

TRIANGLE

Journal Sandoz des Sciences Médicales

Volume 9 Numéro 2 1969

NUMÉRO SPÉCIAL

L'IMMUNOLOGIE EN MÉDECINE

Sommaire

Articles originaux

Prof. R. R. A. Coombs
Types fondamentaux d'affections engendrant des
réactions allergiques 43

Dr. R. R. Race et Dr. R. Sanger
Groupes sanguins et génétique humaine 48

Dr. V. M. Sarich
Aspects immunologiques des origines de l'espèce humaine 55

Dr. K. Whaley et Dr. W. W. Buchanan
Aspects cliniques de l'auto-immunité 61

Notes de thérapeutique

Dr. A.P. Schless et Dr. G. S. Harell
Rôle des globulines gamma humaines en thérapeutique moderne . . . 74

Le monde scientifique

Sir Peter Brian Medawar 79



SANDOZ

tradition

de la recherche

TRIANGLE

Volume 9 Numéro 2 1969

Types fondamentaux d'affections engendrant des réactions allergiques

Prof. R. R. A. Coombs

Immunology Division, Department of Pathology, University of Cambridge, Angleterre

On ne peut guère aborder l'étude des moyens par lesquels la réaction allergique conduit à la maladie, sans rendre hommage au médecin autrichien VON PIRQUET¹² (fig. 1) qui introduisit dans le vocabu-



Fig. 1: Clemens von Pirquet (portrait emprunté à «Practice of Allergy»¹⁶, reproduit grâce à l'obligeance du Dr. R. Wagner, de Boston, Massachusetts, Etats-Unis).

laire médical et scientifique, à raison d'ailleurs, ce terme d'allergie qui signifie réaction différée. Il faut s'élever, en revanche, contre l'interprétation erronée de la pensée de VON PIRQUET, ayant abouti, au fil des ans, à faire du terme d'allergie et de réaction allergique un synonyme de la réaction «immune», de gravité clinique certaine.

La réponse allergique signe un processus biologique ou physiologique naturel qui fait suite à l'introduction, dans l'organisme, de quelque substance antigénique ou allergène. Cette réponse suppose la stimulation élective de certaines cellules du système réticulo-endothélial, aboutissant à la multiplication des cellules réactives. Ces populations de cellules spécifiquement stimulées ou allergisées sont loin d'être entièrement caractérisées, mais il est certain qu'elles comprennent les cellules impliquées dans les réactions d'hypersensibilité différée. Parmi ces cellules, il en est qui se différencient, peut-être avec d'autres, en cellules sécrétrices d'anticorps, c'est-à-dire capables de produire des globulines immunes, spécifiques de l'allergène, appartenant à la classe des immunoglobulines telles que IgC, IgM, IgA, et IgE (anticorps réaginique). L'immunoglobuline IgD n'a pas encore été décelée sous forme d'anticorps.

Dès qu'un sujet a établi ce type de réponse, on peut considérer qu'il se trouve en état d'allergie à l'égard d'un allergène donné et qu'il réagira ultérieurement à tout nouveau contact au même allergène de manière différente de celle dont il a répondu à la première exposition. L'importance de cette réactivité altérée est très grande à titre individuel. Suivant les circonstances précises selon lesquelles le patient entrera en rapport avec cet antigène ou allergène, les réactions lui seront soit

bénéfiques, sous forme d'une immunité, donc d'une prévention de la maladie, soit nocives, en provoquant des lésions tissulaires et un syndrome morbide. Dans les deux cas, les mêmes réactions moléculaires et cellulaires peuvent être impliquées et ce ne sont que les conséquences cliniques de ces réactions qui feront pencher en faveur d'une réaction immune dans certains cas et d'une réaction d'hypersensibilité dans d'autres. Il s'agit toujours, en fait, d'une réaction allergique (fig. 2).

Sans doute, le rôle principal des réactions allergiques chez l'homme est-il de créer une immunité à l'égard de la multitude des micro-organismes pathogènes et nul ne contestera que l'immunoprophylaxie est aujourd'hui l'une des branches les plus importantes de la médecine préventive.

Dans ce travail, nous nous consacrerons essentiellement aux types fondamentaux d'affections engendrant des réactions allergiques. Il y a lieu de faire remarquer que l'allergie ressemble à une arme à double tranchant et que tous les praticiens se doivent de comprendre pleinement ces phénomènes, ce qui appelle à ce que ceux-ci soient mieux enseignés au cours des études médicales.

Le système réticulo-endothélial suscite une réponse allergique non seulement à l'égard d'antigènes de micro-organismes, mais aussi à l'égard de constituants chimiques de toute macromolécule «étrangère», ou, plus précisément, à l'égard de toute macromolécule qu'au sens immunologique le sujet ne peut «tolérer», parvenant au voisinage de ces cellules. L'allergie et la production d'anticorps peuvent être stimulées ainsi par des substances organiques inhalées, par des substances incomplètement digérées, absorbées par la paroi intestinale, par des substances génétiquement différentes ayant traversé la barrière placentaire, par des médicaments que l'on aura prescrit (hormones, sang, produits chimiques, pouvant se lier dans l'organisme de manière à former des antigènes proprement dits) et par des tissus greffés. Cette liste serait cependant incomplète si l'on n'y ajoutait les auto-antigènes⁸. Une fois formée, une réponse allergique peut entraîner alors, à l'occasion d'un nouveau contact de l'allergène, une réponse allergique. Cependant, une première rencontre avec les antigènes microbiens peut ne pas créer d'immunité, mais causer une véritable prédisposition à une maladie impliquant le micro-organisme en cause. On peut penser ainsi

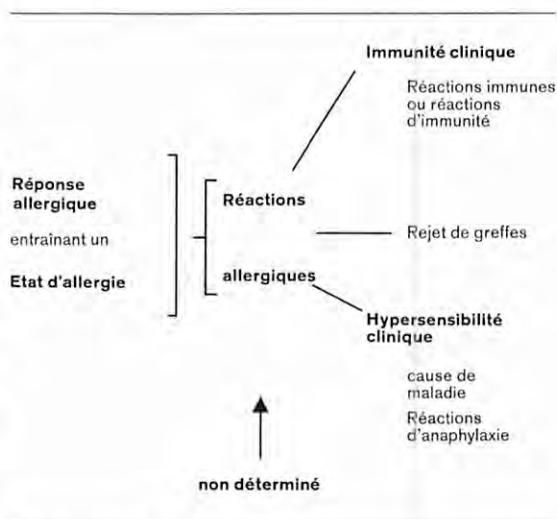


Fig. 2: Etat d'allergie, réactions d'immunité et réactions d'hypersensibilité clinique.

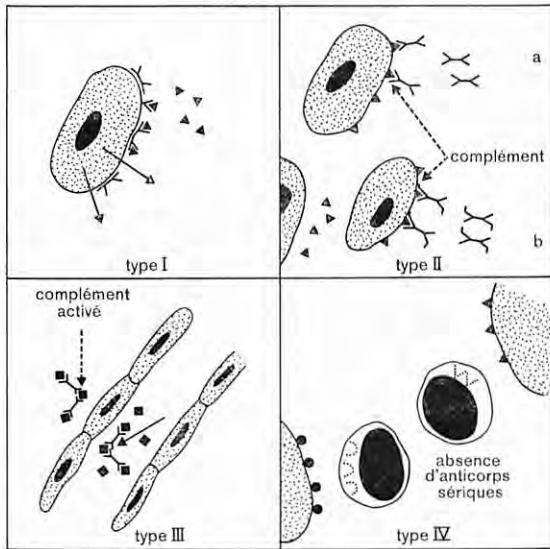
à la réinfection tuberculeuse ou au syndrome faisant suite à une simple rougeole chez un enfant portant des anticorps stimulés par un vaccin inerte¹⁵.

Les maladies allergiques peuvent apparaître sous de nombreuses formes suivant que l'antigène reste localisé ou qu'il est réparti à tout l'organisme, suivant les caractéristiques physiques de l'allergène et suivant la nature de la réaction allergique particulière qui est engagée. Ce n'est que tout récemment que l'on en sut davantage de ces réactions de manière à pouvoir en faire une analyse convenable. Comme nombre de ces connaissances ont été acquises grâce à l'expérimentation animale, les résultats ne peuvent évidemment pas toujours en être extrapolés à l'homme. Quoiqu'il en soit, nous avons encore beaucoup à apprendre des processus moléculaires et cellulaires qui y sont impliqués.

Nous avons établi une classification des réactions allergiques pathogènes, c'est-à-dire des réactions d'hypersensibilité. Nous distinguons (fig. 3) quatre types fondamentaux fondés sur les interactions antigènes - anticorps initiaux. Bien que ces quatre types de réactions soient distincts et que chacun puisse engendrer un aspect clinique caractéristique, il est fréquent qu'ils agissent ensemble, créant ainsi une symptomatologie plus complexe.

Réaction de type I

Ce type de réaction est provoqué par les allergènes réagissant spécifiquement à l'égard de certaines cellules (leucocytes basophiles, mastocytes et autres cellules peut-être) sensibilisées ou rendues passivement allergiques par des anticorps cytophiles et stimulant ceux-ci à libérer des substances pharmacologiquement actives. Ces propriétés cytophiles sont propres aux anticorps réaginniques. L'allergène réagissant à l'égard de l'anticorps, par un phénomène de déclenchement sur la membrane, provoque, selon un certain mécanisme, la sortie de granules cytoplasmiques qui quittent la cellule et qui libèrent, dans les tissus, de l'histamine ou d'autres médiateurs chimiques². Les signes cliniques de ce genre de réactions, prurit, œdème (comparable à celui du rhume des foins), spasme bronchique (comme dans l'asthme) et chute de la tension (telle qu'on l'observe en cas de choc) résultent de l'action directe de ces substances pharmaco-



● ▲ ◆ antigènes. —> libération d'histamine et d'autres substances pharmacologiquement actives. < Y anticorps. - - - - lieu d'action du complément. > > mécanismes dans les mononucléaires, s'opposant à deux composants spécifiques.

Fig. 3: Classification des réactions allergiques responsables de l'hypersensibilité clinique et des états pathologiques (selon R.R.A. COOMBS et P.G.H. GELL³, reproduit grâce à l'obligeance de Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford, Angleterre).

giquement actives sur la perméabilité vasculaire et sur la musculature lisse. On a trouvé, récemment, que l'anticorps réaginnique, particulièrement impliqué dans ce genre de réaction, était associé à l'IgE, immunoglobuline sérique présente en très petites quantités⁷. On sait cependant très peu de choses encore de l'enchaînement précis des processus moléculaires régissant l'association de l'antigène à l'anticorps sur la membrane cellulaire et la sortie ultérieure des granules cytoplasmiques.

Réaction de type II

Cette réaction est déclenchée par des anticorps qui réagissent à l'égard d'un composant antigénique, soit d'une membrane cellulaire, soit d'une membrane basale, ou d'un antigène (produit bactérien) voire d'un haptène (médicament) ayant été au contact étroit de la membrane. Le complément⁹ est habituellement (quoique ce ne soit pas toujours le cas), nécessaire à ce que cette interaction aboutisse à des lésions cellulaires, puis tissulaires.

Parmi les exemples les plus fréquents de ce type de réaction, on peut citer la maladie hémolytique du nouveau-né, les réactions consécutives à une erreur de transfusion, les glomérulo-néphrites par auto-anticorps ainsi que le syndrome expérimental produit par des antisérum néphrotoxiques et les réactions cytotoxiques que l'on observe dans les autres maladies auto-allergiques. Le purpura qui survient en cas d'hypersensibilité à l'apronalide, résulte de lésions thrombocytaires par les anticorps et le complément, formant un complexe lâche avec ce produit. On peut noter également des anémies hémolytiques à la suite d'une réaction entre anticorps et médicament (p. ex. pénicilline, para-amino-salicylate, quinidine) et de la formation d'un complexe avec les hématies. De même, les anticorps s'opposant aux antigènes bactériens peuvent réagir avec des membranes cellulaires ou avec des cellules absorbant les antigènes ou encore avec des cellules portant des antigènes communs capables de former une réaction croisée¹⁸.

On sait, à présent, que les anticorps et le complément ne provoquent pas forcément la lyse et ni la destruction des cellules, en particulier au sein des tissus, mais qu'en agissant sur la membrane cellu-

laire, ils stimulent les lysosomes et accroissent considérablement le passage, hors de la cellule, d'enzymes lysosomiques. La libération de protéase acide par les chondrocytes peut entraîner ainsi la dégradation de la matrice du cartilage^{4, 6}. Il reste à établir si les réactions allergiques du type II qui exercent cet effet de stimulation, jouent un rôle dans les syndromes spontanés de l'homme.

Réaction de type III

La réaction se déroule selon le schéma suivant. Des anticorps réagissent avec des antigènes et forment des complexes qui, d'emblée, ou après intervention du complément, se localisent dans les parois des vaisseaux et dans les glomérules rénaux. Les réactions inflammatoires en ces deux endroits sont particulièrement sérieuses. Dans le cas du phénomène d'Arthus localisé, l'antigène injecté dans les tissus réagit, à forte concentration, avec l'anticorps circulant dans les parois vasculaires. Cette réaction peut être aussi généralisée. En cas de maladie sérique classique^{5, 11}, des anticorps fraîchement élaborés pénètrent dans la circulation, réagissent avec des antigènes et forment des complexes solubles qui se localisent dans la membrane basale des glomérules et dans d'autres parois vasculaires pour y constituer un foyer inflammatoire. Du fait de l'intervention et de l'activation du complément, des polynucléaires sont amenés, par chimiotactisme, sur les lieux de la réaction. La prédominance de ces cellules est caractéristique. La phagocytose excessive des agrégats, par les polynucléaires «résistants», provoque une stimulation accrue des lysosomes, ce qui engendre la libération de protéases, d'hormones inflammatoires et de substances pyrogènes. A l'examen histologique, on observe des dépôts de fibrinoïde et des débris leucocytaires. Des thrombus se forment aussi à l'intérieur des petits vaisseaux lésés, ce dont résultent des hémorragies, caractéristiques des lésions cutanées.

En clinique, un phénomène d'Arthus ou une maladie sérique classique sont des accidents rares aujourd'hui, car on n'administre plus de sérum étranger, à fortes doses. On suppose, en revanche, que le syndrome dit du complexe toxique (ou du complexe immun) est à l'origine de la glomérulo-néphrite, du lupus érythémateux disséminé, de la

fièvre quarte¹⁷ et de la glomérulo-néphrite aiguë streptococcique (quoique cette dernière puisse être aussi du type II). Ce mécanisme interviendrait également en cas de vascularite allergique, ainsi que de polyartérite, dans la mesure où il s'agit vraiment d'une maladie allergique. Il est probable enfin que cette réaction de type III soit responsable de la maladie du poumon de fermier, de la maladie des aviculteurs et des autres maladies pulmonaires par hypersensibilité s'accompagnant d'une pneumonie interstitielle¹⁰.

Réaction de type IV

C'est la réaction qui est à la base de l'hypersensibilité différée, appelée ainsi parce qu'elle demande 24 à 48 heures pour apparaître pleinement après que l'antigène a été injecté par voie intra-dermique. Les anticorps sériques ne sont pas impliqués dans le déclenchement de cette réaction. On suppose que le phénomène initial consiste en une interaction de l'allergène habituellement localisé, et de lymphocytes possédant des récepteurs spécifiques, à type d'anticorps, fixés à la membrane. On sait cependant très peu encore de la manière précise dont se déroulent les événements ultérieurs. En fonction des données expérimentales, l'allergène semble stimuler la mitose des lymphocytes participant à la réaction, avec différenciation possible des cellules filles, et les cellules qui ont subi cette action, libèrent des hormones inflammatoires (le "lymph node permeability factor", p.ex.¹³), modifiant la perméabilité des vaisseaux tant pour les protéides que pour les leucocytes. On dispose aussi de documents attestant la libération d'un facteur qui stimule l'accumulation, la prolifération et la migration des macrophages¹. Grâce à ces observations, on peut s'expliquer l'aspect histologique presque constamment associé à ce type de réaction, soit l'accumulation périvasculaire de mononucléaires et la prolifération histiocytaire. Il est difficile de préciser davantage la pathologie de cette réaction, puisque l'on ignore toujours quelles seraient, le cas échéant, les activités physiologiques de ces cellules, exceptée celle de susciter la réponse allergique en soi. Le problème est de savoir si ces cellules lymphoïdes réagissant de manière spécifique ont un comportement particulier à l'égard des allergènes ou des cellules contenant des anti-

gènes, que n'auraient pas les anticorps libres. De nombreux indices militent en faveur de cette hypothèse, mais il est difficile d'en fournir la preuve. Cliniquement, les réactions de type IV sont à la base de bon nombre de maladies infectieuses et auto-allergiques. Aussi, l'eczéma de contact en serait-il un exemple pour ainsi dire parfait. Cette réaction jouerait également un rôle important dans le rejet des homogreffes.

S'il est néanmoins un groupe de maladies allergiques dont nous n'avons pas tenu compte, à savoir celui qui comprend les états de carence immunitaire¹⁴, toutes les manifestations allergiques graves faisant intervenir des allergènes exogènes, y compris les allergènes médicamenteux ou des auto-allergènes, peuvent s'expliquer par ces quatre types de réaction, agissant d'ailleurs souvent ensemble.

Bibliographie

- ¹ BLOOM B.R., BENNETT B.: *Science* 1966, 153, 80. — ² BROCKLEHURST W.E.: Pharmacological mediators of hypersensitivity reactions. In: Clinical aspects of immunology (2nd edition). Ed. P.G.H. GELL and R.R.A. COOMBS. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1968, p. 611. — ³ COOMBS R.R.A., GELL P.G.H.: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Clinical aspects of immunology (2nd edition). Ed. P.G.H. GELL and R.R.A. COOMBS. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1968, p. 575. — ⁴ DINGLE J.T., FELL H.B., COOMBS R.R.A.: *Int. Arch. Allergy* 1967, 31, 283. — ⁵ DIXON F.J., VAZQUEZ J.J., WEIGLE W.O., COCHRANE C.G.: Immunology and pathogenesis of experimental serum sickness. In: Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states. (Symposia of the Section on Microbiology, the New York Academy of Medicine, no. 9.) Ed. H.S. LAWRENCE. Hoeber-Harper, New York 1959, p. 354. — ⁶ FELL H.B., COOMBS R.R.A., DINGLE J.T.: *Int. Arch. Allergy* 1966, 30, 146. — ⁷ JOHANSSON S.G.O., BENNICH H.H.; WIDE L.: *Immunology* 1968, 14, 265. — ⁸ LACHMANN P.J.: Auto-allergy. In: Clinical aspects of immunology (2nd edition), Ed. P.G.H. GELL and R.R.A. COOMBS. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1968, p. 597. — ⁹ LACHMANN P.J.: Complement. In: Clinical aspects of immunology (2nd edition). Ed. P.G.H. GELL and R.R.A. COOMBS. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1968, p. 384. — ¹⁰ PEPYS J.: *Ann. intern. Med.* 1966, 64, 943. — ¹¹ VON PIRQUET C., SCHICK B.: Die Serumkrankheit. Deuticke, Leipzig/Wien 1905. — ¹² VON PIRQUET C.: *Münch. med. Wschr.* 1906, 30, 1457. — ¹³ SCHILD H.O., WILLOUGHBY D.A.: *Brit. med. Bull.* 1967, 23, 46. — ¹⁴ SOOTHILL J.F.: Immunity deficiency states. In: Clinical aspects of immunology (2nd edition). Ed. P.G.H. GELL and R.R.A. COOMBS. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1968, p. 540. — ¹⁵ Vaccination against measles: *Lancet* 1968, i, 616. — ¹⁶ VAUGHAN W.T.: Practice of Allergy. Henry Kimpton. London 1969. — ¹⁷ WARD P.A., KIBUKAMUSOKE J.W.: *Lancet* 1969, i, 283. — ¹⁸ ZABRISKIE J.B.: *Advanc. Immunol.* 1967, 7, 147.

Groupes sanguins et génétique humaine

Dr. R. R. Race et Dr. R. Sanger

Medical Research Council Blood Group Research Unit, The Lister Institute, Londres, Angleterre

Il ne sera question, dans cet article, ni du rôle essentiel des groupes sanguins en cas de transfusion et de maladie hémolytique du nouveau-né, ni des intrications sérologiques des groupes eux-mêmes, mais de l'aspect moins connu des applications des groupes sanguins à certains problèmes de la génétique humaine. L'intérêt des groupes sanguins, en ce vaste domaine, provient de leur aptitude à marquer, parfois, les chromosomes et à indiquer alors, d'une paire de chromosomes, celui qui est d'origine paternelle et celui qui est d'origine maternelle.

Les antigènes érythrocytaires, dont la présence ou l'absence définit le groupe sanguin, s'héritent presque tous comme caractères dominants directs. On connaît plus de 130 antigènes, mais beaucoup d'entre eux sont trop communs ou trop rares pour être utiles en génétique humaine. Près de trois quarts des antigènes peuvent être répartis en 14 systèmes (ABO, MNSs, P, Rh, Lutheran, Kell Lewis, Duffy, Kidd, Diego, Yt, I, Dombrock et Xg).

Liaisons autosomiques

Les lieux génétiques, ou locus, pour tous ces systèmes, à l'exception d'un seul, se situent sur les autosomes, chromosomes non sexuels. Chacun de ces locus équivaut à un point fixe sur le chromosome, à partir duquel la position des locus voisins est progressivement établie.

Les groupes sanguins représentaient, récemment encore, les seuls marqueurs autosomiques utiles. Les groupes sériques et les groupes enzymatiques érythrocytaires ont pris, depuis, une importance accrue et l'on dispose, à présent, d'une trentaine de systèmes différents.

