

EFFETS GÉNÉTIQUES DES RADIATIONS CHEZ L'HOMME

Rapport d'un Groupe d'étude réuni par l'OMS et Communications présentées par plusieurs membres de ce Groupe

OMS
Palais des Nations
GENÈVE
1957

PRÉFACE

En 1956, deux Comités ont présenté des rapports sur les effets génétiques des radiations ionisantes chez l'homme. L'un avait été établi par la National Academy of Sciences des Etats-Unis d'Amérique, l'autre par le Medical Research Council de Grande-Bretagne. Ces rapports, qu'il est par ailleurs difficile de comparer dans le détail, ont abouti à des conclusions d'une remarquable concordance sur les effets que pourraient avoir sur les générations futures l'exposition des populations à des doses croissantes de radiations. L'objet principal de ces rapports n'était pas cependant d'évaluer le danger dans un lointain avenir, mais bien plutôt de fixer des limites quantitatives de sécurité en face de risques prévisibles, à la lumière des connaissances actuelles.

En convoquant le Groupe d'étude des effets génétiques des radiations chez l'homme, l'OMS visait deux buts. Il s'agissait d'abord d'obtenir les avis d'éminents généticiens, appartenant à des pays autres que ceux dont les comités nationaux avaient déjà fait connaître les vues. Il souhaitait ensuite consulter un certain nombre d'experts sur une question qui n'avait été qu'effleurée par les comités nationaux, à savoir, l'orientation à donner aux recherches, afin d'étendre nos connaissances sur les effets génétiques des radiations ionisantes chez l'homme.

Diverses communications présentées par quelques membres du Groupe ont été jointes au rapport, dans la présente publication. Contrairement au rapport qui exprime les opinions de tous les participants, les articles qui suivent restent sous la responsabilité de leurs auteurs respectifs.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
PARTIE 1. RAPPORT DU GROUPE D'ÉTUDE	
Rapport du Groupe d'étude des effets génétiques des radiations chez l'homme	3
1. Introduction.	3
2. Sources naturelles et sources artificielles de rayonnements ionisants	4
3. Enregistrement des doses de rayonnement reçues par les individus et par les populations	5
4. Recherches	6

5. Quelques conclusions. . .	8
Annexe. Liste des participants	10

PARTIE II. COMMUNICATIONS PRÉSENTÉES AU GROUPE D'ÉTUDE

Le dommage provoqué par les mutations ponctuelles: ses rapports avec la dose de rayonnement et les conditions biologiques - H. J. Muller.	13
Types de mutations produites à des loci connus et possibilité d'induction de mutations non encore aperçues - Irradiation de populations animales: résultats et travaux à entreprendre - T. C. Carter	30
Discussion de certains problèmes liés à l'accroissement des taux de mutation dans des populations mendéliennes - Bruce Wallace	36
Exposition de l'homme aux radiations: effets génétiques possibles - R. M. Sievert	41
Détection des mutations induites dans la descendance de parents irradiés – J. Lejeune	63
Les doses-gonades dues à l'irradiation thérapeutique et diagnostique - W. M. Court-Brown	69
Les mutations chez l'homme - L. S. Penrose	73
Régions présentant des différences de radioactivité naturelle telles que des différences dans les taux de mutation de gènes «marqueurs» puissent y être décelées -- A. R. Gopal-Ayengar	84
Comparaison des taux de mutation chez l'homme à des loci particuliers - A. C. Stevenson	93
Quelques problèmes relatifs à l'estimation des taux de mutation spontanée chez les animaux et chez l'homme - James V. Neel.	104
Effet du degré d'endogamie des populations sur la fréquence des caractères héréditaires dus à des mutations récessives induites - N. Freire-Maia .	112
Détection de tendances génétiques en rapport avec la santé publique - Howard B. Newcombe	116

RAPPORT DU GROUPE D'ÉTUDE DES EFFETS GÉNÉTIQUES DES RADIATIONS CHEZ L'HOMME

Le Groupe d'étude des effets génétiques des radiations chez l'homme s'est réuni, avec l'aimable autorisation du Recteur de l'Université de Copenhague, dans la salle du Conseil de cette Université, du 7 au 11 août 1956. L'ordre du jour qui y fut adopté était conçu de manière à permettre aux participants d'exprimer leurs vues sur les difficultés théoriques et pratiques auxquelles se heurtent les efforts entrepris pour combler les lacunes des connaissances actuelles. Quant à la méthode de travail du Groupe, il fut décidé qu'un certain nombre de membres ouvriraient les discussions, soit en faisant un bref exposé, soit en présentant des communications qu'ils avaient été priés de préparer. Ce Groupe a, d'ailleurs, saisi l'occasion qui s'offrait de discuter aussi de sujets qui n'avaient pas été présentés officiellement.

La réunion a été ouverte par le Dr P. Dorolle, Directeur général adjoint de l'Organisation mondiale de la Santé. Le Dr A. Hollaender a été élu Président du Groupe d'étude.

Introduction

Le patrimoine héréditaire est le bien le plus précieux dont l'être humain soit le dépositaire, puisqu'il engage la vie de la descendance, le développement sain et harmonieux des générations à venir. Or, le Groupe d'étude estime que le bien-être des descendants de la génération présente est menacé par l'emploi grandissant de l'énergie nucléaire et des sources de rayonnement. Cette utilisation croissante est certes inévitable; en outre, elle est de nature à contribuer puissamment au progrès social et culturel de l'homme. Il semble donc nécessaire d'accepter certains risques; mais pour que les dangers soient ramenés au minimum, toutes les mesures possibles doivent être prises pour réduire l'exposition des êtres humains aux rayonnements et pour comprendre les effets de l'irradiation. Seule une connaissance plus complète de ces phénomènes permettra de préciser quelles sont les doses maximums de rayonnement que les individus et les populations peuvent tolérer.

Il est démontré que les rayonnements figurent parmi les agents qui provoquent des mutations chez un grand nombre d'organismes, des bactéries aux mammifères. Le Groupe est d'avis que de nouvelles mutations survenant chez l'homme seront nuisibles aux individus et à leurs descendants. Il est possible que les conséquences de telles mutations puissent être modifiées, au cours de nombreuses générations, par des processus intervenant dans l'organisme ou le milieu, mais on ne sait pas si ces mécanismes sont efficaces pour l'espèce humaine. Aussi doit-on, en principe, considérer que toutes les radiations produites par l'homme sont nuisibles à l'homme du point de vue génétique.

Ces dernières années, un grand nombre de données quantitatives ont été réunies sur les mécanismes génétiques fondamentaux. Il y a de solides raisons de penser que la plupart des effets génétiques s'additionnent, si bien qu'une petite quantité de rayonnement reçue par chacun des individus qui composent une population peut causer des dommages importants à l'ensemble. Mais il reste encore beaucoup à apprendre, surtout en ce qui concerne ces effets chez l'homme. Pour combler les lacunes dans nos connaissances, il faudra étendre considérablement les recherches générales et les études sur des points particuliers, en génétique et dans d'autres branches de la biologie.

Le Groupe a pris connaissance d'une résolution adoptée par le Premier Congrès international de Génétique humaine qui s'est tenu à Copenhague. Il prend acte avec approbation de cette résolution dont les termes sont reproduits ci-après, tout en reconnaissant que l'activité de l'OMS ne porte que sur les utilisations pacifiques de l'énergie atomique :

« Les dommages causés par les rayonnements ionisants au patrimoine héréditaire sont réels et devraient être sérieusement pris en considération aussi bien dans l'utilisation civile et militaire de l'énergie nucléaire que dans les applications médicales, commerciales et industrielles qui font intervenir les rayons X ou d'autres rayonnements ionisants. Afin de sauvegarder le bien-être des générations futures, il est recommandé d'étendre et d'intensifier considérablement les recherches portant sur l'ampleur et la nature de ces dommages ainsi que sur les questions génétiques connexes.

Le Groupe approuve les termes de la note intitulée « Génétique humaine et génétique médicale » que le Gouvernement du Danemark a soumise en 1955 à l'Organisation mondiale de la Santé.

Le Groupe prend note du rapport de la National Academy of Sciences des Etats-Unis d'Amérique et du rapport du Medical Research Council de Grande-Bretagne. 2, 3 Sans envisager de reproduire aucune des données contenues dans ces deux documents, le Groupe note la très large similitude des conclusions et recommandations qui y sont formulées et s'y rallie pour l'essentiel.

Sources naturelles et sources artificielles de rayonnements ionisants.

Les sources de rayonnements ionisants qui entrent actuellement en ligne de compte pour l'étude des problèmes liés aux effets génétiques sur l'homme sont les suivantes:

Sources naturelles

1. Le rayonnement cosmique
2. Le radium, thorium et potassium de l'écorce terrestre
3. Les radioéléments naturels présents dans les tissus vivants.

Sources artificielles

4. Substances radioactives et appareils produisant des rayonnements ionisants (tubes à rayons X et autres accélérateurs de particules, réacteurs atomiques, etc.) utilisés à des fins éducatives, scientifiques, médicales, industrielles et commerciales.

5. Sources de radiations utilisées par le public à d'autres fins (composés radioactifs luminescents pour les cadrans de montres et autres articles d'usage courant, postes de télévision, etc.). Ces sources sont bien moins importantes que les facteurs mentionnés sous 4 et 6, mais il convient de ne pas les ignorer.

6. Radioéléments artificiels disséminés par l'homme dans la nature. La part de la quantité totale de radiations reçue par les individus et par des groupes importants de la population, imputable à chacune de ces diverses sources, est indiquée dans la communication présentée par le Professeur R. M. Sievert (voir page 41). Il ressort de ce document que la dose moyenne reçue par les gonades (dose-gonades), est constituée principalement par les rayonnements naturels (dont le niveau normal s'établit entre 2 et 5 roentgens (r) par individu en 30 ans) et par le rayonnement que reçoivent les malades examinés aux rayons X (dont le niveau moyen s'établit probablement entre 1 et 3 r par individu en 30 ans). Si l'on tient compte également des irradiations thérapeutiques, la dose « totale » reçue par une population pourrait être plus élevée. Il est toutefois difficile d'obtenir des données sûres permettant d'évaluer la dose totale reçue au cours d'irradiations thérapeutiques par des individus n'ayant pas atteint l'âge auquel la procréation peut être considérée comme terminée.

On peut noter qu'à l'heure actuelle la plus forte dose-gonades due au rayonnement naturel dans des régions à forte population semble être atteinte dans certaines parties de l'Etat de Travancore (Inde), sur des terrains contenant du sable à monazite (cette dose est peut-être de l'ordre de 10 à 20 r par individu en 30 ans).

Enregistrement des doses de rayonnement reçues par les individus et par les populations

Du point de vue génétique, c'est la dose totale accumulée qui présente le plus d'importance. Pour établir une relation entre la dose reçue et les effets sur l'homme, il faut donc commencer par mesurer l'exposition aux rayonnements ionisants. Or, ces mesures ne sont utiles que si elles sont "enregistrées systématiquement. En effet, des relevés qui n'indiqueraient pas les doses reçues par individu seraient impropres à beaucoup d'usages et il est donc essentiel de disposer d'un système d'enregistrement. Cet enregistrement, qui mettrait sous les yeux des radiologues et des techniciens les chiffres attestant l'ampleur de l'irradiation, entraînerait presque à coup sûr une réduction des doses de rayonnement émises lors du diagnostic ou du traitement. Ainsi, dans un hôpital où un système d'enregistrement des doses a été institué, la quantité totale de rayonnement reçue par le personnel a diminué de 30 %. De même, il n'est pas douteux que l'application d'un système d'enregistrement aux actes diagnostiques aurait pour conséquence une réduction de l'irradiation des malades. Ce simple fait suffirait à justifier l'adoption d'un tel système. A cet égard, il y a lieu de penser que les deux rapports nationaux mentionnés plus haut auront déjà largement réussi à dissiper les hésitations de ceux auxquels incomberait l'enregistrement des doses, mais une recommandation du Groupe dans le même sens ne sera sans doute pas inutile.

Le Groupe d'étude n'ignore pas que l'introduction d'un système d'enregistrement des doses, quel qu'il soit, créera des difficultés, car il en résultera un surcroît de travail pour les radiologues et leurs collaborateurs. Mais il estime que cette mesure présente une importance si grande et si bien reconnue par les radiologues eux-mêmes que le personnel responsable des services de radiologie et les autres médecins utilisant les rayons X prêteront volontiers leur concours.

Quel que soit le système adopté, il devra se proposer les trois objectifs suivants:

1. Faire en sorte qu'aucune personne ne soit soumise, faute d'informations, à une trop forte dose accumulée de rayonnement.
2. Fournir des informations sur l'exposition des gonades aux rayonnements chez les individus aux différents âges, ainsi que sur la dose gonades moyenne par habitant.
3. Permettre de connaître la quantité de rayonnement reçue par les parents d'un enfant donné. (Avec le temps, ces renseignements porteront sur plusieurs générations). Ces données sont particulièrement utiles pour les études de génétique.

Le Groupe a l'impression que les doses de rayonnement auxquelles les individus sont exposés dans certaines industries et laboratoires scientifiques sont inutilement élevées. Ces doses devraient être enregistrées de telle manière qu'une relation puisse être établie, pour les individus et pour les collectivités, entre l'irradiation provenant des dites sources et l'irradiation due à d'autres facteurs.

Il paraît peu probable que tous les pays soient disposés à adopter des normes d'enregistrement identiques, ni même qu'ils soient en mesure de les appliquer. On peut compter que la Commission internationale de Protection contre les Radiations recommandera prochainement des méthodes d'enregistrement, mais il faut dès maintenant s'efforcer d'améliorer la qualité de cette comptabilité radiologique.

Quelles que soient les méthodes adoptées pour comptabiliser et enregistrer les doses, il faudra y consacrer beaucoup d'argent et d'efforts. Mais ces mesures s'imposent d'urgence. Le moment est du reste bien choisi pour les mettre en route, car l'introduction des applications industrielles de l'énergie atomique et le développement de l'emploi de la radioactivité en biologie et en médecine permettent d'entamer le processus au début même d'une période où les progrès s'accomplissent à un rythme accéléré.

Recherches

Recherches générales

Nombreux sont les domaines où la recherche peut contribuer à améliorer notre connaissance des effets des rayonnements sur l'homme, et il n'est pas possible de prévoir quels travaux de biologie ou de génétique fourniront des données utiles sur ce point. Aussi le Groupe d'étude est-il fermement convaincu qu'il faut non seulement multiplier les recherches expérimentales relatives aux effets des rayonnements sur des organismes convenablement choisis, ainsi que les observations scientifiques sur l'homme, mais intensifier les études de génétique humaine et de génétique expérimentale. Le Groupe est d'avis qu'une collaboration aussi étroite que possible doit s'établir entre les spécialistes de la génétique humaine et ceux de la génétique expérimentale. En effet, leurs travaux se complètent et leurs efforts devraient créer une émulation réciproque. Cette intensification des recherches sur l'homme et sur d'autres organismes pose des problèmes de financement et soulève la question de la pénurie de personnel scientifique qualifié. Ces deux ordres de difficultés prendront sans doute encore plus d'acuité si l'on veut pousser aussi vite qu'il le faudrait l'exploration de nouveaux domaines, tels que les cultures de tissus, la mutagenèse chimique, la sérologie, la biochimie génétique et l'épidémiologie des maladies héréditaires. Le problème du recrutement de biologistes et de médecins qualifiés pour ces recherches tend à se perpétuer du fait qu'il n'y a pas assez de carrières ouvertes aux généticiens ni d'établissements donnant un enseignement satisfaisant en génétique, notamment en génétique humaine.

Il peut se faire au surplus qu'après bien des efforts dans ces divers domaines, les résultats obtenus soient décevants. Cependant, les chercheurs et ceux qui les soutiennent doivent avoir le courage de compter avec d'éventuelles déceptions, et d'aller néanmoins de l'avant.

Les progrès de la science nucléaire n'auraient pas été possibles sans l'acceptation d'énormes risques d'échec. D'autre part, ces innovations comportent des conséquences très importantes, parmi lesquelles les effets possibles des rayonnements sur le patrimoine héréditaire de l'homme occupent une place de premier plan. Donc, pour que l'opinion publique soit favorable aux efforts faits pour développer l'énergie nucléaire, il faut que les populations aient l'assurance que l'on entreprend avec toute l'ampleur nécessaire les recherches essentielles au maintien de la santé et du bien-être des générations présentes et futures. A cette fin, les pouvoirs publics devront accepter l'idée qu'il est nécessaire d'ouvrir des crédits importants pour financer les recherches en génétique et dans d'autres domaines de la biologie, car elles sont seules capables d'éclairer les effets des rayonnements sur l'homme. Les recherches biologiques n'ont que trop souffert dans le passé du manque de moyens financiers.

Recherches particulières

Le Groupe d'étude ne pense pas devoir recommander de sujets particuliers de recherches. Cependant il semble être utile de préciser les points sur lesquels nos connaissances actuelles présentent les lacunes les plus graves. On trouvera ci-après une énumération des questions qu'il est urgent d'approfondir pour mieux comprendre les dangers d'ordre génétique que les rayonnements font courir aux populations humaines. Il convient d'ailleurs de remarquer que la rapidité des progrès accomplis en génétique et dans d'autres sciences oblige à considérer comme provisoire et sujette à révisions périodiques toute recommandation portant sur les recherches à entreprendre :

a) *Poursuite des études sur les mutations spontanées et sur les mutations provoquées artificiellement.* Il est nécessaire de poursuivre l'étude du nombre et de la nature des mutations provoquées chez différents organismes par les rayonnements, suivant leur type et la dose reçue, suivant les stades du cycle biologique et les conditions d'exposition. Il faut utiliser au maximum les occasions très limitées qui nous sont offertes d'étudier les êtres humains ayant subi une irradiation, ainsi que leurs descendants. La connaissance des mutations provoquées par l'irradiation est en

relation étroite avec une étude plus poussée des mutations qui semblent se produire spontanément ou sous l'effet de produits chimiques ou d'agents physiques autres que les rayonnements ionisants.

b) *Rôle des mutations dans les modifications somatiques provoquées par les rayonnements et par d'autres agents.* Le rôle que les modifications du matériel héréditaire des cellules somatiques peuvent jouer dans la genèse de la leucémie ou d'autres formes de néoplasmes ainsi que dans les variations de la longévité, est actuellement vivement controversé; il conviendrait d'élucider cette question. Il faut étudier spécialement les effets provoqués par de faibles doses de rayonnement, émises notamment par les isotopes radioactifs. Les techniques de cultures de tissus récemment mises au point fournissent un bon outil pour étudier ce problème.

c) *Méthodes de protection contre les agents mutagènes.* Les premières études l'ont fait penser qu'il est possible de modifier par divers moyens les effets mutagènes des rayonnements; ces résultats sont gros de conséquences pour l'homme et méritent d'être exploités dans plusieurs directions.

d) *Mise au point de techniques nouvelles et plus perfectionnées pour l'identification des mutants.* Il faudrait intensifier les recherches visant à mettre au point des méthodes plus exactes qui permettent d'identifier les individus mutants et de les distinguer des phénocopies. Il est important de continuer les études de fréquence sur de très nombreux types de mutations, notamment sur celles dont les effets sont minimes et qui ne peuvent être décelées que par des techniques statistiques ou par des méthodes de croisement spéciales.

e) *Mode d'action des gènes.* Il y a bien des questions à résoudre en ce qui concerne les phénomènes de dominance, de synergisme et autres formes d'interaction génique, les effets multiples d'un gène unique et le rôle du milieu dans la détermination des caractères. Or, tous ces sujets ont une très grande importance pour l'évaluation des effets de rayonnements, et ils devraient être étudiés tant sur l'homme que sur d'autres organismes. A cet égard, les perspectives ouvertes par les rapides progrès accomplis dans l'étude des caractères biochimiques spécifiques de l'homme présentent un intérêt particulier.

f) *Les facteurs sélectifs dans les populations - Etude des conditions particulières à l'homme.* On connaît mal le détail des effets de la sélection naturelle sur la fréquence de gènes ou de constellations de gènes déterminés ou sur les altérations cytologiques. Ce sont pourtant des phénomènes fondamentaux qu'il faut élucider pour comprendre la structure génétique des collectivités humaines présentes et passées et pour prévoir les tendances qui se manifesteront dans l'avenir sous l'influence des modifications du niveau de radioactivité, des techniques médicales et des conditions sociales et économiques. Ces lacunes dans notre savoir peuvent être en partie comblées par la réunion de données démographiques et expérimentales appropriées.

g) *Les systèmes de croisements au sein des populations humaines et leurs conséquences génétiques.* L'enregistrement et l'interprétation des données relatives aux conséquences des croisements consanguins, des croisements homogamiques, de l'isolement géographique et culturel et des fluctuations génétiques fortuites, sont des éléments d'information types, nécessaires à la compréhension de la structure génétique des populations humaines et de l'effet que peuvent avoir sur elles divers niveaux de radioactivité.

h) *Les études de la gémellité chez l'homme sont d'une utilité reconnue pour la compréhension de nombreuses questions touchant à l'hérédité humaine.* De telles études ont déjà été largement utilisées mais on pourrait les développer en normalisant l'enregistrement des jumeaux dans différents pays. Elles donnent des renseignements intéressants sur l'importance relative des facteurs héréditaires et du milieu.

i) *Détermination de la fréquence - en rapport avec l'épidémiologie des maladies dans lesquelles les facteurs héréditaires jouent un rôle important.* Ce sujet est fondamental pour les recherches sur le rôle des mutations dans la genèse des maladies humaines. A cet égard, il est capital

d'organiser un système central d'enregistrement des mariages consanguins, ainsi que des maladies et variations héréditaires. Il est également important de connaître le nombre de personnes qui ont été traitées dans les hôpitaux et établissements spécialisés, ou qui ont reçu une assistance sociale en raison de lésions héréditaires.

j) *Etude des populations présentant un intérêt génétique particulier.* On peut acquérir d'utiles renseignements en étudiant des collectivités relativement stables, primitives, longtemps isolées sur le plan géographique ou culturel. Ces travaux exigent des équipes de chercheurs spécialisés tels que: anthropologues-ethnologues, médecins et généticiens. Notre connaissance de la structure génétique des populations contemporaines gagnera beaucoup à de telles études, poursuivies avec persévérance durant de longues périodes. Chaque année, les occasions de procéder à de telles recherches se font plus rares. Parmi les collectivités spéciales à étudier, on peut citer celles qui sont exposées à une irradiation exceptionnellement forte, celles chez qui les mariages consanguins sont depuis longtemps très fréquents ou au contraire très rares, et celles qui ont été soumises à des conditions de sélection particulières. Un rôle capital devrait revenir aux radiophysiciens dans certaines de ces équipes de recherches.

k) *Carte génétique des chromosomes humains.* Il s'agit là d'un domaine hautement spécialisé dans lequel on a déjà réalisé des progrès encourageants. Il serait intéressant d'utiliser ces données notamment pour l'identification des gènes mutants survenant de façon indépendante et pour l'étude des réarrangements chromosomiques.

l) *Cytochimie et cytologie humaine.* Des observations cytologiques directes devraient être faites parallèlement sur des individus normaux et sur des sujets suspects d'anomalies chromosomiques. Pour ces travaux, on peut utiliser du matériel provenant des individus eux-mêmes ou bien des cellules mutantes provenant de cultures tissulaires. Il est indispensable de réunir des renseignements de base sur la structure ultramicroscopique et la composition chimique du matériel héréditaire et sur la façon dont celui-ci est altéré par les rayonnements et par d'autres agents mutagènes; ces données devraient porter à la fois sur les organismes inférieurs et sur l'homme. Il est permis de penser que les progrès récents mettront de nouveaux outils à la disposition des chercheurs qui font des études de génétique humaine; on peut citer notamment: les nouvelles découvertes de la biochimie, les études toutes récentes d'immunochimie sur les protéines tissulaires, la moelle osseuse et d'autres tissus, les recherches métaboliques, qui pourront apporter des éclaircissements sur les processus pathologiques physiques et mentaux, et enfin les derniers progrès de la microscopie électronique, qui ont amélioré notre connaissance de la structure du sperme humain.

m) *Mise au point de nouvelles méthodes statistiques.* De nouvelles techniques mathématiques doivent sans cesse être mises au point pour la solution analytique des problèmes qui se posent en génétique humaine et génétique des populations, particulièrement dans les études de la structure génétique et de l'intensité de la sélection parmi les populations, celle des caractères monogéniques ou polygéniques. De même pour analyser les données relatives au linkage génétique chez l'homme, il faudra avoir recours à des techniques spéciales exigeant l'emploi de calculatrices électroniques.

