

Anthropologie physique

M. Jacques RUFFIÉ, professeur

RAPPORT D'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE

ENSEIGNEMENT

Cours

Les cours ont porté cette année sur l'Anthropologie Médicale et la Médecine Prédictive.

La maladie peut se définir aujourd'hui comme un phénotype : c'est-à-dire le produit de facteurs innés (programme génétique) et de facteurs acquis (environnementaux). Les progrès de la connaissance du patrimoine humain ont éclairé d'un jour nouveau des facteurs de prédisposition. Aussi, à côté des maladies monogéniques — comme l'hémophilie par exemple, dont la cause essentielle est une mutation, il existe une foule d'états prédisposants à certaines agressions. Ceci explique que, face à une pandémie (typhus, choléra, peste, tuberculose, grippe) tous les sujets touchés par le virus pathogène ne réagissent pas de la même façon. Certains meurent de l'affection, d'autres présentent des formes plus ou moins sévères, d'autres encore des états infracliniques décelables par les seuls examens de laboratoire, les derniers enfin ne trahissent aucune atteinte. Ils se révèlent d'emblée réfractaires à l'infection.

La pathologie obéit donc à une dialectique permanente entre le génotype et le milieu, l'inné et l'acquis. La fréquence de la répartition des combinaisons alléliques varie avec les populations et les conditions environnementales changent avec les lieux. La possibilité d'analyser les deux groupes de paramètres rend compte de phénomènes récemment mis en lumière. Le premier correspond à l'Anthropologie médicale — qui est, dans son sens strict, la pathologie géographique, discipline objective et quantifiable (à ne pas confondre avec l'ethnologie médicale — qui varie non avec l'environnement et les génotypes,

mais avec les cultures et correspond aux différentes médecines traditionnelles et à l'idée que se fait chaque civilisation de l'origine de la maladie et de la manière de l'éviter).

Le deuxième concept — qui découle du premier, correspond à ce que nous avons appelé avec Jean Dausset la « *Médecine prédictive* ». Face à la maladie — potentielle ou avérée, il existe maintenant trois stades d'intervention.

1) La *médecine curative* qui consiste à remettre sur pied un sujet qui souffre et que la maladie a spontanément éloigné du circuit social. Devenu incapable de travailler, voire même d'accomplir sans aide les actions indispensables à la vie, le malade se confie au médecin et souvent entre en clinique jusqu'au moment où — dans les cas favorables, il sera redevenu capable de reprendre sa place dans la société.

2) La *médecine préventive* se situe en amont de la précédente. Elle vise à dépister, chez un sujet qui ne ressent aucun trouble précis, un dérèglement biologique (pression artérielle élevée, hyperglycémie, etc.) annonciateur d'accidents futurs parfois graves. Cette médecine préventive est pratiquée de façon systématique à certains moments de la vie : à la naissance ; à l'école, (la médecine scolaire assure une visite annuelle et surveille l'état de santé des enfants, leur croissance, les résultats, etc.) ; lors de l'incorporation militaire, au travail (médecine du travail qui suit les ouvriers, employés, cadres). Dans tous les cas, lorsqu'une anomalie est décelée, le patient est envoyé au médecin traitant. La médecine préventive ne soigne pas, elle dépiste.

3) La *médecine prédictive* consiste, chez chaque sujet, à évaluer très tôt dans la vie, les « facteurs de risques » — à partir de l'analyse aussi complète que possible de son génome. Et de connaître ainsi — afin de les éviter — les conditions d'environnement (climatiques, alimentaires, infectieuses, mode de vie) qui peuvent lui être défavorables. En somme, définir pour chacun son « capital-santé » avec ses points faibles et ses points forts, afin de ne pas se trouver dans la conjoncture génome/environnement qui pourrait entraîner une situation pathogène. Son but est de bâtir pour chacun une niche écologique appropriée, amener tout individu (averti de ses possibilités et de ses limites) à pratiquer une « autogestion » de son capital santé comme il gère son capital immobilier.

Ce type de dépistage se situe donc bien en amont de la médecine préventive traditionnelle, préclinique, qui détecte une atteinte déjà organique. La médecine prédictive intéresse le sujet sain. Il ne s'agit pas de soigner mais d'empêcher d'être malade. Elle présente un avantage financier considérable, puisqu'elle évite tout arrêt de travail, même provisoire et, au prix de quelques précautions, des hospitalisations coûteuses qui ne se traduisent pas toujours par une *restitutio ad integrum*, mais peuvent laisser un certain degré d'invalidité.

Nous envisagerons, cette année et l'an prochain, les principaux secteurs de la pathologie ayant fait l'objet de recherches en anthropologie médicale et dans lesquels peuvent commencer à s'exercer la médecine prédictive. Nous en retiendrons quatre : la cancérologie, la pathologie cardio-vasculaire, les maladies métaboliques et la psychiatrie en retenant, chaque fois, les exemples les plus démonstratifs.

LES CANCERS GÉOGRAPHIQUES

Dans ce domaine la découverte la plus importante de ces dernières années concerne les oncogènes : segments de DNA qui jouent un rôle important dans la multiplication cellulaire au cours de l'embryogenèse, de la croissance, de la cicatrisation, puis entrent en sommeil dans la cellule normale, sous forme de proto-oncogènes (grâce en particulier à d'autres segments d'ADN : les anti-oncogènes — qui les répriment). Mais sous l'influence de facteurs mésologiques (agressions toxiques, médicamenteuses, virales) ou encore d'accidents dans la cinétique chromosomique (délétion, translocation) un proto-oncogène peut se « réveiller » sous forme d'oncogène (soit par suite de la stimulation directe de la zone d'ADN oncogénique, soit par la répression ou la destruction de l'anti-oncogène).

Par ailleurs, il semble bien acquis que tout cancer évolue en passant par un certain nombre d'étapes obligatoires. Comme celles-ci apparaissent au hasard et s'étendent dans le temps, la fréquence du cancer augmente avec l'âge. La maladie cancéreuse est plus commune qu'autrefois en suite de l'allongement de l'espérance de vie. Aussi a-t-on pu dire en exagérant à peine, que le cancer entrainait dans le cadre des « maladies de civilisation ». En fait, on le rencontre plus souvent dans les pays industrialisés que chez les sous-développés parce que la durée de vie y est plus longue.

