

Anthropologie physique

M. Jacques RUFFIÉ, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

ENSEIGNEMENT

Cours

Nous avons poursuivi cette année l'analyse du concept de médecine prédictive — fondement de l'Anthropologie médicale en l'appliquant aux maladies cardio-vasculaires et à la pathologie auto-immune.

I. MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Dans un premier temps, nous avons étudié l'origine phylogénique du système cardiovasculaire qui est indispensable dans les formes évoluées pour assurer les échanges entre les tissus et le milieu extérieur, aquatique. Il n'existe que de façon très élémentaire dans les formes primitives (spongiaires, cnidaires, cténaïres) qui présentent seulement un réseau de canaux parcourant les parois de l'individu, et dans lequel circule l'eau venue de l'extérieur. Elle apporte les nutriments indispensables, et « lessive » les tissus en enlevant les déchets qu'elle rejette au dehors. Ainsi, l'animal est parcouru d'un flux aquatique permanent. Dans ce réseau, le liquide circule grâce au mouvement de cils vibratiles qui battent en permanence. Progressivement, ce système tend à s'autonomiser, à se clore. Désormais, le fluide qu'il contient n'est plus en communication *directe* avec le milieu aquatique, mais il en reçoit les nutriments par un certain nombre d'organes spécialisés (branchies, poumons pour l'oxygène, appareil digestif pour les aliments) et excrète les déchets par des émonctoires (reins, intestin terminal etc.). Désormais, la circulation tendra à être assurée par une pompe insérée sur le circuit et qui peut correspondre à plusieurs types : simple tube contractile muni d'une valvule qui s'oppose au reflux du sang, ou série de vésicules contractiles ou bien véritable cœur formé de cavités etc. Ce système circulatoire clos, indispensable aux formes terrestres, est déjà bien en place dans les formes marines et va se perfectionner au cours de l'évolution. Il assure l'autonomie de l'animal par rapport à son

milieu et, véhiculant un grand nombre de substances actives vers des cellules cibles, joue un rôle de premier plan dans les fonctions intégratives.

Un organe mal irrigué souffre — en suite de l'hypoxie, puis par insuffisance de l'apport des aliments nécessaires à l'entretien des tissus, au remplacement des cellules vieilles ou mortes, à l'apport bio-énergétique nécessaire à leur bon fonctionnement, enfin par l'accumulation des déchets résultant du déficit circulatoire... Tout organe mal irrigué voit d'abord péricliter ses tissus « nobles », spécialisés, qui assurent normalement des fonctions spécifiques. Ils sont remplacés par du tissu fibreux, moins exigeant sur le plan métabolique, mais dépourvu de valeur fonctionnelle. Généralement, on admet que les premiers signes de déficit apparaissent lorsque le débit sanguin présente une diminution qui atteint ou dépasse 25 % du flux normal.

Les premiers organes atteints sont, par ordre de fréquence décroissante :

1) Le myocarde : en suite de l'obstruction d'une ou de plusieurs branches des artères coronaires qui assurent la nutrition du muscle cardiaque. Celui-ci est animé de battements incessants, depuis la naissance jusqu'à la mort ; aussi exige-t-il un apport énergétique considérable. Par ailleurs réglant la circulation pour tout l'organisme, un déficit mécanique du cœur (insuffisance cardiaque) peut entraîner la souffrance de l'ensemble des organes (rein, foie etc.) qui voient alors diminuer leur valeur fonctionnelle.

2) Le cerveau : deux types d'atteintes sont observées : soit une diminution progressive et globale de l'irrigation donnant lieu à une sclérose cérébrale qui provoque une diminution des facultés mentales, soit une brusque interruption de ce flux — avec parfois éclatement du vaisseau et foyer hémorragique. L'on note alors le plus souvent une destruction du tissu nerveux situé en aval, provoquant des déficits sensoriels et moteurs suivant la zone lésée (la forme la plus fréquente est l'hémiplégie : paralysie d'une moitié du corps du côté opposé à la lésion cérébrale, en suite du croisement des fibres nerveuses).

Enfin d'autres lésions d'artérites peuvent affecter le membre inférieur, donnant au début des petits signes fonctionnels (claudication intermittente) mais pouvant aller jusqu'à la nécrose de l'extrémité du membre, nécessitant l'amputation (gangrène).

Médecine prédictive et pathologie cardio-vasculaire

Comme nous l'avons vu l'an dernier pour le Cancer, l'apparition des affections cardio-vasculaires tient à deux séries de facteurs : les uns innés, les autres acquis. Leur convergence provoque l'état pathologique. Les facteurs innés correspondent au patrimoine génétique. Longtemps soupçonnés (existence de familles de vasculaires, corrélation de l'hypertension chez les jumeaux, etc.) ils commencent maintenant à être mieux connus. Quant aux facteurs acquis, ils dépendent de l'environnement surtout alimentaire, culturel

(tabagisme) et social (stress). Leur action simultanée varie d'une population à l'autre d'abord en raison de la différence pour un même locus de répartition des gènes allèles, ensuite du fait des variations des facteurs d'environnement (surtout alimentaires).

Les populations andines vivent en haute altitude, ce qui exige un effort accru de leur pompe cardiaque. Malgré cela, examinant plus de douze mille sujets indigènes qui étaient nés à plus de 3.500 mètres et y avaient passé leur vie, nous n'avons observé aucun cas d'hypertension — et très peu d'insuffisances cardiaques. Ils paraissent génétiquement adaptés à ces conditions extrêmes, sur lesquelles l'environnement a, chez eux, peu de prise. Nous avons observé par exemple que les Aymara, descendus des hauts plateaux depuis des générations pour vivre sur la côte du Pacifique, ne présentaient pas plus d'accidents que leurs « cousins » restés dans leur habitat traditionnel, malgré certains changements de coutumes (d'alimentation plus riche, de travail, etc.).

Deux types de lésions (dont la nature histologique présente une origine assez comparable) sont observés : d'abord l'artériosclérose. Elle correspond à une atteinte globale de tout le système artériel (accumulation de lipides et de cholestérol dans la paroi interne de l'artère qui durcit et devient incapable de se dilater au moment de la contraction cardiaque (systole) ce qui entraîne une hypertension).

Ensuite l'athérosclérose représentée par des lésions localisées qui augmentent avec le temps, jusqu'à obstruer la lumière des vaisseaux. Elles sont séparées par de larges plages de tissus sains.

Les causes des lésions cardio-vasculaires

Ces causes peuvent être multiples. L'on y retrouve toujours facteurs innés et facteurs acquis. Signalons les principales, qui ont fait l'objet de comparaisons entre populations de profil génétique différents, mais vivant dans un environnement identique, ou, *a contrario*, des groupes de même origine mais qui se sont installés dans des biotopes singuliers et qui connaissent, chacun des conditions de vie originales. Nous ne ferons qu'indiquer ici les différents paramètres que nous avons retenus dans les enquêtes populationnelles.

1) *Troubles du métabolisme du cholestérol et des acides gras.* Le cholestérol est un alcool cyclique facilement estérifié par les acides gras. Au delà d'un certain taux, cholestérol et lipides favorisent la constitution de lésions vasculaires (en particulier : athéromes).

L'apport excessif de cholestérol et de graisses du type animal (acides gras saturés) constituent un facteur de risque certain. Les populations du bassin méditerranéen (qui consomment surtout de l'huile, en particulier d'olive) riche

en acides gras insaturés sont moins menacées que celles du nord et du Centre de l'Europe, qui s'alimentent volontiers de charcuterie. Mais l'élément génétique ne fait pas de doute. L'on rencontre des hypercholestérolémies familiales qui peuvent donner des accidents ischémiques très précoces dans la vie. Par contre, certains sujets paraissent bien protégés contre les excès alimentaires (tel cet homme de 88 ans qui avait coutume d'ingérer, depuis des années, 25 œufs tous les jours : son pouvoir catabolique sur le cholestérol devait être exceptionnel).