Quelques conclusions

a) Le Groupe estime qu'il existe trop peu d'établissements ou de grands départements universitaires spécialisés en génétique générale, et que cette insuffisance est encore plus sensible en ce qui concerne la génétique humaine. Il recommande donc la création d'établissements et de départements universitaires spécialisés mais pense qu'il ne saurait exister de modèle idéal unique. Ces institutions auraient notamment l'avantage d'habituer à travailler en commun des personnes appartenant à différentes disciplines scientifiques qui sont appelées à participer aux études génétiques. Les chercheurs amenés à collaborer pourraient être par exemple des médecins, des spécialistes de la biologie générale, des généticiens, des biochimistes, des cytologistes, des

sérologistes et des statisticiens. Si ces institutions doivent se consacrer à la génétique humaine, il faut choisir leur emplacement en tenant compte des facteurs suivants: existence de services médicaux satisfaisants, nature et effectif des populations humaines susceptibles de faire l'objet d'enquêtes pratiques, qualité des archives et des renseignements démographiques généraux concernant ces populations. A beaucoup d'égards, en particulier pour des enquêtes épidémiologiques approfondies, ce sera une population comptant environ deux millions d'individus qui offrira les meilleures conditions. Les institutions en question pourraient ultérieurement jouer également le rôle de centres de formation élémentaire et supérieure en génétique.

b) Ces départements et établissements de recherche pourraient jouer un rôle important dans l'enseignement de la génétique générale et de la génétique humaine. Tous les étudiants en médecine devraient recevoir une instruction en génétique et cet enseignement devrait être coordonné avec celui de la radiologie et de l'utilisation médicale des substances radioactives, de façon que les futurs médecins soient pleinement conscients des dangers génétiques qui sont liés au radiodiagnostic et à la radiothérapie. Il faudrait d'autre part que le personnel médical qui se prépare aux professions radiologiques reçoive une formation plus complète et plus spécialisée en génétique. Les physiciens sanitaires, les radiophysiciens et les techniciens de la radiologie devraient également suivre, dans le cadre de leurs études techniques, des cours de génétique.

Il semble indispensable d'enseigner la génétique à tout le personnel scientifique, en particulier à ceux qui, dans leurs travaux de recherche, auront probablement à faire usage des rayonnements et des substances radioactives. C'est également avec profit que l'on enseignerait les principes de la génétique humaine, par exemple au moyen de cours théoriques, aux personnes qui étudient les sciences sociales. Enfin, le Groupe estime que l'éducation de la population dans le domaine de la génétique devrait être plus répandue et plus satisfaisante.

c) Dans l'avenir, les exigences de la médecine préventive et de l'« hygiène génétique » imposeront d'enregistrer tous les cas graves d'anomalies et de maladies héréditaires constatés dans certaines populations et dans les différents pays, tout comme on le fait, par exemple, pour les maladies épidémiques. A cette fin, il faudra mettre sur pied un système de dépistage ou d'enregistrement des cas relevant de l'hygiène génétique. L'enregistrement des anomalies et des maladies héréditaires est à recommander vivement dans divers pays et diverses régions.

d) Dans bien des pays, les biologistes ou les médecins vraiment spécialisés en génétique sont rares. Le seul vrai remède est d'ouvrir de nouvelles carrières aux généticiens ; mais on pourrait améliorer la situation en accordant des bourses ou des subventions pour l'étude de la génétique dans des établissements agréés de pays où cet enseignement est donné. On peut aussi envisager de donner une aide et des conseils techniques pour l'exécution de programmes de recherches décidés par des pays dont les ressources en personnel qualifié sont insuffisantes.

e) Une institution spécialisée des Nations Unies pourrait sans doute prêter son aide lorsqu'elle en serait sollicitée: elle pourrait contribuer à la marche ou au contrôle d'études de longue haleine portant sur des populations particulières, renforcer des équipes de recherche ou donner des conseils en matière d'organisation.

f) Dans le passé, des institutions spécialisées des Nations Unies ont rendu de grands services en aidant à rassembler et à uniformiser des statistiques démographiques et sanitaires. Le Groupe recommande que ces institutions poursuivent leur action et encouragent les efforts visant à rassembler et à publier des données portant par exemple sur la fertilité, les mariages consanguins et l'âge à la procréation, car ces renseignements sont un point de départ essentiel pour de nombreuses études de biologie humaine.

g) Le Groupe tient à appeler l'attention sur les faits qui montrent que les lésions provoquées dans les tissus par des doses de rayonnement même assez faibles résultent, en partie tout au moins, d'effets sur les gènes et les chromosomes. Il semble de même que, chez les mammifères, l'exposition à des doses de rayonnement relativement faibles peut écourter la durée de

vie. Il est urgent de procéder à des études spéciales sur ces sujets.

h) Le Groupe d'étude attache une importance particulière aux dangers génétiques que présentent les sources artificielles de rayonnement utilisées en médecine, dans l'industrie, dans le commerce, pour des expériences scientifiques, etc. Tant pour organiser la lutte contre ces dangers que pour réunir les données nécessaires à l'établissement d'une relation quantitative entre les doses d'irradiation et les effets sur l'homme, il est indispensable, quelles que soient les difficultés de la tâche, d'élaborer des méthodes d'enregistrement des doses reçues par les individus et les populations.

Il y a de bonnes raisons de penser que l'exposition aux rayonnements peut être considérablement réduite; par conséquent, les personnes qui ont la responsabilité d'installations émettrices de rayonnements ionisants ne devraient jamais exposer un individu à une dose, si minime soit-elle, sans s'être préalablement assurées que l'irradiation est suffisamment justifiée. Il convient d'étudier et de généraliser les méthodes qui permettraient de protéger efficacement les gonades contre les rayons X, en raison des dangers que cette irradiation implique pour les descendants. De plus, chaque fois que l'on utilise un faisceau de rayons X, il faudrait autant que possible le diriger de façon à réduire au minimum l'irradiation des gonades.

Annexe

LISTE DES PARTICIPANTS

Membres :

Dr T. C. Carter, MRC Radiobiological Research Unit, Atomic Energy Research Establishment, Harwell, Berks, Angleterre

Dr W. M. Court Brown, MRC Group for Research into the General Effects of Radiation, Radiotherapy Department, Western General Hospital, Edinburgh, Ecosse

Dr S. Emerson, Biology Branch, Division of Biology and Medicine, US Atomic Energy Commission, Washington, D.C., Etats-Unis d'Amérique

Dr N. Freire-Maia, Laboratoire de Génétique, Université de Parana, Curitiba, Parana, Brésil

Dr A. R. Gopal-Ayengar, Biology Division, Department of Atomic Energy, Indian Cancer Research Centre, Bombay, Inde

Dr A. Hollaender, Biology Division, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tenn., Etats-Unis d'Amérique (Président)

M. G. H. Josie, Research and Statistics Division, Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canada

Dr S. Kaae, Finseninstitutet og Radiumstationen, Copenhagen, Danemark:

Professor T. Kemp, Universitetets Arvebiologiske Institut, Copenhagen, Danemark Dr J. Lejeune, Centre National de la Recherche scientifique, Paris, France Professeur H. J. Muller, Department of Zoology, Indiana University, Bloomington, Ind., Etats-Unis d'Amérique

Dr J. V. Neel, Department of Human Genetics, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Mich., Etats-Unis d'Amérique

Dr H. B. Newcombe, Biology Branch, Atomic Energy of Canada Limited, Challe River, Ont., Canada

Professeur L. S. Penrose, The Galton Laboratory, University College, Londres, Angleterre

Professeur R. M. Sievert, Institute of Radiophysics, Karolinska Hospital, Stockholm, Suède

Dr C. A. B. Smith, The Galton Laboratory, University College, Londres, Angleterre

Professeur A. C. Stevenson, Department of Social and Preventive Medicine, The Queen's University of Belfast, Institute of Clinical Science, Belfast, Irlande du Nord (Rapporteur)

Professeur O. Freiherr von Verschuer, Institut für Humangenetik der Universität Münster, Münster, Allemagne

Dr Bruce Wallace, Biological Laboratory, Cold Spring Harbor, Long Island, N.Y., Etats-Unis d'Amérique

Professeur M. Westergaard, Universitetets Genetiske Institut, Copenhague. Denmark

Observateurs :

Dr R. K. Appleyard, Acting Secretary, Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, United Nations, New York, Etats-Unis d'Amérique

Dr A. Show, Spécialiste de l'énergie atomique, Sous-division des Institutions et Services agricoles, Division de l'Agriculture, ONU pour l'Alimentation et l'Agriculture, Rome, Italie

Dr R. L. Zwemer, Chef de la Division de la Coopération Internationale pour la recherche scientifique, Département des Sciences exactes et naturelles, ONU pour l'Education, la Science et la Culture, Paris, France

Secrétariat :

Dr P. Dorolle, Directeur-adjoint de l'OMS

Dr M. Pizzi, Chef de la Section des Informations épidémiologiques et des Statistiques de Morbidité, OMS

Dr I. S. Eve, Médecin spécialiste des questions d'énergie atomique dans leurs rapports avec la santé, OMS

PARTIE II

COMMUNICATIONS PRÉSENTÉES AU GROUPE D'ÉTUDE

LE DOMMAGE PROVOQUÉ PAR LES MUTATIONS PONCTUELLES: SES RAPPORTS AVEC LA DOSE DE RAYONNEMENT ET LES CONDITIONS BIOLOGIQUES ¹

H. J. MULLER

*Distinguished Service Professor, Department of Zoology, Indiana University, Bloomington, Ind.,
Etats-Unis d'Amérique*

Accumulation

J'ai été prié de présenter le problème de l'accumulation des mutations ponctuelles à la suite d'irradiations répétées. Les conditions nécessaires et suffisantes pour que ces mutations s'accumulent de façon exactement additive dans les cellules germinales pendant tout le cours de la vie sont les suivantes: *a)* que les mutations induites soient stables, c'est-à-dire qu'elles ne puissent se réparer spontanément; *b)* qu'une importante sélection intercellulaire ne vienne pas modifier les fréquences relatives des cellules mutantes et des non-mutantes chez un individu donné au cours de sa vie; *c)* que l'irradiation reçue par l'organisme à un certain moment n'influe pas par un effet secondaire lointain sur la mutabilité des cellules irradiées par la suite. Nous allons examiner à tour de rôle ces différentes conditions :

a) Les changements ayant le caractère d'une mutation ponctuelle induite par irradiation n'ont pas montré, si on les considère globalement, d'instabilité anormale par rapport aux changements spontanés. Il n'est assurément pas exclu qu'il puisse s'écouler un temps relativement court, de l'ordre de quelques cycles cellulaires, avant qu'une mutation soit complète et permanente (ainsi qu'il ressort des travaux de D. Lewis ²² sur *Ænothera*), mais, dans les circonstances ordinaires, ce fait n'influerait pas sur le processus d'accumulation.

b) En ce qui concerne la sélection intercellulaire, on n'a aucune raison de s'attendre à ce que les mutations ponctuelles du type « récessif » habituel, à l'état hétérozygote au moment de leur production, influent de façon notable sur la multiplication ou la survivance des cellules germinales non mûres, mis il part le cas spécial des mutations fortement létales qui se produisent sur le chromosome X des mâles et qui, comme l'a montré une série d'expériences sur la drosophile (Kossikov, ¹⁹ Shapiro, ⁵⁷ Serebrovskaya & Shapiro ⁵⁸), sont soumises à une élimination sélective dans les spermatogonies. Muller & Settles ⁴¹ ont montré il y a longtemps, que les cellules germinales mûres ne subissent pas cette influence. Les preuves les plus pertinentes à ce sujet en ce qui concerne les cellules germinales non mûres, dans un organisme ayant une certaine analogie avec celui de l'homme, sont fournies par les expériences faites par Russell ^{53, 54} sur la souris pour étudier précisément cette question. Le fait que le taux de mutation n'a pas diminué dans les groupes de descendants provenant de spermatozoïdes éjaculés il intervalles croissants après irradiation des spermatogonies montre à la fois l'absence de sélection germinale contre les cellules mutantes (point *b*) et la permanence essentielle des gènes mutants (point *a*).

c) Pour savoir si les mutations létales induites sur les spermatozoïdes de la drosophile s'accumulaient exactement, on a fait des épreuves directes en comparant leur fréquence après administration d'une dose totale donnée au cours d'un traitement concentré sur une brève période aux fréquences observées après un traitement fractionné de même intensité et après un traitement prolongé à faible dose. On a constaté que la fréquence dépendait de la dose totale, quelle que fût sa distribution dans le temps. Si l'on considère l'ensemble des expériences de ce genre, qui présentent

¹ Cet article est une version fortement modifiée de la communication présentée au Groupe d'étude des effets génétiques des radiations chez l'homme.

une grande diversité et ont été menées par des chercheurs différents (voir la revue de ces travaux dans Muller, ³⁶ (page 478) qui rappelle les résultats obtenus par Patterson, Timoféeff-Ressovsky, Ray-Chaudhuri, Makhijani, Stern et d'autres), on constate que le rapport temps-intensité a varié de 1 à 300 000 environ sans exercer la moindre influence sur la fréquence des mutations produites. Ainsi, une dose administrée sous forme fractionnée ou étalée régulièrement sur un mois a eu le même effet que la même dose totale administrée en quelques minutes. D'autres expériences, faites par Kerkis, ¹⁸ Timoféeff-Ressovsky, ⁶⁴ et plus récemment par Oster ⁴⁶ ont montré qu'on obtenait un end d'addition quand on irradiait successivement, à deux stades largement séparés, des cellules germinales mâles avant maturité, puis une fois parvenues à maturité.

Il faut faire la réserve suivante: les mutations non ponctuelles, c'est-à-dire celles qui sont associées à des remaniements importants de structure chromosomique résultant d'une combinaison d'au moins deux ruptures de chromosome obtenues indépendamment (Muller ^{28,29}), présentent effectivement, comme on pouvait s'y attendre, un accroissement de la fréquence quand on applique le rayonnement sous une forme plus concentrée, à condition que le recollement des extrémités rompues des chromosomes ait une probabilité suffisante de se produire pendant la durée du traitement le plus long. Cette condition ne joue pas chez les spermatozoïdes mûrs, type de cellule employé pour la plupart des expériences chronologiques précitées, car le recollement des bouts ne peut pas se produire à ce stade (Muller ²⁹), mais elle vaut pour les autres cellules germinales dans lesquelles on trouve en conséquence davantage de mutations létales dues à des faits de structure après un traitement intensif qu'après un traitement très prolongé ou fractionné (Herskowitz & Abrahamson ¹¹). Dans celles des expériences mentionnées au paragraphe précédent où l'on a utilisé à la fois des cellules germinales mûres et des cellules non mûres, pareille distinction n'a pu être mise en évidence, puisque les intervalles séparant les irradiations ont été suffisamment longs pour éviter toute interaction entre leurs effets.

Par ailleurs, il n'y a en tout état de cause que relativement peu de mutations « structurales» dans les gonies, où le recollement peut se faire au cours du traitement. En outre, des doses ou des taux d'irradiation faibles, comme ceux auxquels on a affaire ordinairement dans l'exposition professionnelle des sujets humains, ne déterminent que relativement peu de modifications structurales par rapport aux mutations ponctuelles, même dans les cellules (spermatides et spermatozoïdes) les plus sujettes à être ainsi modifiées, et elles en produisent encore moins dans les gonies. Il convient encore de noter qu'à ces doses ou taux faibles, il est probable que c'est dans la plupart des cas une même particule rapide qui a provoqué les deux ou la totalité des ruptures qui sont à l'origine des rares modifications de structure effectivement réalisées. La fréquence de ces modifications serait donc, en pareil cas, indépendante de la distribution de l'irradiation dans le temps. Pour ces diverses raisons, on rencontrerait rarement, sauf dans les ovocytes, des conditions telles que les fréquences totales des mutations (en comptant ensemble les mutations ponctuelles et les mutations structurales) diffèrent sensiblement de celles que devrait donner une relation additive correspondant à la dose d'irradiation. Et, si l'on ne considérait que les mutations ponctuelles, la relation serait rigoureusement additive.

Relation linéaire fréquence-dose

Dans le cas des mutations ponctuelles, une autre expression de cette relation additive est fournie par le fait que leur fréquence est une fonction linéaire de la dose d'irradiation. Que la fréquence des mutations létales induites dans les spermatozoïdes de la drosophile varie effectivement ainsi, cela a été abondamment prouvé pour les doses moyennes ou faibles (doses auxquelles la plupart de ces mutations sont ponctuelles) par une grande variété de recherches, depuis celles de Hanson & Hayes ¹⁰ et d'Oliver ⁴⁴ suivies de bien d'autres, jusqu'à celles d'Uphoff & Stern, ⁶⁷ qui ont abaissé les doses à 50 et même à 25 roentgens (r). Dans des expériences portant sur une gamme moins étendue de doses appliquées aux spermatozoïdes de la drosophile, Timoféeff-Ressovsky a observé que les mutations visibles non létales - qui comprennent moins de modifications de structure que les mutations létales - présentaient une relation linéaire

dose/fréquence; de même, le groupe de l'Université d'Indiana a trouvé une relation linéaire après exclusion des modifications structurales visibles à l'examen cytologique. Russell a également constaté l'existence d'une relation linéaire pour les mutations visibles résultant de l'irradiation de spermatogonies de souris à des doses moyennes. Une relation linéaire pour les mutations visibles a été trouvée chez les plantes supérieures par Stadler ⁵⁹ et, chez les plantes inférieures après irradiation à des doses moyennes, par Hollaender et d'autres auteurs (voir la revue de travaux précitée ³⁶).

Il est vrai que dans quelques expériences faites avec de très faibles doses, on a obtenu des résultats différents de ceux qu'aurait donnés une relation strictement linéaire. Par exemple, Caspari & Stern ⁴ ont obtenu un nombre de mutations létales induites apparemment trop faible et Bonnier & Lüning ² un nombre de mutations visibles induites apparemment trop fort. Toutefois, ces expériences ont été conduites avec des niveaux d'irradiation si faibles que de petites causes d'erreur avaient un effet relativement grand. Ces causes d'erreur comprennent, dans le cas des mutations visibles, des différences dans le degré de sélection négative contre les mutants entre la série témoin et la série traitée, sous l'effet, par exemple, de différences dans l'importance du surpeuplement. Aussi bien dans le cas des mutations létales que dans celui des mutations visibles, les nombres de mutations obtenus à ces doses sont si faibles qu'ils peuvent présenter une variation statistique relativement importante. En outre, la proportion de celles des mutations obtenues qui ont été induites par irradiation est sujette à une erreur beaucoup plus grande encore car elle correspond à la différence entre la fréquence obtenue avec la faible dose et la fréquence relevée chez les témoins. Etant donné que, aux doses de 25 et 50 r, la fréquence spontanée (témoins) peut être nettement supérieure à la fréquence induite, l'erreur sur cette différence peut être relativement énorme. Cela est d'autant plus vrai que la fréquence spontanée est elle-même sujette à une variation beaucoup plus forte que celle de l'échantillonnage au hasard. L'une des causes de cette variation est qu'il y a dans les mutants des « groupes » ayant une origine commune: les mutations survenues dans des cellules aux premiers stades de la spermatogenèse. Une autre cause est l'ampleur des différences entre les taux de mutation spontanée suivant les lignées, différences qui peuvent aller jusqu'à une puissance de 10 et qui paraissent résulter de l'existence de gènes (Muller ²⁶) qu'on appelle maintenant « gènes mutateurs ». Enfin, les taux de mutation spontanée et les taux de mutation induite varient beaucoup, les uns et les autres, suivant l'âge ou le stade des cellules germinales utilisées (par exemple, Muller, ³⁰ Lüning ²³). Il est nécessaire de recourir à des techniques très spéciales pour réduire à un minimum ces différentes causes d'erreur.