La mesure de la distance entre deux locus obéit à un principe général. Si deux locus sont situés sur des paires de chromosomes différents, les deux caractères auxquels ils correspondent, apparaîtront, à la génération suivante, soit ensemble, soit

isolément, en fonction du seul hasard. En revanche, si deux locus sont situés sur un chromosome et s'ils sont suffisamment proches l'un de l'autre, les deux caractères qu'ils engendrent passeront ensemble d'une génération à l'autre, sauf en cas d'apparition d'un enjambement à la gamétogenèse, auquel cas les deux caractères passeront à certains des descendants. Si deux locus sont situés sur le même chromosome, la probabilité qu'ils soient séparés par un enjambement, est d'autant plus élevée qu'ils sont plus éloignés l'un de l'autre, de sorte que la proportion d'enfants dits «par enjambement», dans une série de familles, peut être considérée comme un reflet de la distance séparant les deux locus.

Les paires de locus connus pour être à distance mesurable l'un de l'autre, sur le même autosome, sont énumérées au tableau 1. L'échec de la tentative de mise en évidence d'une liaison entre deux locus ne suffit pas à prouver qu'ils ne sont pas situés sur le même chromosome, car la plupart des chromosomes sont suffisamment longs pour contenir deux locus entre lesquels la liaison ne pourrait être mesurée.

Attribution des locus à leurs autosomes respectifs

Pour l'établissement des cartes chromosomiques, l'étape suivante consiste à déterminer quels chromosomes portent tels locus. Cette opération est aisée lorsque le caractère est lié au sexe, mais elle devient extrêmement difficile lorsqu'il s'agit d'un caractère autosomique. On vient d'obtenir une preuve évidente d'une position d'un locus sur un autosome, et nombre de preuves par défaut ont été recueillies au cours de ces sept dernières années. Illustrons, par un exemple simple, cette manière d'élucider le problème. Un patient à qui manquait la portion supérieure de l'un de ses autosomes de la 5^{ème} paire était du groupe AB. Il s'ensuit que le locus *ABO* n'est pas situé sur la

Carte du chromosome X

Les caractères comme l'hémophilie, qui dépendent de locus situés sur le chromosome X, sont faciles à reconnaître par leur mode de transmission particulier, notamment par l'absence de passage de père en fils. Les locus du chromosome X s'offrent ainsi, pour le moment, plus facilement à l'investigation que les locus des autosomes, et les chercheurs ont porté plus particulièrement leur intérêt sur l'ordre de succession des locus dans le chromosome X.

Les locus de plus d'une centaine de caractères se trouvent fixés en quelque endroit du chromosome X, mais la forte majorité de ces caractères ne peuvent servir de marqueurs, de par la rareté des allèles anormaux par lesquels ils sont reconnus. Ils constituent cependant des points fixes précis sur le chromosome, que l'on peut porter sur la carte chromosomique.

Les caractères liés au chromosome X pouvant convenir comme marqueurs, à cause de leur fréquence, sont le daltonisme (deutéranopie et protanopie, plus rare), la glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G-6-PD) érythrocytaire (pour certaines populations seulement), les groupes sanguins Xg et les groupes sériques Xm, de découverte plus récente.

L'établissement de la carte du chromosome X obéit au même principe général que celle des autosomes, la fréquence de l'enjambement ne pouvant cependant être appréciée que chez les femmes, aux deux chromosomes X. On pense, en effet, qu'il n'y a, pour ainsi dire, pas d'enjambement chez les hommes entre les chromosomes X et Y.

Le figure 2 fait état d'une somme importante de travaux, résumés ailleurs¹⁴. Deux groupes de locus ont pu être découverts jusqu'à présent, l'un basé essentiellement sur l'appréciation de la vision des couleurs et l'autre sur la mesure de Xg.

Le problème consiste à combler l'espace entre ces deux groupes de locus. Il serait séduisant de pouvoir montrer que les groupes sériques Xm récemment découverts y ont leur locus. Xm est situé à une certaine distance du locus de la deutéranopie et, sur la carte hypothétique, il a été placé en haut, mais il se peut aussi qu'il soit compris à l'intérieur du groupe daltonisme - hémophilie - G-6-PD.

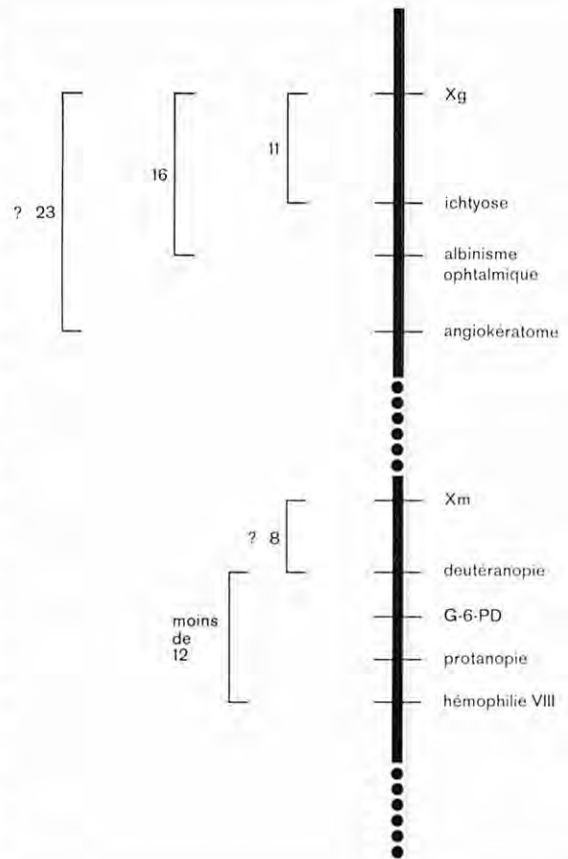


Fig. 2: Etablissement de la carte du chromosome X montrant les deux groupes de locus. L'intervalle entre ces deux groupes n'a pas encore été comblé.

Anomalies des chromosomes sexuels et groupes sanguins Xg

L'une des conséquences les plus intéressantes des progrès énormes de la cytogénétique humaine, au cours de ces dix dernières années, fut la découverte de l'importance des anomalies pouvant intéresser le nombre de chromosomes sexuels. Individuellement, ces variantes sont rares, mais ensemble, elles surviennent dans près de 1 naissance sur 500. Il s'agit de X0, XXX et XXXX, propres

à des personnes de sexe féminin, et de XXY, XXXY, XXXXY et XYY, apanage des sujets de sexe masculin. Tous sont stériles, sauf XXX et XYY.

Une anomalie du nombre des chromosomes sexuels résulte habituellement d'un accident au moment de la gamétogenèse: une paire de chromatides qui aurait dû se scinder au cours de l'une des deux divisions méiotiques, chacun partant pour une cellule nouvelle, restent accolés, et l'une des cellules filles reçoit deux chromosomes sexuels alors que l'autre en est dépourvue.

La distribution des groupes Xg reflète les anomalies de nombre des chromosomes X, conformément au tableau 2, qui montre l'incidence de ces groupes chez des patients atteints des deux anomalies les plus fréquentes, le syndrome de Klinefelter (XXY) et le syndrome de Turner (XO).

Bien qu'ils aient deux chromosomes X, on ne s'attend pas à ce que les hommes XXY aient exactement la même distribution de Xg que les femmes normales, parce que, dans un certain nombre de cas où les deux X proviennent de la mère, ceux-là seront des copies rigoureusement identiques de l'un des chromosomes X de celle-ci, ce qui déplacera quelque peu la courbe de distribution de Xg en direction des hommes.

Les groupes Xg des parents montreront, dans environ un cas XXY sur sept, si la déficience de la division cellulaire a intéressé la spermatogenèse ou l'ovogenèse. Par exemple, si le père est Xg (a+), la mère Xg (a-) et l'enfant XXY Xg (a+),

Tableau 2: Incidence des groupes Xg chez quatre types d'individus de souche européenne. La différence entre les femmes XO et les hommes normaux n'est pas significative, contrairement à la différence entre les hommes XXY et les femmes normales¹⁵. Les chiffres concernant les hommes et les femmes normaux sont empruntés à NOADES et coll.¹³, ceux concernant les personnes atteintes de syndrome de Klinefelter et de syndrome de Turner à RACE et SANGER¹⁵.

	Nombre de sujets examinés	Xg (a+) %	Xg (a-) %
XY hommes normaux		65,9	34,1
XXY syndrome de Klinefelter	252	82,5	17,5
XX femmes normales		88,4	11,6
XO syndrome de Turner	261	69,7	30,3

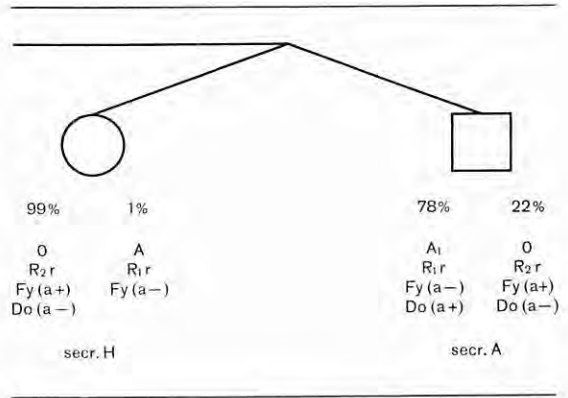


Fig. 3: Jumeaux chimères^{2,14}. Le sang de chacun d'eux est formé d'un mélange. Les groupes génétiques d'origine de chaque enfant sont indiqués à gauche, les groupes greffés à droite. Les systèmes pour lesquels il n'y a pas de différence apparente ne sont pas représentés. secr. = antigène sécrété dans la salive.

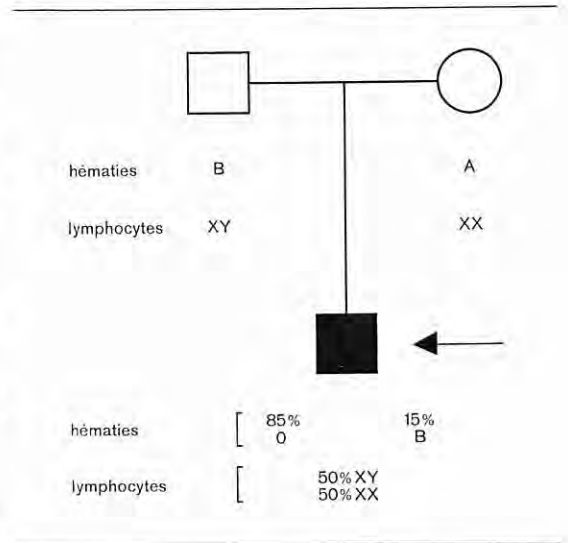


Fig. 4: Exemple de dispermie¹². Le père de l'enfant marqué par une flèche a contribué à sa conception par deux spermatozoïdes, l'un portant un gène B et l'autre un gène O, l'un un chromosome X et l'autre un chromosome Y. On notera que la contribution ne s'est pas faite dans la même proportion pour les deux lignées cellulaires.

le chromosome X supplémentaire de l'enfant doit être d'origine paternelle. Ainsi, le groupe sanguin révèle que l'incident à dû se produire au cours de la première division méiotique de la spermatogénèse. S'il s'était produit au cours de la seconde division, on aurait pu avoir un spermatozoïde comprenant deux X et un chromosome Y. A partir de données du groupe Xg familial, on peut évaluer⁶ que le chromosome X supplémentaire est d'origine paternelle dans 36 % des cas environ, et d'origine maternelle dans près de 64 % des cas. (Ces calculs sont nécessaires parce que les groupes Xg peuvent faire révéler, dans ces familles, l'origine d'une proportion plus élevée de chromosomes X d'origine maternelle que d'origine paternelle). Comme les personnes X0, atteintes de syndrome de Turner, ne possèdent en outre qu'un seul chromosome X, on peut s'attendre à ce qu'elles correspondent à la même courbe de distribution des groupes Xg que les sujets de sexe masculin, ce qui est d'ailleurs le cas (tableau 2). Dans un tiers des familles environ, les groupes Xg indiquent nettement la provenance maternelle ou paternelle du seul chromosome X. Selon les calculs, l'origine maternelle est de 75 % environ.

Jumeaux chimères

Un chimérisme sanguin est de règle, chez les bovidés, pour la plupart de jumeaux dizygotes, mais il est très rare chez l'homme⁵. Il résulte de connexions vasculaires entre jumeaux bivitellins durant la vie intra-utérine, grâce auxquelles le sang et les cellules médullaires peuvent passer d'un fœtus à l'autre. Ces cellules font souche dans l'autre organisme et, leur vie entière, ces jumeaux élaboreront une partie de leur sang selon leur propre modèle génétique, l'autre partie selon le modèle de leur frère ou sœur. En fait, il y a deux espèces de sang chez la même personne.

On a découvert jusqu'à présent huit paires de jumeaux de ce type¹⁴, trois en Grande-Bretagne, une au Mexique, une au Canada, deux aux Pays-Bas et une aux Etats-Unis d'Amérique. Conformément à la figure 3, les jumeaux humains, par opposition à ceux d'espèce bovine, peuvent avoir des mélanges de sang dans des proportions très différentes. La jumelle n'a que 1 % des cellules de son frère jumeau alors que le jumeau a 22 % des cellules de sa sœur.

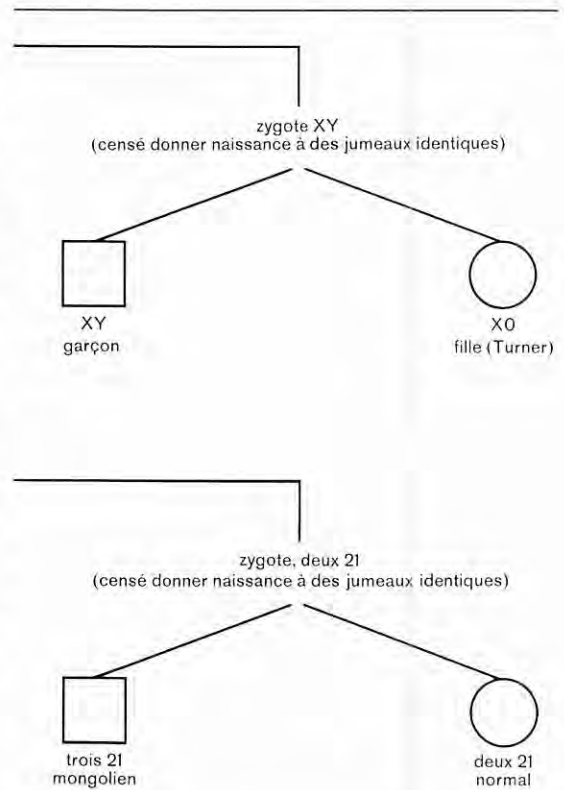


Fig. 5: Monozygotisme hétérocaryote. Jumeaux monozygotes, c'est-à-dire univitellins, censés être rigoureusement identiques, qui, en réalité, ne le sont pas. Illustration des deux premiers cas découverts^{21,9}.

Dispermie

Une autre curiosité, à la découverte de laquelle les groupes sanguins ont beaucoup contribué, et qui était déjà connue auparavant dans d'autres espèces, notamment chez le *bombyx* ou ver à soie, est la dispermie. Dans l'espèce humaine, on trouve des mosaïques, souvent du sexe, peut-être de la couleur des yeux et de la peau, des groupes sériques ou des différences enzymatiques et, habituellement, des groupes sanguins.

Ce phénomène résulte de la pénétration de deux spermatozoïdes dans le même ovule. On suppose que l'un d'eux féconde le noyau de l'ovule et l'autre le noyau du second corps polaire, qui d'habitude n'a pas encore été expulsé de la cellule

au moment de la fécondation. Les deux zygotes restent accolés et équivalent aux produits de la première mitose d'un œuf normal, donnant naissance à un seul organisme. On peut admettre que ce fœtus est une mosaïque de deux jumeaux, ce qui correspond à un enfant qui contiendrait en lui son propre jumeau. On connaît huit exemples, bien démontrés, de dispermie. Le premier a marqué le triomphe de l'école de Seattle⁷, les suivants ont été découverts à Detroit, Paris, Vancouver, Wisconsin, Oslo, Glasgow et Durban. Tous, sauf un, présentent une mosaïque des groupes sanguins¹¹. Le cas du Wisconsin¹² est illustré à la figure 4. A l'examen du garçon marqué par une flèche, au Milwaukee Blood Center, en vue d'une opération cardiaque, on s'est aperçu qu'il présentait un mélange de cellules O et de cellules B. Les médecins de ce laboratoire ont eu pour mérite d'avoir pensé à une dispermie et de s'être penchés alors sur l'anamnèse de l'enfant. C'est ainsi que l'on apprit qu'il avait été opéré à un âge précoce pour une intersexualité des organes génitaux externes. Ses chromosomes furent examinés et s'avèrent comme une mosaïque pour la paire sexuelle, la moitié environ des lymphocytes étant du type XY et l'autre du type XX. L'un des deux spermatozoïdes qui réussit à féconder l'ovule, devait donc porter un chromosome Y et l'autre un chromosome X.

Monozygotisme hétérocaryote

C'est à TURPIN et LEJEUNE que l'on doit le nom d'une nouvelle espèce de jumeaux, particulièrement intéressante, découverte par eux et leurs collaborateurs^{20, 9, 21}. Ces jumeaux, « identiques » en ce qui concerne notamment le groupe sanguin et la tolérance aux greffes cutanées, n'en diffèrent pas moins par leur nombre de chromosomes. Les deux premiers cas connus sont illustrés à la figure 5. Six autres paires ont été décelées depuis¹⁴. La dissemblance de ces jumeaux monozygotes résulte d'un accident survenu à un chromosome lors de l'une ou l'autre des divisions cellulaires de la méiose précédant le développement des deux lignes primitives dont sont issus les deux jumeaux. Dans le premier cas, un chromosome Y a été perdu au cours d'une division précoce, et la souche cellulaire X0 qui en résulta, est à l'origine de la ligne primitive de la fillette X0. Dans le second cas, il y eut gain d'un chromosome dont il s'ensuivit une lignée de cellules à trois chromosomes²¹, donnant naissance à l'enfant mongoloïde.

Ces quelques curiosités montrent dans quelle mesure l'étude des groupes sanguins peut contribuer, en plus de leur rôle essentiel dans les transfusions et au cours de la maladie hémolytique du nouveau-né, aux connaissances biologiques générales de l'homme.

Bibliographie

- ¹ BLOOM G.E., GERALD P.S., REISMAN L.E.: *Science* 1967, 156, 1746. — ² BOOTH P.B., PLAUT G., JAMES J.D., IRIN E.W., MOORES P., SANGER R., RACE R.R.: *Brit. med. J.* 1957, i, 1456. — ³ CHALMERS J.N.M., LAWLER S.D.: *Ann. Eugen. (Lond.)* 1953, 17, 267. — ⁴ DONAHUE R.P., RENWICK J.H., DE LOS COBOS L., BORGAONKAR D.S., BIAS W.B., MCKUSICK V.A.: *Clin. Res.* (sous presse). — ⁵ DUNSFORD I., BOWLEY C. C., HUTCHISON A.M., THOMPSON J.S., SANGER R., RACE R.R.: *Brit. med. J.* 1953, ii, 81. — ⁶ FRASER G.R.: *Ann. hum. Genet.* 1963, 26, 297; voir aussi FRASER G.R.: Corrigenda et addendum. *Ann. hum. Genet.* 1966, 29, 323. — ⁷ GARTLER S.M., WAXMAN S.H., GIBLETT E.: *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 1962, 48, 332. — ⁸ DE GROUCHY J., VESLOT J., BONNETTE J., ROIDOT M.: *Amer. J. Dis. Child.* 1968, 115, 93. — ⁹ LEJEUNE J., LAFOURCADE J., SCHARER K., DE WOLFF E., SALMON C., HAINES M., TURPIN R.: *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 1962, 254, 4404. — ¹⁰ MENNECIER M.: Individualisation d'une nouvelle entité: la génodermatose scléro-atrophiante et kératodermique des extrémités fréquemment dégénérative. Etude clinique et génétique (possibilité de linkage avec le système MNSs). Thèse, Université de

Lille 1967, p. 163. – ¹¹ MOHR J.: *Acta path. microbiol. scand.* 1951, 29, 339. – ¹² MYHRE B. A., MEYER T., OPITZ J. M., RACE R. R., SANGER R., GREENWALT T. J.: *Transfusion (Philad.)* 1965, 5, 501. – ¹³ NOADES J., GAVIN J., TIPPETT P., SANGER R., RACE R. R.: *J. med. Genet.* 1966, 3, 162. – ¹⁴ RACE R. R., SANGER R.: *Blood groups in man* (5th ed.). Blackwell Scientific Publications, Oxford 1968. – ¹⁵ RACE R. R., SANGER R.: *Brit. med. Bull.* 1969, 25, 99. – ¹⁶ RADLEY S., ROBSON E. B., HARRIS H., MAYNARD SMITH S.: *Ann. hum. Genet.* 1968, 31, 237. – ¹⁷ RENWICK J. H., LAWLER S. D.: *Ann. hum. Genet.* 1955, 19, 312. – ¹⁸ RENWICK J. H., LAWLER S. D.: *Ann. hum. Genet.* 1963, 27, 67. – ¹⁹ ROBSON E. B., SUTHERLAND I., HARRIS H.: *Ann. hum. Genet.* 1966, 29, 325. – ²⁰ TURPIN R., LEJEUNE J., LAFOURCADE J., CHIGOT P. L., SALMON C.: *C. R. Acad. Sci (Paris)* 1961, 252, 2945. – ²¹ TURPIN R., LEJEUNE J.: *Les chromosomes humains*. Gauthier-Villars, Paris 1965, p. 345. – ²² WEITKAMP L. R., RUCKNAGEL D. L., GERSHOWITZ H.: *Amer. J. hum. Genet.* 1966, 18, 559.

