariés) si l'arrivée de nouveaux noms (immigrants : équivalent culturel des mutations) se poursuit à un taux moindre, la population tendra vers une certaine homonymie. Cela se voit dans des foyers autrefois fermés (certaines vallées de montagne, que nous avons étudiées dans les Pyrénées). Cette situation amenait naguère à ajouter un surnom au nom, surnom porté bientôt sur les actes de l'état civil (exemple : Galy dit Gasparrou et qui venait finalement s'inclure dans le patronyme lui-même (Galy-Gasparrou). Il en est de même dans des pays assez isolés, où il y eut beaucoup d'émigrants, peu d'immigrants (Portugal). Ici le nombre de patro-

nymes est assez restreint. Et l'on peut calculer l'époque où en France, en dehors d'apport extérieur, tout le monde s'appellerait « Martin » — ce patronyme étant le plus fréquent du pays. Mais pour que la vie administrative continue à être possible, il deviendrait indispensable aux fins d'identification, d'inclure un surnom à tous les « Martin » de manière à différencier chaque patronyme.

Nous avons étudié le même phénomène, dans la Brière, pays de marécages et d'agglomérations insulaires situés sur les rives nord de l'embouchure de la Loire, où 5 patronymes seulement représentent plus de 50 % de la population. Il existe en outre un parallélisme entre polymorphisme génétique, polymorphisme culturel et structure familiale. Dans les pays ayant pratiqué la polygamie d'une manière intense (avec femmes plus concubines) et où l'état civil était bien tenu, le nombre de patronymes est faible. Près de la moitié des vietnamiens se nomment Nguyen. Et en Chine, malgré le nombre très élevé d'habitants (un milliard 200 millions à l'heure actuelle) on ne compte pas plus de quelques centaines de patronymes chez les Han, qui représentent les vrais Chinois et constituent l'immense majorité de la population. Les minorités, mongoles pour la plupart mais non chinoises, se situent à la périphérie de cet immense pays et encore à l'heure actuelle, se mélangent peu avec les Han authentiques, dont ils diffèrent par la langue, les habits, la cuisine, les coutumes, les mœurs ... et la fréquence des hémotypes.

Si beaucoup de mutations sont neutres (Théorie kimurienne) certaines sont douées d'un pouvoir de sélection négatif ou positif. Il en est de même pour les patronymes. Un Monsieur Ducul, Puant etc. trouvera plus difficilement preneur que Merveilleux, Bienencour, Bontemps, etc. Il fut un temps, aujourd'hui révolu, où les noms à particules étaient recherchés, au point que tous les régimes ont fabriqué des « faux-nobles ». Les de « Quelque chose » sont maintenant dix fois plus nombreux que les vrais nobles, c'est-à-dire ceux de l'ancien régime (voir Pierre-Paul Dubuisson, *Armorial des principales Maisons du Royaume*, première édition 1757 Paris).

La transmission des prénoms suit un modèle moins rigoureux. D'abord le prénom ne s'impose pas comme le patronyme selon une règle immuable : les parents — ou leurs proches — en ont le choix. Longtemps, le nouveau-né recevait le prénom d'un grand-père, d'un oncle, devenu le « parrain ». Ici, le facteur héréditaire n'était pas tout à fait absent. Mais c'est à partir de la Révolution et durant le XIX^e siècle que les prénoms se chargèrent d'une valeur sélective. Prénoms — voire patronymes des révolutionnaires ; par réaction noms des martyres et des saints, voire des hommes politiques. Après les apparitions de Lourdes, les Bernadette foisonnent. Entre les deux guerres, les Marie-Claire se multiplient au moment où paraît la revue du même nom. Les Philippe en 1940, les Charles en 1944, les Brigitte lorsque Madame Bardot, pour la première fois, montre sa nudité au cinéma ; les Ariane quand

la première fusée française réussit sa lancée ; les Elodie pour le premier satellite, etc. Mais ces prénoms qui suivent l'actualité perdent leur valeur attractive avec le temps. Un élément chasse l'autre. On a calculé que la moyenne de vie (nous dirions en biologie, la forte valeur sélective) d'un prénom imposé par la mode est de l'ordre de 7 ans. Après quoi, sans tomber dans l'oubli, il va rejoindre la masse commune et adopte un « régime de croisière ».