Compte tenu de ces difficultés, il n'est pas surprenant que les expériences tendant à vérifier la linéarité de la relation n'aient pas encore été poussées au-dessous de 25 r. Toutefois, des techniques génétiques et autres, élaborées au cours de plusieurs années à l'Université d'Indiana, devraient maintenant permettre d'obtenir des résultats significatifs avec des doses aussi faibles que 10 r ou même 5 r. Pour travailler à l'échelle nécessaire, il faudrait qu'un groupe de chercheurs s'y consacre pendant à peu près deux ans et examine plusieurs centaines de milliers de cultures; le prix de revient d'une telle étude pourrait être, à notre avis, de quelque 18 000 dollars. Nous ne désirons pas spécialement nous en charger car, même si nous obtenions l'appui nécessaire, cela nous détournerait forcément beaucoup de nos autres activités. Nous serions donc heureux d'y contribuer en fournissant les souches et les techniques et en aidant à contrôler les travaux s'ils étaient entrepris ailleurs; néanmoins, s'il n'était pas possible de trouver un autre laboratoire approprié, nous n'exclurions pas la possibilité de mener les recherches nous-même.

Etant donné que la relation est linéaire, pour 50 r et même quand l'irradiation des cellules spermatiques s'étale sur plusieurs semaines, il est fort probable que la relation reste linéaire pour toutes les doses jusqu'à zéro. En effet, dans certains de ces travaux, on peut montrer qu'il a dû s'écouler des heures entre la traversée d'une cellule spermatique par une trajectoire d'ionisation et sa traversée par une autre. Si toutefois nous pouvons montrer que la relation se maintient jusqu'à des doses aussi faibles que 5 r (ou si, à cette dose, on peut simplement montrer que la fréquence est plus étroitement proportionnelle à la dose elle-même qu'à sa puissance 1,5 ou 0,5), nous serons alors en droit de conclure avec une très grande certitude que la relation est effectivement linéaire pour toutes

les doses jusqu'à zéro. Cela vient de ce que les ionisations ne sont pas produites séparément, mais apparaissent sur les trajectoires des particules ionisantes rapides (les électrons libérés). Elles se forment donc par « grappes » qui atteignent ou non une cellule donnée. A de très faibles doses, telles que 5 r ou moins, un spermatozoïde particulier ne serait guère traversé par plus d'une trajectoire, en d'autres termes, il ne recevrait pas plus d'une « grappe ». En conséquence, un abaissement de la dose aurait pour effet non pas de diminuer le nombre d'ionisations dans les cellules recevant une « grappe », mais seulement de diminuer le nombre de cellules qui en reçoivent. Ainsi, pour ces très faibles doses, la fréquence des mutations serait seulement proportionnelle au nombre de cellules « touchées », lequel est nécessairement proportionnel à la dose. Nous serions donc en droit d'extrapoler linéairement les résultats pour toutes les doses comprises entre 5 r et zéro. Nous n'avons à formuler ici qu'une seule condition: il faut que les mutations produites dans une cellule par des radiations ionisantes soient provoquées par des ionisations ou des activations survenant dans cette cellule elle-même et non dans le milieu; or d'autres travaux (voir Muller ³⁵) nous indiquent qu'il en est bien ainsi pour les mutations produites par les radiations ionisantes chez la drosophile.

Influence de la concentration locale des activations

Même si nous supposons que la relation reste linéaire pour toutes les doses de rayons X et de rayons gamma jusqu'à zéro, cela ne signifierait pas encore qu'une mutation donnée résulte nécessairement d'une unique ionisation ou excitation. En effet, nombre d'ionisations et d'excitations sont groupées par petits amas sur la trajectoire des particules rapides et il est possible qu'il faille d'ordinaire un amas plutôt qu'un seul changement quantique pour provoquer une mutation génique ou une rupture de chromosome. À première vue, on pourrait penser que cette opinion est contredite par l'absence d'influence des changements d'intensité sur le rapport dose-taux de mutation, puisque ce résultat indique qu'un nombre donné d'ionisations voisines, quand il est concentré dans le temps, n'est pas plus mutagène que quand sa distribution est chronologiquement dispersée. Cependant une telle déduction est inapplicable ici, parce que la concentration obtenue de cette manière est beaucoup plus faible que celle qui existe dans les minuscules amas formés sur la trajectoire d'une particule rapide. Qu'un amas d'une telle densité ait réellement une plus grande efficacité mutagène que le même nombre d'activations dispersées, c'est ce qu'indiquent de récents travaux (par exemple Ives et al., ¹⁴ Mickey, ²⁴ Muller ³³) qui semblent montrer que, pour déterminer aussi bien des mutations ponctuelles que des ruptures de chromosome, l'efficacité des neutrons est supérieure à celle des rayons X. Un autre argument dans le même sens nous est fourni par le fait que le rayonnement émis par le bétatron — avec une énergie de l'ordre de 15 Mev — possède apparemment une efficacité mutagène moindre que celle des rayons X ordinaires, attendu que les rayonnements de grande énergie provoquent, estime-t-on, un peu moins d'amas d'ionisation que les rayons X ordinaires (Herskowitz, Muller & Laughlin ¹²). Je suis enclin à considérer la plus grande efficacité des activations les plus denses en me référant au modèle de structure chromosomique de Watson-Crick: je suppose en effet qu'un coup frappant les deux filaments complémentaires à des points correspondants ou presque correspondants a plus de chances de produire une altération permanente du chromosome que si l'un seulement des filaments est modifié.

Complications survenant aux doses élevées

La rupture des chromosomes sous l'effet d'un rayonnement complice de plusieurs manières, aux doses élevées, la relation entre la dose de rayonnement et la fréquence des mutations visibles ou létales qu'on observe. Tout d'abord, les anomalies chromosomiques qui s'ensuivent tuent souvent les cellules atteintes ou celles qui en descendent, en provoquant des ponts chromosomiques lors d'une mitose ultérieure, et, même si cet effet ne se produit pas, elles peuvent abaisser le taux de multiplication des cellules filles ou même les tuer par leur aneuploïdie (anomalie des proportions entre les différentes portions de chromosome). Cette circonstance n'influerait pas par elle-même sur la fréquence des mutations ponctuelles observées, n'était le fait que les cellules germinales diffèrent

l'une de l'autre, aux divers stades de leurs cycles de reproduction et de mitose, par leur sensibilité à la rupture chromosomique et qu'elles diffèrent de façon parallèle par leur sensibilité à l'induction de mutations ponctuelles. Aux doses élevées, il y a nécessairement davantage de destruction des cellules les plus sensibles, par rapport aux cellules les moins sensibles, sous l'effet des modifications chromosomiques qu'aux doses plus faibles (et il y a en même temps une réduction plus marquée du taux de multiplication de celles qui ne sont pas tuées). Or, étant donné que les cellules des groupes les plus altérés de cette façon sont également celles qui ont subi le plus de mutations ponctuelles, il s'ensuit qu'aux doses élevées l'élimination sélective (ou la réduction numérique relative) des cellules germinales contenant des mutations ponctuelles est plus grande, par rapport aux cellules non mutées, qu'aux faibles doses. Donc, plus les doses sont élevées et plus la fréquence de mutations ponctuelles observées parmi la descendance est inférieure (dans un sens relatif) à la fréquence de production réelle de ces mutations ponctuelles, et plus la courbe des résultats constatés s'infléchit par rapport à la ligne droite extrapolée à partir des données obtenues aux doses faibles et moyennes.

Il est évident que plus le lot de cellules germinales irradiées d'où proviennent les descendants sera hétérogène quant à la « sensibilité » plus l'écart en deçà de la linéarité sera marqué. On a obtenu (Muller et al. ⁴⁰) une illustration frappante de cet effet — la fréquence des mutations létales observées n'augmentant que d'une fois et demie pour un quadruplement de la dose (de 1000 r à 4000 r) — en examinant la descendance issue de drosophiles mâles irradiés aussitôt après l'éclosion nymphale et ayant copulé 7 à 10 jours plus tard. La raison pour laquelle l'effet a été si net en pareil cas est que, comme les travaux précités de Lünig l'ont montré, les cellules germinales émises au cours de cette période se trouvaient, au moment de l'irradiation, à divers stades d'évolution, de sorte que leur sensibilité différait très largement. Bien que l'irradiation d'un lot tout à fait homogène de cellules germinales ne doive théoriquement entraîner aucun effet de cet ordre, une telle situation est jusqu'à présent restée idéale chez la drosophile et n'a probablement pas été réalisée en pratique.

Même les gonies présentent des différences d'aptitude mutagène qui dépendent, entre autres, du fait qu'elles sont ou non en état de mitose au moment de l'irradiation. Comme Oster ⁴⁵ l'a montré, les gonies qui contiennent les chromosomes « condensés » des stades mitotiques (produits dans ce cas par traitement à la colchicine ou à l'acénaphène) sont, comme les autres cellules à chromosomes condensés, plus sensibles à la mutagenèse provoquée par l'exposition aux rayonnements. Cela correspond aux observations de Russell selon lesquelles les fréquences des mutations trouvées chez des souris issues de spermatogonies irradiées, bien qu'elles fussent linéaires pour les doses comprises entre 300 r et 600 r, sont tombées nettement au-dessous des valeurs de linéarité quand on a appliqué une dose de 1000 r.

Chez des organismes tels que la drosophile et, probablement, les moisissures, où des mutations visibles ou létales peuvent être associées à de grands remaniements chromosomiques (effets de position ou déficiences), on se heurte à une complication: la fréquence de ces modifications structurales augmente plus rapidement que la dose (approximativement comme sa puissance $3/2$, ^{28,29}). Les mutants observés, à moins qu'on ne les analyse pour rechercher les grands changements de structure, représenteront un mélange de ceux-ci et de mutations ponctuelles (ces dernières comprenant à leur tour des mutations de gène et des modifications structurales minimales qui, les unes et les autres, varient linéairement par rapport à la dose). Ainsi, aux faibles doses, où les mutations sont en grande majorité ponctuelles, la fréquence sera linéairement proportionnelle à la dose, mais, aux doses élevées, où les grands changements de structure deviennent numériquement importants, on peut s'attendre à ce que la fréquence globale des mutations létales et des mutations visibles s'accroisse progressivement pour se rapprocher du rapport précité (puissance $3/2$). C'est précisément ce que l'on voit dans les résultats relatifs aux mutations visibles constatés par Stapleton, Hollaender & Martin ⁶⁰ après irradiation de spores du champignon *Aspergillus*. La descendance des mâles de drosophiles, au contraire, irradiés à maturité a paru présenter, dans la plupart des expériences, un rapport linéaire dose/fréquence des mutations létales et visibles, même aux doses élevées. L'interprétation de ce résultat à première vue paradoxal doit être sans aucun doute

recherchée dans le fait qu'au cours de ces expériences sur la drosophile, les cellules germinales utilisées étaient assez hétérogènes au moment de l'irradiation pour que la fréquence des mutations tende à s'écarter de la linéarité, par suite de l'élimination sélective des produits issus des cellules germinales les plus sensibles, cette tendance compensant largement l'accroissement au-dessus de la linéarité qui, autrement, aurait été provoqué aux doses élevées par la production d'un nom relatif toujours plus grand de mutants présentant des changements de structure chromosomique.

A cause de ces différentes complications, les résultats obtenus avec des doses élevées risquent d'être irréguliers et difficiles à analyser. Aussi les observations faites avec des doses moyennes permettent-elles mieux de comprendre la relation fondamentale fréquence/dose.²

Influence du type de cellules sur le taux de mutation induite

On sait depuis longtemps (par exemple Stadler,⁵⁹ Muller²⁷) que les cellules de types ou de stades différents diffèrent considérablement entre elles par leur aptitude à donner des mutants sous l'influence des radiations ionisantes. Les grands remaniements chromosomiques sont sans doute ceux dont la fréquence varie le plus avec le type de cellule, mais les mutations ponctuelles (y compris celles qui sont probablement des altérations au sein d'un gène ainsi que les déficiences et réarrangements minimes portant sur un ou quelques gènes) présentent probablement des variations de fréquence d'au moins un à quatre quand on applique une dose donnée à des types différents de cellules germinales. C'est à cette conclusion que conduit l'examen des mutations létales obtenues avec les doses moyennes (qui n'entraînent que relativement peu de grands remaniements chromosomiques) ainsi que les mutations visibles auxquelles ne correspond, à l'observation cytologique, aucune modification apparente des chromosomes.

Si l'on considère l'ensemble des résultats, anciens et récents (voir la revue précitée³⁵ et les articles récents de Bonnier & Lüning,³ Telfer & Abrahamson,⁶² Abrahamson & Telfer¹ et Oster⁴⁷), on constate que les cellules germinales jeunes et les gonies présentent la plus faible fréquence de mutations ponctuelles induites, tandis que ces mêmes cellules ont le plus fort pourcentage de mutations ponctuelles par rapport aux modifications de toute sorte dont on peut mettre en évidence le caractère structural (autrement dit, dans ces cellules, les changements de structure tombent à un minimum en chiffres absolus et leur fréquence relative est encore beaucoup plus faible). A ces stades, la fréquence des mutations et la distribution des types sont assez semblables chez le mâle et chez la femelle. Aux stades ultérieurs, la fréquence globale des mutations, y compris celle des mutations létales récessives, s'élève dans les cellules germinales mâles pour atteindre un maximum «en flèche» pendant la période de formation et de transformation des spermatides (toutefois, on écartera de la discussion les stades méiotiques qui précèdent, encore trop peu connus à cet égard). Lüning a donné des raisons permettant de penser que la majeure partie ou la totalité de la fréquence exceptionnellement élevée des mutations ; létales récessives induites à la phase spermatique se compose plutôt de mutations liées à des changements petits ou grands de la structure des chromosomes que de véritables mutations géniques. La fréquence totale des mutations, y compris celle des létales récessives, tombe alors brusquement, après la phase spermatique, à un deuxième minimum chez les spermatozoïdes non parvenus à maturité (minimum qui est d'ailleurs loin d'être aussi bas que celui qu'on a observé au stade des gonies), puis remonte jours suivants jusqu'au moment de l'éjaculation. Après insémination, les cellules germinales mâles qui ont pénétré dans le tractus génital femelle atteignent — pour se maintenir à un niveau relativement constant — une fréquence qui est la plus forte que l'on connaisse pour les mutations létales récessives aussi bien que pour les remaniements décelables, mise à part celle qu'on a observée à la phase spermatidique.

Chez les rongeurs, on sait depuis longtemps que les radiations ionisantes endommagent beaucoup plus le matériel génétique des cellules germinales mâles mûres ou presque mûres que celui des cellules immatures (gonies), si l'on en juge d'après les morts d'embryons. Snell⁵⁸ a montré que ces effets, de même que la « semi-stérilité » de la descendance qui, selon ses observations, est

² Depuis lors, C. V. Edington a observé chez la drosophile l'accroissement au-dessus de la linéarité pour les doses élevées, tel qu'il était escompté (voir *Genetics*, 1956, **41**, 814). - H.J.M., 30 Avril 1957.

également induite chez la souris, étaient provoqués par de grands remaniements des chromosomes, mais ce n'est pas cette catégorie d'effets qui nous intéresse ici avant tout. En revanche, des données recueillies plus tard par Hertwig ¹³ ont montré qu'à ces mêmes stades les radiations ionisantes entraînent aussi une fréquence relativement élevée des mutations ponctuelles, comme on le savait déjà pour la drosophile. Heureusement, chez l'homme, la période au cours de laquelle les cellules germinales masculines demeurent au stade des gonies dépasse de plus de cent fois celle des stades spermatidique et spermatozoïdique, si bien que la grande sensibilité de ces derniers stades ne pose sur le plan pratique qu'un problème relativement mineur. Ce sont donc les gonies de mammifères, les moins mutables, étudiées surtout par Russell, qui présentent le plus d'intérêt pour l'appréciation du dommage génétique causé par le rayonnement aux populations humaines. Toutefois, comme on l'a noté dans la section 3, les gonies elles-mêmes ne constituent pas une catégorie homogène en ce qui concerne la sensibilité à la mutagenèse, mais peuvent différer beaucoup suivant leur stade de développement et leur stade mitotique et peut-être aussi suivant leur état physiologique.

Quant aux cellules germinales femelles, la fréquence des mutations ponctuelles dans les ovocytes de la drosophile aux derniers stades, pendant les trois ou quatre jours qui précèdent l'ovulation, est presque aussi élevée que dans les spermatozoïdes non éjaculés, proches de la maturité, lorsqu'on utilise de fortes doses de rayonnement (Muller, Valencia & Valencia ⁴³). Toutefois, Herskowitz & Abrahamson, au cours du travail précité, ont constaté que la fréquence des mutations létales induites est, à ce stade, proportionnelle à une puissance de la dose supérieure à 1 et dépend également de la répartition des doses dans le temps ainsi que d'autres facteurs, toutes ces particularités indiquant qu'une forte proportion de ces mutations est due à de petites modifications de structure impliquant deux ruptures chromosomiques produites indépendamment l'une de l'autre. Ces mutations (comme beaucoup de celles qui sont induites chez les spermatides et les spermatozoïdes), ne sont pas rigoureusement ponctuelles mais doivent d'ordinaire être classées, pour des raisons pratiques, avec celles qui le sont, car il est en général très difficile, sinon impossible, de faire la distinction.

Certains estiment que chez les mammifères les cellules germinales femelles peuvent rester longtemps à un stade qui correspond à celui des ovocytes aux derniers stades chez la drosophile. Il importera donc de déterminer dans quelle mesure les cellules germinales femelles de mammifères se comportent comme les ovocytes de la phase tardive chez la drosophile en ce qui concerne les mutations induites. Si elles demeurent longtemps à ce stade, il nous faudrait admettre qu'elles s'écartent sensiblement de la linéarité. Cependant, quoi qu'il en soit, on peut penser qu'aux doses faibles (ce qui est le cas de la plupart des expositions de caractère professionnel ou diagnostique) la fréquence serait linéairement proportionnelle à la dose, même chez les ovocytes de stade tardif (une région mutagéniquement sensible quelconque n'étant que très rarement traversée par plus d'une trajectoire) et que, pour une dose faible donnée, la fréquence ne serait pas plus faible dans ces cellules que dans les gonies.

Opérant sur des embryons et sur des larves de drosophile, Patterson ⁴⁸ a montré le premier que les radiations ionisantes peuvent déterminer des mutations ponctuelles dans les cellules somatiques comme dans les cellules germinales. Les calculs que l'auteur a faits en se fondant sur ces premiers résultats, confirmés par les études de Timoféeff-Ressovsky ⁶³ et plus récemment par Lefèvre, ²⁰ montrent que pour des gènes donnés la fréquence des mutations ponctuelles est semblable à celle qu'on trouve avec les gonies, ou peut-être un peu supérieure. Ce point est d'importance en ce qui concerne les effets des rayonnements sur l'individu exposé lui-même (par exemple production d'une leucémie ou d'autres affections malignes), effets peut-être dus à des mutations ponctuelles des cellules somatiques.³

Depuis que Puck et ses collaborateurs ont mis au point des méthodes permettant de cultiver et de repiquer les cellules somatiques humaines comme des micro-organismes, de repérer et d'élever des souches de cellules mutantes ⁵¹ et d'étudier les effets de doses différentes de radiations

³ E. B. Lewis, dans un article publié dans Science, 1957, 125, 96S examine la question du traitement de la leucémie provoquée par les radiations envisagé de ce point de vue et comportant le calcul de sa fréquence par rapport au roentgen. - H.J.M., 30 avril 1957.

ionisantes, ⁵⁰ la voie est libre pour étendre à l'homme l'étude précise des mutations ponctuelles induites et autres changements génétiques dans les cellules somatiques. Parmi les tout premiers résultats de cette étude, certaines données déjà recueillies (Puck & Marcus ⁵⁰) montrent que l'effet « meurtrier » des rayonnements sur les cellules est provoqué, comme on pouvait s'y attendre, par des remaniements chromosomiques plutôt que par des mutations ponctuelles. Il est probable, pour un certain nombre de raisons, que cette destruction génétique de certaines cellules et la détérioration génétique d'autres, à la suite d'importants remaniements chromosomiques sont l'origine d'une grande partie des effets nocifs des rayonnements sur l'organisme de l'individu exposé, par exemple dépilation, leucopénie, destruction de la muqueuse intestinale et autres manifestations du mal des rayons, cataracte, retard et troubles de la croissance, réduction de l'aptitude régénératrice et (effet qui est probablement le plus important) réduction de la durée de vie (voir discussion de cette question dans Muller, ^{32,38} Quastler, ⁵² Sacher ⁵⁵).