Parmi les facteurs oncogènes environnementaux, on peut citer (selon le type de tumeur) :

- les amines aromatiques (colorants) responsables du cancer de la vessie ;
- les aflatoxines qui se forment dans les céréales humides conservées en silos (en particulier en Afrique) et favorisent des cancers du foie ;
- le tabac, que l'on sait aujourd'hui être à l'origine de nombreux cancers des bronches et de la paroi vésicale ;
- l'alcool qui, surtout s'il est associé au tabac, favorise l'apparition des cancers des voies digestives supérieures ;
- le soleil, qui par ses rayons ultra-violets, peut entraîner de multiples formes de cancers de la peau ;

— les rayonnements ionisants : chez les malades pour lesquels on a abusé de la radiographie ou chez les médecins radiologues mal protégés (ce qui est rare maintenant) ;

— l'amiante, utilisée pour faire des revêtements isolants, qui entraîne des cancers du poumon et de l'intestin ;

— le chlorure de vinyl qui, par ingestion ou simple contact, peut provoquer des cancers du poumon, du foie, du cerveau ;

— le benzène et ses dérivés, qui sont leucémogènes,

sans parler de l'air que nous respirons, pollué par les fumées industrielles, les gaz d'échappements des moteurs, riches en benzopyrène ; l'eau que nous buvons souvent porteuse de nitrites par suite de l'utilisation de plus en plus large d'engrais azotés en partie entraînés par l'eau de pluie dans la nappe phréatique ; les goudrons utilisés dans l'industrie et rejetés comme déchets, etc.

L'Anthropologie du cancer

L'apparition du cancer dépend de la présence de certains oncogènes sur nos chromosomes — dont la fréquence varie avec les populations. Elle est aussi fonction des rapports que les individus entretiennent avec leur milieu (mœurs, coutumes, alimentation, professions, etc.). Dans ce cadre, notre laboratoire a travaillé : soit seul, soit avec la collaboration du groupe de Guy de Thé (Université Claude Bernard de Lyon, puis Institut Pasteur) et certaines équipes étrangères (en particulier celle du Professeur John Ho, cancérologue à la Faculté de Médecine de Hong-Kong). Nous citerons parmi les plus caractéristiques :

I. Le lymphome de Burkitt

Répartition géographique uniquement africaine entre les sources du Nil et le Lac Victoria. Exceptionnel ailleurs. Atteint le visage des enfants. Il s'agit d'un lymphosarcome d'évolution rapide et fatale si non traité. Plusieurs facteurs doivent agir de concert.

a) Facteurs internes :

— les cellules sont constamment infectées par le virus d'Epstein-Barr (EBV), virus à ADN, et qui provoque chez tous ces malades des anticorps puissants anti-HBV. On ne peut douter du rôle du virus puisque la tumeur a été reproduite chez les singes du Nouveau Monde par l'injection de l'EBV, ce qui provoque de multiples foyers lymphomateux entraînant une mort rapide ;

— un accident chromosomique caractéristique : translocation entre le chromosome 8 et 11. Cette lésion permettrait à l'EBV de stimuler le proto-oncogène *a-myc* qui se transforme en oncogène. Il faut noter que l'EBV est un virus ubiquitaire, trouvé partout dans le monde et à tous les âges, mais qui donne le plus souvent une maladie générale du type grippal, la mononucléose

infectieuse, ne s'accompagnant jamais de remaniement chromosomique et guérit spontanément. Le lymphome de Burkitt est presque uniquement l'apanage de l'enfant africain, ce qui amène à rechercher :

b) des facteurs environnementaux parmi lesquels on peut retenir :

— le climat : la maladie n'apparaît que dans la zone intertropicale, entre les isothermes annuels de 16 °C. Elle est absente pour des températures inférieures ;

— la misère, la pauvreté, la sous-alimentation, le manque d'hygiène. C'est dans les classes les plus pauvres que le Burkitt est le plus fréquent (rôle des carences ?) ;

— le paludisme est constamment retrouvé chez ces malades, peut-être en suite des perturbations immunologiques qu'il provoque ;

— les coutumes — expliquant l'apparition dans le jeune âge, semblent enfin jouer un rôle essentiel (le virus est peut-être transmis au tout jeune enfant par le « baiser nourricier » de la mère, fréquemment pratiqué en Afrique subsaharienne. En effet, la plupart des enfants qui tombent malades portent le virus dès l'âge de 3 ans mais ne présenteront les premiers signes cliniques qu'entre 6 ou 7 ans.

Les anticorps précoces du type IgA et IgM suivent de peu la contagion et sont antérieurs à toutes lésions. Ils peuvent être considérés comme des signes d'alerte, impliquant une surveillance stricte, voire même la mise en jeu d'un traitement chimiothérapique — qui empêchera souvent la maladie d'apparaître. L'on est ici dans le domaine de la médecine prédictive.

II. *Le cancer du Naso-pharynx* : localisé surtout à trois régions du monde : essentiellement Sud-Est de la Chine, avec un maximum dans l'estuaire du Si-Kiang. Atteint surtout les sujets jeunes. Deux autres foyers, très distants, sont moins atteints. Ils affectent des patients plus âgés : le Maghreb d'une part, le Cercle Polaire (eskimos) de l'autre.

Ici encore les causes nécessaires, paraissent multiples :

— la présence quasi certaine d'un proto-oncogène — non encore isolé de façon précise, très fréquent dans certaines populations, très rare ou même absent chez d'autres ;

— la constance des EBV chez tous les malades (exactement comme dans le Burkitt), et qui entraîne, l'apparition d'anticorps de type IgA avant que la lésion clinique ne se manifeste ;

— le rôle de l'environnement. L'on a depuis longtemps constaté (à partir du Centre de Recherche que nous avons installé à Macao dans le cadre du Centre International de Recherche en Anthropologie Médicale CIERAM) que tous les Chinois du Sud-Est porteurs de l'EBV ne faisaient pas un cancer du

Naso-pharynx. Il est possible que les euphorbiacés qui secrètent une gomme irritante (arbres du genre *Aleurites*) utilisées dans la composition de certaines peintures et pour la conservation des bois de bateaux jouent un rôle. En Chine, la distribution de cet arbre (poussant volontiers sur les berges des rivières — et en particulier du Si-kiang —) est à peu près superposable à la zone de fréquence maximum du NPC. Par ailleurs, l'on a démontré que ces huiles sont de vrais cancérrogènes chimiques, activateurs de l'EBV.