Aspects immunologiques des origines de l'espèce humaine

Dr. V. M. Sarich

Department of Anthropology and Biochemistry, University of California,
Berkeley, Californie, Etats-Unis

Il y a un peu plus de cent ans, THOMAS HENRY HUXLEY², faisant allusion aux singes de l'Ancien Monde, écrivait, «... Quels que soient les systèmes d'organes que l'on étudie, si l'on en compare les modifications chez les simiens, on aboutit toujours au même résultat, à savoir que les différences morphologiques qui distinguent l'homme du gorille et du chimpanzé sont moins importantes que celles qui séparent le gorille des singes inférieurs.»

Les gens sont conscients de ce phénomène, car c'est bien aux grands singes d'Afrique, chimpanzés et gorilles, qu'on tend à s'identifier en visitant un jardin zoologique. La morphologie fondamentale et le comportement de ces animaux font penser si étrangement à notre propre anatomie et à notre manière d'agir, qu'il est certes difficile de ne pas éprouver un sentiment d'étroite parenté. En termes d'évolution, ces similitudes s'expliquent par la survivance de caractères hérités d'un ancêtre commun et les différences peuvent être interprétées comme étant apparues au moment que les embranchements qui ont conduit à l'homme et aux autres primates de grande taille, ont suivi un développement indépendant. Pour HUXLEY, la nature de cette brèche était essentielle:

«Il serait aussi absurde de vouloir nier l'existence de ce fossé que d'en exagérer l'importance et, une fois admis le fait qu'il existe, de refuser de se consacrer à l'étude de ses dimensions exactes.»

Essayant de transposer le problème de HUXLEY en termes chronologiques, nous nous sommes demandés depuis combien d'années l'homme fait partie d'un ordre séparé, dans l'évolution des espèces vivantes. Les estimations varient considérablement, et selon les approximations actuelles les plus sérieuses et les plus dignes de foi, on peut en évaluer la durée de 3 à 30 millions d'années^{4,8}. Pour comprendre tant soit peu notre

propre évolution, il convient de ramener cette durée à des proportions plus étroites. Afin de saisir l'évolution de n'importe quel organisme, il y a lieu de connaître à la fois son stade initial et son état présent. En remontant cependant à 3 millions d'années, soit à un singe pour ainsi dire actuel, probablement assez semblable au petit chimpanzé *pan paniscus*, il n'en serait pas du tout de même qu'avec une origine datant de quelque 30 millions d'années, plus difficile à définir, mais correspondant certainement encore à un stade proto-simien.

Evolution moléculaire

Pour cerner le problème de plus près, nous nous sommes penchés sur un holoprotéide, la sérum-albumine, qui se trouve à la fois dans le sérum de l'ensemble des primates et des autres mammifères. Cette protéine, de structure définie, a évolué en fonction du temps, permettant ainsi d'entreprendre une mesure effective des traits communs qui ont subsisté et des distinctions qui se sont accumulées depuis que notre voie s'est séparée de celle menant aux singes. Grâce aux progrès récents de génétique moléculaire, on peut montrer que la structure des protéines est conforme à celle du matériel génétique en soi, c'est-à-dire que chaque acide aminé contribuant à former une protéine est défini par la séquence de trois paires de nucléotides dans l'ADN du gène. La séquence cytosine-cytosine-guanine (CCG) correspond ainsi à la glycine. L'évolution suppose donc, à la base, un changement ou une mutation de l'ADN qui est incorporé ensuite dans les gènes de l'espèce en évolution et qui se reflète par une transformation correspondante de la séquence des acides aminés d'une certaine protéine codée par ce gène. Si, dans la séquence CCG, la cytosine initiale fait place à

de l'adénine, la nouvelle séquence ACG correspond à de la cystéine en lieu et place de la glycine. Ce procédé, répété des millions de fois au cours de centaines de millions d'années dans des millions de populations différentes, aboutit à la fabuleuse diversité des structures moléculaires et morphologiques actuelles du monde vivant.

Comme postulat fondamental, on peut établir qu'un tel procédé doit entraîner inévitablement des divergences lorsque deux populations sont isolées l'une de l'autre. Il est statistiquement peu probable, de par la rareté relative de mutations et les dimensions limitées de chaque population, que des changements identiques puissent être incorporés dans le bagage génétique de la descendance, à la suite d'une sélection naturelle ou d'une

déviations. Ainsi, tant qu'aucun croisement n'aura lieu, deux populations vont se différencier de plus en plus l'une de l'autre, et l'on peut considérer les structures des protéines chez leurs représentants actuels comme le reflet et la mesure des différences séparant les deux embranchements.

On peut s'interroger évidemment sur la valeur d'un locus unique pour démontrer des relations dans l'évolution d'espèces qui en contiennent en réalité plusieurs milliers. Néanmoins, cette façon de procéder se justifie, car ce locus particulier a évolué comme une partie intégrante des organismes composant les lignées qui ont abouti aux espèces que nous observons et comparons aujourd'hui. L'histoire de ce locus correspond donc nécessairement à l'histoire des lignées considérées.

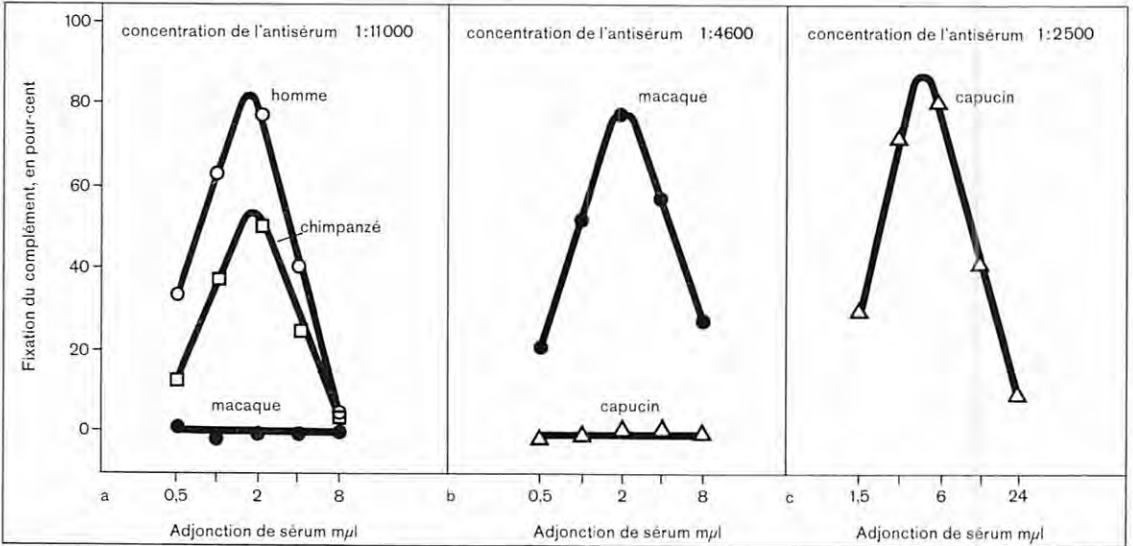


Fig. 1: Suite d'épreuves MCF entreprises au moyen de l'antisérum anti-albumine humaine d'un seul lapin. La concentration de l'antisérum est indiquée pour chaque expérience. a) On observe, à une concentration de 1:11 000, une réaction pour la sérum-albumine de chimpanzé, alors qu'aucune réaction n'est décelable pour l'albumine de singe. Le sommet de la courbe propre au chimpanzé est à 67 % de celui de la sérum-albumine humaine. Nulle autre méthode immunologique ne permet de faire une telle distinction quantitative entre les albumines sériques du chimpanzé et de l'homme. b) La sérum-albumine du macaque rhésus offre une réaction évidente si la concentration de l'antisérum est multipliée par le facteur 2,5. c) La sérum-albumine de capucin répond à une courbe dont le sommet se compare à ceux des courbes voisines, à une élévation de la concentration de l'antisérum par le facteur 4,5. Les distances immunologiques pour l'homme, le chimpanzé, le macaque rhésus et le capucin (voir texte) sont respectivement de 0, de 6, de 38 et de 67. (Selon V.M. SARICH et A.C. WILSON⁶, reproduit grâce à l'obligeance de l'American Association for the Advancement of Science.)

En d'autres termes, les époques caractérisant les différences entre les diverses lignées d'albumine correspondent à celles qui témoignent des différences entre les espèces elles-mêmes.

Pour approfondir cette histoire de l'albumine, il fallut entreprendre une étude immunologique comparative des albumines de primates. Nous nous contenterons d'en résumer les méthodes spécifiques exposées ailleurs⁶. Les mesures du degré de correspondance immunologique entre les albumines des différentes espèces ont été réalisées par la technique de fixation quantitative du micro-complément (MCF)³. Cette méthode a l'avantage d'être extrêmement sensible et permet de détecter souvent les substitutions d'un seul acide aminé tout en exigeant très peu d'antisérum et d'antigène. Pour définir les courbes de la figure 1, il suffit ainsi, à la figure 1a, de 10^{-4} ml environ d'antisérum et de 10^{-6} ml de sérum contenant l'albumine. Grâce à cette économie de matériel, on peut, en travaillant sur des antisérums faibles et en cherchant à déceler des réactions croisées plus distantes, répéter l'expérience des milliers des fois en se servant de sérum provenant d'un seul lapin.

Distances immunologiques

Les distances immunologiques entre les diverses albumines sont exprimées en fonction de $100 \log DI$, cette dernière valeur représentant le facteur par lequel il faut élever la concentration de l'antisérum pour qu'une albumine particulière donne un degré de fixation du complément équivalant à celui obtenu par l'espèce homologue. Pour les réactions illustrées à la figure 1, les valeurs de DI et les distances correspondantes sont: Homo (homme) 1,0 et 0 (par définition); Pan (chimpanzé) 1,14 et 5,7; Macaca (macaque rhésus) 2,38 et 38; Cebus (capucin) 4,64 et 67. La distance immunologique maximale trouvée entre deux albumines de primates approche 115 unités. Par ailleurs, la plus courte distance entre un primate et une espèce de mammifère n'appartenant pas à l'ordre des primates est de 140 unités.

Traduction des distances en termes historiques

La distance immunologique entre l'homme et le chimpanzé est de 6 unités. On peut se demander alors quelles fractions de ces 6 unités se sont

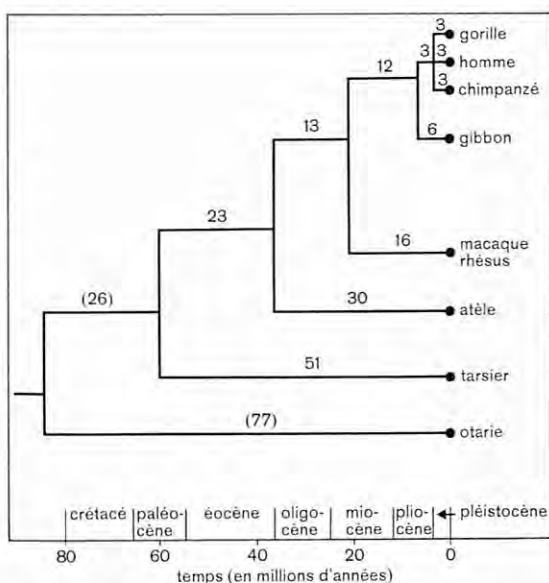


Fig. 2: Echelle phylogénique d'une série d'espèces de primates, chaque groupe principal étant illustré par un de ses représentants. L'importance quantitative des modifications de l'albumine est indiquée pour chaque lignée. L'otarie a été choisie comme base de référence, à partir de laquelle les changements, le long des embranchements, conduisant au tarsier et aux primates supérieurs. Les chiffres figurant à l'intérieur du schéma représentent les distances immunologiques; ceux qui sont indiqués par parenthèses sont approximatifs, car on ne dispose encore d'aucune épreuve absolument satisfaisante qui permette de définir de manière relative l'importance quantitative des variations dont ont fait l'objet les albumines des carnivores et des primates. Les divergences sont calculées par rapport à un laps de temps de 60 millions d'années entre l'existence des prosimiens et celle des anthropoïdes.

accumulées respectivement dans la lignée humaine et dans celle des chimpanzés depuis que les deux espèces ont eu pour la dernière fois un ancêtre commun. A cet effet, il faut mesurer la distance par rapport à une espèce plus lointainement apparentée, le gibbon. Les distances de l'homme et du chimpanzé au gibbon sont toutes deux de 12 unités. Il s'est donc accumulé 3 unités à la fois sur l'albumine de l'homme et sur celle du chimpanzé depuis leur séparation. Procédant de façon analogue pour apprécier les distances immunologiques entre les divers embranchements possibles,

on obtient ainsi l'échelle phylogénique reproduite à la figure 2.

Comme chaque lapin produit un antisérum qui lui est propre, il peut exister, selon les antisérums que l'on emploie, une certaine variation des distances obtenues. De plus, chaque lignée au passé suffisamment long peut être composée d'une certaine quantité de segments individuels mesurables par des antisérums qui s'opposent aux albumines d'un certain nombre d'espèces de primates (18 dans le cas présent). Ainsi, les distances indiquées le long des embranchements, à la figure 2, correspondent le mieux aux données expérimentales actuelles. La valeur intrinsèque de cette manière d'aborder le problème est démontrée par le fait qu'aucune des distances calculées à partir de la figure 2 ne diffère de plus de 3 unités des valeurs expérimentales⁶.

Les données fournies à la figure 2 permettent aussi de dégager une conclusion essentielle. En comparant l'importance quantitative des changements survenus pour les divers types d'albumine de primates depuis l'existence d'un dernier ancêtre commun, on note une forte similitude. Ainsi, depuis que l'homme et un prosimien, le tarsier, ont eu leur dernier ancêtre commun, ils ont accumulé 105 unités de distance, dont 54 le long de la lignée conduisant à l'homme et 51 de celle menant au tarsier. Pour une période quelque peu plus rapprochée, on voit que, depuis l'époque à laquelle l'homme et le macaque rhésus ont eu leur dernier ancêtre commun, 18 et 16 unités de modifications sont survenues le long des deux branches séparées. Les albumines de presque tous les primates existants et d'un grand nombre de carnivores et d'artiodactyles ont été étudiées selon ce schéma et l'ensemble des résultats obtenus corrobore l'hypothèse selon laquelle l'évolution des albumines de mammifères s'est faite de manière que 1) la probabilité de substitution d'un acide aminé au cours d'un laps de temps donné soit la même pour toutes les lignées, et que 2) chaque substitution constitue un événement indépendant. Le taux de changement actuel répond ainsi à une loi statistique, suivant la distribution de Poisson, et le processus d'évolution de l'albumine ira de pair avec l'une des mutations survenant, dans ses manifestations effectives, selon une probabilité constante. En d'autres termes, le locus de l'albumine forme un critère satisfaisant pour l'étude de l'évolution qu'il ne reste qu'à calibrer.

Problème chronologique

Pour effectuer ce calibrage, il convient de déterminer, par l'étude des fossiles, la date à laquelle deux espèces vivantes ont eu pour la dernière fois un ancêtre commun. Bien que l'on ne dispose que de peu de documents traitant de primates fossiles, suffisamment d'indices semblent témoigner que la séparation entre la branche ayant abouti aux primates supérieurs (grands singes, singes et homme) et celle qui a conduit aux prosimiens

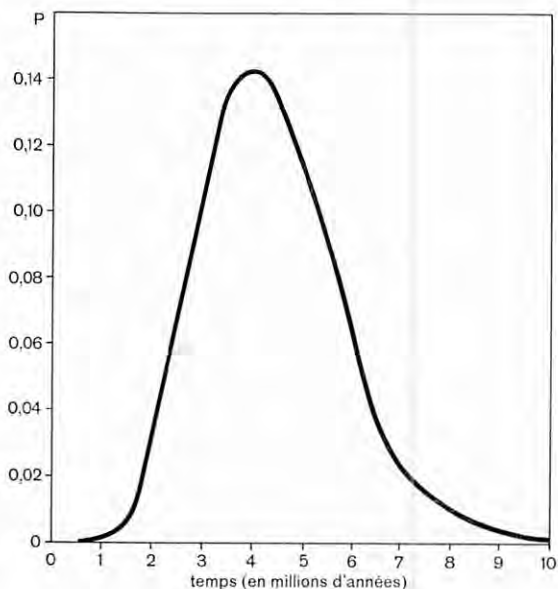


Fig. 3: Si l'évolution de l'albumine a eu lieu conformément à notre hypothèse, la probabilité P de l'exactitude d'une date donnée suit la loi de Poisson. En fonction des documents immunologiques, on peut supposer que la molécule d'albumine a évolué chez les primates à la vitesse d'environ un acide aminé substitué par million d'années et par embranchement et que les albumines de l'homme et du chimpanzé ou du gorille diffèrent l'une de l'autre par quelque huit substitutions. La courbe en indique la probabilité de survenue effective pour une durée considérée. Ainsi, la durée correspondant vraisemblablement à 8 substitutions est de quelque 4 millions d'années, mais la probabilité réelle n'en est que de 0,14; elle pourrait être tout autant de 3 millions ($p = 0,10$) ou de 5 millions d'années ($p = 0,11$). Il importe de noter qu'elle ne pourrait guère dépasser 10 millions d'années et n'atteindrait donc nullement les 20 à 30 millions d'années récemment envisagées sur la base d'études paléontologiques.

(lémuriens, galagos, tupaias, loris et tarsiens) survint il y a quelque 60 millions d'années. Comme la distance immunologique moyenne est de 102 unités, on a donc :

$$102 = k \cdot 60, \text{ et}$$

$$k = 1,7 \text{ unité/million d'années.}$$

A l'aide de cette constante immunologique, compte tenu de ce qu'une unité correspond à la substitution d'un acide aminé, on peut calculer le temps de divergence entre n'importe quelle lignée de primates.

En ce qui concerne plus spécifiquement les singes actuels et l'homme, leur dernier ancêtre commun date de 8 millions d'années (12 unités DI) et le début de la lignée qui a conduit au chimpanzé, au gorille et à l'homme, remonte à environ 4 millions d'années (fig. 3). Ces données sont toutes récentes, mais elles n'en permettent pas moins de se représenter l'évolution des singes en général et de l'homme en particulier de façon à la fois simple et utile.

Particularités anatomiques

L'unité, sur le plan de l'évolution, des grands singes et de l'homme apparaît nettement par certaines particularités anatomiques de la moitié supérieure du corps, pouvant être toutes considérées comme un reflet de l'adaptation alimentaire et locomotrice, que l'on peut qualifier de brachialisation.

Caractères spécifiques permettant de différencier les singes actuels et l'homme des espèces apparentées

Le sternum est large, la clavicule longue, l'acromion et le muscle deltoïde sont épais, les muscles fléchisseurs du membre supérieur également, par rapport aux extenseurs. La structure du coude et de l'avant bras permet d'effectuer une pronation et une supination de 180°. La fosse olécrânienne est profonde, ce qui assure l'extension complète du coude. Comme le cubitus ne s'articule pas avec les os du carpe, il existe une liberté d'abduction et d'adduction au cours des mouvements de balancement. Le membre supérieur et la main sont très longs par rapport au tronc. Les vertèbres lombaires sont peu nombreuses et la région lombaire est ramassée. Le tronc est court, large et relativement plat⁷.

«Il est très peu probable que cette similitude de détails anatomiques et fonctionnels soit due à un

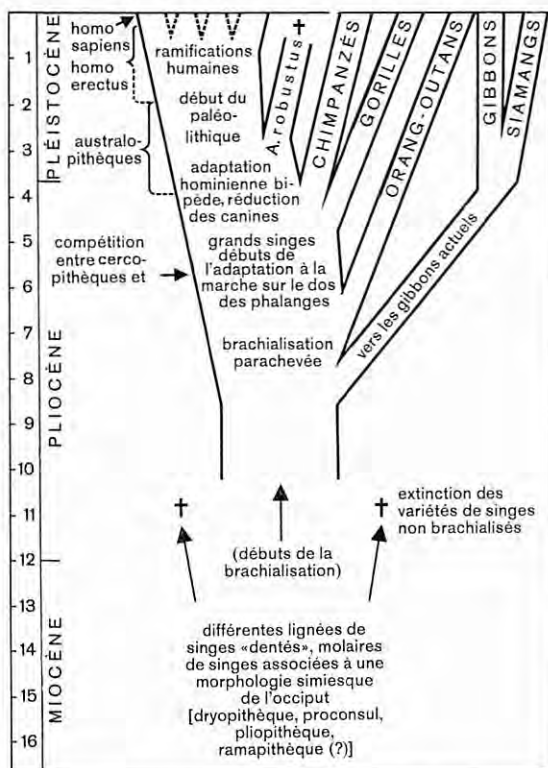


Fig. 4: Représentation schématique résumée des principaux changements d'adaptation survenus depuis le miocène dans les embranchements conduisant à l'homme et à ses proches parents.

simple parallélisme... c'est-à-dire au fait que les animaux se ressemblent les uns les autres parce que leur adaptation s'est faite par des voies analogues, sans qu'il y ait cependant de dépendance génétique. Prétendre que l'homme a acquis cette structure par parallélisme et non par brachialisation, c'est méconnaître la nature de l'évolution parallèle.»⁷

On peut mentionner encore la différence entre les molaires bilophodontes des grands singes et des singes plus primitifs et les molaires de l'homme. Le relief de la molaire des singes anciens correspond à un dessin paléontologiquement ancien, qui remonte au moins à la dernière partie de l'oligocène (soit à 25 ou 30 millions d'années), mais l'adaptation, lors de la brachialisation, ne semble pas perceptible chez les primates fossiles. Nous

avons qualifié les singes du miocène, dont on possède bon nombre d'exemplaires fossiles, de «singes dentés». A moins d'une erreur de nos documents, l'adaptation par brachialisation est postérieure à l'époque représentée par nos fossiles et antérieure au début de l'embranchement des singes actuels qui remonte, conformément à notre analyse immunologique, à quelque 7 millions d'années.