Les anomalies génétiques peuvent avoir plusieurs origines et correspondre à différentes mutations.

Il s'agit parfois de modifications affectant les transporteurs de lipides du sang : les apo-protéines, qui, une fois chargées de lipides deviennent des apo-lipo-protéines. On en connaît deux types principaux : les LDL (Low Density Lipoproteins) dont le rôle essentiel est de porter le cholestérol estérifié vers les cellules et les H.D.L. (High Density Lipoproteins) qui évacuent cholestérol et lipides des cellules pour permettre leur catabolisme. Ce sont donc de véritables « éboueurs » de la cellule. Ainsi, les sujets qui présentent une augmentation des L.D.L et une diminution des H.D.L. risquent de faire une rétention lipido-cholestérique dans leurs cellules ce qui favorise les accidents vasculaires (situation athéromateuse). C'est l'inverse qui est observé en cas de LDL bas et de HDL relativement élevés.

Certaines enzymes, qui interviennent dans le métabolisme des apo-protéines et dans leur liaison avec le cholestérol, (tel le cholestérol-ester-transferprotéine ou C.E.T.P.) peuvent muter et devenir, selon le cas, plus ou moins actives. Les extrêmes-orientaux (japonais, chinois, vietnamiens) présentent une mutation qui rend le C.E.T.P. plus efficace. Aussi, trouve-t-on chez eux, en moyenne, un taux de HDL plus fort que chez les européens. A conditions environnementales identiques, leur espérance de vie est plus élevée (nous avons observé cela au Japon, en Chine et à Hong-Kong dans la société aisée). Enfin, des mutations affectant certains récepteurs membranaires de la cellule peuvent aussi être en cause.

Les sujets à risque seront soumis à un régime hypocholestérolé.

2) *L'hypertension artérielle* constitue, elle aussi, une importante cause d'accidents vasculaires (pouvant atteindre souvent la sphère cérébrale). La T.A. est régie par un système complexe où entrent à la fois :

— des facteurs nerveux : le système sympathique accélère le cœur et augmente son débit — alors que le système vague (ou para-sympathique) le ralentit ;

— des facteurs hormonaux (bien étudiés par P. Corvol) où interviennent en cascade : la rénine, l'hypertensine, l'aldostérone d'une part, sans doute contrô-

lés par au moins deux gènes dont l'un se trouve sur le bras long du chromosome 17, l'adrénaline d'autre part (S.R.H.A.). Au contraire, les prostaglandines, les Kallikréines-Kinines, les substances relaxantes produites par les endothéliums artériels sont vasodilatatrices et donc hypotensives ;

— le bilan hydro-minéral (et en particulier l'apport sodé) (mais en réalité Na^+ , K^+ , Ca^{++} sont liés. Na^+ a une concentration plus élevée dans le plasma qu'à l'intérieur des cellules. S'il n'y avait pas de système de régulation (pompe à Na^+) sa concentration intracellulaire ne ferait qu'augmenter l'hypertension quand cette pompe se dérègle. La pompe est contrôlée par un gène CSRC.

Toutes les espèces ont besoin de sel. Chez les animaux marins, l'apport sodé se fait sans difficulté, compte tenu de la composition de l'eau de mer. La concentration ionique est la même dans le milieu interne des poissons, des huitres, des crabes que dans l'eau de l'océan. Mais tout change sur la terre ferme, où la teneur des sols et des végétaux en NaCl diminue à mesure que l'on s'éloigne des côtes pour s'enfoncer à l'intérieur des continents. Aussi les herbivores de ces régions éprouvent de la difficulté à équilibrer leurs besoins sodiques. Cette « faim de sel » a été utilisée par les chasseurs dès le paléolithique pour attirer le gibier. Plus tard, les éleveurs du néolithique prévoient des points fixes de ravitaillement en sel, sur les trajets suivis par leurs troupeaux. Les carnivores au contraire trouvent dans la nourriture animale suffisamment de sel pour couvrir leur ration. Les premiers hommes qui allèrent loin au cœur des terres ont éprouvé les mêmes difficultés. En zone tempérée, un sujet soumis à un exercice physique moyen (sudation modérée) exige seulement de 1 à 2 gr par jour. En zone tropicale, il lui faudra 3 à 4 gr (perte sudorale liée à la thermo-régulation). Dans les anciens temps, la couverture salée était difficile. Elle le devint moins le jour où s'organisèrent des circuits commerciaux assurant les échanges entre les zones côtières et l'intérieur. Dès lors, la ration journalière augmenta. Aujourd'hui, on assiste à une surconsommation due à la sapidité et à la gourmandise. Cette « ration de luxe » peut aller de 8 à 18 gr/jour pour les français moyens — qui dans l'ensemble, ingèrent trop de sel. (Du point de vue diététique, la présence constante d'une salière sur la table pendant tous les repas, constitue un danger). Cet ingrédient recherché fit l'objet de la première fiscalité (indirecte) : la gabelle et ceux qui étaient chargés de la percevoir et de démasquer les contre-bandiers ou faux-saulniers étaient les gabelous. Par ailleurs, longtemps le seul moyen de conserver la viande fut la salaison et la fumaison. Ce qui augmentait encore la ration sodée de l'homme.

La tension artérielle est soumise — grâce à ce système complexe (dont les éléments sont d'ailleurs liés entre eux) à une régulation permanente qui tend à ajuster le débit du sang aux besoins des organes (et en particulier des muscles, au moment de l'effort physique).

L'hypertension artérielle (qui constitue de loin l'éventualité la plus dange-

reuse) peut être liée soit à des causes internes (dérèglement de l'un de ces facteurs : on connaît des familles d'hypertendus comme des souches d'animaux de laboratoire, présentant en permanence une T.A. élevée) — soit à des causes environnementales (nourriture trop salée et trop abondante).

Un certain nombre de gènes intervenant dans le contrôle des systèmes de régulation ont été identifiés (en particulier chez le rat). Chez l'homme, la mutation BP/SP1 se trouve vraisemblablement sur le bras long du chromosome 17. Cette dialectique permanente inné/acquis explique la répartition originale de l'hypertension artérielle qui varie avec les populations et leur environnement.

A New York par exemple, les noirs ont en moyenne une T.A. plus élevée que les blancs, alors qu'en Afrique tropicale humide, c'est le contraire qui est observé.

D'une façon générale, les populations des pays industrialisés montrent plus d'hypertension que celles à dominante agraire, vivant selon des coutumes traditionnelles (on peut évoquer ici le rôle des conditions de vie urbaine : travail rigoureusement programmé, stress fréquents, agitation permanente, alimentation riche en graisses saturées, etc.). D'une façon globale : asiatiques (de l'Extrême au Proche-Orient), populations islamisées, sud-américains ont les T.A. les plus basses, alors que les noirs américains ont les plus élevées, les blancs occidentaux se situant entre les deux. Si l'on considère les couches économique-sociales, l'on constate que l'hypertension artérielle est une maladie des classes les plus fortunées. Elle nous a paru plus fréquente dans les groupes appelés à faire fréquemment de bons repas (représentants, restaurateurs, parlementaires). Si l'on considère le degré de développement des groupes humains, l'on peut estimer que l'hypertension artérielle entre le plus souvent dans le cadre des « maladies de civilisation ». Les hypertensions secondaires, liées à des néphropathies, à des tumeurs de la surrénale, de la thyroïde, sont assez rares (5 % des cas).

La médecine prédictive consistera, chez le sujet à risque (porteur d'un « gène hypertenseur », d'une anomalie de la pompe à Na^+ , d'une paresse du métabolisme des lipides et du cholestérol) à mettre en place un environnement non agressif (régime alimentaire allégé, travail adapté, etc.). Au moindre signe de poussée hypertensive, l'on doit ramener la tension artérielle à la normale (β bloquants, diurétiques, etc.) avant que des lésions vasculaires irréversibles n'aient eu le temps de s'installer.