Les habitudes culinaires doivent aussi jouer un rôle.

Dans le triangle Canton-Hong-Kong-Macao qui représente le large estuaire du Si-kiang, nous avons noté que seule l'ethnie Han (largement majoritaire) est atteinte. Il en est de même à Singapour où l'on trouve, à côté des Han, des Chinois venus de toutes les minorités. Sur la côte ouest des USA, les enquêtes effectuées par les cancérologues américains montrent que la prévalence du NPC diminue rapidement chez tous les chinois immigrés ; sauf chez les cantonais qui présentent le même taux de NPC jusqu'à la troisième génération — délai nécessaire pour adopter de nouvelles habitudes alimentaires. Toutefois, l'on n'a pas encore identifié le dénominateur commun qui existerait entre les cultures ou les environnements aussi différents que les cantonais, les maghrébins, les eskimos. Peut-être y-a-t-il plusieurs facteurs déclenchant l'activité du proto-oncogène ? Ici encore, l'apparition des IgA doit être considéré comme un signe d'alarme, indiquant la mise en jeu immédiate d'un traitement chimiothérapique capable de bloquer tout développement du processus malin.

Le problème génétique. Jusqu'à ce jour, aucun marqueur sanguin n'a été trouvé, lié en toute évidence au NPC. Toutefois, il est probable que le profil génétique d'une population intervienne pour « accepter » ou « rejeter » la localisation virale.

Nous avons étudié la prévalence du NPC chez les Chinois de Macao, les Portugais (familles installées depuis des générations et vivant à peu près dans les mêmes conditions que les chinois) ; enfin, chez les métis sino-lusitaniens. Ceux-ci montrent un taux d'apparition du NPC qui se trouve à peu près à mi-chemin de celui des chinois (très élevé) et de celui des Portugais (très faible).

L'Hépatosarcome consécutif aux hépatites B ou C

L'hépatite dite de la seringue — ou hépatite B, transmise par injection de sang mais aussi par contact vénérien, est parfois à l'origine d'Hépatosarcome ; même dans ses formes infracliniques. Le virus de l'hépatite B (qui est à ADN) semble s'intégrer à proximité d'un oncogène, à la hauteur d'un exon cellulaire qui code le récepteur à l'acide rétinoïque (gène HAP). Donc le gène de l'hépatite B agirait par mutagénèse d'insertion, ce qui déclencherait à un moment donné le processus carcinogène. Mais le système peut rester des

années à l'état latent et ne provoquer des carcinomes que très longtemps (40 ans) après l'infection. (Dans la pratique, ce sont les sujets infectés très tôt dans leur vie — en général par leur mère au cours de la grossesse, qui ont le plus de chances de développer un cancer du foie).

La répartition géographique du VHB est maintenant bien connue.

Il existe des pays de forte endémie où l'on compte au moins 10 % de porteurs chroniques, ce qui fait que pratiquement tout sujet est mis au contact du virus au moins une fois dans sa vie (Afrique Intertropicale ; Asie du Sud-Est et Chine : soit 200 millions de porteurs chroniques et 2 milliards de sujets contaminés un jour ou l'autre). Le contagage se fait très tôt dans la vie : souvent à la naissance : de la mère vers l'enfant.

1) On rencontre des pays à moyenne endémie (bassin méditerranéen où 5 % de sujets sont porteurs, 50 % étant touchés par le virus).

2) Il est enfin des pays à faible endémie : 0,5 % de porteurs de virus, aux USA, 0,3 en France, 0,2 en Grande-Bretagne ; 0,1 en Scandinavie. Dans ces zones, l'on trouve surtout les HBV positifs dans les groupes à risques : polytransfusés (moins qu'avant, depuis que les séropositifs sont éliminés comme donneurs), toxicomanes utilisant la voie intraveineuse ; homosexuels et même hétérosexuels la maladie devant être aujourd'hui considérée comme une affection sexuellement transmissible. (Il semble maintenant prouvé que la voie de transmission la plus fréquente est sexuelle). Les nouveau-nés de mères séropositives, le personnel médical (en particulier celui des Centres de Transfusion) sont les plus exposés.

La mise au point depuis plusieurs années, d'un vaccin anti-HBV efficace a fait diminuer le nombre d'hépatites et donc sans doute, à long terme, celui des hépatosarcomes (mais sur ce dernier point, il faudra encore attendre du temps pour s'en assurer). S'il en est ainsi, comme on peut l'espérer, le vaccin anti-HBV constituerait un premier vaccin anti-cancéreux — au moins de façon indirecte. Malheureusement, les pays qui en ont le plus besoin n'ont guère les moyens techniques et financiers de réaliser une protection massive de leur population.

L'hépatite C, due à un rétrovirus HCV est d'identification plus récente et longtemps appelée Hépatite non-A non-B (NANB). En l'absence de réaction sérologique positive, le diagnostic se faisait uniquement par l'étude du taux des transaminases-alanine-aminotransférases, toujours augmenté.

75 % des sujets séropositifs, sont anictériques et souvent asymptomatiques, mais 50 % passent à la chronicité dont 10 à 15 % vont évoluer vers l'hépatosarcome. C'est de très loin, le virus le plus souvent responsable de l'hépatite chronique. Globalement, l'hépatite C est aussi fréquente que la B. On la trouve au taux de 1,5 à 2 % au Japon, 0,6 à 0,7 % dans les pays occidentaux.

Elle est plus commune dans les pays pauvres où elle atteint surtout — comme la B — les classes défavorisées, manquant d'hygiène.

Enfin, il semble acquis maintenant qu'il existe des hépatites virales non A, non B, non C, liées à des germes non encore clairement définis.