Estimation du dommage total causé par les mutations ponctuelles

Les questions primordiales concernant le dommage que peut causer à la postérité une quantité donnée de rayonnement sont les suivantes: quelle sera au total l'étendue de ce dommage et comment sera-t-il distribué? Dans ce qui précède, nous avons étudié comment la fréquence des mutations létales ou des mutations visibles varie avec la dose et avec le type de cellule mais nous n'avons pas examiné la fréquence absolue de ces mutations pour une dose donnée, et moins encore la fréquence totale des mutations de toute sorte. C'est cette fréquence totale qui compte. En effet, comme l'a montré il y a longtemps Haldane ⁹ dont l'argumentation a été plus tard reprise et développée par Muller, ³¹ dans une population en équilibre mutationnel (c'est-à-dire dans une population où le nombre des gènes mutants qui sont éliminés à chaque génération par suite du décès ou de la non-reproduction des individus porteurs est à peu près le même que celui des gènes résultant de mutations nouvelles), la réduction moyenne de l'aptitude biologique d'un individu se situe entre la fréquence totale de toutes les mutations nuisibles (celles qui ont des effets graves et celles qui ont des effets mineurs étant comptées comme autant d'unités) et le double de cette fréquence. Si tous les gènes mutants étaient strictement récessifs, le chiffre le plus faible (le taux de mutation, μ , lui-même) s'appliquerait, tandis que s'ils étaient tous suffisamment dominants pour être éliminés à l'état hétérozygote, ce serait le double de ce chiffre qu'il faudrait compter (2μ). Comme Muller ³¹ l'a souligné, on a de bonnes raisons de penser que le chiffre le plus élevé, 2μ , est plus proche de la réalité, tant chez la drosophile que chez l'homme. Ce même chiffre concernant la réduction de l'aptitude biologique exprimerait dans l'ensemble la proportion d'individus de la population qui auraient à subir la « mort génétique » (élimination sélective par décès avant maturité ou par non-reproduction) pour maintenir l'équilibre génétique. Toutefois, il faudrait peut-être abaisser quelque peu (probablement d'un facteur de 2 au maximum) le chiffre du taux d'élimination pour tenir compte d'une certaine action synergique des gènes délétères, action donnant aux sujets présentant des tares multiples un taux de survie inférieur au produit des taux de survie de ceux qui ne présentent qu'une seule de ces tares à la fois.

Quand on cherche à évaluer ce taux de mutation totale à des fins pratiques, il suffit d'ordinaire de tenir compte des mutations ponctuelles, car la grande majorité des mutations spontanées et de celles que les rayonnements pourraient probablement induire dans une population humaine sont de ce type. Les premiers essais de détermination du taux de mutation totale dans un organisme ont été faits indépendamment et simultanément en 1934-35 par Kerkis (en collaboration avec l'auteur) et par Timoféeff-Ressovsky sur la descendance de drosophiles mâles irradiés ^{16,65}. On a eu recours à des techniques spéciales pour déceler les mutations n'ayant ni un effet visible ni un effet pleinement léthal mais limitant à la maturité l'espérance de survie (mutations dites nuisibles). Les deux séries de travaux conduisaient l'une et l'autre à la conclusion que ces mutations apparaissent trois ou quatre fois plus souvent que les mutations pleinement létales. Des résultats essentiellement semblables ont été récemment signalés par Käfer, ¹⁵ travaillant sous la direction de Hadorn, et par Falk ⁷ travaillant sous la direction de Bonnier.

Tous ces chercheurs sont cependant d'accord pour admettre que leurs techniques ne permettraient guère de déceler des mutations réduisant de moins de 5-10 % environ la survie jusqu'à maturité. En outre, il doit exister de nombreuses mutations, non décelables au moyen de ces techniques, dont l'effet délétère se manifeste surtout après maturité ou qui affectent plutôt la capacité de reproduction que la survie de l'individu. C'est pourquoi l'estimation selon laquelle, chez la drosophile, il y a environ cinq fois plus de mutations nuisibles de toutes sortes que de mutations létales et environ 30 fois plus que de mutations létales liées au sexe, peut être considérée comme un minimum, qui ne représente guère que la moitié de la valeur réelle. Il est désormais très important d'étendre la détection des mutations à celles qui ont des effets encore moindres ou d'autres types d'effet, de façon qu'on ait quelque idée de la mesure dans laquelle il faudrait relever les estimations actuelles. Comme pour le projet d'étude des doses faibles, nous avons mis au point pendant ces dernières années des techniques appropriées à ce genre de recherche chez la drosophile, mais là encore les travaux seraient nécessairement à si grande échelle qu'il y faudrait une équipe et de grands moyens financiers (du même ordre de grandeur que les dépenses à prévoir pour l'étude des doses faibles).

En chiffres absolus, pour une dose de 100 r par exemple, appliquée à des spermatozoïdes de jeunes drosophiles un jour ou deux avant la copulation ou à des ovocytes au stade tardif, l'estimation indiquée ci-dessus correspond à une mutation induite pour environ douze cellules germinales, soit une pour six descendants. Ainsi cette exposition, maintenue pour les deux sexes pendant de nombreuses générations successives, réduirait d'environ un sixième (soit 17 %) l'aptitude vitale moyenne de l'individu dans une population en équilibre et l'irradiation entraînerait la « mort génétique » de près d'un sixième des individus. On peut en outre estimer (voir plus loin) que l'effet total des mutations spontanées chez la drosophile correspond à peu près à la moitié de cette valeur; c'est-à-dire que la dose d'irradiation indiquée, appliquée aux stades susmentionnés, représenterait à peu près deux fois la dose de doublement des mutations, mais il convient de ne pas oublier que ces estimations actuelles sont dans les deux cas des estimations minimums.

Mode de distribution et expression du dommage total

Comment ce dommage mutationnel se distribue-t-il et s'exprime-t-il parmi les descendants ? Le dommage causé par n'importe quel gène mutant donné chez un descendant hétérozygote peut être représenté par l'ampleur de l'effet délétère qu'il exercerait chez un homozygote, multipliée par la force de sa dominance (c'est-à-dire par le rapport entre son effet à l'état hétérozygote et son effet à l'état homozygote). Or, les travaux de Stern et de ses collaborateurs (voir Stern & al. ⁶¹) ainsi que ceux de l'auteur et de Campbell (voir Morton, Crow & Muller, ²⁵) ont montré que la dominance des mutations létales chez la drosophile est en moyenne de 0,04 à 0,05, de sorte que même les gènes mutants ayant des effets extrêmes ne réduiraient individuellement la viabilité de l'hétérozygote que de quelque 5 %. Pour des raisons théoriques (Muller ³¹) on soupçonne les gènes simplement nuisibles d'être un peu plus dominants que les gènes létaux et certaines observations sont récemment venues appuyer cette hypothèse (Falk ⁷). Mais, même si l'on tient largement compte de cette possibilité, l'effet exercé chez un hétérozygote par une mutation nuisible doit normalement être, dans l'ensemble, inférieur en valeur absolue à l'effet exercé par une mutation létale. Par conséquent, si l'on prend l'ensemble des gènes mutants de toute gravité, chacun d'eux devrait en moyenne abaisser d'une proportion sensiblement inférieure à 5 % l'aptitude biologique de l'hétérozygote. Puisqu'en même temps les effets visibles de ces gènes chez l'hétérozygote, pris individuellement, passent en général inaperçus, il s'ensuit que les effets des mutations induites par les rayonnements dans une génération quelconque, à une fréquence comparable à celle qu'on a envisagée ci-dessus, ne seraient pas observés dans la génération suivante ni dans toute autre génération ultérieure. Néanmoins, la perte totale d'aptitude biologique dans la génération suivante — étant de un sur six (fréquence minimum des enfants porteurs d'une mutation nouvellement induite) multiplié par 1 % (pour prendre une valeur modeste de l'expressivité moyenne chez les hétérozygotes) — entraînerait dans une population de 1 000 000 d'individus la « mort génétique »

d'au moins 1 700 individus de cette génération. En outre, de nombreuses générations continueraient à subir un dommage analogue.

Le nombre de générations pendant lesquelles un gène mutant persiste avant de provoquer la mort génétique correspond à peu près, en moyenne, à l'inverse du dommage qu'il fait subir à l'hétérozygote, si bien que l'on pourrait s'attendre à voir en moyenne chez la drosophile une mutation létale autosomique persister pendant quelque 22 générations. Cependant, la persistance moyenne d'un groupe de gènes mutants est la moyenne *harmonique* et non la moyenne arithmétique de la persistance de chacun de ces gènes mutants et cette valeur, pour les mutations létales étudiées chez la drosophile, s'est révélée de l'ordre de 50 générations, mais avec une grande marge d'erreur (voir Morton, Crow & Muller ²⁵). La persistance des mutations nuisibles doit être encore plus grande. C'est là le chiffre dit cumulatif, qui représente non seulement la persistance moyenne des gènes mutants apparus dans une génération donnée mais aussi le degré moyen de chevauchement, dans les individus de n'importe quelle génération donnée, entre des gènes mutants apparus dans des générations différentes, à condition que le taux de mutation soit resté le même au cours de nombreuses générations successives et qu'il se soit établi en conséquence un équilibre mutationnel. Si donc l'exposition à 100 r supposée plus haut est appliquée à la drosophile pendant de nombreuses générations, on peut s'attendre à ce que chaque génération subisse un dommage au moins 50 fois plus grand que celui qui a été calculé ci-dessus pour la première génération de descendants (en fait, ce dommage atteindrait 2 μ , soit dans ce cas particulier 17 %). En outre, au lieu qu'un individu sur six soit porteur d'un gène mutant induit par irradiation, chaque individu en porterait au moins 50 x 1/6, soit en moyenne au moins 8. Ainsi, bien que les effets des gènes mutants seraient rarement observés à l'état isolé, leur effet collectif serait très appréciable sur la grande majorité des individus. Cet effet collectif tendrait naturellement à donner un désavantage différent d'un individu à un autre.

Comparaison des dommages causés par les mutations induites et les mutations spontanées

Les dommages causés par les mutations induites sont, bien entendu, mêlés à ceux qui résultent des mutations spontanées. Bien que l'étendue du dommage causé par les radio-mutations soit en grande partie indépendante de celui qui est causé par les mutations spontanées, il est utile, pour mieux le comprendre, de le comparer à l'altération résultant des mutations naturelles puisque chaque espèce est, en un certain sens, adaptée à celle-ci et que nous sommes plus ou moins familiarisés avec ce phénomène en ce qui concerne l'homme. A cette fin, il y a avantage à exprimer les mutations spontanées au moyen des mêmes relations que celles utilisées ci-dessus pour les mutations induites, c'est-à-dire sous la forme de taux de mutation totale et de réduction de l'aptitude vitale. On y parvient facilement, une fois que l'on a fait des estimations de ces valeurs totales pour les mutations induites correspondant à une dose donnée, à condition seulement que la fréquence d'un groupe particulier de mutations, par exemple des mutations létales liées au sexe ou des mutations visibles d'une collection ou d'une catégorie donnée (mais de préférence non limitées à une seule série d'allèles), ait été déterminée dans des conditions comparables, à la fois sur du matériel non irradié et sur du matériel irradié. On a en effet de bonnes raisons de croire que, pour les mutations ponctuelles, la relation suivante est approximativement valable: total des mutations spontanées/mutations spontanées d'une catégorie donnée = total des mutations induites/mutations induites de la même catégorie. Par conséquent, si l'on connaît les chiffres des trois derniers termes, on peut en déduire le premier (total des mutations spontanées). La catégorie particulière la mieux déterminée et la plus utilisée à cette fin dans les travaux sur la drosophile est celle des mutations létales liées au sexe.

Aux fins indiquées ci-dessus, on ne peut pas s'appuyer sur une série quelconque unique d'allèles (ou aucun « locus ») car les fréquences des mutations dans des séries différentes peuvent ne pas présenter entre elles la même relation pour les mutations spontanées que pour les mutations induites par les rayonnements ou par un autre agent (voir par exemple Giles ⁸). Cependant, on n'a aucune raison de supposer que telle ou telle grande catégorie phénotypique ou section de chromatine, ou tel ou tel grand groupe de séries alléliques, choisis à cause de leur commodité

technique, comportent une « préférence » systématique pour la mutabilité spontanée ou pour la mutabilité radio-induite. Des données expérimentales montrant qu'il n'existe pas de sensibilité différentielle de ce genre chez la drosophile ont été recueillies par Timoféeff-Ressovsky ⁶⁶, par l'auteur (voir Patterson & Muller ⁴⁹) et par d'autres: dans toutes ces observations le rapport: mutations létales liées au sexe/mutations visibles liées au sexe est le même pour le matériel non irradié que pour le matériel irradié (spécialement si l'on tient compte de la fréquence relativement plus grande des déficiences et autres changements de structure après irradiation).

Comme on l'a noté ci-dessus, le rapport: mutations « totales » /mutations létales liées au sexe obtenu chez la drosophile après irradiation a été estimé à 30 au moins et nous pouvons donc (conformément à la formule donnée plus haut) multiplier par 30 la fréquence des mutations létales spontanées liées au sexe pour obtenir le total des mutations spontanées. Toutefois, un problème se pose: quelle valeur observée pour la fréquence létale spontanée liée au sexe convient-il de choisir ? On a constaté en effet que cette valeur varie au moins du simple au décuple d'une expérience à l'autre suivant les souches utilisées (Muller ²⁶) — résultat confirmé plus tard par d'autres chercheurs — et varie du simple à plus du quintuple suivant le moment du développement des cellules germinales (Muller ³⁰ et travaux non publiés), sans parler des variations dues à la température et à d'autres différences péristatistiques dans les limites naturelles. Néanmoins, il résulte d'un grand nombre d'études faites par des chercheurs différents sur la fréquence des mutations spontanées liées au sexe chez la drosophile que la fréquence des mutations létales liées au sexe est comprise en moyenne entre 0,1 et 0,2 % dans la grande majorité des individus élevés à 25°C dans des conditions relativement favorables et de façon telle que les cellules germinales utilisées pour obtenir la descendance ne faussent pas les données au profit des cellules dont le développement est le plus extrême. Cela est vrai pour les deux sexes, mais la valeur obtenue pour les femelles semble moins varier en fonction de l'âge de la cellule germinale et avoisiner en général 0,17 %, tandis que la valeur obtenue pour les mâles, plus élevée (0,2 %) pour le sperme émis très tôt, est sensiblement plus faible (de l'ordre de 0,6 %) pour le sperme émis dans ce qu'on pourrait appeler la force de l'âge. Si l'on prend comme moyenne raisonnable 0,14 % et qu'on la multiplie par 30, on trouve comme chiffre minimum du taux de mutation spontanée totale par gamète 4,2 %, soit 8,4 % par zygote, chiffre qui représente également la réduction moyenne d'aptitude biologique ou le risque de mort génétique consécutif aux mutations spontanées. C'est sur la base de cette estimation que l'on a déclaré qu'une dose de 100 r administrée à la drosophile de la façon indiquée à la page 39 représentait à peu près deux fois la dose de doublement, étant donné qu'elle avait été calculée pour donner un taux de mutation induite de 17 % par zygote.

De ce qui précède, il ressort que, du moins chez la drosophile, on est beaucoup moins renseigné sur l'étendue du dommage causé par les mutations spontanées, à cause de la grande variabilité du taux de mutation spontanée, que sur celle du dommage causé par une dose donnée de rayonnement appliquée à un stade ou à un groupe de stades donnés. En raison de cette incertitude, la détermination du taux de mutation spontanée de n'importe quelle catégorie particulière de mutants chez la drosophile — par exemple d'un groupe de mutants « visibles » — devrait toujours, pour pouvoir être utilement rapprochée d'autres travaux, s'accompagner d'une sorte d'étalon indiquant la mutabilité générale caractéristique du matériel étudié. A l'heure actuelle, l'étalon le plus commode de ce genre est le taux des mutations létales liées au sexe, qu'il faut établir dans des conditions rigoureusement identiques. C'est seulement quand on dispose de cet étalon que l'on peut, par exemple, utiliser des données relatives à la fréquence des mutations spontanées de types donnés pour évaluer le rapport existant entre cette fréquence et celle des mutations totales ou celle de quelque autre catégorie particulière, pour autant que ces autres quantités sont elles-mêmes correctement exprimées par rapport à un étalon correspondant.

Il est vrai que le taux des mutations induites par les rayonnements varie aussi dans une certaine mesure suivant les souches employées (voir plus loin), les conditions péristatistiques et les stades de gamétogenèse considérés. En règle générale ces différences sont cependant loin de diminuer la validité de nos calculs autant que dans le cas de mutations spontanées, puisqu'on sait mieux comment en tenir compte; mais il ne faut pas les négliger.

Les différences entre espèces et le problème de l'extrapolation

Etant donné les faits mentionnés plus haut, qui montrent que la fréquence des mutations ponctuelles induites par les rayonnements varie chez la drosophile selon le type de cellule irradiée, étant donné d'autre part les abondantes observations recueillies ces dernières années au sujet de l'influence des phénomènes associés à l'irradiation, par exemple la concentration en oxygène, les inhibiteurs d'enzymes, etc., sur la fréquence (voir la revue de ces données par l'auteur ³⁵), il serait surprenant que les différences génétiques n'influent pas sur les résultats. Effectivement, Dubovsky ⁶ a signalé que certaines souches de *D. melanogaster* provenant de localités très éloignées les unes des autres différaient d'un facteur d'environ 2 en ce qui concerne la fréquence des mutations létales induites par l'irradiation chez les mâles. Il est vrai que de telles différences peuvent être obtenues sur une même souche par l'emploi de cellules germinales à des stades d'évolution légèrement différents (ce dont on ne se rendait pas compte à l'époque) et que les souches peuvent aussi différer génétiquement par la durée naturelle des divers stades, mais on peut s'attendre néanmoins à ce que des différences génétiques très nombreuses puissent influencer sur les résultats. A la lumière de ces considérations, il est cependant assez intéressant de noter que Kossikov ¹⁸ a constaté au contraire que même la différence spécifique entre *D. simulans* et *D. melanogaster* n'entraînait pas de différence significative entre les fréquences des mutations létales induites chez les mouches de ces deux espèces. Cette similitude indiquerait peut-être que la fréquence induite, comme la fréquence spontanée (voir ci-dessous), même si elle est facilement modifiée, tend à se maintenir à un certain niveau sous l'effet de quelques processus sélectifs opérant sur des caractères qui, peut-être de façon accessoire, tendent à maintenir au niveau observé la sensibilité à ces facteurs mutagènes.

Quoi qu'il en soit, il n'y a pas lieu de s'attendre à ce que des espèces très différentes qui, par exemple, appartiennent à des embranchements différents, présentent des fréquences semblables de mutations induites ou spontanées, qu'il s'agisse soit de la fréquence totale, soit de celle d'une grande catégorie de faits tels que la classe phénotypique et/ou le type chromosomique (par exemple les mutations stérilisantes ou les mutations létales liées au sexe), ni qu'elles présentent un rapport semblable entre le taux de mutation totale et le taux de mutation pour cette catégorie. L'une des raisons de cette disparité est que la quantité et la distribution du matériel génétique doivent présenter entre ces organismes des différences énormes; en outre, les processus par lesquels les gènes parviennent à l'expression sont indubitablement si différents qu'une ressemblance superficielle des effets ne serait pas l'indication – ou guère – de l'existence d'une base génétique homologue. C'est pourquoi, même si l'on connaissait par exemple la fréquence d'apparition des mutations létales liées au sexe chez un mammifère, on ne serait certainement pas fondé à lui appliquer le multiplicateur « 30 », valable chez la drosophile, pour estimer la fréquence totale des mutations induites chez ce mammifère.

Le cas est cependant différent si nous utilisons comme indice des taux de mutation relatifs dans deux espèces très différentes une catégorie constituée par la fréquence moyenne de la provenance, dans chaque espèce, de membres d'une seule série allélique (ou pseudo-allélique) souvent appelée « taux par locus », à condition que cette moyenne ait été déterminée par l'observation d'un certain nombre de séries (« loci ») différentes dans chaque espèce et que la plupart des valeurs obtenues pour les différentes séries de la même espèce révèlent (comme elles l'ont fait) une tendance à se grouper à peu près dans un même ordre de grandeur. La concordance raisonnable observée entre les résultats relatifs à une douzaine de séries alléliques portant des mutations ponctuelles visibles (y compris celles qui sont en même temps létales) après irradiation des spermatozoïdes chez la drosophile (Muller ³⁴ et données non publiées) et, d'autre part, les résultats relatifs à quelque sept séries après irradiation des spermatogonies chez la souris (Russell,^{52,54} Kimball¹⁷), nous autorise à parler d'une mutabilité induite moyenne ou modale pour une telle série d'allèles dans chaque espèce. Nous pouvons alors conclure que les différences relatives à la décelabilité des mutations des différentes séries, à la complexité des régions génétiques intéressées, et à leur mutabilité effective, sont en général insuffisantes pour provoquer

des discordances anormales entre les valeurs obtenues pour les différentes séries.

Chez la drosophile, le rapport entre le taux de mutation « totale » et le taux moyen par série allélique est au moins égal à 10 000 (par exemple Muller ³⁶) et probablement bien supérieur. Cette valeur a été obtenue en multipliant le rapport: «total» des mutations nuisibles et létales/mutations létales liées au sexe, par le rapport: mutations létales liées au sexe/fréquence moyenne par série allélique. (Naturellement, ces deux rapports de base ont été obtenus dans des expériences et dans des conditions différentes.) Avons-nous dès lors le droit de supposer que, chez un mammifère, le rapport entre le taux de mutation «totale» et le taux moyen par série allélique serait au moins aussi élevé que chez la mouche, et pouvons-nous en conséquence multiplier ce dernier taux (tel que Russell l'a déterminé dans ses expériences sur l'irradiation) par 10 000 pour obtenir une valeur minimum du taux de mutation induite totale chez la souris ?

Les justifications d'une telle démarche reposent presque entièrement sur des considérations d'ordre général. La principale de celles-ci est qu'un mammifère, à quelque point de vue qu'on se place, occupe dans l'échelle de l'organisation biologique une position au moins aussi élevée qu'une mouche, et probablement même bien plus élevée, si l'on en juge par la complexité de sa structure macroscopique et microscopique, sa physiologie et son comportement. Il serait donc surprenant que la base génétique des mammifères ne soit pas au moins aussi compliquée et par conséquent composée d'un aussi grand nombre d'éléments, tels que les nucléotides, que celle des mouches. Cette démarche impliquerait aussi que le matériel génétique possède autant de manières différentes de muter, peut-être même davantage. Il s'ensuivrait que, chez les mammifères, comparés à la mouche, une série allélique quelconque représente en moyenne une fraction égale et probablement plus petite du total des possibilités mutationnelles. Le fait que la teneur du matériel chromosomique en ADN est plusieurs fois plus élevée chez le mammifère que chez la drosophile vient à l'appui de ce raisonnement.