Ces exemples — dont l'étude se poursuit maintenant, montrent les intrications étroites qui se produisent, au palier humain, entre la biologie et la culture. Actuellement, nous sommes en train de dresser la carte spatiale et temporelle des patronymes français à partir de deux séries de listes électorales : l'une dressée au début du siècle, l'autre entre les deux guerres. Cela pourrait révéler les « foyers patronymiques », les migrations, les mélanges, les phénomènes d'isolats et de dérive ainsi que l'incidence d'événements graves — telle la guerre de 1914-1918 — qui ayant fait disparaître un nombre élevé d'hommes jeunes, sans descendance, put entraîner des modifications plus ou moins notables de la répartition des patronymes, surtout dans les zones rurales.

J.R.

LISTE DES SÉMINAIRES

Comme tous les ans, les séminaires effectués avec la collaboration de l'Institut National de Transfusion Sanguine (Professeur Ph. Rouger) ont eu pour thème « Dernières acquisitions en anthropologie moléculaire ».

Sujets traités :

- Les concepts en biologie moderne ;
- Le gène : mosaïque d'unités fonctionnelles et d'unités non fonctionnelles ;
- Du gène à la cellule : les biotechnologies ;
- Anticorps monoclonaux et clones cellulaires ;
- Approche biotechnologique des immunoglobulines ;
- Bases immunogénétiques des transplantations de tissus et d'organes ;
- L'amplification génique : principes et applications ;
- L'amplification génique : applications aux virus de l'immunodéficience humaine ;
- Le polymorphisme humain des populations : de l'antigène à l'ADN

TRAVAUX DU LABORATOIRE

*Premier thème**I - Rapport sur l'étude des patronymes en France entre 1891 et 1940*

L'étude de la distribution des patronymes constitue une méthode efficace d'estimation de l'hétérogénéité génétique régionale et une approche originale de quantification des flux migratoires entre régions. Le principe de la méthode repose sur le fait qu'un patronyme se transmet comme l'allèle d'un système génétique multiallélique. De telles études ont déjà été menées, par exemple en Italie, en Angleterre, à Taiwan ou en Chine. L'objet de ce travail est d'adapter une telle méthodologie à la France.

Les données actuellement disponibles sont constituées par l'ensemble des noms des individus nés dans chacune des quelques 36 500 communes françaises, entre 1891 et 1915 d'une part et entre 1916 et 1940 d'autre part.

Pour chacune de ces communes et pour chacune des périodes considérées, le taux d'immigration y a été calculé. La méthode est celle proposée par Cavalli-Sforza et ses collaborateurs. Elle se fonde sur l'hypothèse que les variations dans la distribution des patronymes s'expliquent exclusivement par des mutations, des migrations et de la dérive aléatoire. Un χ^2 d'ajustement permet par ailleurs de tester la validité d'une telle hypothèse.

*Résultats préliminaires**L'immigration communale à la fin du XIX^e siècle*

Seules ont été retenues pour ce calcul les communes ayant enregistrées entre 200 et 800 naissances en 25 ans. Puisque les données portent sur la distribution des noms des naissances entre 1891 et 1915, on peut considérer qu'elles reflètent les mouvements migratoires des parents, donc ceux des 25 ans précédents.

Les zones de faible immigration sont essentiellement la Bretagne, les régions montagneuses comme les Alpes, le pourtour Sud et Est du Massif Central ou les Pyrénées orientales, l'Alsace enfin qui, en cette période, était sous administration allemande. En revanche les régions de forte immigration sont d'abord le Grand Bassin parisien, incluant la Normandie, la Champagne et la Picardie, ensuite l'Aquitaine, depuis les Charentes et la Dordogne jusqu'à la Haute vallée de la Garonne.