D'autres Cancers, pour lesquels des virus responsables ont été identifiés pourraient être qualifiés « d'ethnologiques » tel le cancer de l'utérus, surtout fréquent dans les populations de l'hémisphère Sud, chez les groupes qui manquent le plus d'hygiène. En Amérique du Sud, il correspond au Cancer le plus fréquent et entraîne une mortalité élevée. Il diminue chez les groupes pratiquant la circoncision et est d'autant plus rare que la circoncision est plus précoce : c'est pourquoi il est plus exceptionnel chez les Juifs que chez les Arabes, qui pratiquent une circoncision plus tardive (donc, rôle de l'homme dans la transmission).

D'autres rétrovirus HTLV1, HTLV2 que nous avons retrouvés dans la zone caraïbe et qui ont aussi été décrits au Japon, sont à la base de leucémies d'un type particulier (Sud du Japon) ou de troubles nerveux graves (Caraïbes).

La transmission se fait aussi par voie sanguine et sexuelle.

L'incubation peut être très longue et des années s'écouler avant qu'apparaissent les premiers troubles cliniques. Dans les foyers originels la prévalence varie de 2,8 à 8 % et peut atteindre un maximum de 30 % dans certaines zones de forte endémie comme l'île de Kyushu.

Récemment, le virus a été identifié en Afrique centrale (Ghana, Côte-d'Ivoire, Kenya, Nigeria, Sénégal, Zaïre) qui constitue sans doute sa zone d'origine. Il vient d'être importé en France, en Italie méridionale, en Amérique latine et aux USA, ainsi que dans le Pacifique (Taïwan, Nouvelle Guinée). Dans ces pays, le taux d'infection est encore faible, mais appelé sans doute à augmenter dans les années à venir, malgré les mesures qui viennent d'être prises afin de supprimer le risque transfusionnel (qui n'est malheureusement pas le seul).

En conclusion générale : on peut dire que l'Anthropologie médicale, en permettant les comparaisons entre la génétique des populations et les conditions d'environnement a permis de faire accomplir des progrès considérables à la connaissance de l'épidémiologie des cancers.

En particulier, elle a souligné le rôle des oncogènes dans la genèse des tumeurs et leur stimulation par certains facteurs externes (soleil, rayons X, substances chimiques, etc.). La carcinogenèse tient à la conjonction de ces deux séries de stimuli qui, pris isolément, seraient sans action.

Les enquêtes faites sur les populations vivant dans les zones de forte endémie démontrent que tous les cancers doivent, pour se constituer, franchir

plusieurs étapes pré-cancéreuses qui peuvent être identifiées, et au cours desquelles la médecine prédictive, qui a déjà dépisté les facteurs de risques doit pouvoir surtout en leur début, intervenir avec efficacité afin de bloquer le processus qui mènerait à la constitution de la tumeur.

SÉMINAIRES

Les séminaires ont porté sur :

Acquisitions nouvelles en Anthropologie moléculaire (avec la collaboration de Ph. Rouger) :

- Le système immunitaire des primates.
- Diversité du répertoire des lymphocytes B.
- Synthèse et polymorphisme des anticorps.
- Les immunoglobulines de recombinaison.
- Les bases immunoglobulines des vaccins chez les primates.
- Les bases de l'amplification génique des immunoglobulines.
- Polymorphisme de l'ADN des primates.
- Applications médicales du polymorphisme de l'ADN.
- Du système Rc au système Rh.
- Les groupes sanguins ubiquitaires.

TRAVAUX DE RECHERCHES

Premier Thème : génétique des populations

1) Polymorphisme de restriction de la sonde P49 du chromosome Y dans les populations africaines pygmées et bantous. En utilisant la sonde ADN P49 dans la détection du polymorphisme de restriction au sein de deux populations pygmées et bantous d'Afrique noire, il est apparu que les premières sont caractérisées par la nette prépondérance de l'haplotype XIII et par la présence d'haplotypes voisins (en particulier XVIII) alors que les bantous en diffèrent considérablement (fréquence maximum de XV suivi du XVI puis du XIII et du XIV). Le XIII paraît être l'allèle le plus ancien déjà présent chez les chimpanzés (comme le XVIII). Cela confirme et précise les conclusions de Cavalli-Sforza qui, à partir des marqueurs sanguins, considère les Pygmées comme des protoafricains de souche très ancienne.

TABLEAU 1. — *Effectifs (et fréquences en %) des différents haplotypes parmi les 5 populations étudiées*

Haplotypes	Constitution allélique	N'Butis PYGMÉES			BANTOUS			
		Akas	N'Butis	Total	R.C.A.	Cameroun	Zaire	Total
I	A0, C0, D0, F1, I1				1 (1,8)			1
II	A0, C0, D1, F1, I1	3 (6,8)		3			1 (0,8)	1
III	A1, C0, D0, F1, I0				2 (3,6)			2
IV	A1, C0, D0, F1, I1						1 (0,8)	1
V	A2, C0, D0, F1, I1		1 (6,3)	1			2 (1,6)	2
VI	A2, C0, D1, F0, I1				2 (3,6)			2
VII	A2, C0, D1, F1, I0	1 (2,3)	1 (6,3)	2	2 (3,6)	1 (2,3)	3 (2,4)	6
VIII	A2, C0, D1, F1, I1				2 (3,6)			2
IX	A2, C1, D0, F1, I1					2 (4,6)		2
X	A3, C0, D0, F1, I0						1 (0,8)	1
XI	A3, C0, D0, F1, I1				4 (7,1)	8 (18,2)	4 (3,2)	16
XII	A3, C0, D1, F1, I0	4 (9,1)	1 (6,3)	5	10 (17,9)	7 (15,9)	31 (25,0)	48
XIII	A3, C0, D1, F1, I1	13 (29,6)	5 (31,3)	18	8 (14,3)	3 (6,8)	1 (0,8)	12
XIV	A3, C1, D1, F1, I1	7 (15,9)	4 (25,0)	11	8 (14,3)	9 (20,5)	28 (22,6)	45
XV	A3, C1, D2, F1, I1	8 (18,2)	2 (12,5)	10	15 (26,8)	11 (25,0)	46 (37,1)	72
XVI	A4, C0, D1, F1, I0	1 (2,3)	1 (6,3)	2	2 (3,6)	3 (6,8)	6 (4,8)	11
XVIII	A4, C0, D1, F1, I1	2 (4,6)	1 (6,3)	3				
XIX	A0, C0, D1, F0, I0	5 (11,4)		5				
TOTAL		44	16	60	56	44	124	224