De nombreuses branches du vaste groupe des singes du miocène (dryopithèques), il ne doit donc subsister qu'une seule lignée, dont la réussite de son évolution est due à la brachialisation. Les singes actuels et l'homme présentent, en tant que produits vivants de l'embranchement qui a suivi ce développement, des similitudes fondamentales qui reflètent l'aboutissement d'un nouveau type d'organisation, mais on note aussi des différences de détail qui représentent les adaptations spécifiques réalisées en fonction des variations possibles, jalonnant cette nouvelle voie. L'unité des hominoïdes actuels (singes et homme) tient ainsi au laps de temps relativement bref au cours duquel a eu lieu une adaptation majeure et leur diversité au fait que chaque lignée a évolué indépendamment l'une de l'autre, assez longtemps.

Nos ancêtres étaient ainsi des singes fonctionnels jusqu'à il y a environ 10 à 15 millions d'années, des singes ayant subi la brachialisation jusqu'à il y a quelque 6 millions d'années, puis ce fut apparemment le début d'une adaptation terrestre. Le chimpanzé et le gorille sont tous deux des formes éminemment terrestres, se déplaçant à la marche, les doigts repliés. Il convient de relever à ce propos l'absence habituelle de poils sur le dos de nos phalanges médiales, ce qui permet de conclure à l'indice, chez nos propres ancêtres, d'un stade

récent de motilité sur le dos des articulations. Il s'agirait d'une étape de transition parfaite entre la brachialisation totale, ou marche à quatre pattes, dont nous sommes d'ailleurs encore parfaitement capables, et l'adaptation bipède, en position verticale, dont le premier indice se trouve chez le plus ancien des australopithèques d'Afrique du Sud, datant probablement de plus de deux millions d'années¹ (fig. 4). Il nous reste ainsi un et trois millions d'années d'histoire, pour lesquelles nous ne disposons d'aucun document sous forme de fossiles et pour l'étude desquelles l'abord moléculaire n'est guère utile. C'est durant cette période que nous avons atteint le stade d'hominien, caractérisé par l'adaptation bipède et la diminution de la taille des canines.

Conclusion

Cette reconstitution paléontologique repose sur des données immunologiques et la connaissance d'espèces vivantes. Le portrait le plus fidèle de l'espèce ayant précédé immédiatement le gorille, le chimpanzé et l'homme, semble répondre au moins spécialisé de ses trois descendants. Ainsi, notre histoire récente commence par une forme qui n'est guère différente de celle d'un petit chimpanzé, puis évolue vers un hominien de base, à partir duquel nous pouvons reconstituer, grâce aux australopithèques fossiles, des aspects plus détaillés. En ce qui concerne enfin le problème envisagé il y a un siècle par HUXLEY, on peut affirmer que le fossé séparant les grands singes de l'homme est bien étroit du point de vue chronologique.

Bibliographie

- ¹ HOWELL F. C.: *Amer. J. Phys. Anthropol.* 1967, 27, 95. — ² HUXLEY T. H.: Evidence as to man's place in nature. Williams and Northgate, London 1863, p. 123. — ³ LEVINE L., VAN VUNAKIS H.: Micro complement fixation. In: *Methods in enzymology*, Vol. XI (Enzyme structure). Ed. C. H. W. HIRS. Academic Press, New York 1967, p. 928. — ⁴ PILBEAM D.: *Nature (Lond.)* 1968, 219, 1335. — ⁵ SARICH V. M.: *Systematic Zoology*, sous presse. — ⁶ SARICH V. M., WILSON A. C.: *Science* 1966, 154, 1563. — ⁷ WASHBURN S. L.: Behavior and human evolution. In: *Classification and human evolution*. (Viking Publications in Anthropology No. 37.) Ed. S. L. WASHBURN. Wenner-Gren Foundation for Anthropological Research, New York 1963, p. 190. — ⁸ WASHBURN S. L., HAMBURG D. A.: The study of primate behavior. I: Primate behavior—field studies of monkeys and apes. Ed. I. DeVORE. Holt, Rinehart and Winston, New York 1965, p. 1.

Aspects cliniques de l'auto-immunité

Dr. K. Whaley et Dr. W. W. Buchanan

Centre for Rheumatic Diseases and University Department of Medicine, Royal Infirmary, Glasgow, Ecosse

Il fut admis, longtemps, qu'on ne pouvait élaborer d'anticorps s'opposant aux antigènes de ses propres tissus. En 1900, EHRLICH et MORGENROTH⁴⁵ provoquèrent la formation d'anticorps chez des chèvres en les immunisant, non par leurs propres hématies, mais par des hématies d'autres chèvres. LANDSTEINER⁸⁴ décrivit un phénomène analogue à propos des anticorps caractérisant les groupes sanguins humains, qui s'opposaient aux antigènes contenus par les globules rouges d'autres personnes, mais non par ceux des sujets en question. Cette incapacité apparente d'élaborer des anticorps à l'égard de ses propres antigènes tissulaires fut appelée «horror autotoxicus»⁴⁵, concept entièrement réfuté aujourd'hui grâce à la notion de l'existence, dans le sang, d'auto-anticorps qui s'opposent à des éléments très divers de l'organisme au cours d'un grand nombre de maladies humaines.

On ne peut plus donner de définition convenable de l'auto-immunité sans évoquer une réaction immunisante qui résulte de la production d'anticorps, soit de cellules lymphoïdes sensibilisées, capables de réagir à l'égard des antigènes endogènes normaux des constituants de l'organisme¹². Cette définition n'implique nullement l'existence d'une relation causale entre l'auto-immunité et l'état morbide, car, dans nombre de maladies auto-immunes, — certains préfèrent le terme d'auto-allergiques³⁴ —, la présence d'auto-anticorps est plutôt un phénomène accessoire que le facteur causal primitif du processus pathologique. Quelles que soient les implications des anticorps, les progrès réalisés au cours des années récentes dans le domaine de l'auto-immunité sont d'une importance considérable pour le clinicien, tant pour son diagnostic que pour le traitement d'un grand nombre de maladies.

Types de maladies auto-immunes humaines

Les maladies auto-immunes humaines peuvent être classées grossièrement en deux grandes catégories, celle des maladies auto-immunes organo-spécifiques et celle des maladies auto-immunes non organo-spécifiques.

Maladies auto-immunes organo-spécifiques

Au point de vue anatomo-pathologique, ces affections se caractérisent par des lésions inflammatoires chroniques d'un organe déterminé. Les auto-anticorps s'opposent alors à l'organe lésé et non à d'autres organes ou tissus. En plus de leur spécificité d'organe, ces auto-anticorps témoignent aussi, en général, d'une étroite spécificité d'espèce. On trouve, dans cette catégorie de maladies, des affections telles que la strumite lymphomateuse de Hashimoto, l'hypothyroïdie primitive, la thyroïdite toxique, la gastrite atrophique chronique et l'atrophie primitive des surrénales (maladie d'Addison). On est parvenu à provoquer, chez des animaux, des symptômes proches de ceux de certaines de ces maladies, en les immunisant par des extraits de l'organe en question, incorporé à l'adjuvant de Freund (bacilles tuberculeux tués par la chaleur, puis émulsionnés par de l'huile minérale et un agent émulsifiant.

Maladies auto-immunes non organo-spécifiques

On note, à l'examen anatomo-pathologique, des lésions disséminées dans des organes et des tissus très différents. Les auto-anticorps sériques de ces malades sont dépourvus de toute spécificité d'organe ou d'espèce. La polyarthrite chronique évolutive, le lupus érythémateux disséminé et quel-

ques autres affections du tissu conjonctif font partie de cette catégorie de maladies auto-immunes. Jusqu'à présent, aucune d'entre elles n'a pu être produite expérimentalement. L'arthrite du rat, provoquée par l'adjuvant de Freund¹⁰⁶, présente certaines analogies avec la polyarthrite chronique évolutive, mais le facteur rhumatoïde fait défaut. D'autre part, les rats malades offrent des signes d'urétrite, de balanite et de stomatite, de sorte que le tableau clinique ressemble plus, à cet égard, au syndrome conjonctivo-uréthro-synovial de Reiter qu'à une polyarthrite chronique évolutive. On est parvenu à faire apparaître, chez l'animal, un facteur de type rhumatoïde par une immunisation prolongée au moyen de bactéries tuées² et d'une globuline gamma dénaturée dans l'adjuvant de Freund⁹⁴, mais les animaux traités n'ont pas montré de signes d'arthrite. De même, on peut obtenir l'élaboration d'anticorps antinucléaires, sans que les animaux manifestent de signes de lupus érythémateux¹².

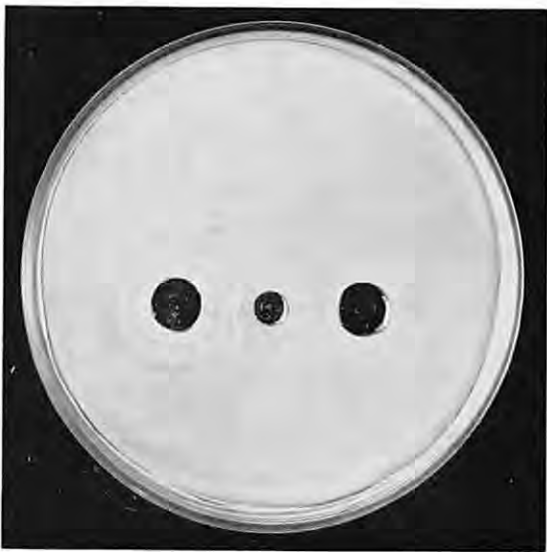


Fig. 1: Réaction de la thyroglobuline et de la précipitine sur gel d'agar-agar. La dépression centrale contient une solution de thyroglobuline, celle de gauche un sérum de Hashimoto et celle de droite un sérum normal. La ligne blanche du précipité se forme de molécules de thyroglobuline et d'anticorps aux lieux de rencontre de ces substances à la concentration requise.

Les conditions propres à ces deux groupes de maladies auto-immunes sont parfois associées. Les sujets souffrant d'une affection auto-immune de la thyroïde sont très souvent porteurs d'auto-anticorps s'opposant aux cellules bordantes^{40, 74, 76}, et selon certaines observations, il semble exister une association entre les deux groupes de maladies, notamment entre la thyroïdite auto-immune et la polyarthrite chronique évolutive, d'une part^{8, 18, 25}, et l'érythématose généralisée, de l'autre⁶⁶. Il existe, en outre, quelques maladies auto-immunes difficiles à classer dans l'un de ces deux groupes, telles que le purpura thrombocytopenique idiopathique et l'anémie hémolytique par auto-immunisation, caractérisées par des anticorps anti-globulins, respectivement anti-hématies, et qui pourraient donc être considérées comme des maladies auto-immunes organo-spécifiques. Elles ont cependant tendance à se manifester en relation avec des troubles du tissu conjonctif. Un troisième exemple en est le syndrome de SJÖGREN¹¹⁴, pour lequel on note des lésions inflammatoires chroniques des glandes lacrymales, les glandes salivaires et les glandes digestives à mucus, lésions qui ressemblent à celles de certaines maladies organo-spécifiques, ce à quoi s'ajoute la présence d'auto-anticorps sériques, tels que les facteurs rhumatoïdes et antinucléaires, et, dans la moitié aux deux tiers des cas, des signes cliniques d'une affection du tissu conjonctif²⁸.

Maladies organo-spécifiques

Auto-immunité de la thyroïde

Trois systèmes différents anticorps-antigènes au moins sont impliqués dans la strumite par auto-immunisation. On a constaté que ces trois antigènes étaient des constituants normaux du parenchyme thyroïdien. Deux se trouvent dans la substance colloïde, l'un étant la thyroglobuline et l'autre – encore non identifié – une thyroglobuline non protéique (souvent décrite par les noms du second antigène anti-colloïde ou CA₂). Le troisième antigène fut isolé par ultracentrifugation et se trouve dans les «microsomes» thyroïdiens.

Les auto-anticorps de la thyroglobuline peuvent être identifiés sur plaque d'agar-agar, par la technique de diffusion d'Ouchterlony (fig. 1). Si la précipitine est fortement positive, on dispose souvent du résultat en 48 heures; une réaction faible

peut mettre néanmoins deux semaines à se manifester. Certains sérums donnent des précipités à deux lignes, faisant penser à la présence de deux déterminants antigéniques dans la thyroglobuline. D'autres précipitines donnent, en revanche, une ligne simple qui dénote la formation de complexes anticorps-antigènes non agglutinants⁵⁵. Les auto-anticorps atypiques ont la même signification clinique que ceux qui se caractérisent par un précipité simple. On peut détecter également les auto-anticorps de la thyroglobuline par une épreuve pour laquelle on emploie des hématies dites « tannées »⁵⁰, et par l'observation de l'agglutination de particules de latex⁹. S'il existe également des méthodes d'immuno-fluorescence pour identifier les auto-anticorps de la thyroglobuline, ce sont les seules qui conviennent à détecter le deuxième antigène colloïdal¹⁴; cependant, elles ne sont pas d'un usage courant.

Pour la détection d'auto-anticorps s'opposant aux « microsomes » des cellules acinales de la thyroïde, on fait appel à une épreuve de fixation du complément pour laquelle on emploie une thyroïde thy-

réotoxique comme source de microsomes⁷. Si l'on prend comme source d'antigène antimicrosomial un extrait frais de thyroïde, il convient d'exclure, par des épreuves témoins au moyen d'extraits de foie, de rein et de surrénale d'origine humaine, l'intervention d'anticorps non organo-spécifiques, fixateurs du complément. On peut identifier aussi les auto-anticorps des microsomes par des techniques d'immuno-fluorescence⁶⁷. En culture primitive de tissus, les auto-anticorps des microsomes d'une affection auto-immune de la thyroïde sont cytotoxiques à l'égard des cellules épithéliales de la thyroïde^{46, 72}.

Certains résultats d'épreuves d'hémagglutination par la précipitine et par des hématies « tannées » pour détecter les auto-anticorps de la thyroglobuline, et d'épreuves de fixation du complément pour identifier les auto-anticorps des microsomes thyroïdiens sont récapitulés à la figure 2. Ces trois épreuves sont très souvent positives en cas de strumite de Hashimoto, alors que l'épreuve à la précipitine n'est positive à peine que dans deux tiers des cas. Cette dernière est rarement positive

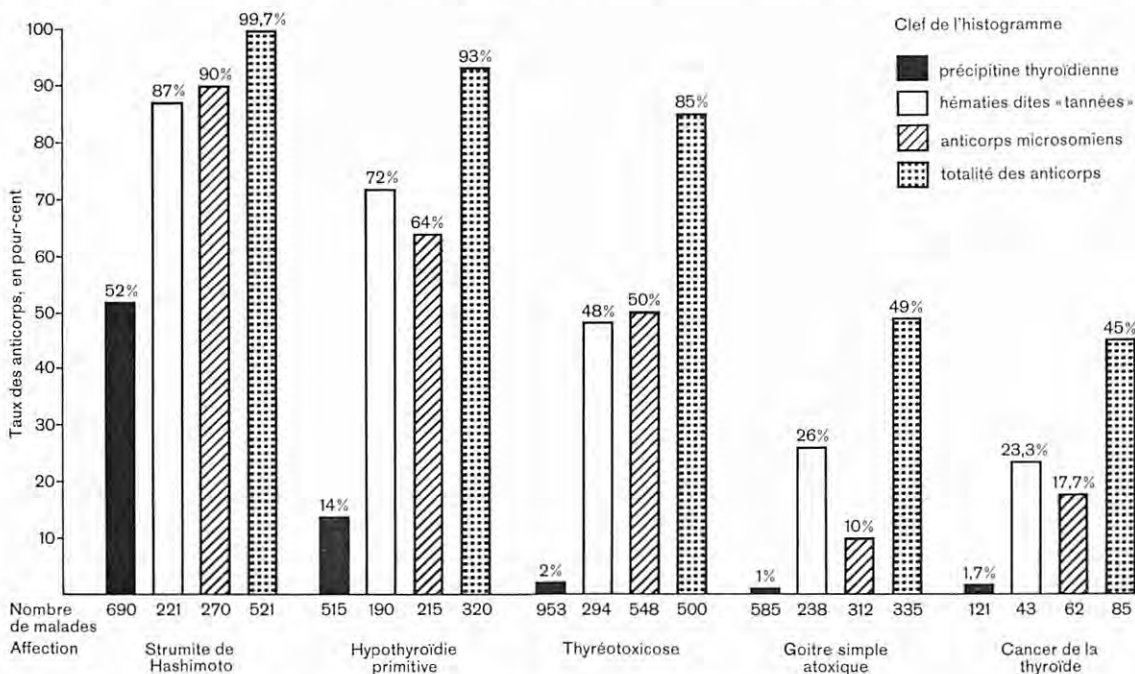
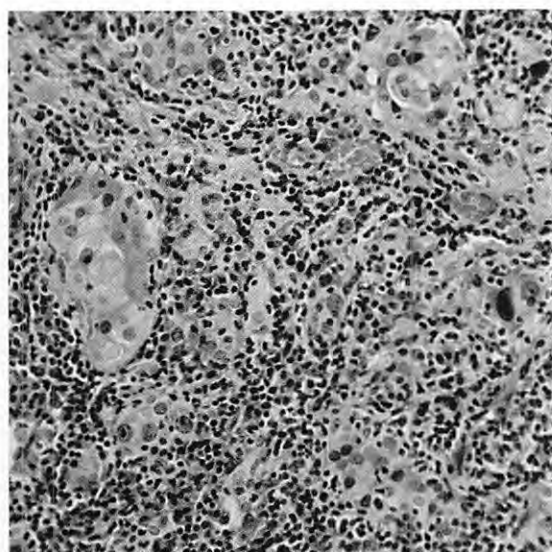
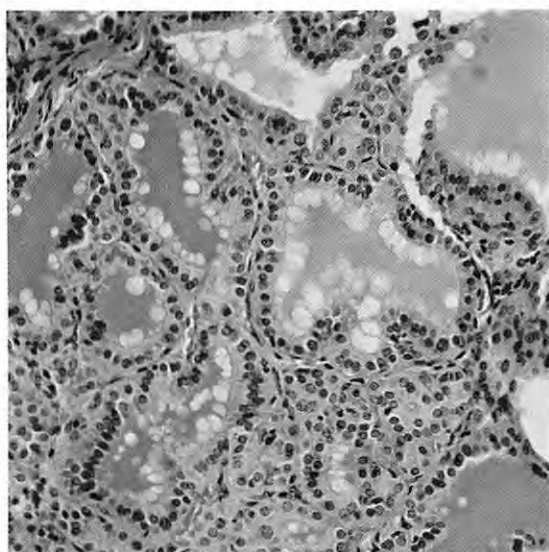


Fig. 2: Fréquence de trois auto-anticorps thyroïdiens dans différentes affections de la thyroïde¹².



a

b

Fig. 3: Coupes d'un corps thyroïde thyrotoxicque montrant la coexistence de zones d'épithélium thyrotoxicque (a) et de zones de thyroïdite chronique grave (b) qui ne se différencient en rien de la strumite de Hashimoto. Coloration à l'hématoxyline-éosine; grossissement 190 ×. (Selon W.W. BUCHANAN, W.D. ALEXANDER, J. CROOKS, D.A. KOUTRAS, E. J. WAYNE, J.R. ANDERSON et R. B. GOUDIE²⁴, reproduit grâce à l'obligeance des éditeurs du *British Medical Journal*.)

dans d'autres formes de goitre non toxique, y compris le goitre simple et les néoplasmes de la thyroïde, affections que l'on peut confondre avec la strumite de Hashimoto. On n'a jamais encore décrit d'épreuve positive à la précipitine chez un malade souffrant d'un goitre simple histologiquement confirmé. Lorsqu'il était positif chez un sujet porteur d'un néoplasme, l'examen histologique révéla toujours la coexistence d'une strumite de Hashimoto¹¹⁶. Selon les statistiques³⁶, une strumite focale de Hashimoto est manifeste dans un grand nombre de cas de cancer de la thyroïde. Il importe de savoir, en clinique, qu'une épreuve à la précipitine positive pour les auto-anticorps de la thyroglobuline n'exclut pas un néoplasme thyroïdien, de sorte qu'il faut avoir recours à la biopsie si les signes cliniques font penser à un néoplasme. Selon notre expérience, une biopsie opératoire est préférable à une ponction-biopsie²⁸. L'épreuve d'hémagglutination par des hématies «tannées» pour les auto-anticorps de la thyroglobuline et celle de fixation du complément pour les auto-anticorps des microsomes thyroïdiens sont plus sensibles que l'épreuve à la précipitine pour

les auto-anticorps de la thyroglobuline et sont donc dénuées de spécificité clinique s'il s'agit d'un diagnostic différentiel entre la strumite de Hashimoto et un goitre simple ou d'un néoplasme.