Cette carte de l'immigration communale est tout à fait comparable à celle proposée par Le Bras et Todd (« l'invention de la France », Col. Pluriel, 1981) sur la proportion d'habitants résidant dans le département et nés dans un autre département en 1872 ou 1901.

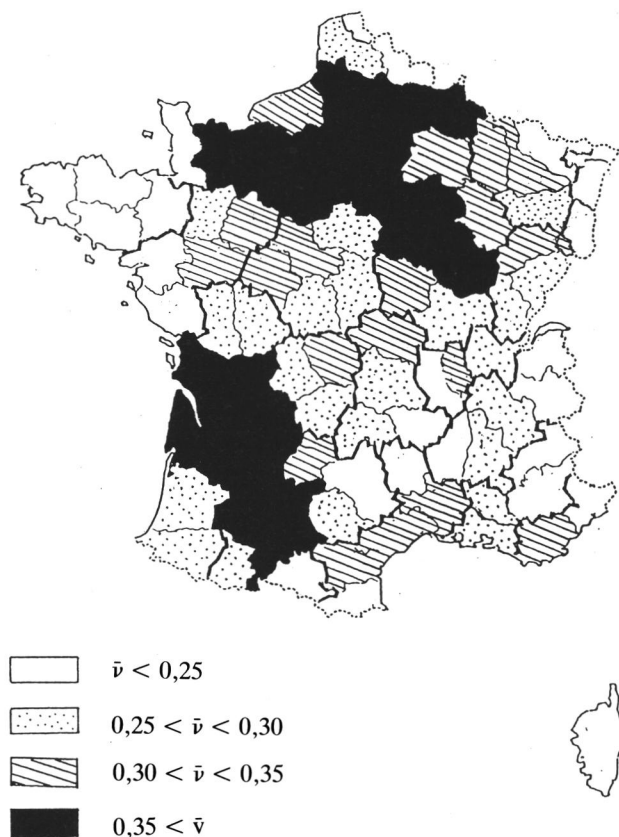


FIG. 1. — *Distribution du taux communal moyen d'immigration par département entre 1891 et 1915, estimé à partir des patronymes*

Immigration communale et consanguinité moyenne

Cette estimation de l'immigration communale a été confrontée à celle de la consanguinité moyenne par département obtenue par Sutter et Tabah en 1951 à partir des registres des dispenses accordées par l'Eglise catholique à l'interdiction des mariages entre apparentés entre 1926-1945. Cette période recouvre de manière satisfaisante celle pour laquelle les données patronymiques ont été recueillies (1916-1940).

La figure 2 montre qu'il existe une corrélation négative importante ($r = -0.7$) entre le coefficient moyen de consanguinité et le taux moyen d'immigration estimé par les patronymes. Ce résultat indique clairement que les départements où le taux d'immigration observé au niveau communal est le