2) Polymorphisme de plusieurs populations de l'Inde étudié à partir du clone P49 que révèle plusieurs TaqI RFLPs sur le chromosome humain Y (16 bandes à l'autoradiogramme). Au moins 4 de ces bandes (système A avec les allèles A0, A1, A2, A3, A4) ; système C avec les allèles C1 et C0 ; système D avec D0, D1, D2 et système I avec les allèles I1 et I0 peuvent être présents, absents, ou variables dans la longueur dans les populations caucasoïdes. Les allèles sont hérités de façon holandrique. Récemment, nous avons trouvé un polymorphisme — assez rare — sur la bande F (F0 et F1) ainsi qu'à la bande B. Les 5 principaux fragments polymorphes détectés par les sondes 49 f et 49 a (A, C, D, F et I) peuvent être considérés comme 5 séries polyalléliques indépendantes. Un premier examen montre que la répartition de ces différents haplotypes peut varier d'un groupe ethnique à l'autre. Par exemple, nous avons rencontré l'haplotype XVII uniquement dans un isolat Baruya de Nouvelle Guinée et les haplotypes XVIII et XIX chez les Pygmées

d'Afrique. Quant aux habitants de l'Inde, ils nous ont révélé un nouvel allèle (G0) et 5 nouveaux haplotypes : XX, XXI, XXII, XXIII et XXIV. La carte suivante montre les zones étudiées et le tableau la répartition de ces haplotypes.

P49/TaqI IN INDIANS



FIG. 1. — *The investigated areas. Circles indicate places of blood collection : 1 (Orissa), 2 (Gujarat), 3 (Tamildanu)*

TABLE 2. — *Number of individuals (and percentage) of haplotypes for the Indian population*

Haplotype number	Haplotypes	No (en %) (N = 99)	Remarks	
I	A0, C0, D0, F1, I1	3 (3.0)	2 of them are G0	
III	A1, C0, D0, F1, I0	1 (1.0)		
V	A2, C0, D0, F1, I1	6 (6.0)		
VII	A2, C0, D1, F1, I0	8 (8.0)		
X	A3, C0, D0, F1, I0	4 (4.0)		
XI	A3, C0, D0, F1, I1	4 (4.0)		
XII	A3, C0, D1, F1, I0	6 (6.0)		
XIV	A3, C1, D1, F1, I1	34 (34.3)		
XV	A3, C1, D2, F1, I1	12 (12.1)		1 of them is B0
XX	A3, C1, D0, F1, I0	2 (2.0)		New haplotypes
XXI	A3, C1, D1, F1, I0	4 (4.0)		
XXII	A2, C1, D1, F1, I0	7 (7.0)		
XXIII	A2, C1, D2, F1, I1	3 (3.0)		
XXIV	A2, C1, D1, F1, I1	5 (5.0)		

II^e Thème : immunogénétique des primates infra-humains et de l'homme

1 - Analyse de la réactivité des anticorps monoclonaux humains anti-Rho (D) sur hématies de chimpanzés

Les anticorps anti-Rho (D) inclus dans les deux ateliers internationaux (First International Workshop on Monoclonal Antibodies against Human Red Blood Cells and Related Antigens ; Paris 1987) ; Second International Workshop on Monoclonal Antibodies against Human Red Blood Cells and Related Antigens, Lund (Suède, avril 1991) constituent la base de cette « étude » qui a été étendue aux anticorps monoclonaux produits par notre laboratoire et les CRTS de Toulouse, Lille et Bordeaux.

Nous travaillons à l'heure actuelle sur une banque de 73 anticorps monoclonaux anti-Rho(D). Parmi ces anticorps, seuls 16 sont spécifiques de l'antigène Rc du chimpanzé, équivalent de Rho (D) de l'homme.

a) *Cette étude a permis de découvrir un variant de Rc qui se transmet dans les familles de chimpanzés étudiées au LEMSIP (New York Université)*

Les anticorps monoclonaux humains spécifiques de Rc sont incapables d'agglutiner ces hématies. Des études par immunofluorescence indirecte quantitative ainsi que par radio-immunologie ont permis de démontrer que cette

absence d'agglutination résultait d'une diminution du nombre de sites antigéniques Rc exprimés par les hématies de ces animaux.

b) *Cette étude a débouché aussi sur la comparaison de la réactivité des anticorps anti-Rho(D) sur hématies de chimpanzés et sur hématies humaines exprimant des variantes rares de Rho(D)*

Il résulte de ces constatations que la plupart des anticorps monoclonaux humains anti-D, qui ne réagissent pas sur les hématies D IVb ou D Vc, ne réagissent pas non plus sur les hématies de chimpanzé Rc positives.

Ceci fait évoquer la possibilité que les hématies de chimpanzé R^c positives présentent en commun avec les hématies D IV humaines l'absence d'un épitope présent sur la grande majorité des hématies humaines Rho(D) positives.

c) *Etude comparative de l'affinité des anticorps monoclonaux humains anti-Rho(D) pour les antigènes Rc du chimpanzé et Rho(D) humain*

Cette étude fait appel à la purification de l'anticorps monoclonal suivi de son radiomarquage et de l'étude de la constante d'affinité sur hématies humaines Rho(D) positives et de chimpanzés Rc positives. A l'heure actuelle, nous avons purifié et radiomarcué l'anticorps monoclonal LORI et mesuré sa constante d'affinité sur des hématies humaines. Nous avons étudié ensuite l'affinité de cet anticorps pour l'antigène Rc du chimpanzé. Le Kd de l'anticorps LORI pour Rh D est de $0,4 \times 10^{-9}$ et pour Rc de 4×10^{-9} .

Nous avons étudié deux autres anticorps monoclonaux purifiés, produits par le CRTS de Lille. Un seul des anticorps, dénommé D-190, conserve intactes ses propriétés fonctionnelles après radiomarquage. Nous avons retrouvé pour cet anticorps un Kd sur hématies humaines très proche de celui mesuré pour LORI alors que le Kd observé sur hématies de chimpanzé est nettement plus grand que celui de LORI. L'affinité de cet anticorps pour l'antigène R^c est donc significativement plus faible que celle de l'anticorps LORI.