3) *Le tabagisme*

Le tabagisme constitue, surtout chez le sujet prédisposé, une cause fréquente d'accidents cardio-vasculaires.

Depuis son introduction en Europe au XVI^e siècle, le tabac venu d'Amérique et considéré comme capable de guérir les maux les plus divers a vu sa consommation augmenter régulièrement d'abord sous forme de chique, de tisane, de décoction, de prise. Son action était alors liée à la nicotine, alcaloïde neuro-stimulant et discrètement hypertenseur. Puis le tabac séché et préparé a été fumé (pipes, cigares, et aujourd'hui cigarettes). Il a, assez vite envahi sous cette forme le monde entier. En France, Colbert dès 1675 en fit un monopole d'Etat, source d'importantes recettes fiscales, confirmé par les différents régimes qui se sont succédés jusqu'à nos jours. Le tabagisme s'est accru jusqu'à une date récente (les français fumaient en moyenne 3 cigarettes par mois en 1865, six en 1905, trente en 1925, cent vingt en 1965, deux cents en 1985). La même tendance se retrouve aux USA (360 cigarettes, par mois en 1963) avec un recul au cours des dernières années (288 en 1985). Ce tassement, observé aussi au Japon et dans tous les pays industrialisés (mais non dans le tiers monde où la consommation continue à augmenter) est lié à l'efficacité des campagnes anti-tabac. Il s'est produit dans les nations riches une véritable « inversion culturelle » dans la manière dont le fait de fumer est ressenti. Initialement, la première cigarette pouvait être considérée comme un geste d'initiation : devenir fumeur marquait le passage du monde des enfants à celui des adultes. Aujourd'hui, dans nos pays, fumer est vulgaire, grossier, témoigne d'un manque d'éducation. Mais c'est la première interprétation qui prime encore dans les pays sous-développés.

La cigarette constitue le moyen le plus toxique de consommer le tabac. En effet, outre la nicotine dont les effets sont maintenant bien connus, elle agit par le CO (surtout chez ceux qui inhalent la fumée) ce qui provoque une augmentation de la carboxyhémoglobine (jusqu'à 14 %) entraînant une hypoxie permanente. Le tabagisme vit constamment dans les conditions que l'on rencontre à 2000 m d'altitude, ce qui finit par être dangereux pour les vaisseaux, insuffisamment irrigués et en particulier pour les coronaires. Toutes les observations réalisées à ce jour démontrent que les accidents cardiaques sont beaucoup plus fréquents chez les fumeurs que chez les non fumeurs, surtout quand les premiers présentent déjà des facteurs de risque (début d'hypertension artérielle par exemple).

II. LES MALADIES AUTO-IMMUNES

Depuis Pasteur, le processus immunitaire était représenté comme une réaction de « défense » contre un agresseur étranger (virus, bactérie, parasite, etc.). Longtemps, l'on a admis que chaque individu demeurerait incapable de s'immuniser contre ses propres antigènes (règle de Landsteiner). Cette conception correspondait à la vision finaliste qui a longtemps imprégné les sciences de la vie. Or, il est acquis maintenant que nous portons tous des auto-

anticorps — mais à des titres trop faibles pour être actifs contre nos propres tissus. Toutefois, dans certains cas, cette auto-immunisation dépasse ces « limites physiologiques » et s'attaque à certaines cellules du sujet lui-même, lésant ainsi de façon plus ou moins grave l'organe correspondant (articulations, foie, reins, cœur, muscles, etc.)

Cette immunisation peut mobiliser à la fois :

- les lymphocytes B, agents de l'immunité humorale ; ils déclenchent l'apparition d'auto-anticorps ;
- les cellules T : qui infiltrent les tissus atteints et détruisent leurs cellules.

Ici encore, l'on retrouve la conjonction de deux séries de facteurs : les uns innés, les autres acquis.

Un profil génétique particulier du patient ne fait guère de doute dans la genèse des maladies auto-immunes : en particulier certains types HLA appartenant aux classes I et II. Mais d'autres gènes non-HLA doivent intervenir aussi.

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important, expliquant que chez les jumeaux vrais — par exemple — l'on ne trouve (dans le diabète de type I, maladie auto-immune) une concordance que dans 35 % des cas. Ces influences extérieures correspondent à des agressions bactériennes. Dans le rhumatisme articulaire aigu, qui est constamment une affection auto-immune, il existe toujours à l'origine un foyer rhino-pharyngien de streptocoque A hémolytique). Les virus, certains médicaments pourraient aussi déclencher un processus auto-immun.

L'importance du facteur inné (lié à certains types HLA — suivant les affections) fait que l'on note une répartition géographique originale (on connaît en particulier des foyers à forte endogamie où l'auto-immunité est rencontrée avec une fréquence élevée).

Autrefois, l'on divisait les affections auto-immunes en deux catégories cliniques.

- 1) les maladies spécifiques d'organes : pancréas (diabète) ; muscles (myasthénie) ; thyroïde (thyroïdite) ;
- 2) les maladies atteignant des systèmes ou des structures : par exemple l'ADN dans les lupus érythémateux ;

Aujourd'hui, l'on préfère une classification immunologique :

- 1) l'auto-immunisation liée à une activation monoclonale. Il y a une simple réaction auto-immune, spécifique, sans dérèglement du système immunitaire : c'est un antigène modifié qui semble responsable de l'auto-immunisation (auto-antigène, normalement muet — ou presque — qui devient immunogénique) ;

2) l'auto-immunisation liée à une activation polyclonale. Ici, il n'y a pas de stimulation spécifique par un auto-antigène : l'ensemble des cellules produisant des anticorps naturels est activé. Ceux-ci sont fabriqués en grande quantité, et sont moins spécifiques que les précédents. Cette activation est liée à une dérépression par les facteurs d'environnement.

Les maladies auto-immunes tendent aujourd'hui à former un important chapitre de la pathologie en particulier :

1) dans le domaine ostéo-articulaire : Spondylarthrite ankylosante (liée dans 90 % des cas à HLA B 27) ; Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (80 % du HLA B 27 — avec souvent un foyer infectieux intestinal à *Shigella flexneri* : c'est le rhumatisme dysentérique qui peut donner lieu à des épidémies frappant surtout les sujets HLA B 27) ; Polyarthrite rhumatoïde déformante ;

2) dans la série des atteintes viscérales :

— le diabète du type I (dit consommé ou insulino-dépendant) avec des auto-anticorps détruisant les cellules β des îlots de Langerhans (surtout vu chez les sujets DR3 et DR4 (maximum chez les hétérozygotes DR3/DR4). Il existe aussi un gène — non HLA — sur le chromosome 11 de l'homme, qui assure — au moins en partie, la synthèse de l'insuline.

A côté de ces facteurs innés, doit jouer une série d'influences venues du dehors. L'on a évoqué de nombreux virus tels ceux responsables des oreillons, de la rubéole, des mononucléoses infectieuses (virus EB), le cytomégalovirus, etc. ;

— les hépatites chroniques actives de l'adulte ; les hépatites auto-immunes de l'enfant, les hépatites à cellules géantes, certaines cirrhoses primitives, etc.

Bien d'autres affections auto-immunes existent encore, et dans toutes les branches de la pathologie (maladie cœliaque, atteintes nerveuses telles que la sclérose en plaques ?). Leur domaine s'élargit tous les jours. Et l'on a vu dans le processus du vieillissement une déviation du système immunitaire qui tend à fabriquer des auto-anticorps. Ainsi l'individu se détruirait lui même au cours du temps.