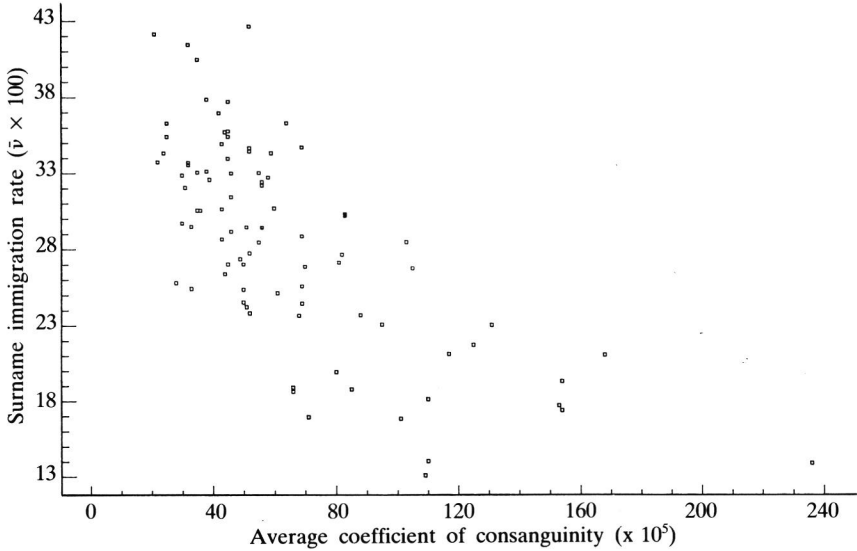


FIG. 2. — *Relation départementale entre le coefficient moyen de consanguinité (1926-1938 ; Sutter et Tabah, 1951) et le taux communal d'immigration estimée à partir des patronymes (1916-1940)*

plus faible sont également ceux pour lesquels la consanguinité moyenne est la plus élevée. Cette corrélation résulte du fait que le choix du conjoint se porte nécessairement sur un apparenté de degré plus ou moins éloigné lorsque la commune est de taille réduite et que le taux d'immigration y est faible.

Ces premières observations soulignent, s'il en était besoin, l'efficacité de l'étude des patronymes dans le domaine de la dynamique des populations humaines, étude qui se poursuit actuellement en collaboration avec Pierre Darlu, Laboratoire d'Anthropologie Biologique-Université Paris 7.

Thème II : Génie cellulaire

Anticorps monoclonaux humain anti-erythrocytes

1) *Anti-C*

Les essais d'obtention d'anti-C se sont poursuivis, avec la transformation de quatre prélèvements :

- un d'un donneur du CNTS qui n'a pas donné de lignées
- deux de sujets hospitalisés producteurs d'anticorps
- un obtenu par l'intermédiaire du CHP, provenant d'une femme en post-partum, qui avait un anticorps sérique de type anti-C + Ce, qui a été

immortalisé par EBV et fusionné avec l'hétéromyélome SHM-D33. Des hybrides et une lignée de spécificité anti-Ce ont été isolés, une lignée qui semblerait de spécificité anti-C (à confirmer) est en cours de fusion.

2) *Anti-D IgM, actif en milieu salin*

La stabilisation des lignées du donneur TES, isolées en 1988, a été acquise par fusion avec SHM-D33. Les clones d'hybrides ainsi obtenus produisent des surnageants contenant de 200 à 800 µg/ml d'IgM, titrant au 1/2048 en saline et actifs à 22°C sur plaque d'opaline donnant avec du sang total une réaction +++ en 3 à 5 ». Il a une spécificité Rh D clairement définie ; il ne reconnaît pas les D^{VI}.

3) *Anti-Kell*

— Fusion avec l'hétérohybride pour améliorer la sécrétion du clone anti-Kell MID11G4, utilisant des cellules congelées à des dates différentes, deux fusions qui ont donné naissance à des clones produisant entre 50 et 250 µg/ml, encore en cours d'étude.

— un donneur CNTS (CAR) pour lequel plusieurs essais d'immortalisation par EBV avaient été infructueux, a donné une lignée qui a pu être hybridée et qui semble en bonne voie de stabilisation.

— une patiente du CHP (TOU) pour laquelle une transformation et une fusion sont en cours.

4) *Spécificités diverses*

Un certain nombre de prélèvements de provenances diverses (CNTS, CHP, malades) ont été transformés mais n'ont pas donné de lignée positive :

anti-D salin	anti-Kell
anti-c	anti-Jka
anti-E	anti-S + E
anti-D + Eva	anti-S
anti-D + C + Jka + S	anti-U
anti-c + Jkb + Fya + Kell	anti-HBc

L'immortalisation et fusion de lymphocytes d'un patient (BON) qui avait un anticorps très particulier identifié au CNRGS, un anti-« DS » mais aussi un anti-HBc, bien que décevante en ce qui concernait le premier anticorps, a donné des sous-clones stables produisant 50 à 250 µg/ml d'IgG. L'anticorps est actif en ELISA (Wellcozyme) et en RIA.