Nous avons enfin réalisé des expériences de compétition en prenant comme radio-traceur, soit l'anticorps LORI, soit l'anticorps D-190, radiomarcués à l'iode 125. Ces expériences ont permis de démontrer que des anticorps monoclonaux humains anti-D, tel l'anticorps FOG-1, qui agglutinent indifféremment les hématies de chimpanzé Rc positives ou Rc négatives sont pourtant capables d'inhiber la fixation de l'anticorps LORI qui, lui, se fixe spécifiquement sur l'antigène Rc. Ce type de résultat permet de conclure que les épitopes de l'antigène Rc sont portés par une molécule que tous les chimpanzés possèdent. A proximité de ces épitopes Rc, existent sur cette molécule, des épitopes spécifiques d'espèce, que reconnaissent certains anticorps monoclonaux humains anti-D tels que l'anticorps monoclonal FOG-1.

2 - *Etude comparative de la réactivité des anticorps monoclonaux humains anti-Rho(D) de classe IgG et IgM sur hématies de primates non hominiens*

Cette étude prolonge la précédente. Les anti-Rho(D) humains ont été étudiés par agglutination sur les hématies de diverses espèces :

- Chimpanzé (cf paragraphe précédent) ;
- Orang outang ;
- Gorille ;
- Gibbon ;
- Macaque :
 - Singe Rhésus
 - Macaque Crabier
 - Macaque du Tonkin
 - Macaque à queue de cochon ;
- Babouins ;
- Marmosets ;
- Lémuriens.

Elle a permis de constater une nette différence de réactivité entre les anticorps de classe IgG et ceux de classe IgM. Les anticorps de classe IgG ne réagissent qu'exceptionnellement (2/43) sur les hématies des primates non hominiens. Au contraire, ce type de réactivité est fréquent parmi les IgM (8/11).

Ces résultats expérimentaux amènent à formuler l'hypothèse suivante :

1 - Il existe sur la membrane des globules rouges de tous les primates, hominiens et non hominiens, une molécule qui présente :

- quelques déterminants antigéniques communs à tous les primates,
- des déterminants spécifiques d'espèce,
- et enfin des déterminants allotypiques au sein d'une espèce (ou plusieurs espèces). L'un de ces antigènes est bien entendu l'antigène Rh D de l'homme.

2 - Les alloanticorps humains anti-Rho(D) de classe IgM sont les premiers à être produits au cours de la réponse immune et seraient fréquemment capables de reconnaître, par réactivité croisée, des antigènes présents à la surface d'hématies de primates non hominiens.

3 - Les alloanticorps humains anti-Rho(D) de classe IgG, qui apparaissent ultérieurement au cours de la réponse immune, seraient étroitement spécifiques du déterminant Rho(D) et auraient perdu (sauf exception) cette capacité de réaction croisée avec les hématies de primates non hominiens.

Ces phénomènes de réactions croisées observées avec les anticorps monoclonaux anti-Rho(D) de type IgM ont été étudiés sur d'autres antigènes que les hématies :

- Etude par immunofluorescence indirecte sur coupe de tissus humains et animaux.

- Etude par ELISA sur des antigènes cellulaires purifiés.

De là, il ressort que les anti-Rho(D) monoclonaux humains de classe IgM présentent fréquemment une réactivité croisée avec le cytosquelette de certaines cellules :

- cellules épidermiques de la peau,
- cellules épithéliales thyroïdiennes,
- les fibres musculaires lisses.

La réactivité croisée avec les kératinocytes a été confirmée par « immunoblotting » sur cytokératines purifiées.

L'étude des anticorps anti-Rho(D) par ELISA sur un panel d'antigènes cellulaires purifiés a permis de retrouver, avec les IgM anti-Rho(D), une fréquente réactivité croisée sur cytokératine, tubuline, actine. Ces phénomènes de réactivité croisée sont exceptionnellement observés avec les IgG.

Cette étude renforce l'hypothèse d'une molécule commune à tous les primates (y compris non hominiens) dont le gène de structure aurait évolué différemment selon les espèces. Cependant certaines parties du gène, les paléoséquences, auraient été relativement préservées au cours de cette évolution, et permettraient l'expression d'épitopes ancestraux communs à tous les groupes.

3) Etude concernant la génétique formelle du système RCEF

Nous avons repris la base des données déjà acquises concernant les phénotypes RCEF d'un millier de chimpanzés. Cette base de données a été exploitée en collaboration avec le Docteur John Clayton, grâce à des logiciels qui ont été adaptés à cette recherche. Ce travail a abouti au calcul de fréquences alléliques ainsi qu'à l'estimation des probabilités d'existence de chaque allèle au sein d'une population supposée en état de panmixie.

Ce travail est complété par l'exploitation de la transmission des groupes sanguins RCEF dans les familles de chimpanzés du LEMSIP et du Centre de Primatologie de Hollande. Une partie de notre travail a donc consisté à exploiter, au LEMSIP, les registres du laboratoire afin de dresser les arbres généalogiques des animaux étudiés.

Au sein des familles étudiées, nous avons noté des individus dont le phénotype ne peut pas être expliqué par le modèle de transmission défini au niveau de la population. Malgré le soin apporté à la vérification des arbres généalogiques, nous avons entrepris de vérifier par sondage moléculaire du DNA qu'il n'y a pas exclusion de paternité chez ces individus.

4) *Etude du gène de structure de la molécule qui porte la spécificité Rc du chimpanzé*

Tout récemment, l'équipe de Cartron a cloné et séquencé le mRNA qui code la protéine responsable de l'antigène Rho(D) chez l'homme. La communauté antigénique qui existe entre Rc et Rho(D) laisse supposer que les gènes de structure, qui codent les protéines correspondantes chez l'homme et chez le chimpanzé, sont conservées.

Nous avons donc utilisé la sonde moléculaire clonée par l'équipe de J.P. Cartron pour étudier l'homologie entre les séquences génomiques humaines et celles du chimpanzé. Cette étude comparative repose dans un premier temps sur l'hybridation de la sonde avec du DNA génomique de chimpanzé digéré par diverses enzymes de restriction. Cette première étape a permis de constater que le profil d'hybridation obtenu avec le DNA de chimpanzé (digéré par *Bam HI* ou par *Eco RI* ou par *Hind III*) était plus complexe que celui obtenu avec du DNA humain digéré par les mêmes enzymes.