La prévention consiste, ici encore, chez tout sujet à risque, à surveiller périodiquement l'apparition d'auto-anticorps de manière à intervenir aussitôt par des immuno-suppresseurs, avant que les dégâts tissulaires aient entraîné un déficit fonctionnel irréversible, et à éviter — toujours chez les mêmes sujets, un foyer infectieux qui pourrait déclencher une auto-immunisation.

SÉMINAIRES

(organisés avec la collaboration du Professeur Philippe Rouger)

- Bases génétiques de l'individu
- Le soi immunologique
- Les marqueurs immunogénétiques
- Le polymorphisme
- Les frontières de l'individu biologique
- Les analyses de filiation
- Biologie et médecine légale
- Approches actuelles de la définition des populations

TRAVAUX ET RECHERCHES

I) GÉNIE CELLULAIRE ET ANTICORPS MONOCLONAUX

Nous énumérons ici le résumé des programmes qui ont été réalisés :

Monoclonaux humains

a) anticorps monoclonaux pour le diagnostic

- constitution d'une banque à partir du clone producteur d'anti-A P1A2C11 ;
- fusion de clones producteurs d'anti-E (K2E11) et d'anti-A (P1A2) avec le partenaire de fusion SHM-D33 ;
- fin du bilan de stabilité en culture pour les hybrides anti-D IgM TESS et H1 G II S, anti-Kell CarS et T 27 S, anti-Hbc BONS, tous s'étant avérés stables pendant plus de huit mois, avec des taux d'anticorps compris selon la lignée entre 50 et 500 µg/ml ;
- dans le cadre d'essais sur l'obtention d'anticorps bi-spécifiques, fusion de deux clones lymphoblastoïdes producteurs d'anticorps de spécificités différentes et de sous-classes IgG différentes, l'un 6 TG résistant et l'autre traité avant fusion par l'iodoacétamide.

b) anticorps anti-Rh(D) pour la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle.

Un nouveau programme d'études a été engagé en collaboration avec le Dr. Y. Brossard du Centre d'Hémodiologie Périnatale. Des femmes suivies pendant leur grossesse par le CHP, pour une immunisation fœto-maternelle

importante, sont sélectionnées d'après l'activité biologique des anticorps anti-Rh (D) de leur sérum. Des volontaires pour un don de plasma et de lymphocytes sont prélevées en post-partum et leurs lymphocytes immortalisés pour isoler des lignées productrices d'anti-Rh (D) dont l'activité biologique est contrôlée avant clonage. En 1991 cinq donneurs ont été ainsi étudiés, mais la très faible fréquence des anticorps réactifs de manière significative dans les tests employés n'a permis d'obtenir de clones qu'à partir d'un donneur. De ce fait, il est nécessaire de poursuivre les essais avec d'autres sujets, ce qui est actuellement en cours.

c) Autres spécificités

Un premier essai pour l'obtention d'anticorps reconnaissant l'antigène Kx a été élaboré à partir de cellules McLeod et de granulomatose septique chronique. Ce travail est mené en collaboration avec P. Bailly (Laboratoire de Recombinaisons génétiques et Biochimie, D' J.P. Cartron). L'immortalisation de lymphocytes du sujet par le virus d'Epstein-barr a résulté en deux types de lignées, les unes ayant une réactivité évoquant l'anti-Kx, reconnaissant préférentiellement les hématies Ko, les autres semblant reconnaître un antigène présent sur l'ensemble des hématies. Des exemples de chaque cas sont en cours de clonage (sept au total).

II) GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS HUMAINES : HÉMOTYPOLOGIE ET POLYMORPHISME DE L'ADN

En matière d'anthropo-biologie, il existe deux principales voies d'approche : l'étude des « systèmes classiques » de marqueurs sanguins, et la génétique moléculaire étudiant le polymorphisme de l'ADN. Les deux convergeant vers une même solution, donc se « vérifiant » l'une l'autre.

Génétique des populations

Si la détermination des fréquences alléliques ne pose aucun problème en ce qui concerne les systèmes classiques de marqueurs, il en va tout autrement si l'on s'adresse aux sondes ADN dites « VNTR ».

Il s'agit de déterminer :

- le nombre d'allèles reconnus comme différents au sein d'une population donnée.
- leurs fréquences respectives afin de les rendre utilisables mathématiquement.

Une sonde « VNTR » reconnaît un motif de 15 à 20 bases, hautement répété sur certaines portions du génôme, essentiellement introniques. Le nombre de répétitions étant :

- hypervariable d'un individu à l'autre,
- transmis tel quel à la descendance (exception faite des rares mutations) ;

Un individu est donc caractérisé par la présence de deux allèles (fragments de restriction d'ADN sur un gel résolutif), deux « bandes », l'une d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle.

Notre échantillonnage d'étude individualise trois populations principales, notre critère de classement étant non seulement le nom patronymique de l'individu, mais aussi son lieu de naissance, celui de ses parents voire de ses grands-parents, si ce renseignement est connu de lui. C'est ainsi que nous avons étudié :

- une population française
- une population maghrébine
- une population « méditerranéenne » sans distinguer les différentes origine : italienne, espagnole, grecque, turque.

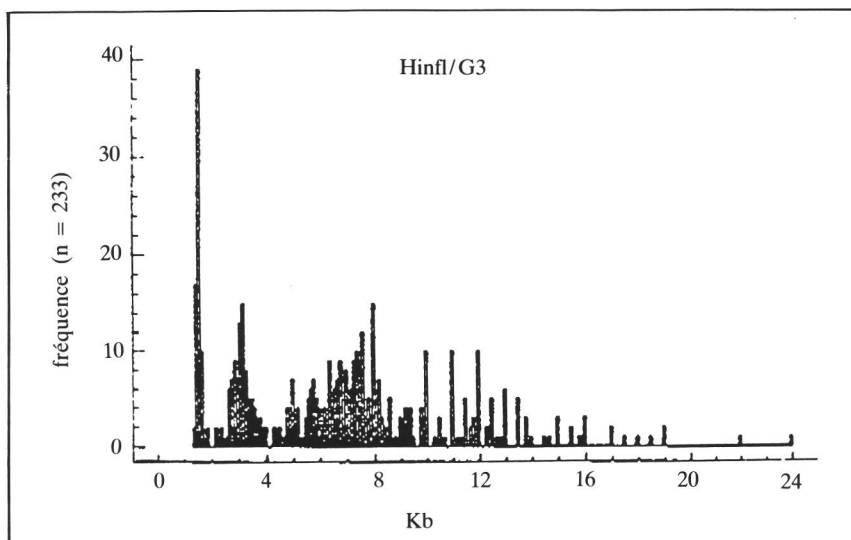
Trois problèmes majeurs constituent des éléments limitatifs à l'étude de ces fréquences géniques :

- l'incertitude sur la détermination de la taille exacte d'une bande. Des études muticentriques, auxquelles nous participons, faites dans le cadre de l'IFSH (International Society of Forensic Hæmogenetics) ont montré que, s'il n'existe pas de différence significative entre les résultats fournis par les différents laboratoires, l'incertitude sur la mesure elle-même, qu'elle soit effectuée manuellement ou à l'aide d'un appareil automatique de mesure, est de l'ordre de 5 à 10 %.
- la non discrimination éventuelle de deux allèles trop proches faisant passer pour un homozygote un individu en réalité à deux allèles différents.
- La perte probable lors de l'électrophorèse des allèles de petite taille (0,5 Kb).

Tous ces éléments expliquent la quasi impossibilité de retrouver l'équilibre de Hardy-Weinberg pourtant attendu pour chaque couple enzyme-sonde. Il était donc nécessaire d'établir des « classes de différenciation » en regroupant les allèles de taille voisine.

Cette approche mathématique a permis de dresser le diagramme suivant (à titre d'exemple), utilisable lors des calculs d'indice de paternité (Figure 1).