Etude de l'effet des interleukines sur la croissance et la sécrétion des lignées immortalisées par l'EBV (DEA A. Baddou)

Cette étude a porté sur l'effet de l'IL4, l'IL6, l'IL1B et le BCGF1 recombinants sur des clones et des lignées EBV-immortalisées connues. La croissance cellulaire a été jugée dans un test au MTT, la sécrétion en ELISA. Une éventuelle différence de sensibilité aux interleukines entre des clones ayant une bonne croissance spontanée et des clones ayant une croissance limitée dans le temps était recherchée. Des effets discrets ont été observés avec l'IL4 (croissance et sécrétion), avec l'IL6 sur deux clones seulement mais également dans le cadre du clonage (croissance)

Clonages

- 1) Un clone dérivant de HAL, 3C4D 830331 (H10F11) ne produisant pas d'anticorps anti-GR (produisant seulement une chaîne légère κ) a été isolé.
- 2) Un clone lymphoblastoïde dérivant d'un donneur CNTS (LEC), producteur d'IgM, sans spécificité connue a été sous-cloné en vue d'essais comme substrat pour transfections.

Immortalisation de lymphocytes de sujets ayant un phénotype rare

Les lymphocytes de deux sujets Rh^{null} ont été induits en lignée continue par immortalisation par le virus d'Epstein-Barr, afin d'avoir une source d'ADN pour études génétique. Des lignées ont été produites également à partir de lymphocytes de femmes PLA1 négatives, DR3

Projet anticorps anti-plaquettes

Cette étude a débuté par une mise au point du test immunoenzymatique utilisé par la suite pour le dépistage des anticorps dans le surnageant de culture.

La technique employée a été celle de l'immortalisation par l'EBV.

Projet anticorps anti-pollen

Un autre axe de recherche a été celui des anticorps monoclonaux anti-allergène. Les lymphocytes de quatre sujets, sélectionnés pour une forte immunisation anti-dactyle, ont été immortalisés par l'EBV. Les surnageants de culture des lignées (obtenues à faible concentration cellulaire) ont été testés en ELISA sur extraits de pollen. Quatre à onze pour cent des lignées produisaient des anticorps spécifiques n'ont pas été retrouvés au clonage.

Des essais de fusion après transformation à forte concentration ont également été effectués pour deux des donneurs, mais n'a pas permis d'isoler d'hybrides produisant d'anticorps spécifique.

Restimulation in vitro

Compte tenu de la difficulté d'obtenir des anticorps monoclonaux humains lorsque les donneurs de lymphocytes ne sont pas très fortement immunisés, nous nous intéressons actuellement aux possibilités de restimulation *in vitro*. La technologie qui semble en l'état actuel la plus efficace, est celle décrite par Borrebaeck et collaborateurs fondée sur l'utilisation de la leucine methyl ester ou de ses dérivés pour éliminer les populations de cellules cytotoxiques suivie d'une stimulation *in vitro* par l'antigène en présence de facteurs d'activation, tels les interleukines.

Une première étape a donc consisté à tester les conditions de traitement des cellules mononuclées du sang périphérique par la Me-O-leucine et à vérifier que l'élimination des monocytes, lymphocytes T cytotoxiques et cellules NK avait bien eu lieu, sans léser les lymphocytes B. Ceci a pu être fait à l'aide d'analyses en cytométrie de flux.

L'antigène choisi pour les premiers essais est le dactyle (fourni par le D^r. Lambin). La seconde étape a été la recherche des doses d'antigène compatibles avec une bonne survie cellulaire. Des expériences d'immortalisation de lymphocytes ainsi traités sont actuellement en cours pour trois sujets.