Il est à noter que cette évaluation minimum du taux des mutations induites totales chez la souris évite toute hypothèse concernant la définition des limites d'un gène ou d'un locus, ainsi que du nombre de ces entités. Il est vrai qu'autrefois on a généralement discuté en parlant de gènes ou de loci (voir à ce sujet Muller ^{36,37,39}) mais cela n'était, du moins pour l'auteur, qu'une façon commode de parler. En effet, ce qu'on entendait par fréquence de mutation « par locus », c'était en réalité la fréquence avec laquelle apparaissaient des mutations qu'il fallait classer, pour des raisons de commodité, comme appartenant probablement à une même série allélique, sans émettre d'hypothèse sur la proportion de mutations qui, parmi celles qui survenaient effectivement dans la région chromosomique considérée, entreraient dans cette catégorie allélique. En outre, bien que l'on ait parfois déclaré que 10 000 représente le chiffre minimum du nombre de gènes ou de loci – à la suite d'estimations faites par plusieurs méthodes très différentes l'une de l'autre –, on l'a utilisé aussi pour exprimer le rapport entre les mutations totales et les mutations d'une série allélique moyenne (« locus »). parce que, dans la pratique, les expériences relatives aux mutations nuisibles, aux mutations létales et aux mutations par série allélique avaient montré que ce rapport était valable, quel que pût être le nombre des gènes ou la manière dont on les définissait. Il est très possible, par exemple, que certaines des régions chromosomiques qui ont donné naissance aux mutations visibles d'une série allélique aient également produit des mutations létales et/ou nuisibles (qui ont pu ou non être comprises dans l'établissement de la fréquence pour cette série allélique, selon qu'elles ont ou non produit l'effet visible utilisé comme critère); mais cela n'importait aucunement pour la détermination du rapport, puisque toutes les mutations létales ou nuisibles suffisamment décelables pour être comptées comme telles ont été comprises dans la mesure de la fréquence de ces catégories et par conséquent dans le taux « total ». Donc, les seules questions justifiées en ce qui concerne la validité du processus d'extrapolation pour l'obtention d'une estimation minimum sont les suivantes: a-t-on obtenu ou non un échantillon suffisamment représentatif de la série allélique, et sommes-nous disposés à admettre la probabilité de la thèse selon laquelle la série allélique moyenne, telle qu'elle a été définie en tant que concept opérationnel, constituerait une fraction au moins aussi faible du taux de mutation totale chez un mammifère que chez une mouche ?

Si nous acceptons ces points et appliquons notre facteur 10 000 au taux, observé par Russell,

de 25×10^{-8} mutations par série allélique par r dans les spermatogonies de souris, nous obtenons comme estimation minimum de la fréquence induite totale, sur ce matériel: 25×10^{-4} , ce qu'on peut également exprimer en disant qu'il y a au moins une mutation par cellule germinale par dose de 400 r. En ce qui concerne le taux des mutations induites chez l'homme, tout ce que nous pouvons dire à l'heure actuelle c'est qu'il aurait cette valeur s'il était le même que chez la souris, qu'on ne possède encore sur l'homme aucune donnée qui soit en contradiction avec cette possibilité et que ce taux est d'environ dix fois supérieur au taux des mutations induites chez la drosophile.

En revanche, nous possédons sur l'homme comme sur la souris certains renseignements qui nous permettent d'évaluer la fréquence des mutations spontanées pour des séries alléliques. Comme cette question a été récemment traitée ailleurs (Muller ³⁹), nous ne chercherons pas ici à apprécier la valeur de ces données, si ce n'est pour souligner, premièrement, que la détermination concernant l'homme a l'avantage d'être fondée sur des renseignements recueillis en très grand nombre, qui permettent pour ainsi dire de faire des recoupements entre les résultats relatifs à différentes lignées génétiques et à différents âges et conditions de reproduction et, deuxièmement, que les résultats des diverses séries alléliques concordent assez bien et, chose plus surprenante, qu'ils cadrent bien avec la moyenne tirée des travaux sur la souris.

Là encore, on voit donc à l'œuvre des processus de sélection qui tendent à stabiliser le taux de mutation, comme on l'a déjà noté (voir page 24) au sujet du taux de mutation induit par les rayonnements. Un fait de cet ordre encore plus frappant, dans le cas des mutations spontanées, est la similitude inattendue du taux de mutation spontanée par série allélique pour l'homme et pour la souris et celle (au voisinage de $0,5 \times 10^{-5}$) que l'on a jugée caractéristique de la drosophile. Il est vrai que, jusqu'ici, seuls les résultats d'une série d'expériences ont été publiés (Muller, Valencia & Valencia ⁴²). Dans cette étude, on a déterminé directement un groupe important de taux de mutations spontanées par série allélique en utilisant un étalon (les mutations létales liées au sexe) de façon à convertir les taux obtenus en taux plus caractéristiques. (comme cela s'est révélé nécessaire). Toutefois, on avait obtenu antérieurement à peu près le même chiffre en prenant le taux caractéristique des mutations létales spontanées liées au sexe et en le divisant par le rapport, qui s'était révélé correct, entre le taux des mutations létales induites liées au sexe et le taux des mutations induites par série allélique. En outre, une autre série d'observations directes, contrôlée par les mutations létales et effectuée par Schalet au laboratoire de l'Université d'Indiana, vient actuellement confirmer l'ordre de grandeur de cette valeur (tout en exigeant probablement une certaine réduction de la valeur elle-même). En tout cas, une telle correspondance entre espèces aussi différentes donne un certain crédit aux estimations faites sur les ordres de grandeur des taux.

Si nous appliquons maintenant le facteur 10 000 à la valeur estimée pour une série allélique chez l'homme, en prenant pour celle-ci le chiffre assez modeste de 10^{-5} , nous voyons que l'estimation minimum du taux de mutation spontanée « totale » est de 0,1 par gamète, soit 0,2 par individu, valeur plus élevée qu'on ne le croyait communément pour notre espèce.

Indications fournies par une autre source

L'extrapolation du type étudié ci-dessus, n'est pas le seul moyen d'obtenir des estimations du taux de mutation spontanée chez l'homme sur la base des données existantes. Comme l'ont expliqué Morton, Crow & Muller ²⁵ dans un article sur le même sujet (voir également Crow, ⁵ et Muller ²⁹.), plusieurs études différentes sur la mortalité observée chez l'homme parmi les descendants de mariages consanguins par rapport à la mortalité observée parmi les descendants de mariages non consanguins offrent une assez grande concordance des faits avancés pour qu'on puisse en déduire que le gamète humain moyen porte une « charge » de mutations qui s'est accumulée au cours des générations passées et qui, si elle devenait homozygote, serait double de celle qu'il faut pour tuer l'individu porteur à un moment situé entre la fin du stade fœtal et le début de l'âge adulte. Il est probable qu'une grande partie de cette « charge » est dispersée entre divers gènes mutants, dont chacun, s'il se trouvait à l'état homozygote, n'entraînerait qu'un risque de mort relativement faible. Il doit exister en outre dans le gamète une charge considérable de gènes délétères qui tend à entraîner

la mort avant ou après la période observée ou qui fait obstacle à la reproduction plutôt qu'à la survie. En outre, dans une population vivant dans des conditions plus primitives que celles qui ont été étudiées, le nombre des gènes qui parviendraient ainsi à l'expression serait plus grand que dans les populations considérées. Enfin, l'individu lui-même porte deux fois plus de ces gènes que le zygote. Au total, par conséquent, la charge portée, principalement à l'état hétérozygote par le zygote atteint probablement (si on l'exprime en fonction du dommage qu'elle entraînerait à l'état homozygote) environ huit « équivalents létaux ».

Seulement, cette charge mesurée de façon assez directe ne nous donne par elle-même aucun renseignement sur le taux de mutation par génération. Cependant, s'il existait des moyens d'obtenir par extrapolation ou autrement une estimation raisonnable du degré relatif d'expression que cette charge atteint en fait chez l'individu moyen (ce qui dépend du degré de dominance des gènes mutants et de la fréquence des quelques cas d'homozygote), nous disposerions alors d'une valeur indiquant la réduction moyenne de l'aptitude biologique. Comme on l'a noté précédemment, cette valeur serait presque égale à μ (taux de mutation spontanée totale) si, dans la population donnée, les mutations sont principalement éliminées par leurs effets homozygotes, et presque à 2μ si la dominance est suffisante pour qu'en général l'élimination soit due aux effets hétérozygotes. Or, bien que les données sur l'homme soient insuffisantes pour nous permettre d'attribuer une valeur à la dominance moyenne des gènes mutants, certaines considérations (exposées dans quelques-uns des articles précités) nous permettent de situer cette valeur entre des limites relativement raisonnables. En outre, la valeur obtenue pour les mutations létales chez la drosophile se situe nettement à l'intérieur de ces limites. On peut aussi arriver à des limites raisonnables concernant la fréquence de l'homozygotie due à l'endogamie. Si ensuite nous extrapolons en prenant pour la dominance la valeur trouvée chez la drosophile et si en même temps nous utilisons dans notre calcul le facteur de consanguinité humain, nous obtenons pour la réduction de l'aptitude biologique une valeur voisine de 0,1 par gamète, soit 0,2 par individu. Ce chiffre nous donne à son tour, comme valeur du taux de mutation spontanée « totale », $\mu = 0,1$ par gamète, estimation déjà obtenue par l'autre méthode exposée dans la section précédente.

Il faut souligner que la méthode indiquée ici exige des données et des méthodes de calcul entièrement distincts et différents de ceux que requiert l'autre manière d'aborder le problème. L'extrapolation que la présente méthode fait intervenir — pour estimer le degré de dominance — n'était aucunement appliquée dans le calcul précédent. En outre, il semble peu douteux, si l'on se reporte aux observations faites sur l'homme lui-même (voir par exemple Levit²¹), que le facteur dominance chez l'homme soit au moins du même ordre de grandeur que celui qu'on admet ici par extrapolation. S'il en est bien ainsi, l'ordre de grandeur de l'estimation obtenue ici pour le taux de mutation est également correct, du moins à titre de valeur minimum. Pour apprécier le présent résultat, il y a encore un fait dont il faut tenir compte: tant que les calculs n'étaient pas achevés, on ne savait pas qu'ils donneraient une valeur concordant, même de façon très approximative, avec la valeur obtenue par l'autre méthode, et l'on n'a aucunement cherché à manipuler les chiffres pour les faire cadrer de façon satisfaisante avec une prévision. Pour toutes ces raisons, le présent résultat, bien que comportant une extrapolation, semble donner un grand crédit, par une voie toute différente, à celui auquel on avait abouti précédemment.

Bien que la présente méthode n'ait trait qu'aux mutations spontanées, l'estimation du taux de mutation spontanée totale et celle de la charge mutationnelle totale nous offrent une sérieuse possibilité d'apprécier, par un calcul indépendant, le dommage mutationnel total que les rayonnements pourraient causer dans une population humaine. Toutefois, pour y parvenir, il faudrait pouvoir déterminer, sur une catégorie génétique limitée qui servirait de référence, le rapport entre le taux de mutation spontanée et le taux de mutation induite par une dose donnée de rayonnement. Peut-être des mutations somatiques ou des mutations de cultures de tissus, si l'on avait de bonnes raisons de les considérer comme du type ponctuel, pourraient-elles être utilisées comme référence. En tout cas, une fois ce rapport établi, il serait relativement facile de le combiner avec les données obtenues sur la charge totale, d'après les résultats des croisements endogames pour se faire une idée objective des conséquences globales et lointaines d'une dose donnée de rayonnement.

Evidemment, nous sommes loin de connaître la fréquence totale des mutations tant induites que spontanées ou le facteur de persistance dans n'importe quel organisme inférieur, et à plus forte raison chez l'homme. Mais les perspectives commencent à se dégager et l'on a, semble-t-il, de bonnes raisons de croire que nos estimations actuelles pour l'homme, bien qu'elles comportent une certaine extrapolation, peuvent être considérées comme des minimums, d'un ordre de grandeur correct. Avant d'en arriver là, il a fallu réaliser un immense travail sur la génétique des organismes inférieurs, recueillir une grande quantité de renseignements sur l'homme, puis confronter les deux séries de données obtenues. Il sera nécessaire d'intensifier l'attaque sur ces deux fronts si nous voulons acquérir les connaissances dont nous avons besoin pour protéger convenablement et pour faire valoir notre bien le plus précieux, notre patrimoine génétique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abrahamson, S. & Telfer, J. D. (1956) *Genetics*, **41**, 677
2. Donnier, G. & Lünig, K. G. (1949) *Hereditas (Lund)*, **35**, 163
3. Donnier, G. & Lünig, K. G. (1953) *Hereditas (Lund)*, **39**, 193
4. Caspari, E. & Stern, C. (1948) *Genetics*, **33**, 75
5. Crow, J. F. (1956) *Eugen. Quart.*, **3**, 201
6. Dubovsky, N. V. (1935) *C. R. Acad. Sci. U.R.S.S.* (n.s.), **4**, 95
7. Falk, R. (1955) *Hereditas (Lund)*, **41**, 259
8. Giles, N. H., jr (1952) *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **16**, 283
9. Haldane, J. B. S. (1937) *Amer. Nat.*, **71**, 337
10. Hanson, f. D. & Heys, F. (1929) *Amer. Nat.*, **63**, 511
11. Herskowitz, I. H. & Abrahamson, S. (1956) *Genetics*, **41**, 646
12. Herskowitz, J. H., Muller, H. J. & Laughlin, J. S. (1956) *Genetics*, **41**, 646
13. Hertwig, P. (1941) *Erbänderungen bei Mäusen nach Röntgenbestrahlung*. In: *Proceedings of the Seventh International Congress of Genetics, Edinburgh, 1939* (*J. Genet.*, Suppl.), p. 145
14. Ives, P. T., Levine, R. P. & Yost, H. T., jr (1954) *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **40**, 165
15. Käfer, E. (1952) *Z. indukt. Abstamm.- u. VererbLehre*, **84**, 508
16. Kerkis, J. J. (1938) *Izv. Akad Nauk SSSR (Otd. mat.-est., Ser. biol.)*, pp. 67,75
17. Kimball, A. W. (1956) *Amer. Nat.*, **90**, 369
18. Kossikov, K. V. (1935) *Bull. Int. Genet. Acad. Sci. U.R.S.S.*, **10**, 189
19. Kossikov, K. (1936) *C. R. Acad. Sci. U.R.S.S.* (n.s.), **2** (11), 115
20. Lefevre, G. (1950) *Amer. Nat.*, **84**, 341
21. Levit, S. G. (1936) *J. Genet.*, **33**, 411
22. Lewis, D. (1951) *Heredity*, **5**, 399
23. Lünig, K. (1952) *Studies on X-ray induced mutations in various stages of spermatogenesis in Drosophila melanogaster*, Stockholm (Thèse)
24. Mickey, G. H. (1954) *Amer. Nat.*, **88**, 241
25. Morton, N. E., Crow, J. F. & Muller, H. J. (1956) *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **42**, 855
26. Muller, H. J. (1928) *Genetics*, **13**, 279
27. Muller, H. J. (1930) *Amer. Nat.*, **64**, 220
28. Muller, H. J. (1938) *Collect. Net (Woods Hole)*, **13**, 181, 198
29. Muller, H. J. (1940) *J. Genet.*, **40**, 1
30. Muller, H. J. (1946) *Yearb. Amer. philos. Soc.*, 1945, p. 150
31. Muller, H. J. (1950) *Amer. J. hum. Genet.*, **2**, H1
32. Muller, H. J. (1950) *Amer. Sci.*, **38**, 399
33. Muller, H. J. (1954) *Genetics*, **39**, 985
34. Muller, H. J. (1954) *The nature of the genetic effects produced by radiation*. In: Hollaender, A., éd., *Radiation biology*, New York, vol. I, p. 351
35. Muller, H. J. (1954) *The manner of production of mutations by radiation*. In: Hollaender, A., éd., *Radiation biology*, New York, vol. I, p. 475
36. Muller, H. J. (1955) *J. Hered.*, **46**, 199
37. Muller, H. J. (1956) *Comment les rayonnements modifient la constitution génétique*. In: Nations Unies, *Utilisation pacifique de l'énergie atomique*, New York, vol. 11, p.450
38. Muller, H. J. (1956) *J. Amer. Soc. Safety Engrs*, **1**, 42
39. Muller, H. J. (1957) *Further studies bearing on the load of mutations in man*. In: *Proceedings of the First International Congress of Human Genetics, Copenhagen, 1956* (*Acta genet. (Basel)*, **6**, 157)
40. Muller, H. J. et al. (1954) *Genetics*, **39**, 741
41. Muller, H. J. & Seules, F. (1927) *Anat. Rec.*, **31**, 347

42. Muller, H. J., Valencia, J. I. & Valencia, R. M. (1950) *Genetics*, **35**, 125
43. Muller, H. J., Valencia, R. M. & Valencia, J. I. (1950) *Genetics*, **35**, 126
44. Oliver, C. P. (1930) *Science*, **71**, 44
45. Oster, I. I. (1954) *Excerpta med. (Amst.)*, Sect. XIV, **8**, 406
46. Oster, I. I. (1955) *Genetics*, **40**, 692
47. Oster, I. I. (1957) *Modification of X-ray mutagenesis in Drosophila: II. Relative sensitivity of spermatids and mature spermatozoa*. In: *Proceedings of The Fifth International Symposium on Radiobiology*, Stockholm, 1956 (sous presse)
48. Patterson, J. T. (1928) *Science*, **68**, 41
49. Patterson, J. T. & Muller, H. J. (1930) *Genetics*, **15**, 495
50. Puck, T. T. & Marcus, P. I. (1956) *J. exp. Med.*, **103**, 653
51. Puck, T. T., Marcus, P. I. & Cieciura, S. J. (1956) *J. exp. Med.*, **103**, 273
52. Quastler, H. (1956) *Modes of acute radiation death*. In: United Nations, *Peaceful uses of atomic energy*, New York, vol. II, p. 121
53. Russell, W. L. (1952) *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **16**, 327
54. Russell, W. L. (1956) *Effets génétiques des rayonnements chez les souris et incidence sur l'évaluation des risques pour l'homme*. In: Nations Unies, *Utilisation pacifique de l'énergie atomique*, New York, vol. II, p. 443
55. Sacher, G. A. (1956) *Radiology*, **67**, 250
56. Serebrovskaya, R. I. & Shapiro, N. I. (1935) *C.R. Acad. Sci. U.R.S.S. (n.s.)*, **2 (11)**, 421
57. Shapiro, N. I. (1936) *C.R. Acad. Sci. U.R.S.S. (n.s.)* **2 (11)**, 119
58. Snell, G. D. (1935) *Genetics*, **20**, 545
59. Stadler, L. J. (1928) *Anal. Rec.*, **41**, 97
60. Stapleton, G. E., Hollaender, A. & Martin, F. L. (1952) *J. cell. comp. Physiol.* **39**, Suppl. 1, p. 87
61. Stern, C. et al. (1952) *Genetics*, **37**, 413
62. Telfer, J. D. & Abrahamson, S. (1954) *Drosophila Inform. Serv.*, **28**, 161
63. Timoféeff-Ressovsky, N. W. (1929) *Amer. Nat.*, **63**, 118
64. Timoféeff-Ressovsky, N. W. (1934) *Strahlentherapie*, **49**, 463
65. Timoféeff-Ressovsky, N. W. (1934) *Strallentherapie*, **51**, 658
66. Timoféeff-Ressovsky, N. W. (1937) *Experimentelle Mutationsforschung in der Vererbungslehre. Beeinflussung der Erbanlagen durch Strahlung und andere Faktoren*, Dresden & Leipzig (Wiss. ForschBer., **42**)
67. Uphoff, D. E. & Stern, C. (1949) *Science*, **109**, 609
68. Zimmer, K. G. (1956) *Acta radiol. (Stockolm.)*, **46**, 595

**TYPES DE MUTATIONS PRODUITES
A DES LOCI CONNUS
ET POSSIBILITÉ D'INDUCTION DE MUTATIONS
NON ENCORE APERÇUES**

Irradiation de populations animales :

Résultats et travaux à entreprendre

T. C. CARTER

Généticien. MRC Radiobiological Research Unit, Atomic Energy Research Establishment, Harwell, Berks, Angleterre

Les radiations ionisantes ne produisent pas de nouveaux types de mutations; elles ne font qu'augmenter les taux de mutation des allèles existants. Telle est, du moins, l'hypothèse de travail communément admise. Elle repose sur des considérations théoriques et sur des constatations expérimentales. L'argument théorique est tiré du fait que la matière vivante est constamment exposée à la radioactivité ambiante naturelle, et l'a toujours été; on en conclut donc que toutes les mutations capables d'être produites par un rayonnement ionisant ont déjà été provoquées, dans le passé, par la radioactivité ambiante naturelle et que les rayonnements produits par l'homme ne sont pas capables de faire apparaître de nouveaux types de mutations. Les données expérimentales, déjà abondantes, n'infirmement pas ce raisonnement. Cependant, l'hypothèse est essentiellement négative et ne précise pas l'ampleur des mutations spontanées ou provoquées; elle n'est donc pas susceptible de vérification expérimentale. En effet, si, au cours d'une expérience, l'irradiation produit des mutations d'un type inconnu jusque-là, ce fait pourra toujours s'expliquer par le caractère incomplet de nos connaissances antérieures sur les mutations spontanées. Réciproquement, si l'irradiation ne produit pas de mutations d'un type antérieurement connu, on pourra toujours en accuser les limitations du procédé d'expérimentation utilisé. En d'autres termes, comme tant d'autres en biologie, l'hypothèse selon laquelle les radiations ionisantes ne produisent pas de nouveaux types de mutations, n'admet aucune preuve formelle dans un sens ou dans l'autre. De ce fait, elle ne peut servir qu'à orienter les recherches; son intérêt dépend exclusivement de la confiance qu'on lui fait et de la mesure dans laquelle nous sommes disposés à la prendre pour guide dans l'établissement de nos plans de recherche.