L'épreuve à la précipitine pour les auto-anticorps de la thyroglobuline est positive dans 10 à 15% des cas d'hypothyroïdie primitive; les épreuves d'hémagglutination et les épreuves de fixation du complément sont positives pour les auto-anticorps de microsomes thyroïdiens chez 60% et plus des sujets atteints de ce type d'insuffisance. L'hypothèse selon laquelle l'hypothyroïdie primitive et la strumite de Hashimoto seraient des variantes d'un même processus pathologique, semble se confirmer, à la seule différence que cette dernière affection se caractérise par la présence d'un goitre^{27, 54, 115}. La valeur des épreuves de détection des auto-anticorps thyroïdiens est limitée ainsi en ce qui concerne le diagnostic de l'hypothyroïdie primitive. Si elles sont positives, elles contribuent simplement à affirmer le diagnostic.

Il n'est pas rare que les épreuves de détermination des auto-anticorps thyroïdiens soient faiblement positives chez les femmes d'âge moyen sans signes

cliniques d'affection thyroïdienne. On a constaté que ces auto-anticorps étaient associés alors à des infiltrations lymphocytaires focales du type de Hashimoto⁵⁶. L'étude du métabolisme iodé de ces malades fait apparaître le mauvais emploi de l'iode et une diminution des réserves intrathyroïdiennes d'iode, deux phénomènes caractéristiques de la strumite de Hashimoto²⁹. Il y a lieu de ne jamais négliger une épreuve positive de détermination des auto-anticorps thyroïdiens chez un malade sans signes cliniques d'atteinte thyroïdienne et, par un examen clinique ainsi que par des contrôles de laboratoire approfondis, on établira l'état thyroïdien du patient.

L'épreuve à la précipitine est positive pour les auto-anticorps de la thyroglobuline dans 1 à 3% des cas de thyrotoxicose. L'examen histologique de la thyroïde de ces sujets positifs révéla la coexistence de zones à épithélium thyrotoxic et d'une thyroïdite chronique, grave et étendue, dont la forme est différente de la strumite de Hashimoto²⁴ (fig. 3). Après une thyroïdectomie partielle, ces patients tendent à devenir hypothyroïdiens et doivent être soumis alors à un traitement à long terme aux antithyroïdiens. On peut concevoir que chez un sujet atteint de thyrotoxicose et dont les épreuves à la précipitine sont positives,

une hypothyroïdie se transforme parfois spontanément en thyrotoxicose³⁹, mais rien ne permet de supposer qu'une thyrotoxicose aboutit naturellement à une strumite de Hashimoto⁸⁸. Il est évident^{58, 88, 120} qu'il importe de noter des signes même mineurs de thyroïdite chronique pour situer le début d'une hypothyroïdie postopératoire, signes qui semblent plus importants même que les indications du volume résiduel de la thyroïde¹²⁰. On note une corrélation entre les valeurs de l'épreuve d'hémagglutination des hématies tannées et le degré de thyroïdite chronique de la glande thyrotoxic¹¹³. La fréquence d'une hypothyroïdie après un traitement de la thyrotoxicose à l'iode radio-actif est plus grande aussi chez les sujets dont l'épreuve d'hémagglutination est positive¹⁹. De même, la présence d'auto-anticorps s'opposant aux microsomes thyroïdiens coïncide avec le degré d'infiltration inflammatoire chronique de la thyroïde et avec le résultat du traitement chirurgical²⁶ (fig. 4). La présence d'auto-anticorps de la thyroglobuline, telle qu'elle apparaît aux épreuves d'hémagglutination, et celle d'auto-anticorps s'opposant aux microsomes thyroïdiens, ont donc une certaine valeur pour dépister les sujets qui deviendront hypothyroïdiens après thyroïdectomie ou après radiothérapie par de l'iode radio-actif. Il semble judicieux de soumettre les sujets thyrotoxicos dont le titre d'auto-anticorps thyroïdiens est faible, à un traitement à long terme au moyen d'un produit antithyroïdien.

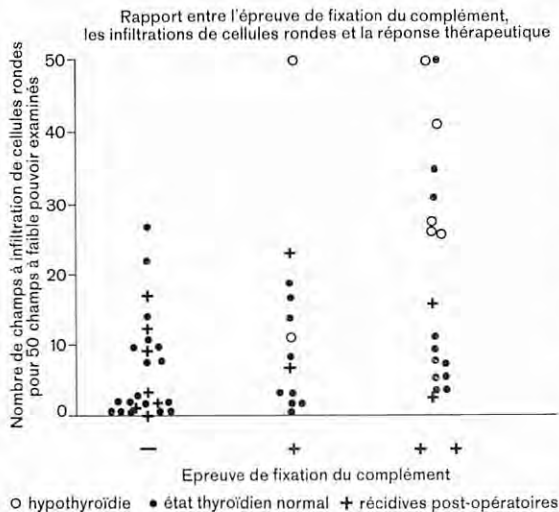


Fig. 4: Relation entre l'épreuve de fixation du complément pour les auto-anticorps anti-microsomiens de la thyroïde, les infiltrations de cellules rondes et la réaction à une thyroïdectomie subtotale de malades souffrant de thyrotoxicose.

La présence d'un stimulant particulier de la thyroïde, le «long acting thyroid stimulator» ou LATS, fut signalée, en 1958^{3, 97}, dans le sérum de plus de 50% des malades atteints de thyrotoxicose. On enregistre des taux élevés de LATS chez les patients qui faisaient des poussées postopératoires de thyrotoxicose³ et dans le sérum d'enfants en bas âge atteints de thyrotoxicose néonatale⁹⁷. Le LATS est une IgG, et son activité est détruite par la scission des chaînes petites et grandes de la globuline⁴². Le LATS se comporterait ainsi comme un anticorps doté de la propriété exceptionnelle de provoquer une hyperplasie thyroïdienne. Le rôle de ce facteur dans la pathogénie de la thyrotoxicose et de l'exophtalmie demeure cependant obscur⁵⁹. Les investigations portant sur le LATS ne présentent aussi, pour l'instant, qu'un intérêt théorique.

Estomac

Les inflammations chroniques du fond de l'estomac, où l'on trouve les cellules bordantes qui sécrètent l'acide chlorhydrique et les cellules principales qui sécrètent la pepsine, sont particulièrement communes aux sujets âgés. Lorsqu'elles sont modérées, ces lésions inflammatoires se limitent aux éléments superficiels de la muqueuse, et engendrent une gastrite superficielle chronique. En cas d'atteinte des couches profondes de la muqueuse gastrique et de destruction des cellules bordantes principales, il s'agit d'une gastrite atrophique chronique. On avait supposé tout d'abord que le degré extrême d'atrophie gastrique observé en cas d'anémie pernicieuse formait une entité distincte. Cependant, la plupart des auteurs admettent aujourd'hui que l'atrophie gastrique des personnes atteintes de maladie de Biermer ne signe que l'étape finale d'une gastrite atrophique chronique⁹².

Récemment, on a signalé la présence d'auto-anticorps chez des personnes souffrant à la fois de gastrite atrophique chronique et d'anémie pernicieuse. Ces auto-anticorps sont de deux types, les uns s'opposant aux cellules bordantes, les autres au facteur intrinsèque. Les premiers ont été identifiés par fixation du complément et par immunofluorescence, l'épreuve par immunofluorescence s'étant révélée la plus sensible des deux. Cet anticorps s'oppose aux microsomes des cellules bordantes. La prévalence de l'auto-anticorps anticellules bordantes dans l'anémie pernicieuse est de l'ordre de 80 à 90 %^{40, 76, 121}. Sa fréquence d'apparition est quelque peu plus élevée chez les sujets jeunes⁴¹, mais ne semble pas dépendre de la durée de l'anémie. Fait d'importance en clinique, cet auto-anticorps a été identifié dans le sérum de malades souffrant de dégénérescence associée et subaiguë de la moelle épinière, sans signes d'anémie pernicieuse. Ces sujets, de même que les personnes atteintes de maladie de Biermer, absorbent mal la vitamine B₁₂ en raison d'une gastrite atrophique chronique, phénomène qui semble se refléter par la présence de l'auto-anticorps.

On découvre parfois ces auto-anticorps des cellules bordantes dans le sérum de sujets apparemment sains^{77, 121} et aussi dans près de 20 % des cas d'anémie ferriprive^{35, 93}, la sidéropénie allant souvent de pair avec une gastrite atrophique chronique. On observe plus fréquemment aussi

qu'on ne le pense, des auto-anticorps s'opposant aux cellules bordantes, en cas de strumite de Hashimoto et d'hypothyroïdie primitive⁷⁴, de thyroétoxicose^{11, 40} et de diabète chez des personnes âgées de moins de 40 ans¹⁰¹.

En raison de leur sensibilité, les épreuves de détection des auto-anticorps des cellules bordantes manquent dans un certain sens de spécificité clinique. C'est pourquoi l'identification de l'anticorps du facteur intrinsèque de Castle est beaucoup plus importante au point de vue clinique^{1, 13, 80}. Cet anticorps détecté dans le sérum de plus de 50 % des sujets atteints de maladie de Biermer est virtuellement spécifique de cette forme d'anémie^{78, 110}. Les épreuves de détection de l'anticorps du facteur intrinsèque sont cependant complexes et il n'existe que peu de centres équipés à cet effet. Néanmoins, ces épreuves ne sont pas indispensables au diagnostic de l'anémie pernicieuse.

Glandes surrénales

Bien que l'insuffisance surrénalienne connue sous le nom de maladie d'Addison puisse provenir de lésions tuberculeuses, moins fréquemment d'une maladie amyloïde, d'une métastase tumorale ou d'une infection mycosique, la cause la plus fréquente en est l'atrophie idiopathique des deux capsules surrénales avec infiltration leucocytaire et fibrose. Il apparaît que la forme dite essentielle de la maladie d'Addison est due probablement à des réactions auto-immunes, par la présence d'auto-anticorps antisurrénaux dans le sérum de certains patients, par la production de tels auto-anticorps et par des symptômes de surrénalite chez les animaux immunisés au moyen de tissu surrénalien incorporé à l'adjuvant de Freund.

L'existence d'anticorps s'opposant aux surrénales dans le sérum de sujets atteints de syndrome d'Addison idiopathique a été constatée pour la première fois, en 1957⁷, à l'épreuve de fixation du complément. Par l'emploi d'une méthode indirecte d'immunofluorescence, des anticorps réagissant avec le cytoplasme des cellules du cortex surrénal ont été trouvés chez près de 50 % des personnes sujettes à une atrophie primitive^{21, 22, 57, 79, 103}.

Il importe que l'épreuve d'auto-anticorps antisurrénaux soit positive pour que l'on puisse confirmer un diagnostic de maladie d'Addison en cas de résultats d'analyses biochimiques équivoques. Mais une épreuve positive offre également un

intérêt thérapeutique, car on n'a jamais obtenu encore de réaction positive en cas de syndrome d'Addison d'origine tuberculeuse. Nous avons rencontré récemment une patiente hypothyroïdienne, atteinte de strumite de Hashimoto, chez laquelle l'épreuve de détection d'anticorps anti-surrénaux se solda, par ailleurs, par un résultat positif. Bien que cette femme n'offrit aucun signe clinique de maladie d'Addison, ses épreuves des fonctions surrénales étaient anormales. Traitée uniquement à la thyroxine, il se peut qu'elle eût fait une crise addisonnienne. L'association de la maladie d'Addison, notamment de la forme idiopathique, à une thyroïdite chronique et son évolution vers la strumite de Hashimoto ou l'hypothyroïdie (syndrome de Schmidt) ont été maintes fois constatées⁵³. Comme il semble exister une association entre le syndrome d'Addison idiopathique et la thyrotoxicose^{22, 30, 75}, il importe donc d'y penser, en clinique, lorsqu'un malade atteint de thyrotoxicose manifeste un degré excessif de lassitude. On a également identifié des anticorps antisurrénaux dans quelques cas d'hypoparathyroïdie essentielle évoluant vers l'addisonisme idiopathique⁸⁹.

Maladies auto-immunes non organo-spécifiques

Polyarthrite chronique évolutive

Le pouvoir agglutinant du sérum de malades atteints de polyarthrite chronique évolutive fut observé d'abord par WAALER¹²⁵, en 1940, et par ROSE et collaborateurs¹¹², en 1948. On sait, à présent, que cette propriété du sérum de tels malades est due à un facteur sérique réagissant avec l'IgG. Ce facteur, appelé facteur rhumatoïde, est en général une macroglobuline (IgM), plus rarement une IgG ou une IgA⁶⁵. Comme il réagit avec l'IgG du malade, on doit le considérer comme un auto-anticorps. Le facteur rhumatoïde est extrêmement complexe, et le sérum de n'importe quel malade atteint de polyarthrite chronique évolutive peut contenir plusieurs facteurs capables de réagir avec différentes molécules d'IgG humaines et animales. Il existe, en outre, des facteurs rhumatoïdes réagissant de manière spécifique, de même les déterminants génétiques, à l'égard de l'IgG humaine, à savoir les systèmes Gm et InV⁴⁹.

Les analyses par immuno-fluorescence ont montré

que le facteur rhumatoïde était élaboré dans le cytoplasme des plasmocytes contenus par les ganglions lymphatiques, les nodosités sous-cutanées et la synovie, ainsi que les cellules des centres germinatifs des ganglions lymphatiques^{95, 99}.

Il existe un grand nombre de méthodes cliniques permettant de détecter le facteur rhumatoïde. Elles reposent, toutes, en principe, sur l'emploi d'un réactif sous forme de particules recouvertes d'une gamma-globuline (IgG). Dans l'épreuve de Waaler-Rose, ou épreuve d'agglutination d'hématies de mouton, la particule vectrice est une hématie de mouton et le corps réactif une gamma-globuline de lapin. Dans l'épreuve de fixation sur latex, la particule vectrice est une particule de latex de polystyrène et le corps réactif une gamma-globuline humaine F II mise en commun. Comme l'épreuve de fixation sur latex et d'autres méthodes pour lesquelles on emploie une gamma-globuline humaine sont plus sensibles que l'épreuve d'agglutination des hématies de mouton, leur spécificité diagnostique est donc moindre. L'épreuve de fixation sur latex est notamment souvent positive, quoique faiblement, dans diverses infections telles que l'endocardite bactérienne sub-aiguë et la syphilis, en cas de cirrhose du foie, mais aussi de sarcoïdose et d'autres affections¹⁵. En fait, les épreuves de Waaler-Rose et de fixation sur latex répondent pleinement aux besoins de la pratique.

Il convient davantage de noter que le titre en facteur rhumatoïde obtenu à l'épreuve de fixation sur latex et à celle d'agglutination des hématies de mouton est significatif pour le pronostic et le diagnostic. De longs travaux ont montré que les malades dont le titre en facteur rhumatoïde est élevé, souffrent beaucoup plus de symptômes articulaires que ceux dont il est faible ou négatif^{37, 44, 81}. L'intérêt thérapeutique en est évident, car les personnes dont le titre est élevé bénéficieront probablement mieux d'une synovectomie que d'un traitement conservatoire. La guérison des érosions articulaires est exceptionnelle chez les patients dont le titre est élevé, et l'ankylose osseuse leur est pratiquement inconnue⁸¹. Le titre en facteur rhumatoïde est remarquablement constant pendant toute la durée de la maladie, bien que certaines observations semblent indiquer qu'il diminue en périodes de rémission³⁷.

En plus de la destruction progressive des articulations lésées, les sujets dont le titre en facteur

rhumatoïde est élevé, sont prédisposés aux manifestations extra-articulaires, telles que nodules sous-cutanés, artérite nécrosante, neuropathie périphérique, ulcérations cutanées gangréneuses, syndrome de Felty et fibrose pulmonaire interstitielle diffuse¹².

On ignore néanmoins pourquoi des symptômes de patients dont le titre en facteur rhumatoïde est élevé, sont plus graves et leur pronostic plus réservé, car rien ne permet de supposer que le facteur rhumatoïde du sang circulant ait une signification pathogénique quelconque. La transfusion de plasma de patients atteints de polyarthrite chronique évolutive dont le titre en facteur rhumatoïde était élevé, à des volontaires non rhumatisants, ne causa jamais d'apparition d'une arthrite ni aucun autre effet pathologique⁶⁴. Par ailleurs, l'injection de Gm(1) à des sujets atteints de polyarthrite chronique évolutive dont le sérum contenait une anti-Gm(1), ne diminue pas la période de dégradation de la Gm(1)IgG injectée, et l'on n'observa non plus aucune réaction secondaire⁶⁰. Il se peut que la formation de complexes reliant l'IgG au facteur rhumatoïde dans les tissus et dans l'endothélium vasculaire favorise les réactions granulomateuses et la vasculite, mais il n'en existe encore aucune preuve à l'appui.

Bien que le facteur rhumatoïde du sang ne soit probablement pas responsable de la maladie, certaines observations semblent indiquer que sa présence dans le liquide synovial pourrait jouer un certain rôle, par un entretien de l'inflammation et la destruction de l'articulation. Ce facteur, élaboré dans les plasmocytes de la synovie, est présent dans le liquide synovial à des concentrations analogues au titre sanguin^{20, 109}. On suppose aussi que le facteur rhumatoïde contenu par le liquide synovial forme des complexes insolubles avec les molécules d'IgG^{68, 69}. Ces complexes se caractérisent par des propriétés chimiotactiques positives à l'égard des polynucléaires qui, en revanche, les absorbent. Les polynucléaires du liquide synovial de personnes atteintes de polyarthrite chronique évolutive contiennent des lysosomes phagocytaires turgescents dont on a constaté, grâce aux techniques d'immunofluorescence, qu'ils renfermaient le facteur rhumatoïde, l'IgG et un complément^{107, 124}. Le taux du complément dans le liquide synovial en cas de polyarthrite chronique évolutive est diminué⁴⁷, sans doute parce qu'il participe à la formation de

complexes insolubles formés par le facteur rhumatoïde et l'IgG. On suppose que des enzymes lysosomiques sont libérés par les polynucléaires, au cours de la phagocytose de ces complexes, provoquant la destruction progressive du cartilage, voire la dénaturation de l'IgG⁷¹. Cette hypothèse attrayante est corroborée par le fait que l'IgG isolée du sérum de malades atteints de polyarthrite chronique évolutive, mais non de sujets normaux, provoque, lorsqu'on l'injecte par voie intra-articulaire dans le genou *non lésé*, une réaction inflammatoire aiguë ainsi que l'exsudation de polynucléaires qui contiennent, dans leurs lysosomes, des complexes d'IgM (englobant probablement le facteur rhumatoïde) et d'IgG¹⁰⁸. Des études ultérieures ont montré que cette réaction dépendait de la présence, chez le donneur et le receveur, d'au moins deux facteurs Gm concordants⁷⁰. De toute évidence, il s'agit là d'un domaine très prometteur pour les recherches sur la pathogénie de la polyarthrite chronique évolutive.

Lupus érythémateux disséminé

Dans le lupus érythémateux disséminé, le principal critère consiste en la formation d'anticorps s'opposant aux divers constituants nucléaires. Le phénomène des cellules de Hargraves, décrit pour la première fois en 1948⁶³, est considéré aujourd'hui comme résultant de l'action d'un auto-anticorps sur un désoxyribonucléoprotéide. L'épreuve de recherche des cellules de Hargraves n'est pas très sensible et, même si elle est positive, elle n'en confirme pas pour autant le diagnostic. La réaction peut être positive aussi en cas de lupus iatrogène, engendré par l'hydralazine, les antiépileptiques et la procainamide⁴, au cours de la polyarthrite chronique évolutive⁸² et de certains cas d'hépatite chronique active⁹⁰. L'emploi de colorations par immuno-fluorescence pour la recherche des anticorps antinucléaires, a montré la présence, en plus de l'auto-anticorps anti-désoxyribonucléoprotéide, d'autres auto-anticorps antinucléaires dans le sérum de nombre de patients atteints de lupus érythémateux disséminé¹⁶. Les divers auto-anticorps peuvent être différenciés par immuno-fluorescence à l'aide de colorations morphologiques spéciales. L'auto-anticorps s'opposant au désoxyribonucléoprotéide donne une coloration «homogène». Une coloration «mouchetée» est produite par un anticorps qui correspond à un protéide non encore

identifié, mais soluble en solution de chlorure de sodium. Le type «nucléolaire» de coloration est dû probablement à un auto-anticorps s'opposant à un protéide associé à l'ARN nucléaire, mais ne s'opposant pas à l'ARN en soi. Le quatrième type de coloration observé en immuno-fluorescence, qualifié de «membraneux» ou de «velu», correspond à un anticorps anti-ADN. On a décrit également la présence d'auto-anticorps s'opposant à l'histone nucléaire chez des sujets atteints d'un lupus érythémateux disséminé¹².

Les épreuves d'immuno-fluorescence pour l'identification des anticorps anti-nucléaires sont d'un grand intérêt en pratique. Chez les sujets atteints de lupus érythémateux disséminé actif, les résultats de l'épreuve sont presque toujours positifs, le plus souvent de type «homogène», pour les facteurs antinucléaires. Un résultat négatif chez un malade suspecté de lupus doit faire mettre en doute la qualité du diagnostic. Il convient de relever aussi la découverte d'auto-anticorps anti-ADN chez un patient atteint de lupus érythémateux disséminé. On les trouve chez les sujets à complications rénales et ils sont, en général, de pronostic réservé³¹.

Le sérum de près de 30 % des malades atteints de polyarthrite chronique évolutive contient des facteurs antinucléaires. On les observe plus souvent et à des titres plus élevés chez les patients gravement atteints, sujets à des complications vasculaires et granulomateuses¹²⁶. Dans une forte proportion, les malades souffrant de sclérose progressive généralisée sont porteurs aussi d'anticorps antinucléaires avec une large prévalence du type «nucléolaire»¹⁶. Une épreuve positive pour facteurs antinucléaires, faisant état notamment d'une coloration de type «nucléolaire», chez une jeune femme présentant un phénomène de Raynaud récent, a permis de conclure que celle-ci semblait atteinte de sclérose progressive généralisée.