*Thème III — Biologie Moléculaire**A. Amplification génique : Polymerase chain reaction (PCR)*

Etat des travaux effectués en 1989 :

La technique de PCR a été largement appliquée cette année à l'étude de détection de séquences virales dans différents groupes de sujets :

A) *des sujets séropositifs asymptomatiques et des sujets atteints de SIDA*, soit 176 patients étudiés avec 3 sondes (1 dans la région GAG, 1 dans la région POL et 1 dans la région LTR) ; la PCR a été réalisée sur deux prélèvements différents ; la positivité de la PCR a été observée dans 97 % des cas chez les sujets séropositifs et chez 100 % des sujets atteints de SIDA clinique avec chacune des trois sondes.

B) *des sujets témoins négatifs* (dons de sang séronégatifs) : 115 sujets testés, aucun d'eux ne présente de séquence virale.

C) *des sujets séronégatifs « paradoxaux »*

- sujets homosexuels partenaires de sujets séropositifs et épouses d'hémophiles séropositifs (19 sujets testés) : aucun ne présente de séquence virale.

- sujets hémophiles restés séronégatifs en dépit du très grand nombre de transfusions reçues avant la mise en place des mesures préventives : sur 65 sujets testés, aucun ne présente de séquence virale.

- sujets présentant des anticorps anti-core, anti-p18 ou anti-p25 : sur 21 sujets étudiés aucun ne présente de séquence virale.

- enfants thalassémiques polytransfusés séronégatifs, ayant reçu en moyenne 30 concentrés globulaires par an : parmi les 24 patients aucun ne présente de séquence virale.

Cette étude montre que la sérologie actuellement utilisée pour le dépistage des dons infectés par le VIH permet avec fiabilité l'élimination des dons contaminés. Rien dans cette étude ne suggère l'existence d'une phase de silence sérologique longue de plusieurs années, comme cela a été récemment supposé. Les sujets séronégatifs de notre étude ne présentaient pas d'infection VIH en dépit de facteur de risque majeur de l'infection.

Travaux en cours

HIV

a) étude des 5 sujets séropositifs ayant donné des résultats négatifs en PCR : sur d'autres prélèvements et avec d'autres sondes localisées dans d'autres régions du génome HIV.

b) étude des hémophiles séropositifs et séronégatifs et de leurs partenaires, en collaboration avec le Dr. Ferrer le Cœur (CNTS St Antoine) : l'ensemble des sujets en cours d'étude comporte environ 250 prélèvements codés et étudiés en aveugle.

c) Etude des sujets atteints de SIDA, en collaboration avec le Dr. Vittecoq en perspective de l'application d'une approche quantitative de la PCR en collaboration avec le Dr Lefrère.

d) utilisation de la PCR pour le diagnostic de l'infection VIH chez le nouveau-né, de mère séropositive, en collaboration avec divers services hospitaliers.

HTLV 1

Nous sommes actuellement en train de constituer une DNAtèque de sujets infectés ou à risque d'infection HTLV 1, grâce à diverses collaborations :

- le CTS de la Guadeloupe

- des hôpitaux parisiens (St Antoine, Hôtel-Dieu) et du CHU de Lille pour l'obtention de prélèvements de patients présentant des lymphomes T, des syndromes de Gougerot-Sjörger, des polymyosites idiopathiques, des syndromes pyramidaux inexplicés.

- 90 sujets atteints de sclérose en plaques

La technique de PCR sera ici utilisée avec des sondes localisées dans les régions GAG, POL et ENV.

Thème IV — Hématologie des populations

1) Etude des populations sénégalaises par les marqueurs sanguins.

Suite de l'analyse des populations par les marqueurs immunologiques ou enzymatiques du sang.