Il est évident que cette démarche aboutit à une « pénalisation » du statisticien, qui est ainsi amené à surestimer la fréquence d'un allèle donné, donc à sous-estimer l'unicité de l'individu. En fait, nous pensons que ceci ne constitue pas un handicap important, le chiffre que nous retenons représente en réalité un seuil d'interprétation. Il a été proposé à la réunion de Strasbourg (ISFH — Groupe francophone — 16 mars 1992) de pondérer chaque allèle à une



fréquence de 0,10 étant démontré que dans tous les systèmes enzyme-sonde utilisés, il existait un minimum de 30 allèles.

III) IMMUNOGÉNÉTIQUE COMPARÉE : CHEZ L'HOMME ET LES PRIMATES NON-HOMINIENS

1) Etude chez le gorille du polymorphisme erythrocytaire défini par les anticorps monoclonaux humains spécifiques des antigène Rhesus

a) Etude sérologique

Les prélèvements sanguins sur lesquels nous avons travaillé, nous ont été confiés par le Centre International de Recherche Médicale de Franceville (CIRMF Gabon). Nous avons étudié 7 individus dont les hématies ont été analysées par des techniques d'agglutination classiques avec 51 anticorps monoclonaux humains. Cette batterie d'anticorps comprenait :

- 40 anticorps anti-D
- 1 anticorps anti-G
- 3 anti-c
- 6 anti-E
- 1 anti-Ce

Parmi les 29 anticorps anti-D de classe IgG :

- 23 agglutinent spécifiquement les hématies de deux gorilles (Omoyé et

Mabéqué) tandis qu'ils sont incapables, quelle que soit la technique utilisée, d'agglutiner les globules rouges des 5 autres animaux.

— 3 anticorps agglutinent les hématies des deux animaux précédents, ainsi que celles d'un nombre variable d'animaux.

— 2 agglutinent l'ensemble des hématies étudiées :

— un anticorps monoclonal n'agglutine aucune hématie.

Sept de 11 anticorps anti-D de classe IgM agglutinent l'ensemble des hématies de gorilles, 4 définissent un polymorphisme dans cette espèce.

Les anticorps anti-G, anti-Ce et 4 des anti-E utilisés sont incapables d'agglutiner les hématies de gorilles quelle que soit la technique employée.

Trois des anticorps anti-E réagissent avec les hématies d'Omyé et Mabéqué, après que celles-ci aient été traitées par la papaïne.

Tous les anti-c agglutinent toutes les hématies étudiées. Les titres des surnageants contenant les anticorps anti-c sont comparables, sur les hématies de gorilles, à ceux qu'ils sont avec des hématies humaines.

Au total, cette recherche confirme que l'ensemble des gorilles exprime un antigène ressemblant étroitement à l'antigène « c » du système Rh humain, tandis que seule, une partie des gorilles exprime un antigène proche de l'antigène « D ».

Nous avons ensuite évalué, par des méthodes quantitatives, la réactivité de 4 anticorps monoclonaux humains anti-D sur les hématies des gorilles Omyé et Mabéqué qui semble plus fréquemment reconnues par les anticorps monoclonaux immuns anti-D.

Par méthode radio-isotopique nous avons pu estimer l'affinité de ces anticorps pour les épitopes qu'ils reconnaissent à la surface des hématies des deux animaux et calculer le nombre de sites moyens reconnus. Par immunofluorescence indirecte avec analyse quantitative par fluorométrie, nous avons ainsi apprécié le nombre d'épitopes reconnus par ces anticorps monoclonaux humains. L'affinité des anticorps monoclonaux anti-D pour les hématies de gorilles est légèrement plus faible que pour les hématies humaines D positives. La constante de dissociation reste cependant de l'ordre de la nanomole par litre.

Le nombre de sites reconnu par les anticorps monoclonaux varie chez le gorille de 80 000 pour Mabéqué à 160 000 pour Omyé. Quel que soit l'anticorps monoclonal humain anti-D étudié, Omyé exprime un nombre de sites aux environs du double de celui trouvé sur les hématies de Mabéqué.

Alors que chez l'homme, le site antigénique « D » est résistant au traitement enzymatique à la papaïne, chez le gorille les sites antigéniques reconnus

par ces mêmes anticorps monoclonaux anti-D sont sensibles, puisque partiellement dégradés, après traitement par l'enzyme.

Enfin nous avons démontré par des expériences d'inhibition que les anticorps anti-D réagissant de façon monomorphe avec l'ensemble des globules rouges de gorilles sont susceptibles d'inhiber la fixation d'anticorps monoclonaux définissant un polymorphisme dans cette espèce. Ceci suggère que les épitopes reconnus sur les hématies de ces animaux par les deux types d'anticorps monoclonaux sont portés soit par une molécule unique, soit par plusieurs molécules intimement associées à la surface érythrocytaire.

2) Etude du polymorphisme de restriction défini au niveau de l'ADN génomique du gorille par une sonde humaine spécifique du locus Rh

L'ADN génomique des 7 gorilles étudiés sérologiquement a été extrait et digéré par trois enzymes de restriction EcoR I, BamH I, Hind III. Après migration électrophorétique des fragments de digestion, et transfert sur filtre de nylon, l'ADN a été hybridé avec 4 sondes humaines spécifiques du locus Rh. La première sonde Rh IXb n'est autre que la copie DNA du RNA messenger codant l'une des protéines Rh humaines. A partir de cette sonde cDNA, trois sondes partielles sont produites par amplification par réaction en chaîne (Rh 5' et PCR2, et PCR3'). Ces sondes partielles correspondent à trois exons du gène humain Rh IXb.

Les hybridations obtenues sur le DNA de gorille avec ces quatre sondes résistent au lavage à haute stringence.

Ceci démontre la forte homologie entre les séquences du gorille et les séquences des sondes humaines utilisées. Les profils d'hybridation obtenus chez le gorille sont différents de ce qu'ils sont chez l'homme, lorsque le DNA génomique est digéré par EcoRI Hind III, par contre les profils sont très proches lorsque le DNA génomique est digéré par BamH I.

Après digestion par l'enzyme de restriction EcoRI, l'hybridation avec la sonde partielle Rh5' définit deux fragments de restriction de longueurs différentes. Cinq animaux ne possèdent que l'un des deux fragments (13 Kd), Omoyé ne possède que l'autre fragment (14 Kd), tandis que Mabéqué possède simultanément les deux. Malgré le faible nombre d'animaux étudiés ces résultats suggèrent qu'il existe un allélisme portant sur la longueur des fragments de restriction capables d'hybrider avec la sonde Rh5', la présence de l'un des fragments semble corrélée avec l'expression de l'antigène D^{gor}. La présence de ce fragment est décelée en effet chez les deux animaux

D^{gor} positif. Mabéqué qui serait hétérozygote au locus D^{gor}, tandis que Omoyé serait homozygote.

Ces résultats semblent en parfaite concordance avec ceux obtenus par

méthode radio-isotopique permettant de démontrer que le nombre de sites D^{gor} exprimés par les hématies de Omoiyé est le double de celui observé sur les hématies de Mabéqué.

Les sondes Rh humaines que nous avons utilisées permettent de définir chez le gorille d'autres polymorphismes des fragments de restriction. En particulier, toujours après digestion par EcoRI, la sonde PCR2 révèle une bande notée uniquement chez les gorilles Omoiyé et Mabéqué et de même poids moléculaire que celle rencontrée spécifiquement chez les sujets humains Rh positif.

En conclusion cette étude permet de confirmer par étude sérologique et au niveau du DNA, l'existence chez le gorille d'un locus équivalent au locus Rh humain, codant des protéines porteuses d'épitopes antigéniquement très proches de « c ». Certains gorilles expriment par ailleurs un antigène proche de l'antigène D humain.