En cas de lupus érythémateux disséminé, il a été identifié deux types d'anticorps cytoplasmiques, les anticorps solubles dans l'alcool et s'opposant aux antigènes tissulaires, qui donnent des résultats d'épreuves faussement positifs pour la syphilis³², et les anticorps fixant le complément et réagissant avec des extraits salins de tissus d'origine humaine et animale, donnant des résultats positifs de fixation du complément auto-immun¹. Des anticorps

anti-cytoplasmiques, sources de résultats faussement positifs pour la syphilis, peuvent apparaître plusieurs années avant les signes cliniques du lupus érythémateux disséminé ou d'une autre affection du tissu conjonctif. Tous les résultats positifs pour la syphilis demandent à être confirmés par l'épreuve d'immobilisation des tréponèmes. Fait également remarquable, les malades dont le résultat pour la syphilis est faussement positif, sont souvent allergiques à la pénicilline. On a signalé, en cas de lupus érythémateux disséminé, la présence d'anticorps précipitants qui s'opposent aux éléments cellulaires encore non identifiés, sans importance toutefois pour le diagnostic de la maladie¹⁰. Il n'est pas rare que l'on note des résultats positifs d'une épreuve de Coombs en cas de lupus érythémateux disséminé. On les trouve fréquemment associés à une anémie hémolytique, mais les anticorps anti-leucocytaires et anti-thrombocytaires sont moins souvent associés à une leucopénie, ou à une thrombocytopenie.

Lésions rénales. L'hypothèse selon laquelle les lésions rénales au cours du lupus érythémateux disséminé auraient une étiologie immunologique, semblent se confirmer de plus en plus. Les techniques d'immuno-fluorescence révèlent fréquemment la présence, dans les lésions rénales, de complexes de globulines gamma associées à un complément⁸³. Cette observation, de même que celle d'un faible titre sérique du complément en cas de lupus érythémateux disséminé^{102, 123} suggèrent la formation éventuelle de complexes anticorps-antigènes. L'identification d'un facteur antinucléaire dans les éluats acides de glomérules isolés de reins malades tend à prouver la participation d'antigènes nucléaires dans la formation de ces complexes⁴⁸. On a décrit la présence d'acide désoxyribonucléique (ADN) dans le sérum de patients atteints de lupus érythémateux disséminé, et il se peut donc que des complexes circulants anticorps-ADN soient à l'origine des lésions rénales¹¹⁹. On pourrait attribuer aussi la production de lésions rénales à des cryoglobulines exigeant la présence d'un complément sérique pour précipiter⁶². L'amélioration d'une glomérulo-néphrite associée au lupus, par de fortes doses de corticostéroïdes⁴³ qui inhibent l'élaboration des auto-anticorps, semble confirmer la participation des réactions immunes à la pathogénie de l'atteinte rénale.

Maladies auto-immunes associées

On trouve souvent une association de maladies auto-immunes organo-spécifiques et non organo-spécifiques. Ainsi, les patients atteints de strumite de Hashimoto sont porteurs, dans une proportion inattendue de cas, d'auto-anticorps s'opposant aux cellules bordantes⁷⁴, et l'on trouve des auto-anticorps antinucléaires dans près de 25 à 35% des cas de polyarthrite chronique évolutive¹². On a remarqué aussi que des maladies se rattachant à différents groupes d'affection auto-immunes sont plus fréquemment associées qu'on ne l'avait prévu. Ainsi, des sujets souffrant de polyarthrite chronique évolutive sont souvent porteurs d'auto-anticorps thyroïdiens et cette affection apparaît à une fréquence anormalement élevée chez les patients atteints de strumite de Hashimoto²⁵.

Comme nous l'avons mentionné, certaines maladies sont difficiles à classer dans l'un des deux groupes de maladies auto-immunes, et d'aucunes se caractérisent par des manifestations propres aux deux. Le syndrome de Sjögren occupe notamment, entre les deux groupes, une position intermédiaire.

Syndrome de Sjögren

Le syndrome de Sjögren se caractérise par une inflammation chronique qui diminue la sécrétion des glandes lacrymales et salivaires et aboutit à une kérato-conjonctivite sèche et à la xérostomie¹¹⁴. Le tarissement des sécrétions lacrymale et salivaire est dû à une inflammation chronique des cellules de ces glandes. Près de la moitié aux deux tiers de ces malades souffrent de polyarthrite chronique évolutive et certains signes sont ceux du lupus érythémateux disséminé, de la sclérose progressive généralisée, de la dermatomyosite ou de la péri-artérite noueuse^{23, 118}. Le terme de syndrome «sec» ne convient qu'à la kérato-conjonctivite sèche et à la xérostomie. Le syndrome de Sjögren est du plus grand intérêt en immunologie clinique, car on note chez les malades qui en sont atteints, une diversité extraordinaire de réactions auto-immunes, et seul le lupus érythémateux disséminé peut prétendre à une telle variété et à un tel nombre d'auto-anticorps sériques. On trouve le facteur rhumatoïde dans 90% des cas en effectuant comme réactif une gamma-globuline humaine,

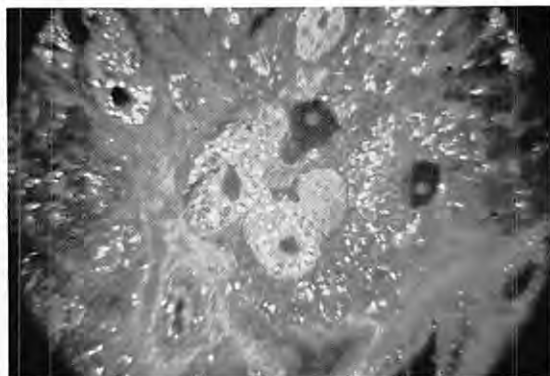


Fig. 5: Auto-anticorps s'opposant au conduit des glandes salivaires. Le cytoplasme des cellules épithéliales du canal salivaire est nettement fluorescent. (Selon R.N.M. Mac SWEEN, R.B. GOUDIE, J.R. ANDERSON, E.M. ARMSTRONG, M.A. MURRAY, D.K. MASON, M.K. JASANI, J.A. BOYLE, W.W. BUCHANAN et J. WILLIAMSON⁹¹, reproduit grâce à l'obligeance des éditeurs des *Annals of the Rheumatic Diseases*.)

et dans 75% des cas si l'on fait appel à une gamma-globuline de lapin²³. En effet, le facteur rhumatoïde est plus souvent identifié en cas de syndrome de Sjögren, même en l'absence de polyarthrite chronique évolutive, que chez les malades atteints de polyarthrite chronique évolutive seule. Chez environ 75% des patients, on détecte des facteurs antinucléaires dont la majorité donne une coloration «homogène», mais on observe aussi des colorations de types «nucléolaire» et «tacheté», à peu près aussi souvent qu'en cas de sclérose progressive généralisée¹⁷. Le phénomène des cellules de Hargraves se trouve chez 10% des malades, mais uniquement chez ceux qui présentent des signes de polyarthrite chronique évolutive. On n'a pas identifié d'auto-anticorps anti-ADN chez les sujets atteints de syndrome de Sjögren, ce qui peut expliquer la nature bénigne de cette maladie par rapport au lupus érythémateux disséminé. Plusieurs anticorps précipitants et fixateurs du complément s'opposant aux constituants cellulaires ont été décrits chez des malades souffrant de syndrome de Sjögren, notamment des auto-anticorps de la thyroïde²³. Dans 70 à 75% des cas, on note la présence d'un auto-anticorps réagissant de manière spécifique avec le cytoplasme des cellules épithéliales des canaux salivaires (fig. 5). Fait intéressant,

cet auto-anticorps, chez les sujets souffrant d'un syndrome dit sec, se rencontre chez 25 % des patients atteints de polyarthrite chronique évolutive sans manifestations cliniques de syndrome de Sjögren⁹¹. La présence, chez ces derniers, d'anticorps s'opposant aux conduits des glandes salivaires pourrait correspondre à une adénite subclinique des grandes et des petites glandes salivaires^{33, 127, 128}.

On a signalé, dans près de 50 % des cas de syndrome de Sjögren⁸⁷, une perturbation de la transformation des lymphocytes en phyto-hémagglutinine et en streptolysine O, ainsi qu'une diminution de l'hypersensibilité retardée au dinitrochlorobenzène⁸⁷. Cette observation notable pourrait être en rapport avec les lymphomes apparaissant en cas de syndrome de Sjögren, car ces anomalies sont les plus nettes chez les malades souffrant de lymphomes ou de polyarthrite chronique évolutive. Bien que l'on envisage toujours de continuer de faire appel à la radiothérapie pour réduire le volume des glandes lacrymales et salivaires hypertrophiées, il conviendrait néanmoins d'y renoncer, car cette méthode semble favoriser la formation de lymphomes¹¹⁷.

Aspects génétiques

Des conditions génétiques à la pathogénie des maladies auto-immunes furent envisagées par plusieurs auteurs. On a signalé, dans certaines familles, une fréquence particulière de la maladie et de l'auto-anticorps correspondant, notamment pour la strumite de Hashimoto^{61, 111}, la gastrite atrophique chronique^{96, 122}, la polyarthrite chronique évolutive⁸⁵ et le lupus érythémateux disséminé⁸⁶. Il y a lieu cependant de faire preuve de prudence et ne pas conclure précipitamment à l'existence de conditions génétiques à ces maladies. La plupart de ces travaux reposent sur des observations faites en milieu hospitalier. La méthode est contestable, car la probabilité de découvrir des familles malades dépend du nombre de membres malades de chaque famille¹⁰⁵. Dans aucune des études publiées, le mode de transmission héréditaire de la maladie et de l'anticorps n'a été élucidé. Une enquête épidémiologique bien déterminée sur la polyarthrite chronique évolutive parmi les Peaux-Rouges «Black Feet» et «Pima» des Etats-Unis

ne confirme en rien l'existence d'un facteur génétique spécifique de la polyarthrite chronique évolutive ou du facteur rhumatoïde¹⁰⁴.

Depuis que Sir FRANCIS GALTON⁵² a recommandé, en 1876, dans sa monographie classique «The history of twins as a criterion of the relative powers of nature and nurture», de faire appel à des jumeaux, on a recouru à cette méthode pour vérifier le rôle d'un facteur génétique dans la production d'un phénotype. Rappelons que les études gémellaires n'apportent aucune information du mécanisme de l'hérédité et peuvent donner lieu à de fausses interprétations⁵. Comme il existe, a priori, une forte tendance à admettre une concordance pour certaines maladies entre jumeaux monozygotes, il est donc essentiel d'identifier le plus grand nombre possible de jumeaux d'une population donnée. Pour atteindre une précision supérieure à 90 % dans la détermination des jumeaux monozygotes, il faut procéder à la détermination de nombreux groupes sanguins, des types Gm, après avoir comparé très soigneusement leurs caractères physiques, y compris les empreintes digitales et palmaires³⁸. Il est néanmoins superflu, en clinique, de vérifier la prise réciproque des greffes cutanées.

Bien qu'il existe quelques rapports consacrés à des jumeaux univittellins atteints de strumite de Hashimoto⁷³, de polyarthrite chronique évolutive¹⁰⁰ ou de lupus érythémateux disséminé⁸⁶, ils ne présentent qu'un intérêt anecdotique. Un nombre relativement important de jumeaux atteints de polyarthrite chronique évolutive fut observé au Danemark. En ce qui concerne cette maladie, il y avait concordance pour 16 jumeaux monozygotes sur 47, soit 34 % et pour 10 jumeaux dizygotes sur 141, soit 7,1 %. On peut en déduire que le facteur génétique de la polyarthrite chronique évolutive n'est responsable que de 30 % de ces cas, voire de beaucoup moins. Les résultats de l'enquête sur les jumeaux qui a lieu actuellement en Grande-Bretagne, sont du même ordre⁸⁵. On ne dispose donc, pour l'instant, que de peu de preuves à l'appui de l'existence de conditions génétiques de la polyarthrite chronique évolutive. Des enquêtes ultérieures à grande échelle permettront ainsi de préciser les rôles respectifs des facteurs génétiques et du milieu ambiant dans la pathogénie des maladies auto-immunes^{105, 130}.

Bibliographie

- ¹ ABELS J., BOUMA W., JANSZ A., WOLDRING M.G., BAKKER A., NIEWEG H.O.: *J. Lab. clin. Med.* 1963, 61, 893. - ² ABRUZZO J.L., CHRISTIAN C.L.: *J. exp. Med.* 1961, 114, 791. - ³ ADAMS D.D.: *J. clin. Endocr.* 1958, 18, 699. - ⁴ ALARCÓN-SEGOVIA D., WAKIM K.G., WORTHINGTON J.W., WARD L.F.: *Medicine (Baltimore)* 1967, 46, 1. - ⁵ ALLEN G.: *In: Progress in medical genetics.* Eds. A.G. STEINBERG and A.G. BEARN. Heinemann, London 1966. - ⁶ ANDERSON J.R., GOUDIE R.B., GRAY K.G., TIMBURY G.C.: *Lancet* 1957, i, 1123. - ⁷ ANDERSON J.R., GOUDIE R.B., GRAY K.G.: *Scot. med. J.* 1959, 4, 64. - ⁸ ANDERSON J.R., GOUDIE R.B., GRAY K.G., BUCHANAN W.W.: *Scot. med. J.* 1961, 6, 449. - ⁹ ANDERSON J.R., BUCHANAN W.W., GOUDIE R.B., GRAY K.G.: *J. clin. Path.* 1962, 15, 462. - ¹⁰ ANDERSON J.R., GRAY K.G., BECK J.S., BUCHANAN W.W., McELHINNEY A.J.: *Ann. rheum. Dis.* 1962, 21, 360. - ¹¹ ANDERSON J.R., GRAY K.G., MIDDLETON D.G., YOUNG J.A.: *Brit. med. J.* 1964, ii, 1630. - ¹² ANDERSON J.R., BUCHANAN W.W., GOUDIE R.B.: Autoimmunity, Clinical and experimental. (American lecture series, No. 673.) Thomas, Springfield, Ill. 1967. - ¹³ ARDEMAN S., CHANARIN I.: *Lancet* 1963, ii, 1350. - ¹⁴ BALFOUR B.M., DONIACH D., ROITT I.M., COUCHMAN K.G.: *Brit. J. exp. Path.* 1961, 42, 307. - ¹⁵ BARTFELD H.: *Ann. intern. Med.* 1960, 52, 1059. - ¹⁶ BECK J.S.: *Scot. med. J.* 1963, 8, 373. - ¹⁷ BECK J.S., ANDERSON J.R., BLOCH K.J., BUCHANAN W.W., BUNIM J.J.: *Ann. rheum. Dis.* 1965, 24, 16. - ¹⁸ BECKER K.L., FERGUSON R.H., MCCONAHEY W.M.: *New Engl. J. Med.* 1963, 268, 277. - ¹⁹ BLAGG C.R.: *Lancet* 1960, ii, 1364. - ²⁰ BLAND J.H., CLARK L.G.: *Ann. intern. Med.* 1963, 58, 829. - ²¹ BLIZZARD R.M., CHANDLER R.W., KYLE M.A., HUNG W.: *Lancet* 1962, ii, 901. - ²² BLIZZARD R.M., KYLE M.: *J. clin. Invest.* 1963, 42, 1653. - ²³ BLOCH K.J., BUCHANAN W.W., WOHL M.J., BUNIM J.J.: *Medicine (Baltimore)* 1965, 44, 187. - ²⁴ BUCHANAN W.W., ALEXANDER W.D., CROOKS J., KOUTRAS D.A., WAYNE E.J., ANDERSON J.R., GOUDIE R.B.: *Brit. med. J.* 1961, i, 843. - ²⁵ BUCHANAN W.W., CROOKS J., ALEXANDER W.D., KOUTRAS D.A., WAYNE E.J., GRAY K.G.: *Lancet* 1961, i, 245. - ²⁶ BUCHANAN W.W., KOUTRAS D.A., CROOKS J., ALEXANDER W.D., BRASS W., ANDERSON J.R., GOUDIE R.B., GRAY K.G.: *J. Endocr.* 1962, 24, 115. - ²⁷ BUCHANAN W.W., HARDEN R. McG.: *Arch. intern. Med.* 1965, 115, 411. - ²⁸ BUCHANAN W.W., HARDEN R. McG., CLARK D.H.: *Brit. J. Surg.* 1965, 52, 430. - ²⁹ BUCHANAN W.W., HARDEN R. McG., KOUTRAS D.A., GRAY K.G.: *J. clin. Endocr.* 1965, 25, 301. - ³⁰ BURKE G., FELDMAN J.M.: *Amer. J. Med.* 1965, 38, 470. - ³¹ CASALS S.P., FRIOU G.J., MYERS L.L.: *Arthr. and Rheum.* 1964, 7, 379. - ³² CATTERALL R.D.: *Quart. J. Med.* 1961, 30, 41. - ³³ CHISHOLM D.M., MASON D.K.: *J. clin. Path.* 1968, 21, 656. - ³⁴ COOMBS R.R.A., GELL P.G.H.: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. *In: Clinical aspects of immunology.* Eds. P.G.H. GELL and R.R.A. COOMBS. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1968, p. 576. - ³⁵ DAGG J.H., GOLDBERG A., ANDERSON J.R., BECK J.S., GRAY K.G.: *Brit. med. J.* 1964, i, 1349. - ³⁶ DAILEY M.E., LINDSAY S., SKAHEN R.: *Arch. Surg.* 1955, 70, 291. - ³⁷ DE FOREST G.K., MUCCI M.B., BOISVERT P.L.: *Arthr. and Rheum.* 1958, 1, 387. - ³⁸ DENCKER S.J., HAUGE M., KAIG L., NIELSEN A.: *Acta genet. (Basel)* 1961, 11, 265. - ³⁹ DONIACH D., HUDSON R.V., ROITT I.M.: *Brit. med. J.* 1960, i, 365. - ⁴⁰ DONIACH D., ROITT I.M., TAYLOR K.B.: *Brit. med. J.* 1963, i, 1374. - ⁴¹ DONIACH D., ROITT I.M.: *Semin. Haemat.* 1964, 1, 313. - ⁴² DORRINGTON K.J., MUNRO D.S., CARNEIRO L.: *Lancet* 1964, ii, 889. - ⁴³ DUBOIS E.L. (Ed.): *Lupus erythematosus.* McGraw-Hill, New York 1966. - ⁴⁴ DUTHIE J.J.R., BROWN P.E., TRUELOVE L.H., BARAGAR F.D., LAWRIE A.J.: *Ann. rheum. Dis.* 1964, 23, 193. - ⁴⁵ EHR- LICH P., MORGENROTH J.: *Berl. klin. Wschr.* 1900, 37, 453. - ⁴⁶ FORBES I.J., ROITT I.M., DONIACH D., SOLOMON I.L.: *J. clin. Invest.* 1962, 41, 996. - ⁴⁷ FOSTIROPOULOS G., AUSTEN K.F., BLOCH K.J.: *Arthr. and Rheum.* 1965, 8, 219. - ⁴⁸ FREED- MAN P., MARKOWITZ A.S.: *J. clin. Invest.* 1962, 41, 328. - ⁴⁹ FUDENBERG H., MARTENSSON L.: *Bull. rheum. Dis.* 1963, 13, 313. - ⁵⁰ FULTHORPE A.J., ROITT I.M., DONIACH D., COUCHMAN K.: *J. clin. Path.* 1961, 14, 654. - ⁵¹ GADJUSEK D.C.: *Arch. intern. Med.* 1958, 101, 9. - ⁵² GALTON F.: *J. roy. anthropol. Inst.* 1876, 5, 391. - ⁵³ GASTINEAU C.F., ARNOLD J.W.: *Proc. Mayo Clin.* 1963, 38, 323. - ⁵⁴ GOUDIE R.B., ANDERSON J.R., GRAY K.G., CLARK D.H., MURRAY I.P.C., McNICOL G.P.: *Lancet* 1957, ii, 976. - ⁵⁵ GOUDIE R.B., ANDERSON J.R., GRAY K.G.: *Immunology* 1959, 2, 309. - ⁵⁶ GOUDIE R.B., ANDERSON J.R., GRAY K.G.: *J. Path. Bact.* 1959b, 77, 389. - ⁵⁷ GOUDIE R.B., ANDERSON J.R., GRAY K.G., WHYTE W.G.: *Lancet* 1966, i, 1173. - ⁵⁸ GREENE R.: *J. Endocr.* 1950, 7, 1. - ⁵⁹ GREER M.A., McDONALD M.W.: *Disease-a-Month*, octobre 1967. - ⁶⁰ GRUBB R.: *Arthr. and Rheum.* 1961, 4, 195. - ⁶¹ HALL R., OWEN S.G., SMART G.A.: *Lancet* 1960, ii, 187. - ⁶² HANAUER L.B., CHRISTIAN C.L.: *J. clin. Invest.* 1967, 46, 400. - ⁶³ HARGRAVES M.M., RICHMOND H., MORTON R.: *Proc. Mayo Clin.* 1948, 23, 25. - ⁶⁴ HARRIS J., VAUGHAN J.H.: *Arthr. and Rheum.* 1961, 4, 47. - ⁶⁵ HEIMER R., LEVIN F.M.: *Arthr. and Rheum.* 1964, 7, 738. - ⁶⁶ HIJMANS W., DONIACH D., ROITT I.M., HOLBOROW E.J.: *Brit. med. J.* 1961, ii, 909. - ⁶⁷ HOLBOROW E.J., BROWN P.C., ROITT I.M., DONIACH D.: *Brit. J. exp. Path.* 1959, 40, 583. - ⁶⁸ HOLLANDER J.L., RAWSON A.J., RESTIFO R.A., LUSSIER A.J.: *Arthr. and Rheum.* 1964, 7, 314. - ⁶⁹ HOLLANDER J.L., McCARTY D.J. jr., ASTORGA G., CASTRO-MURILLO E.: *Ann. intern. Med.* 1965, 62, 271. - ⁷⁰ HOLLANDER J.L., FUDENBERG H.H., RAWSON A.J., ABELSON N.M., TORRALBA T.P.: *Arthr. and Rheum.* 1966, 9, 675. - ⁷¹ HOLLANDER J.L., RAWSON A.J.: *Bull. rheum. Dis.* 1968, 18, 502. - ⁷² IRVINE W.J.: *Scot. med. J.* 1960, 5, 511. - ⁷³ IRVINE W.J., MacGREGOR A.G., STUART A.E., HALL G.H.: *Lancet* 1961, ii, 850. - ⁷⁴ IRVINE W.J., DAVIES S.H., DELAMORE I.W., WILLIAMS A.W.: *Brit. med. J.* 1962, ii, 454. - ⁷⁵ IRVINE W.J.: *J. Endocr.* 1963, 26, xxxii. - ⁷⁶ IRVINE W.J.: *Quart. J. exp. Physiol.* 1963, 48, 427. - ⁷⁷ IRVINE W.J., DAVIES S.H.: *Lancet* 1963, ii, 838. - ⁷⁸ IRVINE W.J., DAVIES S.H., SUMERLING M.D.: Immunological aspects of pernicious anaemia.