2) Analyse des groupes Pygmées Aka par les sondes Y

La répartition haplotypique observée comparée à celles des Bantous de République Centre-Afrique montre une *prépondérance* ($\approx 30\%$) de l'*haplotype n° XIII* chez les Pygmées, haplotype déjà prédit être primitif sur la base de simulations et de la répartition des allèles participants chez le Chimpanzé. De plus, l'*haplotype XVIII (A4, CO, D1, F1, I1)* encore plus ancien, est présent dans cette population. L'ensemble de cette argumentation aboutit à placer les Pygmées Akas comme un groupe très anciennement établi en Afrique, ce qui recoupe les résultats déjà obtenus à leur sujet par les techniques d'Anthropologie traditionnelles.

Signalons que d'autres analyses du même type sont en cours chez des familles brésiliennes et asiatiques (vietnamiens). Mais le nombre de sujets qui n'excède pas 150 pour chaque échantillonnage ne nous paraît pas encore suffisant pour donner lieu à une exploitation mathématique définitive.

Thème V — Polymorphisme de l'ADN par l'analyse des familles

Nous réalisons l'étude du polymorphisme du DNA, en parallèle et en aveugle. Tous les mois nous décodons les résultats et les confrontons.

A ce jour, 91 familles au total ont été analysées en DNA, en 1989

- Toutes ont été testées en 3'HVR
- Certaines seulement en sonde mucin et MR24

Ce tableau ci-dessous indique la répartition

	3'HVR	Mucin	MR24
57 familles	+	-	-
34 familles	+	+	+

Nous avons actuellement 3 sondes utilisées en routine au laboratoire.

— 3'HVR : située sur le chromosome 16, très proche du gène de l' α -globine. Détecte un « VNTR » (variable number tandem repeat) de 17 paires de bases.

La fréquence des hétérozygotes est supérieure à 80 % de la population blanche.

Le taux de mutation a été estimé à 1 sur 1 500 méioses.

— mucin : l'unité répétée, très riche en CG a été localisée en 1g 21. Dans la population blanche, le taux des hétérozygotes est supérieur à 80 %.

— MR24 : reconnaît un « VNTR » situé dans la région pseudoautosomale des télémères de l'X et de l'Y.

La fréquence des hétérozygotes est supérieur à 85 %.

Etude des fréquences géniques des allèles détectés par nos trois sondes.

Les résultats en kilo-bases sont étudiés sur le plan statistique. En effet, il est nécessaire de vérifier que les distributions trouvées pour chaque système obéissent bien à la Loi de Hardy-Weinberg ($p^2 + 2 pq + q^2$). Les études sont actuellement en cours mais d'ores et déjà nous pouvons tirer les conclusions suivantes.

— Le nombre d'allèles détectables est très élevé. Il est très difficile de différencier deux allèles très proches par leur poids en kilo-base mais le chiffre supérieur à 40 pour chaque sonde, retrouvé dans la littérature nous semble être un bon reflet de la réalité. C'est ce qui explique la performance de l'ADN puisque dans les 91 expertises effectuées en 1989 il n'y a eu aucune contradiction entre nos résultats et ceux obtenus à l'aide des systèmes de marqueurs classiques.

Nous avons testé à ce jour plus de 300 individus mais l'échantillon n'est pas suffisant puisque nous ne retrouvons pas l'équilibre de Hardy-Weinberg pour toutes les sondes.

PROFESSEURS ÉTRANGERS VENUS DONNER DES COURS OU DES CONFÉRENCES
DANS LA CHAIRE D'ANTHROPOLOGIE PHYSIQUE

Professeur L. CAVALLI-SFORZA. Service de génétique, Université de Stanford - Medical School - Stanford (California) mars-avril 1990.

Professeur E. SCHOFFENIELS - Service de Biochimie - Faculté de Médecine de Liège. Belgique mai 1990.

Professeur Giana ZEI - Université de Pavie, Laboratoire de Génétique et de Biochimie Evolutive. juin 1990.