En pratique, les généticiens ont une telle confiance dans la validité de cette hypothèse qu'elle est à la base de toutes les idées actuellement émises sur les dangers que présentent les radiations ionisantes pour la génétique humaine. Il n'est donc pas sans intérêt de se demander si l'on peut envisager des circonstances qui pourraient venir la détruire. Elle repose sur le postulat suivant: les rayonnements produits par l'homme ne diffèrent sur aucun point essentiel de la radioactivité ambiante naturelle. En dépit, ces rayonnements dépassent certes de beaucoup ce que peut produire la nature. Mais rien ne nous prouve qu'il existe des seuils d'intensité pour les effets génétiques d'un rayonnement. Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble que l'aspect biologique le plus important des radiations soit le déplacement linéaire d'énergie. Or, sous ce rapport, la radioactivité ambiante s'étend sur tout le registre connu, depuis la faible ionisation des rayons gamma naturels, jusqu'à la forte densité produite par les particules alpha et les noyaux cosmiques lourds. Il ne semble donc pas exister actuellement de raison théorique évidente qui puisse faire penser que les rayonnements produits par l'homme sont capables de susciter des allèles inconnus jusqu'ici. D'autre part, nos connaissances théoriques ne nous permettent pas de faire l'hypothèse inverse, à savoir que les radiations ionisantes pourraient susciter tous les allèles connus; certaines constatations expérimentales tendraient même à indiquer que l'irradiation provoque électivement les mutations les plus extrêmes dont un locus déterminé est susceptible.

Il est intéressant de noter que, si l'hypothèse centrale dont il vient d'être question repose sur une base théorique qui est probablement valable pour les effets mutagènes de l'irradiation, il n'en est pas de même pour les agents chimiques. En effet, rien ne permet de supposer que tous les

mutagènes chimiques dont la synthèse peut être réalisée au laboratoire apparaissent spontanément dans la matière vivante. De plus, on peut compter que certains agents chimiques mutagènes auront un effet relativement modéré et provoqueront des modifications génétiques beaucoup plus subtiles que les mutations généralement destructrices dues aux rayonnements. Certaines recherches expérimentales récentes, notamment celles de Fahmy & Fahmy, ⁵ viennent à l'appui de cette interprétation. D'autre part, si, comme il paraît probable, les radiations ionisantes ne peuvent être incriminées que pour un dixième environ des mutations spontanées chez l'homme, et que la cause des neuf dixièmes restants doit être cherchée ailleurs, nous aurions tort de méconnaître le fait que les substances chimiques constituent peut-être une cause de mutations beaucoup plus importante que les radiations ionisantes.

Dans tout ce qui précède, j'ai considéré le gène uniquement comme le siège de mutations éventuelles, implicitement supposé constant dans l'intervalle des mutations. Mais le gène est également un élément agissant, sa présence n'étant reconnaissable que par les effets qu'il produit sur le phénotype de l'individu. De plus, le résultat final de son action, à la différence du gène lui-même, est extrêmement variable, puisqu'il dépend aussi de l'autre allèle situé au même locus, des allèles situés à d'autres loci et de la totalité des facteurs non génétiques confondus sous le nom de « milieu ». Pour deux individus quelconques, l'ensemble du génotype et l'ensemble du milieu ne sont jamais identiques et, par conséquent, on ne peut en aucun cas affirmer a priori que le même allèle produira chez deux individus des effets identiques. La variabilité de l'expression du gène peut être considérable lorsque le résultat final se situe en quelque sorte à l'autre extrémité d'une chaîne très longue, comme c'est le cas pour beaucoup de mutations morphologiques; inversement, cette variabilité peut être relativement faible lorsque l'effet observé paraît être un effet primaire du gène, comme c'est le cas pour les antigènes des groupes sanguins. Dans la mesure où la civilisation a apporté de grands changements dans le macrocosme et le microcosme humains, nous devons supposer qu'elle a modifié et continue de modifier l'expression de nombreux allèles.

On peut imaginer bien des systèmes de classement des gènes humains: le choix dépendra toujours de l'orientation particulière des recherches que l'on se propose. La génétique des populations s'intéresse avant tout à la valeur biologique des génotypes. Elle classera donc les allèles en fonction de leur effet moyen sur l'aptitude biologique des porteurs, c'est-à-dire en fonction du nombre de zygotes qu'un porteur de la génération présente léguera à la génération suivante. La classification sera double, suivant que l'allèle est à l'état homozygote ou hétérozygote. Selon toute probabilité, les gènes mutants sont presque toujours plus ou moins défavorables en cas d'homozygotisme, mais, chez les hétérozygotes, leurs effets peuvent aller de l'inconvénient grave à l'avantage marqué, en passant par la neutralité. Ils se répartissent donc en deux grandes catégories: ceux qui sont systématiquement défavorables, et ceux qui sont défavorables chez certains individus, mais favorables chez d'autres. Cette distinction est fondamentale, car elle définit la nature des forces qui assureront la conservation de l'allèle dans la population et détermine la fréquence de son apparition. La fréquence d'un allèle systématiquement défavorable restera basse sous les effets antagonistes de la mutation vers cet allèle d'une part et de la sélection naturelle qui tend à l'éliminer, d'autre part. En revanche, l'allèle défavorable chez certains individus et favorable chez d'autres conservera une fréquence élevée, dont le taux exact dépendra de l'intensité de son effet favorable ou défavorable chez les divers individus. La distribution des allèles de ce type à l'intérieur de la population ne sera que faiblement affectée par le phénomène de mutation; elle peut même en être complètement indépendante. Donc, lorsqu'on cherche à apprécier les effets génétiques des radiations chez l'homme, il est important de savoir si cette catégorie d'allèles apparaît fréquemment. Malheureusement, les difficultés inhérentes à ce problème sont particulièrement graves, car il y a lieu de penser que les gènes le plus facilement reconnaissables seront en général ceux qui ont des effets défavorables prononcés et que, réciproquement, la plupart des gènes mutants conditionnellement favorables se rangeront sans doute parmi ceux dont l'influence est discrète et l'identification malaisée.

Ceci m'amène à exprimer les inquiétudes que m'inspire depuis longtemps un certain aspect de ce que j'appellerai la « propagande génétique ». Lorsque Muller mit en évidence le pouvoir

mutagène des rayons X, le danger qui pouvait en résulter pour l'homme fut bientôt reconnu. A l'époque, on considérait que l'équipement chromosomique comprenait principalement, sinon exclusivement, des gènes normaux, favorables et du type sauvage, auxquels s'ajoutait un petit nombre d'allèles mutants nuisibles. Les gènes étaient ou bons ou mauvais. Les mutations étaient envisagées comme un mal nécessaire, comme un phénomène dont il fallait bien s'accommoder parce qu'il donnait à l'espèce la possibilité de variations transmissibles, indispensables à l'évolution, mais qui introduisait dans la population un fardeau d'allèles mutants que la sélection naturelle devait se hâter d'éliminer. Chaque nouveau cas de mutation marquait l'apparition d'un nouvel allèle mutant qui devait disparaître tôt ou tard par la « mort génétique » d'un individu pour que l'équilibre puisse être maintenu.

Personne ne contestera, je pense, que ce tableau représente assez bien la situation en ce qui concerne les gènes autosomiques dominants ou liés au sexe qui sont responsables de tares aussi évidemment graves que le rétinoblastome ou l'hémophilie. En revanche, la plupart des généticiens pensent aujourd'hui que cette conception n'est valable que pour une proportion relativement faible des gènes humains. Les oligogènes franchement et inconditionnellement nuisibles seraient exceptionnels. Ils ne représenteraient probablement que l'extrémité d'une courbe de distribution et seraient infiniment moins nombreux que les gènes complémentaires, dont chacun exerce un effet assez faible pour être difficilement détectable par les méthodes de la génétique classique, mais dont l'ensemble est d'une importance décisive, parce qu'il détermine, pour chaque espèce, les caractéristiques quantitatives variables qui fournissent à l'évolution son principal point d'application. Or, presque tous les caractères quantitatifs ont pour propriété essentielle de posséder un optimum central; par comparaison avec ce phénotype médian, les extrêmes situés de part et d'autre semblent être désavantagés du point de vue de l'aptitude biologique. Dans le langage de la théorie, cette particularité signifie que les sujets hétérozygotes pour un gène déterminant un caractère quantitatif sont plus aptes que les homozygotes correspondants. Il en résulte que le taux de mutations peut n'avoir qu'une influence relativement faible sur la fréquence des gènes.

Ce raisonnement s'appuie essentiellement sur des considérations théoriques, mais un nombre considérable d'observations et de données expérimentales montrent que l'hétérozygotisme est la règle plutôt que l'exception dans les populations sauvages. Pour s'en convaincre, il suffit de relire les écrits de Dobzhansky et de ses collaborateurs sur les populations de drosophiles sauvages, les travaux de Bruce Wallace sur les drosophiles irradiées et ceux de Dunn sur les populations de souris; on pourra aussi essayer d'obtenir la reproduction consanguine prolongée d'espèces normalement exogames.

Dans ces conditions, je comprends mal que les généticiens, lorsqu'ils écrivent à l'intention du public, continuent encore bien souvent à affirmer que la totalité ou la quasi-totalité des mutations sont nuisibles. Cela dit, je ne me dissimule pas que j'emploie exactement le même argument lorsqu'il m'arrive — ce qui n'est que trop fréquent depuis quelque temps — de faire une conférence sur les dangers des rayonnements devant un public cultivé, mais sans connaissances spéciales en génétique. La vogue dont jouit cet argument est sans doute due au fait qu'il porte bien; peut-être l'employons-nous aussi parce qu'il est possible d'en tirer des conclusions quantitatives sur le fardeau génétique dû à certains allèles incontestablement nuisibles, alors qu'il est pratiquement impossible, à l'heure actuelle, de présenter des données numériques sur les caractères polygéniques chez l'homme. Quoi qu'il en soit, il importe que les spécialistes ne perdent pas conscience du fait que les oligogènes inconditionnellement nuisibles ne constituent qu'une petite fraction du génome humain.

Pourquoi sommes-nous obligés d'employer un tel argument? C'est parce que, si les phénomènes de mutation chez l'homme et chez les animaux d'expérience sont relativement bien connus, la plus grande incertitude règne sur ce qui se passe dans une population au sein de laquelle on provoque des mutations. Nous en savons cependant assez pour être raisonnablement certains que la théorie actuelle des populations mendéliennes pêche par simplisme, et qu'elle est incapable d'englober certaines caractéristiques essentielles des populations réelles; malheureusement, nous n'avons rien de satisfaisant à lui substituer. Une seule conclusion immédiate s'impose donc: il faut pousser les recherches sur la structure génétique des populations, dans l'espoir que la nature des

faits apparaîtra plus clairement et que l'élaboration d'une théorie plus complète s'en trouvera facilitée. Cette théorie devra rendre compte de la variation chez les populations, de son apparition (par mutations spontanées ou provoquées artificiellement et par l'action du milieu) et de sa disparition (par sélection naturelle ou artificielle).

Les populations sauvages ont fait l'objet de nombreuses études génétiques. Il s'agissait le plus souvent d'étudier les effets de la sélection naturelle, mais on a rarement pu prouver directement que les phénomènes observés étaient bien dus à cette seule cause. Ainsi, on a constaté depuis plus d'un siècle que les formes mélaniques de plusieurs espèces de mites se répandaient dans les régions industrielles. On a toujours supposé que cet envahissement était dû à la sélection survenue lors du changement du milieu: les formes mélaniques avaient une aptitude vitale plus forte dans les zones industrielles obscurcies par la suie que dans l'atmosphère relativement propre et claire des régions agricoles. Or, c'est seulement l'année dernière que Kettlewell ⁶ a pu confirmer cette explication, en observant directement le nombre des divers phénotypes de mites que mangeaient les oiseaux. De même, on constate que les études de populations sauvages, à quelques rares exceptions près, ont toujours porté sur des ensembles polymorphes, sans doute sous l'effet d'un choix subjectif du chercheur, influencé par le fait que les populations polymorphes présentent un intérêt évident qui fait défaut aux populations monomorphes. Néanmoins, lorsque l'observation est suffisamment attentive, on s'aperçoit souvent que la population monomorphe étudiée est en fait polymorphe, d'un polymorphisme jusque-là caché. On en trouve des exemples manifestes dans les populations de diverses espèces de drosophiles étudiées par Dobzhansky et son école (voir Wallace ¹¹) et dans les populations de souris observées par Dunn. ⁴ Cette dernière étude est d'un intérêt particulier, parce qu'elle démontre que les mécanismes permettant l'apparition de groupes de gènes co-adaptés ne sont pas propres à la drosophile. Le processus n'est pas le même chez la souris que chez la drosophile, mais les effets sont identiques: le « crossing over » est supprimé et il en résulte un avantage pour le génotype hétérozygote chez qui ce phénomène se produit, même s'il en coûte à l'espèce une proportion importante d'homozygotes non viables. Ces constatations prennent tout leur relief à la suite des récents travaux de ma collègue, le Dr Mary Lyon, qui, par une translocation provoquée, a démontré que la zone sur laquelle le « crossing over » est supprimé est au moins cinq fois plus longue que le petit segment marqué dans les expériences de Dunn.

Les recherches expérimentales sur les mutations et la sélection artificielle, l'étude de la sélection naturelle dans les populations sauvages sont autant de préliminaires à un travail beaucoup plus délicat, à savoir l'étude de populations qui présentent des taux de mutation accrus par des radiations ionisantes ou par d'autres mutagènes. Il ne faut d'ailleurs pas oublier que les radiations ionisantes ne bornent pas leur effet à la mutagenèse : elles augmentent aussi le « crossing over ». Cette propriété était connue avant même que leur effet mutagène ait été découvert; elle est sans doute destinée à jouer un grand rôle dans l'étude des systèmes polygéniques.

Jusqu'ici, seuls de rares travaux ont porté sur des populations animales irradiées. Le destin a voulu que l'une des premières études sur l'irradiation s'applique à une population humaine. Mais les recherches de l'*Atomic Bomb Casualty Commission* (Commission d'étude des dommages causés par la bombe atomique) étaient pratiquement vouées à l'échec dès le départ. En effet, il était très improbable que des observations statistiquement significatives pussent être faites, même en partant de l'hypothèse la plus extrême, c'est-à-dire en supposant que toutes les mutations spontanées chez l'homme sont produites par la radioactivité ambiante et que, de ce fait, la dose de doublement (« doubling dose ») pour l'homme ne dépasse pas 3 à 4 r. Effectivement, sauf peut-être une exception, les résultats ont été négatifs; mais tous ceux qui s'intéressent à l'organisation des futures études sur les effets génétiques des radiations chez l'homme ont contracté une dette de gratitude envers Neel et ses collègues, qui ont frayé les voies et mis en lumière certains des problèmes qui se posent (Neel et al. ⁸). A ma connaissance, les seules autres études génétiques portant sur des populations humaines irradiées sont celles de Crow ³ et de Macht & Lawrence, ⁷ dans chaque cas, la population irradiée se composait de radiologues. Là encore, les résultats ont été négatifs dans l'ensemble, et, en outre, la qualité du travail a souffert du fait qu'il était impossible d'évaluer, même approximativement, la dose de rayonnement reçue.

Restent les études expérimentales sur des populations animales irradiées. Elles sont encore très rares, et, dans presque tous les cas, l'animal d'expérience était *Drosophila melanogaster*. Cette quasi-exclusivité tient à deux raisons: tout d'abord, la population à soumettre à un taux déterminé d'irradiation doit presque nécessairement être conservée au laboratoire; en second lieu, pour se prémunir contre les effets possibles de la dérive génétique, les reproducteurs étudiés doivent être au moins plusieurs centaines. Elevage en laboratoire et population nombreuse sont deux nécessités contradictoires, qui ne peuvent être conciliées que par l'emploi d'animaux de taille réduite. Dans ces conditions, le choix devait inévitablement se porter sur *Drosophila melanogaster*, dont la génétique est en outre exceptionnellement bien connue. A Harwell, nous espérons mettre au point des techniques qui permettront d'élever en laboratoire des populations de souris, mais je doute qu'il soit possible d'entretenir, sous irradiation contrôlée, des populations d'animaux plus grands, vivant en semi-liberté. Cette difficulté serait peut-être résolue si l'on découvrait dans la nature un isolat qu'il soit possible d'irradier. Mais cette solution présente un inconvénient intrinsèque: on n'est pas sûr de trouver une population véritablement comparable qui puisse servir de témoin ; or, en pareille matière, l'observation d'un groupe témoin est une condition sine qua non.

S'il fallait fournir une preuve pour montrer la largeur du fossé qui sépare les faits d'observation et la théorie actuelle de la génétique des populations, il suffirait de renvoyer aux rares études qui ont été publiées sur des populations de drosophiles soumises à des rayonnements contrôlés. Les divers auteurs ont renoncé à tirer de leurs observations des conclusions sur la fréquence des gènes; ils se contentent de noter ce qu'il advient de leurs populations et s'efforcent d'interpréter les résultats constatés dans un langage théorique qui soit adapté aux systèmes polygéniques étudiés. Ils ont utilisé diverses combinaisons de facteurs sélectifs et de types de mutations ainsi que plusieurs variétés de populations de départ. Wallace ¹⁰ a observé les effets de la sélection naturelle sur l'aptitude biologique de populations issues à l'origine d'une souche résultant de croisements consanguins, mais devenues hétérogènes, qu'il a exposées à des radiations aiguës ou chroniques d'intensités diverses. Buzzati-Traverso ¹ a observé également les effets de la sélection naturelle sur des populations irradiées; dans ses expériences, les populations de départ étaient consanguines et l'observation portait sur la ponte et sur la fréquence du phénotype « avec épines » dû à une modification du milieu génétique d'une population homozygote « sans épines ». Clayton & Robertson ² ont utilisé, eux aussi, des populations de départ consanguines; ils ont observé la variance du nombre de soies abdominales et les effets d'une sélection artificielle opérée en fonction de ce caractère. Scossiroli ⁹ a sélectionné en fonction des poils sternopleuraux une population irradiée, génétiquement hétérogène, mais qui avait été antérieurement sélectionnée par Mather sans irradiation et avait atteint un plafond.

Il serait prématuré de chercher à tirer des conclusions générales de ces expériences. Pourtant, certains faits se dégagent. Les travaux de Buzzati-Traverso montrent que l'irradiation d'une population consanguine peut déclencher une variabilité génétique dans un caractère tel que la production des oeufs, qui est l'un des éléments de l'aptitude biologique; la sélection naturelle agissant sur ce caractère peut ainsi accroître cette aptitude. Les travaux de Scossiroli montrent que l'irradiation peut déclencher une variabilité génétique chez une population hétérogène qui a atteint un plafond de sélection, et permettre ainsi de dépasser ce plafond. Les études de Wallace indiquent que des populations peuvent continuer à vivre dans de bonnes conditions, même si l'irradiation est telle qu'une forte proportion de leurs chromosomes portent des combinaisons de gènes qui sont létales à l'état homozygote, mais avantageuses dans certains cas à l'état hétérozygote. Enfin, il découle des recherches de Clayton et Robertson que la variabilité génétique qui se produit spontanément par voie de mutation dans chaque génération ne représente qu'une fraction infime, probablement voisine du millième, de la variabilité normale que possède une population de drosophiles et qu'une partie seulement de l'accroissement de variabilité génétique déclenchée par l'irradiation est soumise aux effets de la sélection.

Il est impossible, à l'heure actuelle, d'apprécier les répercussions que ces expériences peuvent avoir sur la génétique humaine. Néanmoins, deux conclusions semblent s'imposer :

1. Il est indispensable d'étendre les recherches et d'étudier de la même manière d'autres espèces, notamment des mammifères, dont la fertilité est beaucoup plus faible que celle de la drosophile. Les résultats seraient peut-être tout à fait différents dans une espèce dont la femelle ne porte que dix petits au lieu de plusieurs centaines d'œufs et où les coefficients de sélection sont en conséquence plus faibles.
2. L'expérience ne nous autorise pas à étendre à l'ensemble du génome humain les raisonnements théoriques sur les effets des radiations que nous appliquons actuellement sans trop de scrupules aux mutations évidemment nuisibles. Il s'ensuit, d'une part, que nous devons provisoirement limiter les évaluations quantitatives à cet aspect spectaculaire du danger des radiations et, d'autre part, que le premier souci de la génétique humaine doit être d'identifier aussi complètement que possible le fardeau social qui est dû aux gènes, dans cette catégorie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Buzzati-Traverso, A. (1954) *On the role of mutation rate in evolution. In: Proceedings of the Ninth International Congress of Genetics (Caryologia (Torino), Suppl.)*, p.450
2. Clayton, G. & Robertson, A. (1955) *Amer. Nat.*, **89**, 151
3. Crow, J. F. (1955) *Amer. J. Roentgenol.*, **73**, 467
4. Dunn, L. C. (1953) *Acta genet. (Basel)*, **4**, 139
5. Fahmy, O. G. & Fahmy, M. J. (1956) *J. Genet.*, **54**, 146
6. Kettlewell, H. D. D. (1955) *Heredity*, **9**, 323
7. Macht, S. H. & Lawrence, P. S. (1955) *Amer. J. Roentgenol.*, **73**, 442
8. Neel, J. V. et al. (1953) *Science*, **118**, 537
9. Scossiroli, R. E. (1954) *I.U.B.S. Publ., Series B*, **15**, 42
10. Wallace, I. (1952) *Evolution*, **6**, 333
11. Wallace, B. (1954) *I.U.B.S. Publ., Series B*, **15**, 67

DISCUSSION DE CERTAINS PROBLÈMES LIÉS A L'ACCROISSEMENT DES TAUX DE MUTATION DANS DES POPULATIONS MENDÉLIENNES

Bruce WALLACE

*The Biological Laboratory,
Cold Spring Harbor, Long Island, N.Y., Etats-Unis d'Amérique*

Les problèmes qu'entraîne l'exposition de l'homme au rayonnement sont extrêmement nombreux. Ils portent sur de multiples aspects de sa santé et de celle de ses enfants. Dans la mesure où l'exposition primitive (médicale ou industrielle) vise à améliorer son bien-être, l'homme en tire avantage; en revanche, dans la mesure où cette exposition provoque chez lui un dommage corporel ou détermine des mutations de gènes qui atteindront sa descendance, il en pâtit.