Nous avons extrait pour ce travail le DNA de :

- 109 chimpanzés (Pan troglodytes) ;
- 3 gorilles ;
- 1 orang outang ;
- 8 macaques à queue de cochon ;
- 5 lémuriens.

Nous comparons maintenant les profils d'hybridation définis par la sonde de cDNA humain dans les diverses espèces citées cidessus. Nous poursuivons le travail et projettons d'étudier d'autres espèces de primates dont nous avons isolé du DNA :

- Babouin ;
- Marmoset ;
- Macaque du Tonkin ;
- Vervet.

Etant donné la complexité des profils d'hybridation obtenus, il paraît indispensable de travailler non seulement avec la sonde de cDNA complète, mais aussi avec des fragments isolés à partir de cette sonde.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble clair que toutes les espèces de primates que nous avons étudiées jusqu'à présent possèdent des séquences génomiques homologues à celles de la sonde Rh humaine.

Les profils d'hybridations sont très différents d'une espèce à l'autre et d'autant plus complexes et riches que les espèces considérées sont phylogéniquement proches de l'homme. Ainsi le chimpanzé et le gorille présentent des

profils d'hybridation très voisins, qui comportent un nombre de bande supérieur à celui de l'homme.

Nous avons à l'heure actuelle étudié le DNA de 12 chimpanzés de groupes RCEF différents. Cette étude préliminaire a permis de constater un grand polymorphisme au niveau des profils d'hybridation et ce quel que soit l'enzyme de restriction utilisée pour digérer le DNA (*Bam HI*, *Eco RI* ou *Hind III*).

Cette étude doit être étendue à l'ensemble des DNA des 109 individus afin de vérifier si certains polymorphismes définis au niveau du DNA sont en relation avec le phénotype RCEF.

5) *Production d'anticorps monoclonaux chez les primates*

Les anticorps monoclonaux que nous utilisons à l'heure actuelle proviennent, soit de l'homme, soit de la souris. Afin d'étendre le répertoire des anticorps monoclonaux étudiés, nous avons entrepris un programme qui vise à l'obtention d'hybridomes issus de la fusion de cellules d'une lignée de myélome de souris avec des lymphocytes de primates immunisés contre des globules rouges allogéniques ou xénogéniques.

a) Nous avons effectué une partie de ce travail au LEMSIP (Laboratory of experimental medicine and surgery in primates, New York Medical Center, New York University) et nous avons obtenu à partir des lymphocytes d'un singe Rhésus immunisé contre des globules rouges humains 8 lignées d'hybridomes productrices d'anticorps anti-globules rouges humains. L'un de ces 8 anticorps définit chez le chimpanzé un polymorphisme relié au système VABD, équivalent du système MN/Ss chez l'homme. Il s'agit d'un anticorps de classe IgGk anti-groupe V^c de chimpanzé. Ce travail vient de faire l'objet d'une publication soumise au « *Journal of Medical Primatology* ».

b) Nous avons, toujours au LEMSIP, immunisé deux chimpanzés contre des globules rouges allogéniques. Le premier animal produit des anticorps anti-Rc et le deuxième des anticorps anti-cc.

Nous avons fusionné les lymphocytes de ces deux sujets. Nous n'avons pas pour l'instant obtenu l'hybridome producteur d'anticorps anti-Rc ou anti-cc mais avons mis au point les conditions optimales de fusion cellulaire avec les cellules de myélome de souris.

6) *Etude de la demi-vie biologique des anticorps monoclonaux humains anti-D chez le macaque*

Cette étude est menée en collaboration avec le CRTS de Lille. Celui-ci a mis sur pied la production et la purification de deux anticorps monoclonaux humains anti-D dans le but de les valider pour l'utilisation thérapeutique, dans

le cadre de la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle contre l'antigène D.

Nous avons, dans un premier temps, étudié la demi-vie biologique de l'anticorps D-190 de sous-classe IgG1. L'anticorps D-190, radiomarqué à l'iode 125 a été injecté à un singe Rhésus en même temps que des immunoglobulines humaines thérapeutiques radiomarquées à l'iode 131. Cette expérience nous a permis de mesurer simultanément chez le même animal :

- une demi-vie biologique de 17 jours pour les immunoglobulines humaines thérapeutiques (essentiellement constituées d'IgG1),
- et une demi-vie de 7,8 jours pour l'anticorps monoclonal D-190.

Cette expérience nous a aussi permis d'apporter la preuve que l'anticorps monoclonal conserve sa réactivité *in vivo*.

Nous ignorons à l'heure actuelle les causes du raccourcissement de la durée de la vie de l'anticorps monoclonal. Nous étudions la durée de vie d'un autre anticorps monoclonal anti-D de même sous-classe afin de vérifier si le même phénomène est observé avec tous les anticorps monoclonaux humains.

III^e Thème : Etude des patronymes en France entre 1891 et 1940

(le patronyme assimilé à un gène hyperpolyallélique qui serait situé sur la partie non recombinante du chromosome Y de l'Homme (en collaboration avec Pierre Darlu, Inserm Unité 155, Université de Paris VIII))

La distribution des noms de familles en France durant la période 1891-1940 dans les 36 500 communes françaises a permis de déterminer les taux de migration au niveau communal et au niveau départemental.

L'étude des mouvements migratoires par la méthode des patronymes conduit à des résultats tout à fait comparables à ceux fournis directement par la méthode des recensements. Cependant la méthode des patronymes, ainsi validée, a l'avantage de fournir, directement et de façon rétrospective, des informations au niveau communal et sur toute la France. En particulier elle permet de souligner les aires géographiques où la migration moyenne entre communes d'un même département (migrations locales) est forte par rapport aux immigrations extra-départementales. C'est le cas de zones rurales comme le Grand Sud-Ouest (à l'exception du Pays Basque et du Béarn) et la Normandie. C'est aussi le cas d'autres zones (le Nord) où le développement industriel et minier a entraîné de petites mobilités de communes à communes. En revanche, les bassins miniers de l'Est montrent plutôt une migration d'origine extra-départementale : les ressources humaines viennent de plus loin, d'autres départements, voire même de l'étranger.