*In: Proc. 10th Congr. int. Soc. Blood Transf. Stockholm 1964. (Bibliotheca Haematologica, Fasc. 23, Part 1). Ed. L. HOLLÄNDER. Karger, Basel/New York 1965, p. 73. — ⁷⁹ IRVINE W. J., STEWART A. G., SCARTH L.: *Clin. exp. Immunol.* 1967, 2, 31. — ⁸⁰ JEFFRIES G. H., HOSKINS D. W., SLEISENGER M. H.: *J. clin. Invest.* 1962, 41, 1106. — ⁸¹ KELLGREN J. H., O'BRIEN W. M.: *Arthr. and Rheum.* 1962, 5, 115. — ⁸² KIEVITS J. H., GOSLINGS J., SCHUIT H. R. E., HIJMANS W.: *Ann. rheum. Dis.* 1956, 15, 211. — ⁸³ KUNKEL H. G.: *Arthr. and Rheum.* 1966, 9, 725. — ⁸⁴ LANDSTEINER K.: *Wien. klin. Wschr.* 1901, 14, 1132. — ⁸⁵ LAWRENCE J. S.: *Clin. exp. Immunol.* 1967, 2, Suppl., 769. — ⁸⁶ LEONHARDT E. T. G.: *Clin. exp. Immunol.* 1967, 2, Suppl., 743. — ⁸⁷ LEVENTHAL B. G., WALDORF D. S., TALAL N.: *J. clin. Invest.* 1967, 46, 1338. — ⁸⁸ LEVITT T.: *Lancet* 1951, ii, 957. — ⁸⁹ MacKAY B. R.: *New Engl. J. Med.* 1963, 269, 1324. — ⁹⁰ MacKAY I. R.: *Bull. rheum. Dis.* 1968, 18, 487. — ⁹¹ MacSWEEN R. N. M., GOUDIE R. B., ANDERSON J. R., ARMSTRONG E. M., MURRAY M. A., MASON D. K., JASANI M. K., BOYLE J. A., BUCHANAN W. W., WILLIAMSON J.: *Ann. rheum. Dis.* 1967, 26, 402. — ⁹² MAGNUS H. A.: *Acta haemat. (Basel)* 1960, 24, 6. — ⁹³ MARKSON J. L., MOORE J. M.: *Lancet* 1962, ii, 1240. — ⁹⁴ McCLUSKEY R. T., MILLER F., BENACERRAF B.: *J. exp. Med.* 1962, 115, 253. — ⁹⁵ McCORMICK J. N.: *Ann. rheum. Dis.* 1963, 22, 1. — ⁹⁶ McFADYEN I. J., GOLDBERG A., DAGG J. H., ANDERSON J. R.: *Clin. exp. Immunol.* 1967, 2, 737. — ⁹⁷ McKENZIE J. M.: *Endocrinology* 1958, 62, 865. — ⁹⁸ McKENZIE J. M.: *J. clin. Endocr.* 1964, 24, 660. — ⁹⁹ MELLORS R. C., NOWOSLAWSKI A., KORNGOLD L., SENGSON B. L.: *J. exp. Med.* 1961, 113, 475. — ¹⁰⁰ MOESMANN G.: *Acta rheum. scand.* 1959, 5, 291. — ¹⁰¹ MOORE J. M., NEILSON J. McE.: *Lancet* 1964, ii, 645. — ¹⁰² MORSE J. H., MULLER-EBERHARD H. J., KUNKEL H. G.: *Bull. N.Y. Acad. Med.* 1962, 38, 641. — ¹⁰³ NERUP J., SØBORG M., HALBERG P., BROCHNER-MORTENSEN K.: *Acta med. scand.* 1966, 179, Suppl. 445, 383. — ¹⁰⁴ O'BRIEN W. M., BENNETT P. H., BURCH T. A., BUNIM J. J.: *Arthr. and Rheum.* 1967, 10, 163. — ¹⁰⁵ O'BRIEN W. M.: *Arthr. and Rheum.* 1968, 11, 81. — ¹⁰⁶ PEARSON C. M., WOOD F. D.: *Arthr. and Rheum.* 1959, 2, 440. — ¹⁰⁷ RAWSON A. J., ABELSON N. M., HOLLANDER J. L.: *Ann. intern. Med.* 1965, 62, 281. — ¹⁰⁸ RESTIFO R. A., LUSSIER A. J., RAWSON A. J., ROCKEY J. H., HOLLANDER J. L.: *Ann. intern. Med.* 1965, 62, 285. — ¹⁰⁹ RODNAN G. P., EISENBEIS C. H. jr., CREIGHTON A. S.: *Amer. J. Med.* 1963, 35, 182. — ¹¹⁰ ROITT I. M., DONIACH D., SHAPLAND C.: *Lancet* 1964, ii, 469. — ¹¹¹ ROITT I. M., DONIACH D.: *Clin. exp. Immunol.* 1967, 2, Suppl., 727. — ¹¹² ROSE H. M., RAGAN C., PEARCE E., LIPMAN M. O.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 1948, 68, 1. — ¹¹³ SCHADE R. O. K., OWEN S. G., SMART G. A., HALL R.: *J. clin. Path.* 1960, 13, 499. — ¹¹⁴ SjöGREN H.: *Acta ophthal. (Kbb.)* 1933, Suppl. 2, 1. (Translation by J. B. Hamilton: A new conception of keratoconjunctivitis sicca (keratitis filiformis in hypofunction of the lacrymal glands). Australasian Medical Publ. Co., Sydney 1943). — ¹¹⁵ SKILLERN P. G., CRILE G. jr., Mc CULLAGH E. P., HAZARD J. B., LEWIS L. A., BROWN H.: *J. clin. Endocr.* 1956, 16, 35. — ¹¹⁶ STUART A. E., ALLAN W. S. A.: *Lancet* 1958, ii, 47. — ¹¹⁷ TALAL N., BUNIM J. J.: *Amer. J. Med.* 1964, 36, 529. — ¹¹⁸ TALAL N.: *Bull. rheum. Dis.* 1966, 16, 404. — ¹¹⁹ TAN E. M., SCHUR P. H., CARR R. I., KUNKEL H. G.: *J. clin. Invest.* 1966, 45, 1732. — ¹²⁰ TAYLOR G. W., PAINTER N. S.: *Lancet* 1962, i, 287. — ¹²¹ TAYLOR K. B., ROITT I. M., DONIACH D., COUCHMAN K. G., SHAPLAND C.: *Brit. med. J.* 1962, ii, 1347. — ¹²² TE VELDE K., ABELS J., ANDERS G. J. P. A., ARENDS A., HOEDEMAEKER PH. J., NIEWEG H. O.: *J. Lab. clin. Med.* 1964, 64, 177. — ¹²³ VAUGHAN J. H., BAYLES T. B., FAVOUR C. B.: *J. Lab. clin. Med.* 1951, 37, 698. — ¹²⁴ VAUGHAN J. H., JACOX R. F., NOEL P.: *Arthr. and Rheum.* 1968, 11, 135. — ¹²⁵ WAALER E.: *Acta path. microbiol. scand.* 1940, 17, 172. — ¹²⁶ WARD D. J., JOHNSON G. D., HOLBOROW E. J.: *Ann. rheum. Dis.* 1964, 23, 306. — ¹²⁷ WATERHOUSE J. P., DONIACH I.: *J. Path. Bact.* 1966, 91, 53. — ¹²⁸ WHALEY K., CHISHOLM D. M., GOUDIE R. B., DOWNIE W. W., DICK W. C., BOYLE J. A., WILLIAMSON J.: *Clin. exp. Immunol.* 1969, 4, 273. — ¹²⁹ WHITESSELL F. B. jr., BLACK B. M.: *J. clin. Endocr.* 1949, 9, 1202. — ¹³⁰ World Health Organisation: *Acta Genet. (Roma)* 1966, 15, 109.*

Rôle des globulines gamma humaines en thérapeutique moderne

Dr. A. P. Schless et Dr. G. S. Harell

Health and Life Science Area, University City Science Center, Philadelphia, Pennsylvanie;
et Department of Radiology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, Californie, Etats-Unis

L'apparition continue de souches de germes qui résistent aux antibiotiques, incite le clinicien à envisager sans cesse de traiter, par tous les moyens préventifs et thérapeutiques existants, des patients exposés à des maladies infectieuses, dont l'issue peut être fatale. Dans un travail récent³⁶, nous avons abordé le problème de l'efficacité des globulines gamma humaines en tant que partie du traitement antibactérien. Nous nous proposons de passer en revue, dans cet article, les différents emplois des globulines gamma humaines pour la prévention et le traitement des maladies infectieuses. Il sera question particulièrement de leur rôle dans la lutte contre les infections bactériennes, cet aspect ayant été, par ailleurs, quelque peu négligé.

Développement des globulines gamma en tant qu'agents thérapeutiques

Le rôle des globulines gamma dans l'arsenal thérapeutique anti-infectieux a nettement évolué au cours des quatre-vingt dernières années. En 1888, NUTTALL³³ relevait pour la première fois les propriétés antibactériennes du sérum et, avant même la fin du 19^{ème} siècle, VON BEHRING et KITASANO introduisaient une antitoxine contre la diphtérie (cf. LEVY²⁹). La globuline gamma fut isolée, en 1936, des autres protéines sériques par TISELIUS³⁴ qui démontra, en 1938³⁵, que les anticorps étaient contenus dans cette fraction du sérum. Il fallut attendre cependant 1944 pour que COHN et coll.¹¹ parvinssent à séparer de manière efficace la globuline gamma et à la concentrer suffisamment pour qu'on puisse l'employer en thérapeutique. Peu après, on prit l'habitude d'extraire les globulines gamma de masses communes de plasma en provenance de différents donneurs GROSS et coll.¹⁸). En cas d'emploi de lots de

sérum individuels, la teneur en anticorps dépend des infections et des immunisations propres au sujet en question. Sans qu'elles soient à négliger, ces différences se réduisent néanmoins à un minimum par les réserves de plasma de nombreux donneurs, avant le fractionnement.

Indications cliniques

1. Au cours des vingt dernières années, on a recommandé l'administration de globulines gamma, à titre préventif, aux personnes récemment exposées au virus d'affections suivantes:

- a) hépatites (STOKES et coll.⁴³; KRUGMAN²⁸)
- b) rubéole (JANEWAY^{21, 22})
- c) rougeole (HOUSER et coll.²⁰; BRODY et coll.⁸)
- d) poliomyélite (HAMMON et coll.¹⁹; CADHAM¹⁰)
- e) variole et vaccine (KEMPE et coll.²⁷)
- f) oreillons (GELLIS et coll.¹⁷)

2. Les globulines gamma forment une prévention efficace des infections bactériennes en cas de syndrome de déficience en anticorps (JANEWAY et coll.²⁴).

3. Les globulines gamma provenant de sujets particulièrement immunisés constituent une prophylaxie efficace du tétanos (RUBINSTEIN³⁶).

Emploi contre les infections virales

D'excellents travaux résument l'emploi prophylactique des globulines gamma dans différentes maladies à virus (JANEWAY et coll.²⁴, GROSS et coll.¹⁸, LEVY²⁹ et ROANTREE³⁴).

Les globulines gamma provenant de masses de plasma de donneurs normaux sont efficaces pour la prévention de la rougeole et de l'hépatite infectieuse chez les sujets exposés, car la majorité des donneurs ont subi une infection infra-clinique et possèdent des anticorps dans leur sang. Pour la

prévention de la rougeole, une dose de 0,04 ml/kg atténue la gravité de l'infection, tout en permettant le développement d'une immunité active. En ce qui concerne l'hépatite infectieuse, une dose de 0,01 ml/kg suffit, selon KRUGMAN²⁸, à atténuer la maladie, alors qu'une dose de 0,04 ml/kg prévient l'ictère. Les globulines gamma humaines sont aussi efficaces contre la poliomyélite, mais, en fait, l'immunisation active de la population a diminué l'intérêt d'un tel traitement. L'indication, en cas de rubéole, est limitée essentiellement au premier trimestre de la grossesse, à la dose de 0,6 ml/kg, qui constitue parfois une prophylaxie réelle. Les globulines gamma ne devraient être employées systématiquement pour la prévention de la varicelle, car la majorité des adultes, même sans anamnèse de cette maladie, ont subi une infection infraclinique. Elles sont indiquées chez les enfants malades (0,4 ml/kg), chez les nouveau-nés ou les enfants en bas âge exposés, chez les patients traités aux stéroïdes à faibles doses et chez les femmes enceintes qui risquent d'être infectées (0,6 ml/kg), chez les sujets souffrant d'une affection sanguine et qui sont traités aux stéroïdes à hautes doses ou aux produits cytotoxiques voire aux médicaments antimétaboliques (1,2 ml/kg) (JANEWAY et coll.²⁴).

Les globulines gamma humaines hyperimmunes, contrairement aux globulines gamma standard, contiennent certains anticorps à un titre élevé. On les obtient à partir du sérum de donneurs immunisés contre la maladie en question ou qui se trouvent au stade de convalescence. KEMPE et coll.²⁷ ont administré à des enfants une globuline gamma hyperimmune provenant d'adultes fraîchement vaccinés et ont abaissé ainsi la mortalité de malades souffrant d'un eczéma à type de vaccine, réduisant la morbidité de la vaccine généralisée et de l'auto-inoculation accidentelle de virus vaccinal. Il semble que la globuline gamma hyperimmune, jointe à la vaccination, forme une association prophylactique particulièrement heureuse chez les sujets sensibles, exposés au virus de la variole. Selon KEMPE²⁷, il convient de l'administrer à des doses de 0,4 ml/kg chez l'adulte et de 0,1 ml/kg chez l'enfant.

Les globulines gamma hyperimmunes ont été employées parfois avec succès dans les oreillons, diminuant le risque d'orchite après l'apparition de la parotidite. Chez l'adulte, on a employé des doses de 20 ml (GELLIS et coll.¹⁷).

Prévention des infections bactériennes en cas de syndrome de déficience en anticorps.

En 1952, BRUTON⁹ publiait le cas d'un enfant victime d'infections bactériennes répétées, qui souffrait également d'une agammaglobulinémie. L'administration de globuline gamma réduisit considérablement l'incidence des infections. On connaît aujourd'hui plusieurs formes de carence en globuline gamma. ROSEN et JANEWAY³⁵ les ont groupées sous la dénomination de « syndrome de déficience en anticorps », due à BARANDUN et coll.^{2, 5}, qui comprend :

1. l'hypogammaglobulinémie transitoire;
2. l'agammaglobulinémie congénitale;
3. l'agammaglobulinémie acquise;
4. la dysgammaglobulinémie congénitale et acquise;
5. l'absence de réponse immunologique spécifique;
6. l'aplasie héréditaire du thymus.

Ces six affections sont caractérisées par un manque de globulines gamma 7S ou 19S en proportions variables ou par la production d'une globuline gamma anormale, inefficace du point de vue anticorps. Les malades atteints d'un syndrome de déficience en anticorps sont plus sensibles aux microorganismes pyogènes tels que staphylocoques, pneumocoques, streptocoques et hemophilus influenzae. On ne note, cependant, chez eux, aucune incidence accrue des maladies virales communes (ROSEN et coll.³⁵). Selon JANEWAY et coll.²⁴, il convient d'administrer au moins 300 mg/kg (en trois injections) pour que la concentration sérique suffise à garantir une protection contre les infections bactériennes. Il convient de passer, ensuite, à une dose de 100 mg/kg par mois. Comme la période de demi-désintégration de la fraction gamma de ces malades est de 1 à 2 mois, seule la moitié du taux injecté sera présent 30 jours après l'infection. Ainsi, nombre d'auteurs préconisent de répéter l'injection au cours de la deuxième semaine de manière à assurer un niveau de protection convenable pendant le premier mois de traitement, puis de continuer par des doses mensuelles²⁵.

Une hypogammaglobulinémie transitoire peut survenir chez les grands brûlés. Selon LILJEDAHN et coll.³⁰, lorsque les brûlures couvrent plus de 60% de la surface corporelle, la majeure partie

des globulines gamma du sang disparaît en 48 heures. Pour KEFALIDES et coll.²⁶, les globulines gamma réduisent la mortalité par septicémies à pyocyaniques et à staphylocoques dorés chez les brûlés, aussi bien enfants qu'adultes. L'action protectrice est apparemment due au retour à des taux sanguins normaux, après l'état d'hypogammaglobulinémie produit par les brûlures.

Etudes cliniques de l'emploi des globulines gamma chez les malades sans syndrome de déficience en anticorps.

L'emploi de globuline gamma humaine est admis en tout cas pour la prévention d'une infection bactérienne, le tétanos. En revanche, la valeur des globulines gamma hyperimmunes est moins certaine pour traiter la maladie, une fois qu'elle s'est déclarée. Les globulines sont préparées à partir de plasma de patients fraîchement immunisés. L'usage de globuline humaine, plutôt que d'une globuline de cheval ou de bœuf, a permis d'éliminer les réactions allergiques, si fréquentes autrefois. A titre préventif, on préconise, par voie intramusculaire, des doses variant de 250 à 500 unités.

Les gamma-globulines peuvent jouer un rôle prophylactique efficace également en cas de coqueluche. MCALLISTER³¹ démontra que l'injection bi-hebdomadaire de 2,5 ml de globuline gamma, obtenue à partir du sérum d'adultes fraîchement exposés, prévenait l'éclosion de la maladie chez trois enfants sur quatre, exposés aux germes, sans avoir été immunisés au préalable. Cependant, MORRIS et McDONALD³² ne peuvent confirmer ces observations. Comme la coqueluche peut conduire à une issue fatale, JANEWAY et coll.³⁴ préconisent, en pédiatrie, chez les enfants qui en sont menacés, l'essai de la globuline gamma hyperimmune.

Nous avons résumé la somme d'expériences et de preuves cliniques contradictoires sur l'emploi des globulines gamma dans de nombreuses infections bactériennes³⁸. Il est impossible de conclure de manière absolue, mais il nous semble que les globulines gamma standard doivent être essayées en cas d'infections bactériennes dont l'issue peut être fatale, notamment lorsqu'il existe une résistance aux antibiotiques. Différents arguments justifient cette manière d'agir.

La globuline gamma humaine est active, *in vivo*, contre diverses infections bactériennes expérimentales de l'animal. Elle augmente le taux de survie des souris auxquelles on inocule des souches

de bacilles pyocyaniques, de streptocoques, de colibacilles, de proteus et de staphylocoques dorés. Toutefois, cette globuline gamma standard ne possède pas la même efficacité à l'égard de toutes les souches de la même espèce bactérienne, ce qui s'explique par ce qu'elle contient essentiellement des anticorps contre les germes habitant de façon habituelle les voies respiratoires supérieures, la peau et le tube digestif (FISHER¹⁵). La quantité de globuline nécessaire à surmonter *in vivo* une infection expérimentale est proportionnelle au nombre de bactéries inoculées. Par voie parentérale, elle exerce un effet synergique avec le chloramphénicol chez la souris infectée expérimentalement (FISHER¹³), alors que son effet ne fait que s'ajouter à celui de la pénicilline (SONEA et coll.⁴¹). L'activité antibactérienne des globulines gamma est attribuée aux anticorps spécifiques qu'elles contiennent (FISHER et coll.¹⁴). On manque cependant de preuves expérimentales d'une efficacité des globulines gamma dans des états analogues à ceux que l'on rencontre en clinique. Dans la plupart des expériences de laboratoire, la globuline gamma est administrée juste avant, simultanément ou juste après l'inoculat, sans quoi les germes entraînent rapidement la mort de l'animal. S'il s'agit donc d'une situation comparable, en clinique, à la prophylaxie, les résultats obtenus ne contribuent néanmoins pas à résoudre le problème de l'efficacité des globulines gamma en cas d'infections bactériennes déclarées.