3) Etude des équivalents des antigènes Rh chez le Chimpanzé

a) Etude du polymorphisme érythrocytaire défini chez le chimpanzé par les anticorps monoclonaux humains anti-D

Nous avons maintenant terminé notre étude comparative de la réactivité des anticorps monoclonaux humains anti-D sur les hématies de chimpanzés et sur des hématies humaines exprimant des variantes rares de « D » (antigène D partiel). Cette étude a permis de démontrer que la plupart des anticorps monoclonaux humains anti-D qui ne réagissent pas avec des hématies DIVb ou DVc ne réagissent pas avec les hématies de chimpanzés qu'elles soient Rc positives, ou Rc négatives. Cette recherche a fait l'objet d'un article accepté par la revue *Vox Sanguinis* et qui va paraître prochainement.

b) Etude de la génétique formelle du système RCEF

Ce travail a été réalisé en collaboration avec le D^r John Clayton du CRPG. Le but de ce travail est de vérifier le modèle de transmission génétique du système RCEF chez le chimpanzé, grâce à une étude statistique portant sur les phénotypes de 500 animaux, ainsi que les phénotypes d'une centaine de chimpanzés dont le phénotype des parents était connu.

Etant donné le mode de reproduction particulier des animaux qui en captivité, présentent une importante polyandrie et polygamie, il a été nécessaire de mettre au point des logiciels adaptés à l'analyse de ces familles complexes.

De plus, nous avons dans la mesure du possible validé les paternités enregistrées dans le registre du *Laboratory of Experimental Medicine and Surgery in Primates* grâce à l'utilisation de sondes humaines définissant chez

l'homme un fort polymorphisme de restriction au niveau du DNA génomique. Nous avons sélectionné deux sondes et une enzyme de restriction. Cette étude démontre une exclusion de paternité et confirme les autres pedigree analysés.

L'exploitation statistique sur ordinateur a permis de valider le modèle de transmission proposé antérieurement par le P^r Socha. Il a permis surtout de calculer de façon précise les fréquences haplotypiques. Enfin il nous a amené à calculer pour chaque individu de la colonie du *Laboratory of Experimental Medicine and Surgery in Primates*, les probabilités des génotypes en concordance avec leur phénotype RCEF.

c) Etude des gènes de structure qui codent les molécules équivalentes aux molécules Rhésus humaines

Ce travail a débuté par l'analyse, grâce aux sonde spécifiques du locus Rh humain, du DNA de divers primates : Chimpanzés, Gorilles, Orang-Outan, Gibbons, Macaques crabiers, Singe Rhesus, Macaque à queue de cochon, Lémuriens, Babouins, Marmoset, Macaque de Tonkea, Vervet, Singe écureuil.

Le DNA des animaux de ces diverses espèces a été digéré par les enzymes Eco R I BamH I et HIND III. Après transfert sur filtre de nylon, nous avons hybridé le DNA génomique de ces divers animaux avec les 4 sondes humaines précédemment décrites dans le cadre de l'étude du gorille.

Ces hybridations ont démontré qu'il existe, chez les diverses espèces de primates étudiés, des séquences très proches de celles des sondes humaines utilisées dans le cadre de ces hybridations.

En collaboration avec l'équipe de Jean-Pierre Cartron (U 76 Inserm) nous avons cloné et séquencé à partir d'une banque de cDNA de moelle de macaque Rhesus, deux cDNA de macaque homologues aux cDNA humains Rh IXb.

Par amplification, par réaction en chaîne, nous avons pu cloner et séquencer chez le chimpanzé les portions de gènes équivalentes aux exons Rh5' et PCR2.

L'ensemble de ces résultats vient d'être rapporté devant le Symposium sur les groupes sanguins des primates, lors du Congrès International de Primatologie tenu à Strasbourg au mois d'août.

3) Production d'anticorps monoclonaux chez les primates

L'an dernier, nous avons réussi pour la première fois à isoler des hybridomes macaques/souris producteurs d'anticorps monoclonaux contre les globules rouges humains, l'un de ces anticorps définissant un facteur du chimpanzé : le groupe Vc.

Par la suite, nous avons mis au point l'hybridation hétéro-spécifique macaque/souris dans une autre espèce de singe : le macaque *fascicularis*. Nous avons pratiqué 3 fusions cellulaires qui ont permis l'isolement d'une lignée macaque/souris productrice d'un anticorps monoclonal de macaque *fascicularis*.

Grâce à une collaboration avec Donald Capra (Dallas USA) nous étudions les gènes de structure codant les parties variables des anticorps monoclonaux de macaque.

Par ailleurs, nous avons étudié la capacité des anticorps monoclonaux de macaque à déclencher avec des cellules humaines les phénomènes d'érythrophagocytose et de cytotoxicité lymphocytaire dépendante des anticorps. Dès que nous aurons achevé l'étude des séquences des gènes des parties variables, nous publierons l'ensemble des résultats.

5) *Etude fonctionnelle des anticorps monoclonaux humains anti-D chez les primates*

a) *Etude de la demi-vie des anticorps monoclonaux anti-D chez le macaque fascicularis*

L'an dernier, nous avons défini la demi-vie d'un anticorps monoclonal humain de sous classe IgG1 : l'anticorps D 190 chez un singe Rhésus. Cette année nous avons complété notre recherche chez le macaque *fascicularis* en étudiant trois anticorps monoclonaux humains anti-D. Chaque anticorps monoclonal a été testé chez deux macaques *fascicularis*.

Chaque macaque a reçu successivement 3 injections d'anticorps monoclonal humain radio-marqué. La demi-vie de l'anticorps monoclonal de sous classe IgG3 est de l'ordre de 5 jours, très proche donc de celle rapportée chez l'homme. La demi-vie de l'anticorps monoclonal IgG1 D 190 est de l'ordre de 10 à 11 jours, similaire à la demi-vie, chez le macaque *fascicularis*, des anticorps polyclonaux humains témoins. Le deuxième anti-D humain de sous-classe IgG1 (LORI) que nous avons étudié présente une demi-vie plus courte.

Le sérum des animaux prélevés 4 jours après l'injection a été analysé par chromatographie d'exclusion. Le profil d'éluion des anticorps radiomarqués démontre l'intégrité des molécules dans le sérum du macaque. Malgré un séjour de 4 jours *in vivo*, les anticorps monoclonaux humains injectés conservent leur spécificité pour l'antigène D du système Rhesus.

Trois mois (90 jours) après l'injection de l'anticorps monoclonal IgG1, il persiste dans le sérum des macaques des anticorps capables d'agglutiner spécifiquement les globules rouges humains D positifs.

Un des deux animaux qui a reçu des IgG3 s'est immunisé contre l'immunoglobuline humaine au décours de la deuxième injection. Les anticorps produits

sont spécifiques d'idiotypes privés. Ils exercent une activité bloquant la fixation de l'anticorps monoclonal humain sur sa cible antigénique.

b) Etude de la capacité fonctionnelle des anticorps monoclonaux humains anti-D à induire chez le chimpanzé la clairance de globules rouges humains D positif

Quatre animaux ont reçu des globules rouges humains D positifs radiomarqués au ^{51}Cr . Vingt quatre heures après cette injection, on leur injecte, soit pour le témoin du sérum physiologique, soit pour trois animaux : 400 mg d'anticorps monoclonal de sous classe IgG1 ou IgG3, ou mélange à parts égales des deux anticorps de sous classe différentes.

Cette expérimentation démontre que les anticorps monoclonaux accélèrent la clairance des globules rouges humains D positifs. L'IgG1 semble plus efficace que l'IgG3, car il n'y a aucune synergie entre les deux anticorps monoclonaux.

Cette étude a été réalisée dans le cadre de la validation des anticorps monoclonaux humains anti-D en tant que produits de substitution des anticorps polyclonaux anti-D conventionnels utilisés pour la prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle.