Professeur J. MOOR-JANKOWSKI - Laboratory of Experimental Medicine and Surgery in Primates. New York University . Juin 1990.

VOYAGES D'ÉTUDES ET CONGRÈS

Professeur Jacques RUFFIÉ : New York University - octobre novembre 1989 (Research Professor).

D^r. D. SALMON, Congrès de la Société de Génétique mathématique 7-10 mai 1989, Groningen, Pays Bas.

D^r. A. BLANCHER, Visiting Professor New York University - mai 1990 (travaux en collaboration avec le Laboratory of Experimental Medicine and Surgery, New York, Professor W. Socha).

D^r. Ph. ROUGER : Conférence sur le Polymorphisme de l'ADN, Lisbonne (Portugal) les 10-11 juillet 1989 et Conférence Internationale sur les anticorps monoclonaux, Lund (Suède) du 1^{er} au 4 avril 1990.

PUBLICATIONS

G. BLAVY, D. THIAM, L. DIAKHATE, D. SALMON, J. RUFFIÉ. *Rh polymorphism in the Senegalese population*. Gene Geography, 3, 1-5, 1989.

W.W. SOCHA, J. RUFFIÉ. *Monoclonal antibodies directed against human Rh antigen in test with the red cells of non-human primates*. Rev. Fr. Transf. Hemobiol. 33, 39-48, 1990.

B. HOANG, M. SIMONNEAU, P. Le XUAN, P. GUICHOUX, E. TERRIER, J. RUFFIÉ. *Valeur de l'alanine aminotransferase et réduction des hépatites non-A non-B post transfusionnelles*. Rev. Fr. Transf. Hemobiol. 32, 93-106, 1989.

B. HOANG, P. Le XUAN, J. RUFFIÉ. *Comparison of erythrocyte markers genes frequencies in different populations*. Inter. J. of Anthropology, sous presse, 1990.

J.J. FONCIN, D. SALMON and A.C. BRUNI. *Notes in the methods for the study of kindreds with familial Alzheimer's disease*. In : Familial Alzheimer's disease, D.Gary, E.D. Miner, M. Dekker, Inc. N.Y. and Basel, 45-53, 1989

D. SALMON, P. LAMBIN, A.M. COUROUCÉ, J.J. LEFÈVRE, C. DOINEL, Ph. ROUGER et Ch. SALMON. *Essai de prédiction de l'évolution vers le Sida d'une cohorte de 77 séropositifs*. Rev. Fr. Transf Hemobiol. 33, 21-29, 1990.

G. LUCOTTE, P. GUERIN, L. HALLÉ, F. LOIRAT and S. HAZOUT. *Y chromosome DNA polymorphisms in two African populations*. Am. J. Hum. Genet. 45, 16-20, 1989.

N.C. HUGHES-JONES, C. BLOY, B. GORICK, D. BLANCHARD, C. DOINEL, Ph ROUGER and J.P. CARTRON. *Evidence that the c, D and E epitopes of the*

Human Rh blood group system are on separate polypeptide molecules. Molecular Immunology, 25, 931, 1988

Ph. BOURIN, I. MANSOUR, F. LEVI, J. VILLETTE, R. ROUE, J. FIET, Ph. ROUGER C. DOINEL. *Perturbations précoces des rythmes circadiens des lymphocytes T et B au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (V.I.H.). C.R. Acad. Sci, 308, 431, 1989*

P.Y. Le PENNEC, J.J. LEFRERE, A.M. ROUZAUD, Ph. ROUGER. *Red cell autoantibodies in asymptomatic HIV infected subjects. Transfusion (Philadel.) 29, 465, 1989*

L. CHOUCANE, D. GOOSENS, Ph. ROUGER, A.D. STROSBERG. *Amino acid sequence of the variable domain of a human anti-Rh(c) antibody : presence of an unusually long CDR3 in the light chain. Mol. Immunol. 26, 1179, 1989.*