Les preuves cliniques de l'efficacité de ce traitement chez l'homme, en cas d'infection bactérienne, sont sujettes à caution. On a publié de nombreuses études, presque toujours sans groupe témoin valable. Parmi les travaux plus anciens, notons ceux de BARANDUN et coll.³, STAMPELI et coll.⁴² et SCHONHOLTZ et coll.³⁹. Dans un nombre restreint de 13 cas d'infections staphylococciques traitées par ces auteurs, le succès remporté est dû vraisemblablement à l'emploi des globulines gamma à des doses semblables à celles qui sont administrées en cas d'agammaglobulinémie. Plusieurs de ces malades ont réagi de façon spectaculaire à l'administration de la globuline gamma, alors que les antibiotiques demeuraient inefficaces. Bien que le nombre de cas soit beaucoup trop restreint pour permettre de conclure à l'action des globulines gamma en cas d'infections bactériennes graves, les résultats en sont plutôt en-

courageants. Moins optimiste, est, en revanche, le rapport de BODEY et coll.⁶ qui ont constaté que les patients qui étaient atteints de leucémie aiguë avec infection bactérienne surajoutée, et auxquels on prescrivait des globulines gamma en plus des antibiotiques, n'évoluaient pas plus favorablement que ceux soumis à l'antibiothérapie seulement. Plus récemment, SALMON et coll.³⁷ ont signalé, eux aussi, que l'administration des globulines gamma à titre préventif n'abaissait pas la fréquence des infections graves chez des malades souffrant d'un myélome. Cette maladie est caractérisée habituellement par la présence de grosses quantités de globulines gamma anormales, incapables d'agir en tant qu'anticorps, avec une diminution concomitante de globulines gamma normales (FAHEY et coll.¹²). On ignore cependant pourquoi ces patients, chez lesquels la carence en anticorps ressemble à maints égards au syndrome de déficience en anticorps de l'agammaglobulinémie primitive, ne répondent pas mieux à l'administration préventive de globulines gamma. En dépit d'une preuve certaine de leur efficacité, il convient de tenter un traitement aux globulines gamma humaines, conjointement aux antibiotiques, dans les infections bactériennes graves qui n'ont pas répondu à une antibiothérapie bien conduite.

Les arguments devant justifier l'emploi des globulines gamma humaines pour prévenir l'asthme « infectieux » des enfants aux taux d'anticorps normaux, sont peu probants. Depuis que BOWEN⁷ a signalé, en 1955, une baisse de 50 % de la fréquence des crises d'asthme chez 75 enfants traités par des globulines gamma, une multitude d'articles ont paru, tentant d'attester la valeur de ce traitement. Nombre de ces études pèchent cependant par l'absence de groupes témoins valables. Au cours d'une investigation correcte, FONTANA et coll.¹⁶ n'ont pas constaté de baisse de la fréquence des crises d'asthme chez les enfants qui recevaient des globulines gamma standard. Selon ABERNATHY et coll.¹ il n'y aurait non plus aucun avantage à administrer des globulines gamma en cas de crise d'asthme. Les globulines gamma ne semblent donc être de quelque utilité pour la prévention des crises d'asthme de l'enfant, quelle qu'en soit l'origine.

Chez les tuberculeux ou les lépreux, l'avantage des globulines gamma est faible, bien que le nombre de cas publiés soit peu important (STAMPFLI et coll.⁴², BARANDUN et coll.³, TRAUTMAN et coll.⁴⁶). Les expériences dont on dispose, ne justifient pas l'administration de globulines gamma en cas de granulomatoses.

Tableau: Posologie des globulines gamma humaines

Affections	Posologie
1. Maladies virales	
A. Traitement aux globulines gamma standard:	
Rougeole	0,04 ml/kg pour atténuer l'infection
Hépatite infectieuse	0,01 ml/kg pour atténuer l'infection, 0,04 ml/kg pour prévenir la maladie
Poliomyélite	indication superflue depuis l'existence de moyens d'immunisation active
Varicelle	0,4 à 1,2 ml/kg (cf. texte)
B. Traitement aux globulines gamma hyperimmunes:	
Variole	0,4 ml/kg chez les adultes et 0,1 ml/kg chez les enfants
Oreillons	20 ml pour diminuer le risque d'orchite
2. Syndromes de déficience en anticorps	300 mg/kg en trois injections, puis 100 mg/kg par mois pour prévenir les infections bactériennes
3. Infections bactériennes	
Tétanos	250 à 500 unités, à titre préventif
Coqueluche	injection bi-hebdomadaire de 2,5 ml de sérum hyperimmune aux enfants
Autres infections	variable selon les auteurs, en association aux antibiotiques (cf. bibliographie)

Voies d'administration

Il est difficile d'analyser les nombreuses études de l'usage thérapeutique des globulines gamma en raison de l'administration concomitante d'antibiotiques d'une part, mais aussi des variations importantes de la posologie et des voies d'administration.

L'injection intraveineuse des globulines gamma humaines disponibles dans le commerce est très controversée. Selon GROSS et coll.¹⁸, la voie intraveineuse est formellement contre-indiquée, à cause du risque d'arythmies graves, de fièvre et d'hypotension. Les réactions de type anaphylactique pouvant faire suite à une injection intraveineuse de globulines gamma, sont probablement dues à la présence d'agrégats globuliniques dans les préparations.

En 1962, plusieurs équipes travaillant indépendamment les unes des autres, notamment celle de

BARANDUN et coll.⁴, et de SCHULTZE et coll.⁴⁰ ont préparé des molécules de globulines gamma plus petites, en les traitant à la pepsine ou à la plasmine, afin de disposer de préparations mieux adaptées à la voie intraveineuse. Dans un article récent, JANEWAY et coll.²⁵ ont traité de la digestion, par la pepsine ou la plasmine, des globulines gamma humaines. Dans les deux cas, on obtient une solution exempte de tout agrégat et dépourvue d'effets secondaires en injections intraveineuses.

Résumé

L'efficacité des globulines gamma humaines pour la prévention de nombreuses infections virales telles que la rubéole ou l'hépatite infectieuse, ainsi que du tétanos, est démontrée. Il est recommandé d'employer ces préparations en cas d'infections bactériennes très virulentes, pouvant conduire à une issue fatale.

Bibliographie

- ¹ ABERNATHY R. S., STREM E. L., GOOD R. A.: *Pediatrics* 1958, 21, 980. — ² BARANDUN S., BÜCHLER H., HÄSSIG A.: *Schweiz med. Wschr.* 1956, 86, 33. — ³ BARANDUN S., KIPFER R., RIVA G., NICOLET A.: *Schweiz. med. Wschr.* 1957, 87, 155. — ⁴ BARANDUN S., KITSLER P., JEUNET F., ISLIKER H.: *Vox Sang. (Basel)* 1962, 7, 157. — ⁵ BARANDUN S.: Die Gammaglobulin-Therapie. Bibliotheca Haematologica, Fasc. 17. Karger, Basel/New York 1964. — ⁶ BODEY G. P., NIES B. A., MOHBERG N. R., FREIREICH E. M.: *J. Amer. med. Ass.* 1964, 190, 1099. — ⁷ BOWEN R.: *J. Allergy* 1955, 26, 87. — ⁸ BRODY J. A., SEVER J. L., SCHIFF G. M.: *New Engl. J. Med.* 1965, 272, 127. — ⁹ BRUTON O. C.: *Pediatrics* 1952, 9, 722. — ¹⁰ CADHAM R. G.: *Canad. J. publ. Hlth* 1954, 45, 185. — ¹¹ COHN E. J., ONCLEY J. L., STRONG L. E., HUGHES W. L., jr., ARMSTRONG S. H., jr.: *J. clin. Invest.* 1944, 23, 417. — ¹² FAHEY J. L., SCOGGINS R., UTZ J. P., SZWED C. F.: *Amer. J. Med.* 1963, 35, 698. — ¹³ FISHER M. W.: *Antibiot. and Chemother.* 1957, 7, 312. — ¹⁴ FISHER M. W., MANNING M. C.: *Antibiot. Ann.* 1957-58, p. 572. — ¹⁵ FISHER M. W.: *Pediat. Clin. N. Amer.* 1961, 8, 1105. — ¹⁶ FONTANA V. J., KUTTNER A. G., WITTIG H. J., MORENO F.: *J. Pediat.* 1963, 62, 80. — ¹⁷ GELLIS S. S., MCGUINNESS A. C., PETERS M.: *Amer. J. med. Sci.* 1945, 210, 661. — ¹⁸ GROSS P. A. M., GITLIN D., JANEWAY C. A.: *New Engl. J. Med.* 1959, 260, 170. — ¹⁹ HAMMON W. McD., CORIELL L. L., LUDWIG E. H., McALLISTER R. M., GREENE A. E., SATHER G. E., WEHRLE P. F.: *J. Amer. med. Ass.* 1954, 156, 21. — ²⁰ HOUSER H. B., SCHALET N.: *Clin. Res.* 1958, 6, 281. — ²¹ JANEWAY C. A.: *Bull. N.Y. Acad. Med.* 1945, 21, 202. — ²² JANEWAY C. A.: *Advanc. intern. Med.* 1949, 3, 295. — ²³ JANEWAY C. A., GITLIN D.: *Advanc. Pediat.* 1957, 9, 65. — ²⁴ JANEWAY C. A., ROSEN F. S.: *New Engl. J. Med.* 1966, 275, 826. — ²⁵ JANEWAY C. A., MERLER E., ROSEN F. S., SALMON S., CRAIN J. D.: *New Engl. J. Med.* 1968, 278, 919. — ²⁶ KEFALIDES N. A., ARANA J. A., BAZAN A., BOCANEGRA M., STASTNY P., VELARDE N., ROSENTHAL S. M.: *New Engl. J. Med.* 1962, 267, 317. — ²⁷ KEMPE C. H., BERGE T. O., ENGLAND B.: *Pediatrics* 1956, 18, 177. — ²⁸ KRUGMAN S.: *New Engl. J. Med.* 1963, 269, 195. — ²⁹ LEVY A. H.: *J. chron. Dis.* 1962, 15, 589. — ³⁰ LILJEDAHL S.-O., OHLHAGEN B., PLANTIN L.-O., BIRKE G.: *Acta chir. scand.* 1963, Suppl. 309, 1. — ³¹ McALLISTER R. M.: *Pediat. Clin. N. Amer.* 1957, 4, 611. — ³² MORRIS D., McDONALD J. C.: *Arch. Dis. Childh.* 1957, 32, 236. — ³³ NUTTALL G.: *Z. Hyg. Infekt.-Kr.* 1888, 4, 353. — ³⁴ ROANTREE R. J.: *Med. Clin. N. Amer.* 1965, 49, 1745. — ³⁵ ROSEN F. S., JANEWAY C. A.: *New Engl. J. Med.* 1966, 275, 709. — ³⁶ RUBINSTEIN H. M.: *Amer. J. Hyg.* 1962, 76, 276. — ³⁷ SALMON S. E., SAMAL B. A., HAYES D. M., HOSLEY H., MILLER S. P., SCHILLING A.: *New Engl. J. Med.* 1967, 277, 1336. — ³⁸ SCHLESS A. P., HARELL G. S.: *Amer. J. Med.* 1968, 44, 325. — ³⁹ SCHONHOLTZ G. J., BORGIA C. A., RITCHEY S. J.: *Antibiot. Ann.* 1958-59, p. 635. — ⁴⁰ SCHULTZE H. E., SCHWICK G.: *Dtsch. med. Wschr.* 1962, 87, 1643. — ⁴¹ SONEA S., FRAPPIER A., BORDUAS A.: *Un. méd. Can.* 1956, 85, 1028. — ⁴² STAMFELI K., SPENGLER G. A., BARANDUN S., RIVA G.: *Helv. med. Acta* 1959, 26, 424. — ⁴³ STOKES J., NEEPE J. R.: *J. Amer. med. Ass.* 1945, 127, 144. — ⁴⁴ TISELIUS A.: *Biochem. J.* 1937, 31, 1464. — ⁴⁵ TISELIUS A., KABAT E. A.: *Science* 1938, 87, 416. — ⁴⁶ TRAUTMAN J. R., CALLAWAY J. C.: *Int. J. Leprosy* 1965, 33, 206.

Sir Peter Brian Medawar



Nombre de greffes d'organes, implantations récentes du cœur que l'on compte déjà à plus d'une centaine, essais de transplantation du foie, greffes du rein à présent éprouvée, relèvent d'interventions majeures qu'il eut été téméraire d'entreprendre il n'y a pas bien longtemps. Que l'on ait osé aborder ce domaine prometteur grâce aussi à une maîtrise de la technique chirurgicale à laquelle il convient de rendre hommage, est dû grandement à une certaine élucidation des phénomènes immunologiques dont le mérite revient à Frank MacFarlane Burnet* et à Peter Brian Medawar.

Au Département of Pathology de l'Université d'Oxford où il travailla auprès de H.W. Florey, célèbre pour avoir reçu le Prix Nobel en témoignage de sa découverte de la pénicilline, Medawar

étudia, selon un aspect mathématique, divers problèmes portant sur la régulation de la prolifération des cellules en cultures de tissus.

Durant la Deuxième Guerre mondiale, il s'adonne à la réparation des lésions de nerfs périphériques, et parvint à mettre au point ainsi un ciment biologique assurant la juxtaposition des segments lésés. Frappé par le nombre impressionnant des membres d'équipages d'avions et de chars, brûlés à plus de 50 %, il s'intéresse plus particulièrement aussi à la question des greffes. Il s'engage à une étude fondamentale de la transplantation tissulaire, alors à ses débuts, afin de découvrir la raison pour laquelle des lambeaux cutanés en provenance de tel sujet étaient rejetés par tel autre.

Publiés en 1944 et 1945 dans le « *Journal of Anatomy* », les premiers résultats de ces recherches ont souvent été considérés comme formant le point de départ de l'expérimentation systématique des greffes de tissus sains.

À l'Université de Birmingham, où il fut accompagné de l'un de ses premiers élèves, R. E. Billingham, en collaboration ultérieure aussi de Leslie Brent, il s'adonne à une étude fondamentale de l'obtention expérimentale d'une « tolérance immunologique », soit d'une absence de réaction élective à l'égard d'un antigène. Ces travaux reposaient sur l'observation faite par Owen, en 1945, selon laquelle des veaux jumeaux présentaient, à la naissance, un mélange réciproque de leurs cellules que l'on attribuait à un échange intra-utérin de normoblastes et non seulement d'hématies, par anastomose mutuelle en circulation croisée. C'était le premier exemple connu du phénomène que l'on allait qualifier de tolérance immunologique. Quelques années après, Medawar et Billingham purent montrer que la plupart des jumeaux dizygotes d'espèce bovine pouvaient tolérer des greffons de peau, l'un de l'autre.

Puis Medawar procéda à ses expériences classiques sur la souris. Si un fœtus de souris ou un souriceau nouveau-né répondent favorablement à l'injection de cellules d'une autre souche, le sujet porteur continuera d'accepter toute greffe ultérieure en provenance du premier donneur. Ainsi fut confirmée l'hypothèse de MacFarlane Burnet, datant

* cf. Biographie, dans *Triangle* 1963, Vol. VI, No. 1, 37.

de 1949, selon laquelle la résistance immunologique ne dépendait pas de conditions génétiques, mais qu'elle était bien acquise par l'organisme, notamment à l'état embryonnaire, ce qui, en 1960, valut à Peter Brian Medawar et à Frank MacFarlane Burnet de se voir décerner le Prix Nobel*.

Le problème de l'homogreffe, considéré jusqu'alors comme insoluble, était en voie d'être maîtrisé.

Explorant d'autres aspects de l'homogreffe, Medawar s'adonne ensuite, grâce au concours de collaborateurs éminents, tant à Birmingham qu'à l'University College de Londres, à l'étude de la nature essentiellement cellulaire de la réponse immunologique, à l'isolement d'antigènes élaborés par le greffon, à l'apparition de réactions d'anaphylaxie, à l'action de substances immuno-suppressives sur les réactions de transfert des lymphocytes, et, plus récemment, au mode d'action du sérum antilymphocytaire.

Né à Rio de Janeiro, en 1905, Peter Brian Medawar fit ses études de zoologie au Magdalen College de l'Université d'Oxford pour y travailler ensuite au

Department of Pathology. Lecteur, de 1938 à 1947, au Zoology Department d'Oxford, il fut nommé, en 1947, professeur de zoologie à Birmingham où il resta jusqu'en 1951. Appelé à enseigner à l'University College de Londres, il en détient la chaire de zoologie jusqu'en 1962, date à laquelle il est nommé directeur du National Institute for Medical Research.

En plus du Prix Nobel de Physiologie et de Médecine, le professeur Medawar a reçu de nombreux témoignages d'estime. Fellow of the Royal Society, en 1949, il s'en vit attribuer la Royal Medal en 1959 et, en 1967, la Gold Medal in Therapeutics de la Society of Apothecaries. Créé chevalier en 1965, il est aussi membre honoraire de nombreuses sociétés savantes, britanniques et étrangères.

Intéressé de tout temps par des problèmes de biologie et de génétique, notamment de génétique humaine, Sir Peter s'est gardé néanmoins de se restreindre à son simple domaine. Aussi, la publication de ses livres *The Uniqueness of the Individual* en 1957, *The Future of Man* en 1960, *The Art of the Soluble* en 1967, et *Induction and Intuition of Scientific Thought* en 1969, témoignent de l'orientation philosophique de sa pensée.

* cf. *Triangle* 1960, Vol. IV, No. 8, 342.

Hydergine[®]



**agit sur les symptômes essentiels de
la sclérose cérébrale et de l'hypertension
des gens âgés
maux de tête, vertiges
diminution de l'attention
irritabilité, insomnies**

Grâce au précieux concours de 6000 médecins, une enquête montre que, selon 80% d'entre eux, les maux de tête et les vertiges répondent le mieux à l'Hydergine dont l'action favorable s'exerce aussi sur la diminution de l'attention, sur l'irritabilité et les insomnies

Par sa très bonne tolérance, facteur essentiel de tout traitement d'entretien, l'Hydergine contribue ainsi au bien-être général des malades

Les dorsalgies chez les sujets âgés

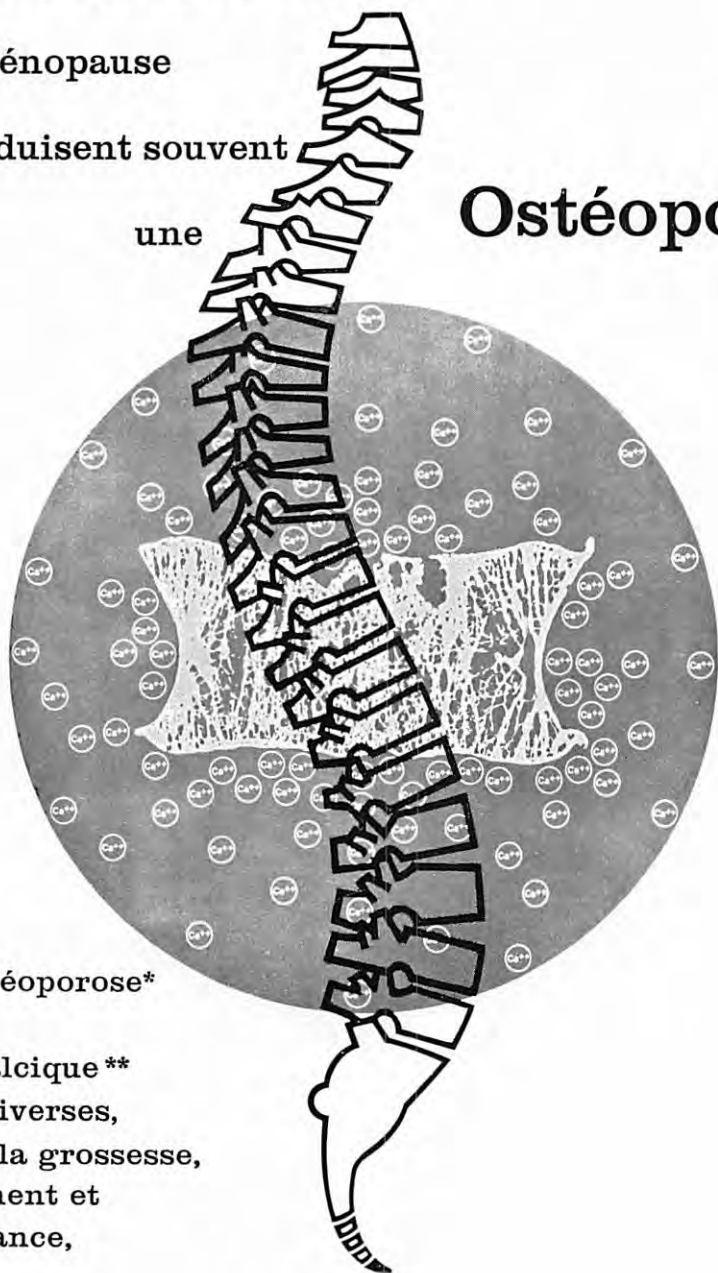
surtout chez les femmes

après la ménopause

traduisent souvent

une

Ostéoporose



En cas d'ostéoporose*
et
de déficit calcique**
d'origines diverses,
au cours de la grossesse,
de l'allaitement et
de la croissance,

Calcium-Sandoz forte

* 4 à 6 comprimés effervescents (soit 2000 à 3000 mg de calcium) par jour.

** 1 à 2 comprimés effervescents (soit 500 à 1000 mg de calcium) par jour.

SYNDROME ORTHOSTATIQUE



DIHYDERGOT®

normalise la fonction circulatoire
dans les diverses formes
du syndrome orthostatique

Flacon de 50 comprimés = 8 jours de traitement

TRIANGLE paraît trimestriellement en langues allemande, anglaise, espagnole, française, italienne et portugaise, édité par SANDOZ SA, Bâle, Suisse