5) *Etude du polymorphisme des immunoglobulines G du Chimpanzé*

Cette étude a été réalisée en collaboration avec J.M. Dugoujon. Elle a permis de démontrer que chez le chimpanzé, il existe une allotypie des IgG définie par les anticorps anti-Gm28. L'allotype Gm28 est porté chez l'homme par les chaînes lourdes gamma 3. Nous avons exploré au niveau génomique le polymorphisme du locus gamma 3 du chimpanzé. Nous avons utilisé une sonde spécifique du locus humain gamma 3 H, qui définit chez le chimpanzé un polymorphisme de restriction après digestion du DNA génomique par l'enzyme BstE II.

Les animaux exprimant l'allotype Gm28 au niveau de leurs IgG possèdent un fragment d'une longueur caractéristique. Les études au sein de familles de chimpanzés ont permis de démontrer la concordance absolue entre la transmission de ce fragment et celle de l'allotype Gm28.

L'ensemble de ces études confirme qu'il existe un polymorphisme chez le chimpanzé au niveau du locus gamma 3 H.

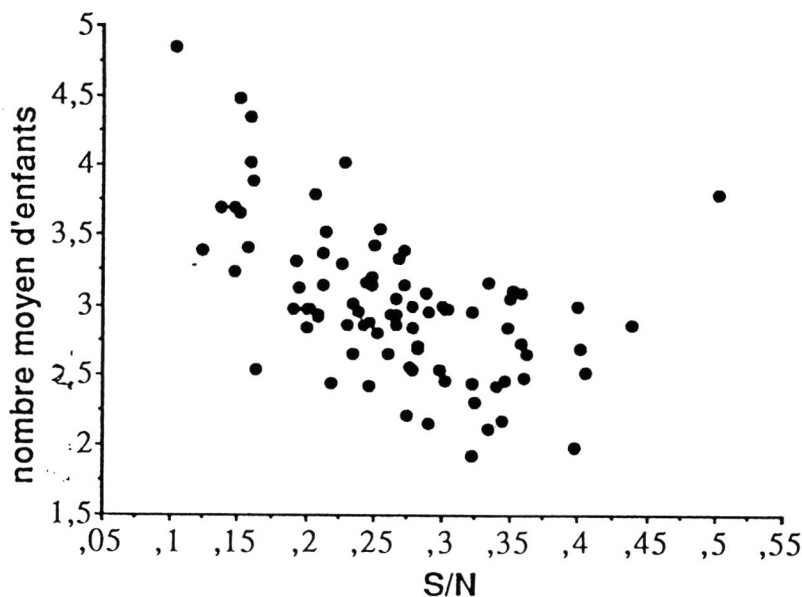
IV. ÉTUDE DES PATRONYMES EN FRANCE ENTRE 1891 ET 1940

Le patronyme est 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)

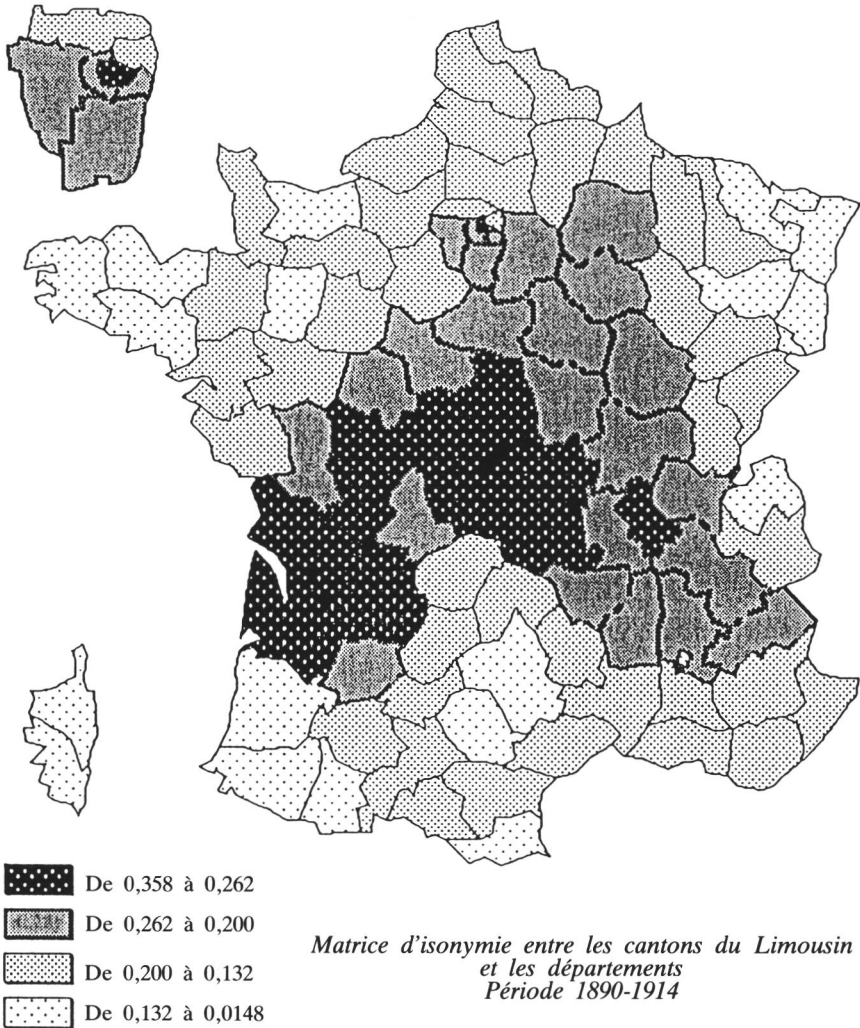
L'analyse quantitative de la distribution des patronymes en France, menée sur l'ensemble des naissances enregistrées dans toutes les communes entre 1890 et 1914, démontre à la fois la richesse des noms de familles en France et son inégale répartition. Entre 1891 et 1914, on dénombre en effet en moyenne 14 420 patronymes différents par département. Cependant certains départements ne dépassent pas les 4 000 patronymes, comme la Lozère, les Hautes Alpes ou les Alpes de Provence. En revanche, la Seine comprend 130 000 patronymes différents.

Il est intéressant de constater que les statistiques pour la période suivante, allant de 1915 à 1940, montre un accroissement très net du nombre moyen de patronymes par département qui passe à 20 100. Le nombre de patronymes augmente pour tous les départements.

On peut remarquer aussi que le nombre de patronymes par naissance dans un département est étroitement et négativement corrélé au nombre moyen d'enfants par famille du même département. Les départements où la structure familiale se traduit par de grandes fratries sont donc ceux qui présentent la diversité patronymique la plus faible (Figure 1).



Ces statistiques mettent en lumière que les modèles génétiques prédisant une diminution de la variabilité génétique (et donc également patronymique) dans les populations fermées ne s'appliquent pas à l'échelle des départements français, alors qu'ils le sont au niveau des communes enregistrant moins de 16



naissances par an. Les flux migratoires inter-régions, aussi bien que les migrations venant de l'étranger l'expliquent bien. Par ailleurs, il se confirme que les modèles de génétique qui permettent d'estimer les flux migratoires entre régions à partir de la distribution des patronymes ne s'ajustent que très imparfaitement lorsqu'il s'agit de régions numériquement trop peuplées.

Pour réaliser l'importance et la directionnalité des flux migratoires, l'exemple de 8 cantons du Limousin peut être donné. Relevant la totalité des noms de familles présents sur ces cantons, à la limite de la Haute-Vienne et de la

Creuse, et leurs fréquences dans les autres départements, on a pu quantifier le degré d'isonymie existant entre cette région et les autres départements (Fig. 2). Il apparaît clairement que les habitants de cette zone privilégient leurs relations avec le Nord de l'Aquitaine et le flanc Nord et Est du Massif Central, jusque dans la Vallée du Rhone, évitant en revanche, le Sud-Ouest et le Sud du Massif Central.