1) Une relation étroite existe entre le taux d'immigration communal moyen et le taux moyen de consanguinité estimé au niveau départemental ($r = - 0,67$). Ce résultat souligne que les régions où les communes présentent un taux d'immigration élevé offrent de plus grandes possibilités de mariages entre personnes non apparentées. La conséquence directe en est une baisse corrélative du taux moyen de consanguinité.

2) Avant d'envisager de retracer les grands courants migratoires entre les diverses régions françaises par la méthode des patronymes, il nous a paru important de tenter de résoudre des problèmes identiques dans une aire géographique réduite, celle de quelques cantons. Pour cela, la région du Limousin a été choisie en raison de la documentation importante existant déjà sur cette région (Mariage en Limousin, Ed. CNRS, 1984).

Ce travail est actuellement en cours.

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

Professeur Denis SZABO, Université de Montréal.

Sujets traités :

1. Les bases anthropologiques de la personnalité et de l'organisation sociale.
2. Source anthropologique des interdits : du crime naturel chez *Homo sapiens*.
3. Recherche de la conception moderne des exclusions, des délinquances et des déviations.
4. La contribution de la criminologie comparée à l'anthropologie du vivant.

Professeur Norio NAKAZAWA, Université Kyorin de Tokyo.

Sujets traités :

1. Rôle joué par les autorités françaises et anglaises pendant la période 1859-1868.
2. Première mission autour du monde du nouveau gouvernement de Meiji, 1871-1873.
3. Tentatives de réforme et évolution de la langue japonaise.
4. Réflexions et synthèse : hommage à Mori Arimasa : expérience d'un penseur japonais à Paris de 1950 à 1976.

VOYAGES D'ÉTUDES ET CONGRÈS

- J. RUFFIÉ, Berlin, 2-3-4 octobre 1990.
- J. RUFFIÉ, Bruxelles, 28 janvier-3 février 1991 : réunion de l'étude génétique des primates infra-humains.
- J. RUFFIÉ, New York Université, mai-juin 1991 (séjour annuel en tant que Research Professor) - Poursuite du programme.
- J. RUFFIÉ, Canada, 31 mai-4 juin 1991, Université de Montréal.
- J. RUFFIÉ, Université de Lisbonne, Portugal, 10-12 juin 1991 : Etude des populations du Sud-Ouest de l'Europe Atlantique. Conséquences des migrations portugaises contemporaines.
- A. BLANCHER, 8 avril-20 avril 1991, New York Université (travaux en collaboration avec le Laboratory of Experimental Medicine and Surgery, New York - Professeur W. Socha).

PUBLICATIONS

- C. KAPLAN, J.Y. MULLER, C. DOINEL, J.J. LEFRÈRE, F. PAQUEZ, P. ROUGER, D. SALMON, C. SALMON. *HLA-associated susceptibility to acquired immune deficiency syndrome in HIV-1 seropositive subjects*. Hum. Hered., 40, 290-298, 1990.
- D. SALMON, P. YOUINOU, J. GUIMBRETIÈRE, J. RESCHE, P. ROUGER, J. RUFFIÉ, C. SALMON. *Présence d'un variant rare de la s Glutamique Pyruvique Transaminase dans le sud côtier de la péninsule armoricaine*. Cahier d'Anthropologie Physique et de Biométrie humaine, 8, 19-31, 1990.
- F. FERRER-LE CŒUR, M. MARIOTTI, P. HIVERT, J. DEVIGNES, B. MOKTAR, P. ROUGER, J.J. LEFRÈRE. *PCR in HIV-1 seropositive and in seronegative at risk hemophiliacs*. A 9th Conference on Haemophilia, Washington, July, 1990.
- G. LUCOTTE, S. BERRICHE, P. GUÉRIN, F. LOIRAT, S. HAZOUT. *Polymorphisme de restriction de la sonde ADN P49 du chromosome Y dans les populations africaines pygmées et bantoues*. Bull. Mem. Soc. Anthropol. de Paris, 2, 77-94, 1990.
- G. LUCOTTE, K.R. SRINIVA, F. LOIRAT, S. HAZOUT, J. RUFFIÉ, *The p49/Taq I Y-specific polymorphisms in three groups of Indians*. Gene Geography, 4, 21-28, 1990.

G. LUCOTTE, S. BERRICHE, *Utilisation du polymorphisme PvuII de la région d'ADN hypervariable située en 3' du gène α -globine aux problèmes d'exclusion de paternité.* Immunoanal. Biol. Spec., 24, 33-36, 1990.

G. LUCOTTE, V. BARRIEL, P. GUÉRIN, N. ABBAS et J. RUFFIÉ. *Rétrotransposition de la séquence humaine homologue à la p49f sur le chromosome Y au cours de l'Evolution des Singes Anthroïdes.* Biochemical Systematics and Ecology, 18, 199-204, 1990.

J.A. SOARES, V. VAN HUFFEL, D. SALMON, J. RUFFIÉ, P. ROUGER. *Polymorphisme de l'ADN : comparaison des fréquences alléliques obtenues avec deux sondes HVR dans une population du Nord-Est du Brésil et dans deux autres groupes ethniques.* Rev. Fr. Transfus. Hémobiol., 34, 107-118, 1991.

P. DARLU, J. RUFFIÉ, *L'immigration en France étudiée par la méthode des patronymes* (soumis à la revue Population, avril 1991).

P. DARLU, J. RUFFIÉ, *Relationships between consanguinity and migration rate from surname distributions and isonymy in France.* Annals of human biology, sous presse.

A. BLANCHER, W. SOCHA, *Anti-human red cell monoclonal antibodies produced by Macaque mouse hetero hybridomas.* (Accepté dans J. of Medical primatology).

A. BLANCHER, F. ROUBINET, N. BLANCHARD, T. BYRNE, H. BROLY, J. DUCOS et J. RUFFIÉ. *Biological half-life of a human monoclonal anti-Rho (D) antibody in the Rhesus Monkey.* (Soumis à Clinical and Experimental Immunology).