Les effets mutagènes du rayonnement posent des problèmes qui intéressent directement le généticien. Ces problèmes sont de trois types principaux: élaboration d'une théorie de la génétique des populations qui permette de faire des prédictions; mise au point d'expériences permettant de contrôler la théorie et de donner des valeurs empiriques pour divers paramètres; enfin, extrapolation des résultats théoriques et expérimentaux aux populations humaines.

Le rôle supposé des mutations dans les populations mendéliennes dépend en grande partie des conceptions fondamentales sur la structure génétique des populations. En gros, deux conceptions s'opposent sans toutefois s'exclure mutuellement: la première est fondée sur la supériorité des individus homozygotes, la deuxième sur la supériorité des hétérozygotes.

La première conception postule que les individus les plus aptes possible sont complètement homozygotes. La sélection naturelle jouant dans un milieu constant favoriserait ces individus et tendrait à établir une population composée exclusivement d'homozygotes. Dans une telle population, les individus de chaque génération seraient idéalement identiques entre eux et les individus d'une génération donnée seraient identiques à ceux de la suivante. Dans une population de ce genre, les mutations ont pour effet de contrecarrer les tendances de la sélection naturelle. Par définition, les nouvelles mutations sont délétères et, en conséquence, leur formation constante empêche la population d'atteindre le degré d'aptitude biologique théoriquement possible. En outre, dans des conditions d'équilibre, l'effet délétère des mutations sur la population est fonction des taux de mutation et est indépendant du dommage causé à un individu quelconque par une mutation quelconque. L'analyse théorique de ce problème a été faite par Haldane, ² Crow, ¹ et, de façon très détaillée, par Muller. ⁶ Bien que personne ne croie réellement que les conditions péristatistiques soient constantes ou que la population idéale décrite ci-dessus existe effectivement, le modèle construit est néanmoins raisonnable si l'on suppose que des conditions de quasi-équilibre existent à tout moment et que les changements génétiques se produisent lentement au sein des populations (voir, par exemple, Haldane ⁴).

La seconde conception suppose que, même dans des conditions péristatistiques constantes, l'individu le plus apte est génétiquement hétérozygote plutôt qu'homozygote. En outre, il n'est pas nécessaire qu'il y ait un seul génotype idéal; au contraire, il peut en exister un grand nombre. Une population idéale de ce type se composerait d'individus aussi phénotypiquement uniformes que le permet la sélection naturelle, mais ces individus seraient génétiquement divers. De même, les individus d'une génération ne seraient pas génétiquement identiques à ceux de la suivante, même dans des conditions idéales. Dans ce type de population, le coefficient de sélection de tout gène serait fonction de la situation génétique qui règne dans cette population. La population étant constituée d'individus de génotypes divers, la sélection redistribuerait constamment les fréquences des gènes et les valeurs sélectives simplement à cause des incertitudes liées à la formation de combinaisons aléatoires de gènes. Ce modèle n'a pas été construit de façon aussi détaillée que le premier; on peut dire cependant que, d'après ce modèle, les fréquences géniques sont avant tout fonction de la sélection et ne sont que secondairement fonction des taux de mutation.

Ces deux conceptions ne s'excluent pas mutuellement. Il apparaîtra peut-être que l'une ou l'autre est essentiellement exacte. Il se peut que pour certains loci la première soit exacte, tandis

que pour d'autres ce soit la seconde. Il est tout à fait probable que des espèces différentes diffèrent par leur structure génétique. Enfin, la structure génétique d'une population peut glisser d'un modèle à l'autre, suivant le temps et le lieu.

On peut faire quelques remarques sur la logique sur laquelle reposent ces deux conceptions de la structure des populations. Les gènes et les chromosomes sont le moyen par lequel l'information est transmise d'une génération à la suivante. Dans certains cas ils constituent le seul moyen; dans d'autres cette information héréditaire est complétée par «la parole», qui permet aux individus d'une génération de communiquer avec ceux de la suivante. La première conception, celle qui se fonde sur la supériorité des homozygotes, insiste sur l'exactitude de l'information transmise. En l'absence de mutations et de modifications du milieu, chaque individu d'une génération recevrait précisément l'information qui s'est révélée valable dans le passé. Il n'y a pas de gaspillage par formation d'individus mal adaptés. En outre, c'est un système moral en ce sens que, dans des conditions idéales, chaque individu est égal à son prochain. La seconde conception implique un gaspillage; il faut que certains individus recueillent une information héréditaire qui n'est pas parfaitement exacte. Dans la mesure où l'on peut identifier ce gaspillage à une souffrance (et l'on peut certainement le considérer comme tel pour les êtres humains), la seconde conception pêche sur le plan moral.

Quels arguments peut-on alors mettre en avant pour soutenir la deuxième conception et pour justifier un examen sérieux de celle-ci ? Tout d'abord, dans la mesure où les gènes sont semi-dominants, leurs fréquences sont modifiées beaucoup plus rapidement par l'action de la sélection sur des individus hétérozygotes que par son action sur de rares homozygotes. En second lieu, un gène qui est avantageux par quelque effet semi-dominant n'est pas nécessairement avantageux chez un homozygote; la nature de ces individus homozygotes est sans importance pour la population au moment où la sélection favorise les hétérozygotes. Troisièmement, le remplacement d'individus supérieurs *aa'* par des individus *a"a* tout aussi bons exige que l'allèle *a"* soit également avantageux chez des sujets hétérozygotes. Quatrièmement, pour certaines raisons physiologiques, on peut douter que, dans certains cas, chez des individus homozygotes un unique allèle puisse réellement reproduire l'action de deux allèles divergents chez des hétérozygotes.

L'une des difficultés auxquelles se heurte la deuxième conception est plus apparente que réelle. Elle vient de l'incapacité où se trouve le généticien de distinguer celui de deux allèles qui est dominant favorable de celui qui est récessif délétère (voir Crow,¹ note au bas de la page 285). Un généticien ne peut déceler les effets géniques que par substitution. Les changements génétiques dans une population sont déterminés par l'ordre de succession des mutations. Si l'on néglige complètement l'ordre de succession des changements génétiques et que l'on considère le gène dominant favorable comme « normal », on aboutit forcément à la conclusion absurde que l'apparition de chaque gène dominant (ou semi-dominant) favorable abaisse le degré d'aptitude biologique de la population et que la population ne retrouve son aptitude biologique normale que si le nouveau gène dominant parvient à se fixer dans la population.

Enfin, en ce qui concerne la première conception, je fais des réserves mentales au sujet de l'indépendance qui est censée exister entre l'effet de la mutation génique sur la population et l'effet du gène sur les individus de cette population. En d'autres termes, quelque faible que soit l'écart par rapport à l'allèle « normal », l'effet d'une catégorie donnée d'allèles mutants est déclaré être proportionnel aux taux de mutation seulement. Muller ⁵ indique même qu'il se pourrait que de petites mutations nuisibles soient encore pires pour la population que des mutations pleinement létales. Je ne mets pas en doute les calculs par lesquels on cherche à démontrer ce fait: ce que je mets en doute, ce sont les hypothèses sur lesquelles reposent les calculs — hypothèses qui aboutissent à la construction d'une courbe comportant une rupture de pente aussi brutale, quelque infinitésimal que puisse être l'effet de la mutation.

Les problèmes mentionnés jusqu'ici sont du domaine de la spéculation théorique. Ce sont les problèmes auxquels on se heurte quand on cherche à se représenter les moyens employés par les populations mendéliennes pour répondre aux exigences de l'existence, moyens compatibles avec les faits génétiques connus. La deuxième grande catégorie de problèmes est relative à la planification

des expériences visant à contrôler la validité des modèles théoriques. Quelle que soit la conception que l'on a de la structure génétique d'une population, l'obtention de données expérimentales pour vérifier cette conception Ou pour préciser certains paramètres est une tâche écrasante.

Pour le modèle théorique qui s'oriente vers l'homozygotisme, les renseignements qu'exige le maniement des équations comprennent diverses estimations: nombre des loci, taux de mutation totale, distribution des mutations d'après leur effet sur divers éléments de l'aptitude biologique (la viabilité et la fertilité en particulier), distribution des mutations délétères parmi les individus d'une population et relation dominance-récessivité. Des renseignements de ce genre sont actuellement recueillis à Oak Ridge National Laboratory, Tenn., Etats-Unis d'Amérique, à l'Université d'Indiana sous la direction du Dr Russell et du Professeur Muller respectivement, ainsi que dans un certain nombre d'autres laboratoires. Tous les généticiens s'accorderont à reconnaître que la réunion de ces données représente un énorme travail.

Dans notre laboratoire, nous avons adopté une méthode qui, à première vue, paraît un peu simple: l'analyse simultanée de deux catégories de faits, d'une part la composition génétique des populations expérimentales de *Drosophila melanogaster* en ce qui concerne les gènes influant sur l'aptitude biologique et, d'autre part, la mesure de l'aptitude elle-même. Cette dernière mesure sera nécessaire pour la vérification finale de la conception que l'on a de la structure des populations, quelle que soit celle des deux conceptions que l'on professe. Dans cette méthode, les principales difficultés sont l'estimation de l'aptitude et la détermination du degré de sélection nécessaire pour maintenir cette aptitude. Ces difficultés sont compliquées par la nécessité de limiter les études à des éléments de l'aptitude et de pousser les analyses au-delà de la population, et même au-delà d'une population expérimentale. Dans les études sur les éléments de l'aptitude, on suppose généralement que ces éléments sont dans une certaine mesure en corrélation l'un avec l'autre et avec leur somme. Robertson ⁷ a souligné cependant que, dans une population en équilibre génétique, les éléments de l'aptitude doivent présenter une corrélation négative. Cela indique qu'il faudra en fin de compte découvrir une méthode permettant de mesurer l'aptitude totale pour pouvoir apprécier expérimentalement le rôle des mutations dans les populations.

Les difficultés liées à la détermination des pressions de sélection au sein des populations ne semblent pas insurmontables à l'heure actuelle. Les changements génétiques spécifiques dans les populations constituent une source de renseignements — par exemple, l'augmentation de fréquence d'une mutation particulière, l'établissement de fréquences d'équilibre, ou la perte de mutations consécutive à la cessation de l'irradiation. Les estimations du volume des populations jettent une certaine lumière sur l'étendue de la sélection entre descendants ; en d'autres termes, on peut juger si une population se perpétue parce qu'un petit nombre de parents donnent de nombreux descendants ou parce qu'un grand nombre de parents laissent chacun quelques rares descendants. En outre, les taux de mortalité « larvaire » peuvent être sensiblement modifiés sans que le volume de la population adulte en soit changé de façon appréciable ; des opérations de ce genre offrent un moyen d'aborder l'étude de la sélection entre descendants.

Le dernier groupe de problèmes se rapporte à l'extrapolation des théories et des données expérimentales à l'homme. Le premier problème qui vient à l'esprit est celui du « déplacement du centre de gravité », exigé par l'importance de l'esprit humain. Dans le matériel expérimental, « l'aptitude » est assimilée à la capacité de vivre et de se reproduire ; dans les études d'eugénique, l'importance accordée à la fertilité différentielle en fonction du quotient d'intelligence et des origines raciales montre que la notion expérimentale d'aptitude n'est pas complètement acceptable pour des populations humaines. En outre, bien qu'une vie longue et bien remplie soit hautement souhaitable, sa longueur n'est pas par elle-même d'une importance décisive. Quoique les faits relatifs à cette question sortent du domaine de la génétique, je soupçonne que le passage de la semaine de 60 heures à la semaine de 40 heures a ajouté à la vie du travailleur moyen plus d'années viables et agréables que ne lui en ont fait perdre les accidents d'automobiles et les accidents du travail. Les problèmes de ce genre sont liés à une échelle des valeurs ; bien qu'il puisse y avoir unanimité sur ces problèmes, il est fatal qu'il y ait aussi de profonds désaccords entre sociétés et individus et même de grands changements dans les opinions soutenues par le même individu à des

époques différentes.

D'autres problèmes viennent aussi de ce que l'homme est un animal social. Les deux conceptions de la population exposées plus haut se rapportent à des individus idéals ayant le maximum possible d'aptitude vitale ; elles sont applicables à des populations dans lesquelles, à l'exception de l'accouplement, aucune interaction entre individus ne contribue à déterminer l'aptitude de la population.

Ces conceptions sont insuffisantes quand il s'agit de populations d'organismes sociaux dans lesquelles l'aptitude de la population est fonction non seulement de l'aptitude des différents individus mais aussi de l'interaction des individus. Il semble que, pour pouvoir aborder le problème de l'architecture génétique idéale des populations d'organismes sociaux, y compris les populations humaines, il faudrait résoudre le problème plus simple de la gamme idéale des phénotypes. Je ne me rappelle pas avoir rencontré pareille analyse pour les populations humaines.

Les problèmes à étudier ensuite ont trait à ce que l'on peut appeler l'écologie humaine expérimentale. Le problème essentiel consiste à déterminer dans quelle mesure la population humaine visible, ou mieux la population humaine qui se reproduit, diffère de la population initiale d'oeufs fécondés d'où elle est issue. Quelle est la puissance des forces de sélection qui agissent dans les populations humaines ? On possède des statistiques de mortalité pour la période immédiatement prénatale et pour la période post-natale. On en possède aussi, sans doute, sur la proportion des individus qui restent sans enfant pendant toute leur vie. On manque pour le moment de données valables sur la mortalité des individus dans la période qui suit immédiatement la fécondation. On n'a pas davantage d'indications sur la mesure dans laquelle cette mortalité et cette stérilité (stérilité de fait sinon réelle) sont sélectives; bien entendu, l'élimination par le hasard ne contribue pas à amener des changements génétiques au sein des populations. Haldane ³ a mis au point, pour évaluer l'intensité de la sélection, une méthode qui ne fait intervenir que des mesures portant sur les phénotypes; cette méthode se révélera peut-être intéressante pour l'analyse des populations humaines. D'autres données pourraient fournir des indications sur les potentialités sélectives des populations humaines: ce sont celles qui portent sur la rapidité avec laquelle la résistance à certaines maladies s'est propagée de mémoire d'homme et sur l'efficacité de cette résistance nouvellement acquise; il faudrait que ces renseignements précisent quelle a été la rançon, exprimée en mortalité, que les populations atteintes ont dû payer pendant que la sélection opérait. Dans le même ordre d'idées, il serait particulièrement intéressant de déterminer quels sont les facteurs responsables de la limitation du nombre d'enfants par couple dans de nombreuses sociétés humaines. Quand le nombre moyen de descendants par couple tombe irrévocablement au-dessous de deux pour une espèce quelconque, cette espèce ne peut plus assurer son remplacement numérique d'une génération à la suivante et son extinction est inévitable. Dans certaines collectivités humaines, la moyenne actuelle n'est que légèrement supérieure à deux. Etant donné que cette moyenne est déterminée par une combinaison de facteurs sociologiques et biologiques, il conviendrait de chercher à déterminer la limite biologique réelle du nombre de descendants que peuvent avoir des couples humains.

S'il se révélait que la sélection soit plus efficace chez l'homme que nous ne l'avons soupçonné, il faudrait néanmoins nous méfier de ceux qui prétendent que le rayonnement ne causera aucun dommage à l'espèce humaine. Le taux d'entrée des gènes mutants dans le patrimoine génique d'une population doit être égal à leur taux de sortie. Les gènes mutants quittent le patrimoine génique par élimination effective d'individus sous l'effet soit de la mort, de la stérilité ou de la non-reproduction, soit d'une tendance à l'abaissement du taux de reproduction. L'élimination effective d'individus signifie, pour l'être humain, qu'un individu est mis en état d'infériorité par rapport à un autre; dans de nombreux cas, l'« élimination » s'accompagne de souffrance mentale ou physique. En conséquence, que la sélection « naturelle » dans les populations humaines soit ou non capable de prévenir l'extinction ou de maintenir « l'aptitude vitale » de la population dans son ensemble, nous n'en sommes pas moins forcés de conclure que toute exposition d'individus à une irradiation doit se justifier par les effets bienfaisants que cette exposition entraîne soit pour l'individu exposé, soit pour l'ensemble de la population. Si l'on se réfère aux effets connus des radiations, toute exposition inutile ou toute exposition à des doses inutilement fortes est

indéfendable.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Crow, J. F. (1952) *Dominance and overdominance*. In: Gowen, J. S., éd., *Heterosis*, Ames, Iowa, p. 282
2. Haldane, J. B. S. (1937) *Amer. Nat.*, **71**, 337
3. Haldane, J. B. S. (1954) *The measurement of natural selection*. In: *Proceedings of the Ninth International Congress of Genetics (Caryologia (Torino), Suppl.)*, p. 480
4. Haldane, J. B. S. (1954) *The statics of evolution*. In: Huxley, J., Hardy, A. C. & Ford, E. B., éd., *Evolution as a process*, London, p. 109
5. Muller, H. J. (1948) *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **24**, 447
6. Muller, H. J. (1950) *Amer. J. hum. Genet.*, **2**, 111
7. Robertson, A. (1956) *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **20**, 225

EXPOSITION DE L'HOMME AUX RADIATIONS: EFFETS GÉNÉTIQUES POSSIBLES

R. M. SIEVERT

Institut de Radiophysique, Hôpital Karolinska Stockholm, Suède

En passant en revue les sources de radiations ionisantes généralement existantes, notre but est de montrer quelles sont à l'heure actuelle, dans la discussion des effets de ces radiations chez l'homme, celles qu'il faut faire entrer en ligne de compte et celles qu'on peut laisser de côté.

Nous avons à considérer non seulement les effets directs sur les tissus humains, mais aussi les effets indirects liés aux mutations de cellules somatiques, qui entraînent un dommage pour l'individu lui-même, et les effets indirects liés aux mutations de cellules germinales. Ces dernières peuvent soit entraîner des risques pour la descendance dès la génération suivante, ce qui par conséquent présente un intérêt pour l'individu lui-même, soit — si un grand nombre d'individus sont irradiés — poser un problème à longue échéance pour l'ensemble de la population.

Les sources actuelles de radiations ionisantes qui présentent un intérêt à ces différents points de vue sont les suivantes:

Sources naturelles de rayonnements

- a) Les sources de rayonnements cosmiques.
- b) Les radio-éléments naturels, en particulier le radium, le thorium et le potassium de l'écorce terrestre.
- c) Les radio-éléments naturellement présents dans l'organisme humain.

Sources artificielles de rayonnements

- a) Les substances radioactives et les appareillages générateurs de radiations ionisantes (tubes à rayons X, autres accélérateurs de particules et réacteurs nucléaires) employés dans des conditions telles que l'utilisateur est généralement informé de la présence de rayonnements (par exemple dans l'enseignement, la science, la médecine et l'industrie).
- b) Les sources de rayonnements employées à certaines fins dans des conditions telles qu'en règle générale seul le spécialiste est informé de la présence de radiations ionisantes (par exemple les substances radioactives lumineuses déposées sur les cadrans de montres et sur d'autres articles d'usage courant, les appareils de télévision, etc.).
- c) Les radio-éléments artificiellement distribués dans la nature.

Doses maximums admissibles de radiations ionisantes pour les individus et les populations

Avant de traiter des différentes sources de rayonnements qui contribuent, dans une plus ou moins grande mesure, à créer le niveau actuel de radiations ionisantes dans lequel vit l'homme, on peut donner un bref aperçu des recommandations qui ont été faites au sujet des doses maximums admissibles.

Lors de sa session qui s'est tenue en avril 1956 à Genève, la Commission internationale de Protection contre les Radiations (CIPR) a décidé d'apporter les additions suivantes aux recommandations qu'elle avait déjà formulées.