Cette méthode de quantification des flux est actuellement poursuivie pour l'ensemble des régions de France, afin d'en dresser une synthèse englobant tous les flux migratoires inter-régions.

D'autres régions (Cévennes, Béarn) sont actuellement l'objet d'approche sur les patronymes, afin de préciser les flux migratoires entre villages et cantons, en fonction des éventuelles barrières culturelles, ethnologiques ou religieuses qui les traversent.

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

les 14, 19, 21 et 27 mai 1992 : Gianna ZEI, Université de Pavie (Italie)

Sujets traités :

1. Nom de famille et gènes neutres.
2. Modèles de migration humaine.
3. Origine des noms et distribution dans l'espace : barrières géographiques et linguistiques.
4. Noms de famille et prénoms : transmission génétique et transmission culturelle.

Invité pour 1993, Professeur W. SOCHA, New York University, Medical Center (Laboratory of experimental Medicine and Surgery in primates).

Invité pour 1993, Professeur WANG, Recteur de l'Université Médicale N° II de Shangäi.

VOYAGES D'ÉTUDES ET CONGRÈS

J. RUFFIÉ, Président d'honneur du XIV^e Congrès international de primatologie. Strasbourg, 16-21 août 1992.

Extrême Orient :

Japon : National Institute of Genetics (Mishima , Prof. Kimura et Tomoko Ohta, octobre 91).

Chine, Novembre 91 Cours à Shanghai (Université médicale n° 2) et à Kunming (Faculté de Médecine)

Hong-Kong, Macao : Centre de Transfusion de Macao.

Vietnam, Saïgon : Colloque sur le cardio-vasculaire et le sang (Hôpital de chirurgie cardiaque), janvier 1992.

U.S.A. : New-York University, mars 92 — Research-Professor.

Portugal : Université Internationale de Lisbonne — Conférence mai 1992.

Italie : Université de Pavie, Conférence juin 1992.

Bruxelles : Hôpital Reine Elisabeth — séminaire juin 1992.

A. BLANCHER

U.S.A. : Nommé Assistant-Professor à la New York Université (Laboratory of Experimental Medicine and Surgery in Primates, mars-avril 1992.

Ph. ROUGER

Tunis : Journée Nationale de lutte contre le Cancer, Intervention sur le thème « Génétique et Cancer » 13/18 mai 1992.

Venise — Italie. « Hepatitis C virus and related viruses » Fondazione Cini 6/9 juillet 1992.

DIRECTION DE THÈSES

M. PHAM CONG DANG — Prévention du paludisme post-transfusionnel en France (en collaboration avec le Centre et Secteur de l'Hôpital Broussais — D^r. Hoang Thi Bach Bich et M. Le Xuan Phan)

M. Live YU-SION — La diaspora chinoise en France : Immigration, activités socio-économiques, pratiques socio-culturelles (en collaboration avec le Centre de Recherches et d'Etudes sur le dysfonctionnement de l'Adaptation — Professeur François Raveau — EHESS et CHU Necker-Enfants Malades).

M. Yatabe KAZUHIKO — Les japonais en France , Parcours d'adaptation et ethnicité : dialogue ou autarcie ? (en collaboration avec le Centre de Recherches et d'Etudes sur le dysfonctionnement de l'Adaptation — Professeur François Raveau — EHESS et CHU Necker-Enfants Malades).

PUBLICATIONS

F. ROUBINET, A. BLANCHER. *Etude chez le macaque crabier de la demi-vie de deux anticorps monoclonaux humains anti-D*. Rapport du Laboratoire Central d'Immunologie Toulouse - 30 janvier 1992.

F. ROUBINET, A. BLANCHER, P. CONTE, N. DASTUGUE, M. BLANCHER-SARDOU, E. ASIMUS, P. BENARD, J. DUCOS et J. RUFFIÉ. *Production et caractérisation d'anticorps monoclonaux de primates non hominiens*. Sciences et Techniques de l'animal de laboratoire (soumis mai 1992).

A. BLANCHER, W.W. SOCHA, J. RUFFIÉ. *Diversity of Human anti-D monoclonal antibodies revealed by reactions with Chimpanzee red blood cells*. Vox Sanguinis, 837, 1992.

P. DARLU, J. RUFFIÉ. *Relationships between consanguinity and migration rate from surname distributions and isonymy in France*. Annals of Human Biology, 19 (2) 133-137, 1991.

P. DARLU, J. RUFFIÉ. *L'immigration en France étudiée par la méthode des patronymes*. Population, n° 3, sous presse, 1992.

B. HOANG, P. LE XUAN, P. GUICHOUX, M. SIMONNEAU. *Prévalence des anticorps anticytomégalo virus dans une population de donneurs de sang de la région parisienne*. Revue Française Transf. Hémobiol. 34, 119-130, 1991.

B. HOANG, P. LE XUAN, J. RUFFIÉ. *Comparison of erythrocyte markers gene frequencies in different populations*. Int. J. Anthropol. 6, 21-28, 1991.

G. LUCOTTE, F. DAVID, M. MARIOTTI. *Nucleotide sequence of p 49a , a genomic Y-specific probe with potential utilization in sex determination*. Molecular and Cellular Probes, 5, 359-363, 1991.

G. LUCOTTE. *African Pygmies have the more ancestral gene pool when studied for Y chromosome DNA haplotypes*. In : Continuity or replacement. Controverse in Homo sapiens evolution. AA. Balkema Rotterdam, 75-81, 1992.

S. LAPERCHE, V. VAN HUFFEL, Ph. ROUGER, C. SALOMON. *Etude par les fragments de restriction (RFLP) du polymorphisme de l'ADN en criminologie : analyses quantitative et qualitative à partir de sang et de sperme séchés sur différents supports*. Rev. Fr. Transfus. Hémobiol. 34, 139-150, 1991

J.J. LEFRERE, D. VITTECOQ, B. MATTLINGER, G. BOULARD, B. DE BRUYN, A.M. COURROUCE, C. ROUZIUX, C. DOINEL, M. BARY, C. SALMON, J.F. BACH, Ph. ROUGER. *Immunothérapie passive dans le SIDA : utilisation transfusionnelle de plasma riche en anticorps anti-p25 (essai de phase I)*. Rev. F. Transfus. Hémobiol. 34, 199-211, 1991.

I. MANSOUR, C. DOINEL, Ph. ROUGER. *Dichotomy of two CD8⁺ lymphocyte subsets in HIV infection. Depletion of CD8⁺CD3⁻ and expansion of CD8⁺CD3⁺ subsets : consequence on the CD4/CD8 ratio*. CIN : Clin. Exp. Immunol. 85, 481-484, 1991.

La Chaire d'Anthropologie physique ayant pris fin au 1^{er} octobre 1992, nous indiquons ici les articles de travaux terminés et qui vont paraître au cours des prochains mois.

A. BLANCHER, W.W. SOCHA, F. ROUBINET, A.W. ROWE, H. BROLY, P. BYRNE, M. HOLUIGUE, A. BOUZIDI, J.J. HUART, J. RUFFIÉ. Human monoclonal anti-D induced clearance of human-D positive red cells in chimpanzee model (soumis à publication mai 1992, *Vox Sanguinis*).

P. DARLU, J. HOCHÉZ, J. RUFFIÉ. Quelques statistiques sur le nombre des patronymes en France (en préparation, 1992).

P. DARLU, J. HOCHÉZ, J. RUFFIÉ, G. BOETSCH. Approche patronymique des flux migratoires en Limousin (en cours).

P. DARLU, J.R. DOS SANTOS, J.HOCHÉZ, J. SMETS, J. RUFFIÉ. Patronymes, frontières et migrations en Hautes Cévennes et Bas Languedoc (en cours).