« On appelle « *zone contrôlée* » une zone dans laquelle un spécialiste de la protection contre les radiations surveille l'exposition du personnel au rayonnement ou à des substances radioactives du fait de son activité professionnelle. Pour ce personnel, les taux maximums admissibles d'exposition sont ceux spécifiés pour l'exposition professionnelle. Dans le cas d'exposition prolongée à des rayonnements externes, les taux maximums admissibles pour l'exposition professionnelle correspondent à des doses hebdomadaires de 600 mrem dans la peau et de 300 mrem dans

les organes hématopoïétiques, les gonades et les cristallins. »

« Pour toute personne se trouvant en un point quelconque hors des zones contrôlées, les taux maximums admissibles d'exposition sont réduits à 10% des doses professionnelles. »

« Quand on se réfère aux aspects génétiques des effets des radiations, la dose reçue par l'ensemble de la population doit être prise en considération. Les données scientifiques recueillies chez l'homme, considérées séparément des observations expérimentales faites sur des animaux, sont si réduites qu'il est actuellement impossible de fixer de façon précise une dose admissible pour une population. La Commission et d'autres groupes comprenant des généticiens étudient les informations disponibles. Jusqu'à ce qu'un accord général s'établisse, il est prudent de limiter la dose de rayonnements délivrée aux gamètes par l'ensemble des sources qui s'ajoutent à celles qui conditionnent le fond naturel, à une valeur qui soit du même ordre de grandeur que la dose distribuée par l'ensemble des radiations naturelles dans les régions actuellement habitées de la terre. »

« Les doses hebdomadaires maximums admissibles recommandées et leurs modifications dans des conditions spéciales donnent un degré souhaitable de souplesse dans l'application. Dans la pratique, on a constaté que pour ne pas dépasser ces limites maximums et pour satisfaire d'autre part aux recommandations générales de la Commission selon lesquelles on doit « maintenir, dans tous les cas au niveau le plus bas possible l'exposition aux rayonnements », il faut prévoir un facteur de sécurité important dans la conception des dispositifs de protection et les techniques d'utilisation des appareils. C'est pourquoi, dans les conditions actuelles, on estime que la dose professionnelle annuelle moyenne effectivement reçue par une personne professionnellement exposée devrait être d'environ 5 rems et la dose cumulée au cours de la période de travail jusqu'à l'âge de 30 ans d'environ 50 rem. En conséquence, la Commission recommande que l'on continue à observer les règles actuelles de prudence en ce qui concerne les doses effectivement reçues par le personnel professionnellement exposé, de manière que la dose cumulée soit maintenue au niveau le plus bas possible, surtout jusqu'à ce que l'intéressé ait atteint l'âge de 30 ans. »

Dans son rapport intitulé « The Hazards to Man of Nuclear and Allied Radiations », ³ publié en juin 1956, le Medical Research Council (MRC) formule les conclusions suivantes :

« 2. *Doses auxquelles l'individu est exposé*

a) Dans des conditions qui impliquent une exposition prolongée à des radiations ionisantes, la norme actuelle, recommandée par la Commission internationale de Protection contre les Radiations et selon laquelle la dose reçue ne doit pas dépasser 0,3 r par semaine en moyenne pour toute période de 13 semaines consécutives doit être maintenue pour le moment.

b) Au cours de toute son existence, aucun individu ne doit recevoir une dose cumulée supérieure à 200 r distribuée à la totalité de l'organisme s'ajoutant à celle qu'il reçoit du milieu naturel et cette tolérance devrait s'étaler sur des dizaines d'années; mais on doit tout faire pour maintenir l'exposition au niveau le plus bas possible.

c) Aucun individu ne doit être exposé à recevoir une dose cumulée de 50 r au niveau des gonades s'ajoutant à celle qu'il reçoit du milieu naturel, depuis le moment de la conception jusqu'à l'âge de 30 ans ; en outre, cette tolérance ne doit s'appliquer qu'à un cinquième au maximum de la population totale du pays.

« 3. *Dose à laquelle la population est exposée*

Les personnes ayant qualité pour autoriser la réalisation et l'utilisation de sources de radiations ionisantes doivent être averties que la limite supérieure que le progrès de nos connaissances permettra de fixer un jour pour la dose totale de rayonnements artificiels susceptible d'être reçue par l'ensemble de la population ne paraît pas devoir être supérieure au double de la dose déjà reçue du fait des radiations naturelles; la valeur recommandée pourra même être sensiblement inférieure à cette prévision. » ³ (page 80)

Les recommandations suivantes sont faites dans le rapport de la National Academy of Sciences des Etats-Unis d'Amérique (NAS) ¹¹ intitulé « The Biological Effects of Atomic Radiation » :

« C) Que pour le moment la règle suivante soit observée comme norme nationale : les installations de rayons X

(médicales et non médicales), les installations pour la production d'énergie nucléaire, les systèmes d'évacuation des déchets radioactifs, les laboratoires de recherche, les essais d'armes atomiques ainsi que toutes les autres sources de rayonnements créés par l'activité de l'homme doivent être organisés de telle sorte que les individus constituant l'ensemble de la population ne reçoivent pas de ces sources et n'accumulent pas, au niveau des cellules germinales depuis le moment de la conception jusqu'à l'âge de 30 ans, une dose totale moyenne de rayonnements ionisants, supérieure à 10 r, en plus de l'irradiation provenant du milieu ambiant. »

« E) Que les individus ne reçoivent pas, au niveau des cellules germinales, une dose totale cumulée supérieure à 50 r jusqu'à l'âge de 30 ans (âge auquel, en moyenne, plus de la moitié de leurs enfants seront nés) ni une dose complémentaire supérieure à 50 r entre 30 et 40 ans (âge auquel environ les neuf dixièmes de leurs enfants seront nés). » ¹¹ (page 29)

Il résulte clairement de ce qui précède qu'on admet d'une façon générale qu'à l'heure actuelle il est souhaitable de limiter les doses reçues par les gonades des individus à moins de 5 r par an et à moins de 50 r jusqu'à l'âge de 30 ans et de maintenir à un chiffre très faible la dose-gonades moyenne pour l'ensemble de la population, c'est-à-dire de l'ordre de grandeur de celle qui provient du milieu ambiant (CIPR); égale au double de cette dernière (CRM) ; ou égale à 10 r avant l'âge de 30 ans (NAS). La différence entre ces divers chiffres n'est pas très importante: leur ordre de grandeur sera en pratique à peu près le même.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble probable qu'une dose de 30-80 r est susceptible de doubler (selon le MRC) le taux de mutation spontanée chez l'homme, lequel n'est probablement dû que pour une petite part (peut-être 10 % environ) aux radiations ionisantes. Le reste des mutations naturelles serait dû, dans une proportion inconnue, à des substances chimiques ou aux mouvements thermiques des molécules. Il semble hautement souhaitable que l'on fasse des recherches, en particulier sur les mutations induites par des substances chimiques, afin d'élucider le rôle relatif des mutations induites par les rayonnements.

Les recommandations faites par les organisations précitées sont, en ce qui concerne l'ensemble de la population, fondées principalement sur la dose de radiations ionisantes naturelles. Nous n'avons pas ici à examiner si ce point de départ est correct, ni si les doses maximums admissibles recommandées sont ou non raisonnables. Elles ont été fixées après une étude approfondie s'appuyant sur notre connaissance actuelle, malheureusement très incomplète, des effets biologiques de faibles doses de rayonnement, mais elles ont recueilli l'accord des spécialistes de biologie, de génétique, d'hématologie, de physique et de radiologie ayant une longue expérience de la protection contre les radiations à la fois sur le plan de la recherche et dans le domaine pratique.

Etant donné les risques d'effets préjudiciables à l'homme, on peut cependant attirer l'attention sur un point particulier. Il doit toujours exister un rapport raisonnable entre les avantages que l'on peut tirer de l'emploi des radiations ionisantes et les risques d'effets préjudiciables qu'il comporte. L'emploi des radiations ionisantes en médecine pour l'examen ou le traitement des malades occupe en conséquence une position exceptionnelle, dont on n'a pas toujours tenu compte ces dernières années, dans l'ensemble des problèmes que pose l'irradiation générale de l'humanité. Il faut assurément qu'il y ait un juste équilibre entre les avantages que procure un bon service de santé et les risques d'apparition d'une affection maligne ou d'atteinte génétique auxquels sont exposés les malades, risques au sujet desquels nous ne savons toutefois pas grand-chose à l'heure actuelle.

Sources naturelles de radiations ionisantes

Rayonnement cosmique

Le tableau 1 indique les doses de rayonnement provenant des rayons cosmiques.

Les valeurs entre 0-4000 m ont été calculées à partir des travaux de Compton et al. (fig. 1), en admettant une certaine réduction, due à l'absorption, à l'intérieur des habitations; les valeurs de 6000 à 18000 m résultent des travaux de Millikan et al. (fig. 2). Ces valeurs sont assez approximatives, car de nombreux facteurs sont difficiles à déterminer aux hautes altitudes ; en

particulier, on ne connaît pas l'efficacité biologique relative des rayonnements constitués par des particules lourdes.

TABLEAU 1. ÉVALUATION APPROXIMATIVE, EXPRIMÉE EN RAD POUR UNE PÉRIODE DE 30 ANS, DES DOSES DE RAYONNEMENT COSMIQUE REÇUES PAR LES TISSUS MOUS

Latitude géo- magnétique	Doses en rad à différentes altitudes en mètres au-dessus du niveau de la mer						Nombre d'heures d'irradiation par semaine pour une dose cumulée de 50 rem en 10 ans à 18 000 m
	0*	2 000*	4 000*	6 000**	12 000**	18 000**	
0°	0,7	1,1	2,0	8	35	40 (400) †	63
40°	0,8	1,3	2,5	12	70	110 (1100)	25
60°	0,8	1,4	2,7	14	85	150 (1500)	17

• Calculée d'après les mesures de A. H. Compton et collaborateurs (voir Halliday ⁴)

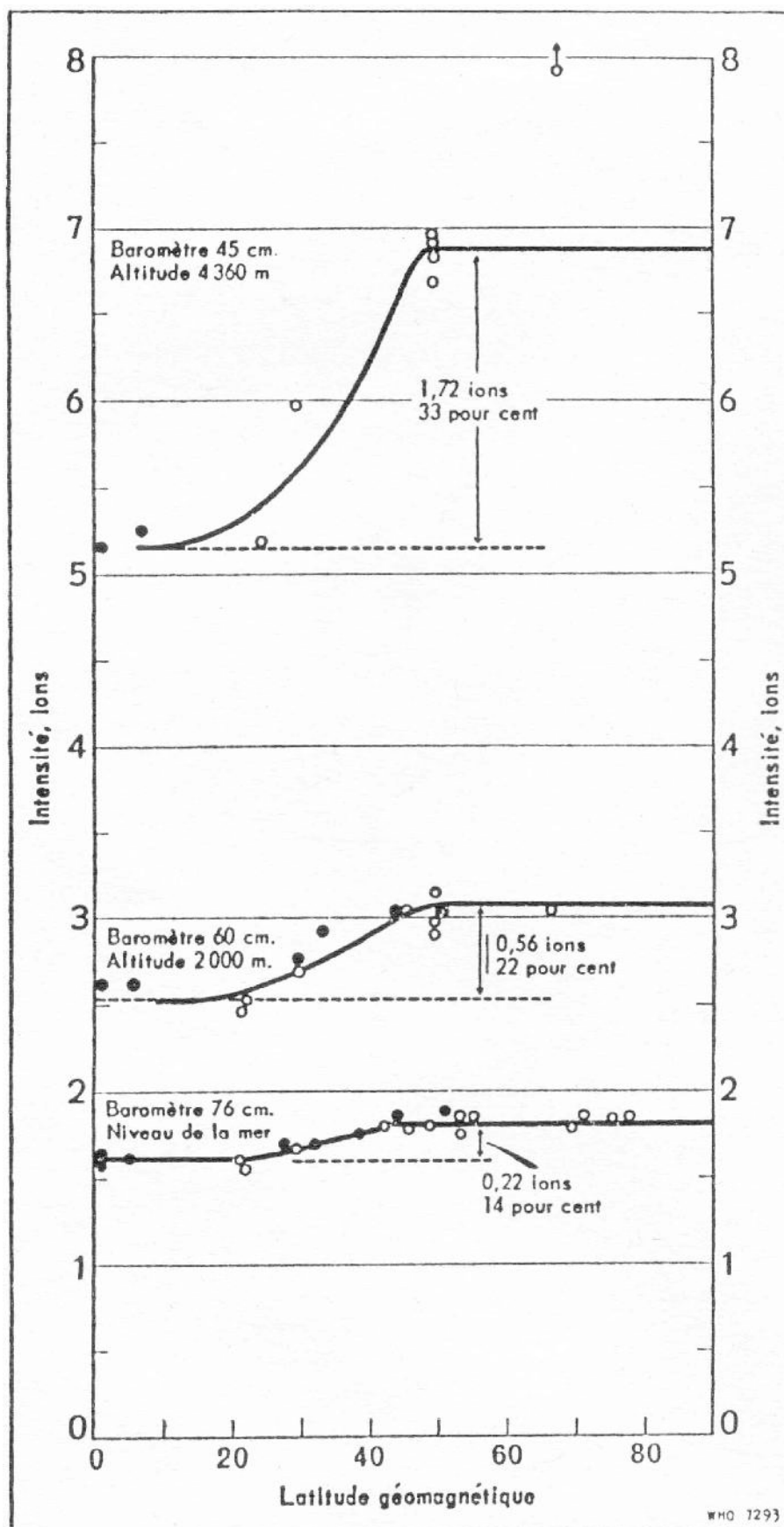
•• Calculée d'après les mesures de R. A. Millikan et collaborateurs (voir Schaerer ⁷)

† Les chiffres entre parenthèses sont les valeurs évaluées en rem, pour une EBR de 10.

Variations en fonction du temps

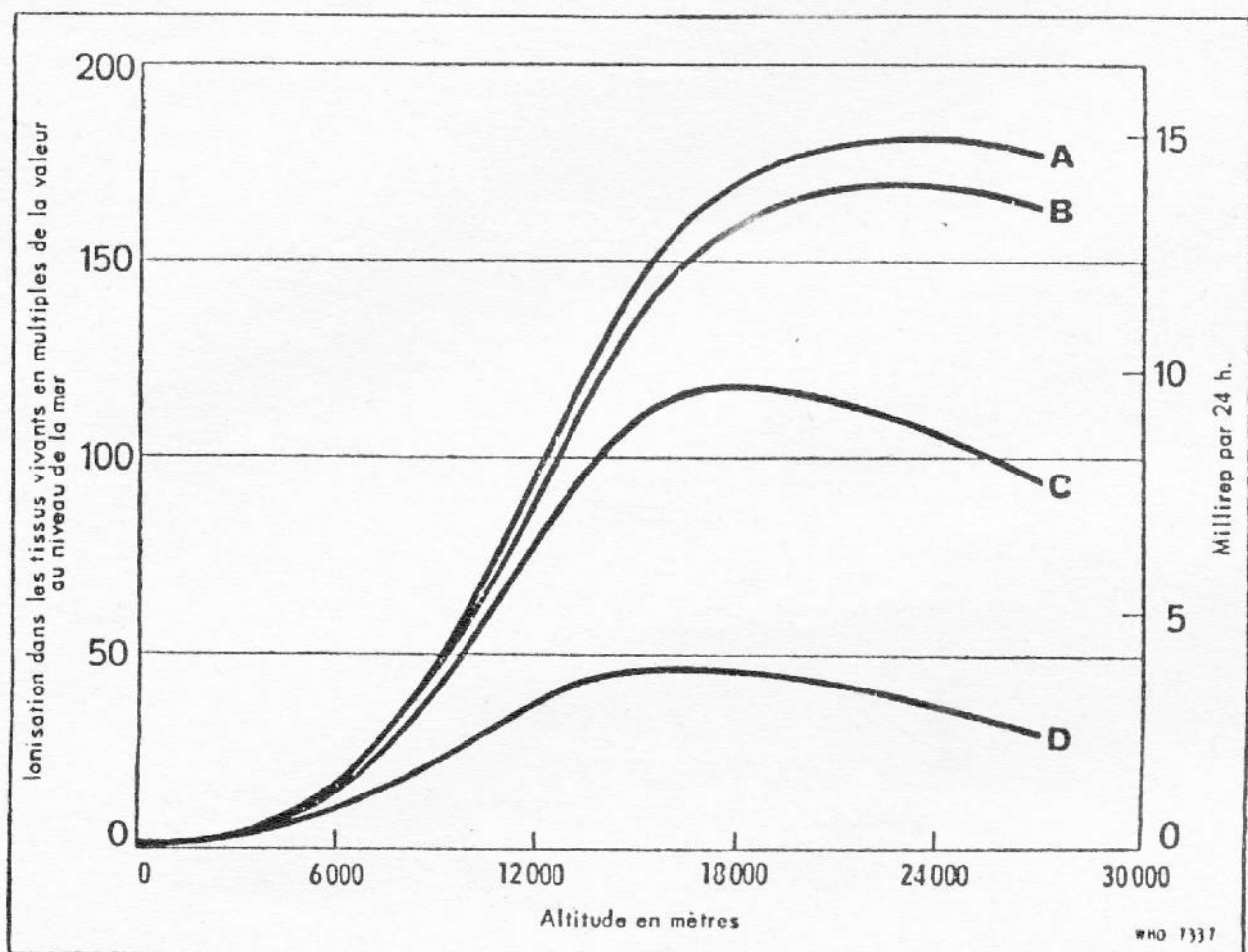
Les variations importantes du rayonnement cosmique ne se produisent que pendant de courtes périodes, et les quelques cas d'accroissement sensible sont si rares et de si courte durée que, pour une altitude donnée et une latitude géomagnétique donnée, on peut considérer que les doses provenant du rayonnement cosmique sont pratiquement constantes à la surface du globe .. La figure 3 reproduit un enregistrement de la variation du rayonnement cosmique le 23 février 1956. C'est l'un des cas où l'on a observé un accroissement extraordinaire. Au niveau de la mer, la dose due à cet accroissement temporaire a été inférieure à 0,03 millirem.

FIG. 1. RAYONNEMENT COSMIQUE À DIVERSES ALTITUDES, D'APRÈS COMPTON ET AL.



Quant aux variations à longue échéance, il semble hautement improbable que le rayonnement cosmique ait varié de façon importante depuis 2 000 ans.

FIG. 2 RAYONNEMENT COSMIQUE À HAUTE ALTITUDE D'APRÈS MILLIKAN ET AL.



A.	Latitude géomagnétique	:	60° N
B.	»	»	: 51° N
C.	»	»	: 38° N
D.	»	»	: 3° N

Variations en fonction du lieu

La variation maximum entre différents lieux à la surface de la terre, si l'on exclut les montagnes de plus de 4 000 mètres d'altitude, est de l'ordre de 2 r pour une période de 30 ans.

Doses reçues par les individus

Les doses reçues par les individus peuvent être importantes à très haute altitude. Etant donné le développement actuel des transports par air, il est nécessaire de tenir compte du fait que, aux très hautes altitudes, la dose maximum admissible de 50 rem peut se trouver déjà dépassée, surtout pour les latitudes géomagnétiques élevées si l'on considère un individu passant en moyenne environ 10 heures par semaine à cette altitude pendant une période de 10 ans, ce qui pourra fort bien être le cas à l'avenir pour le personnel volant. L'augmentation du rayonnement cosmique observée le 23 février 1956 correspond peut-être, à l'altitude de 20 000 mètres, à une dose inférieure à quelques dixièmes de rem, reçue en quelques heures, n'entraînant donc probablement que des conséquences biologiques limitées.

FIG. 3 (A). VARIATIONS DU RAYONNEMENT COSMIQUE À 50-500 M AU-DESSUS DU NIVEAU DE LA MER, ENREGISTRÉES AUX POINTS I-VI DE LA FIGURE 3 (B)

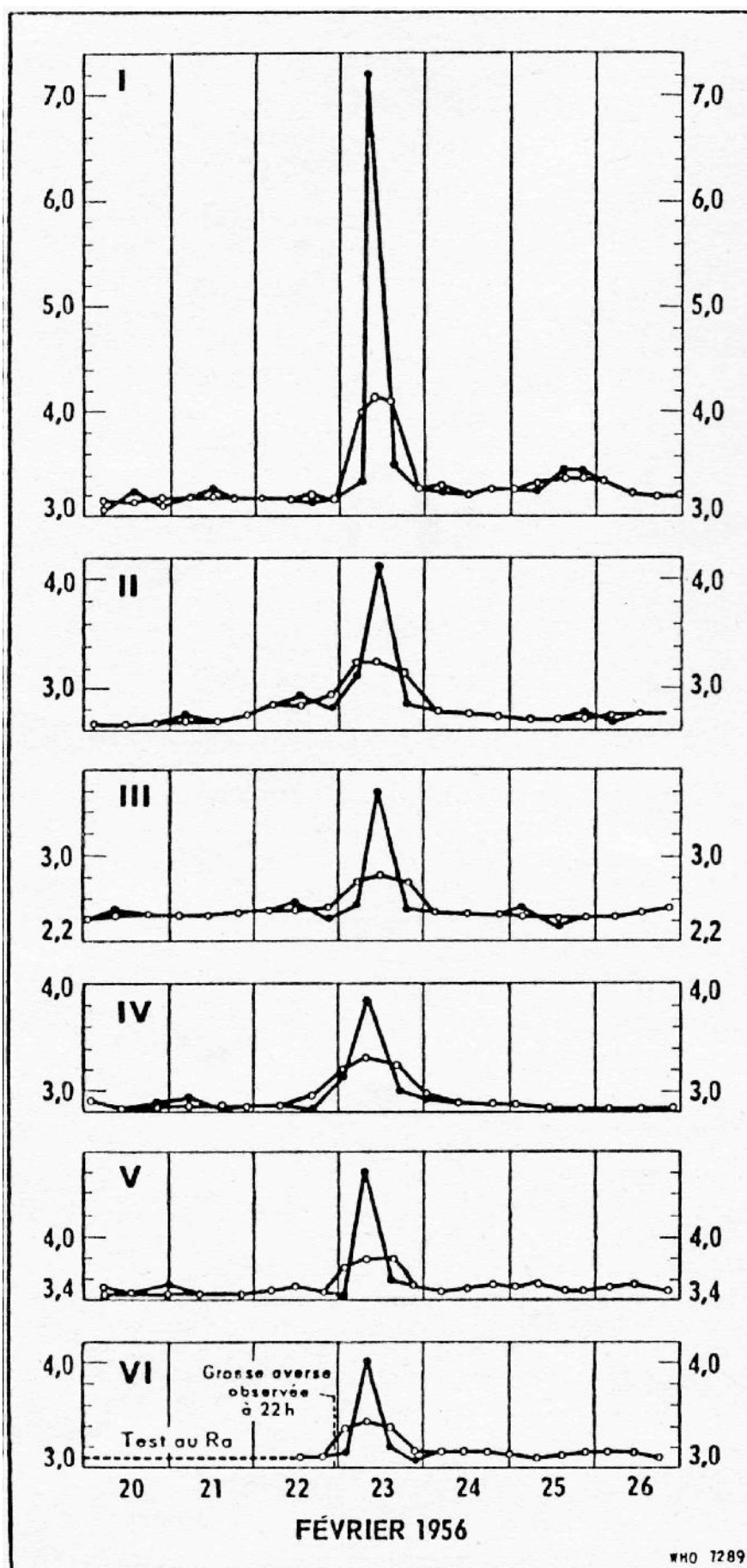
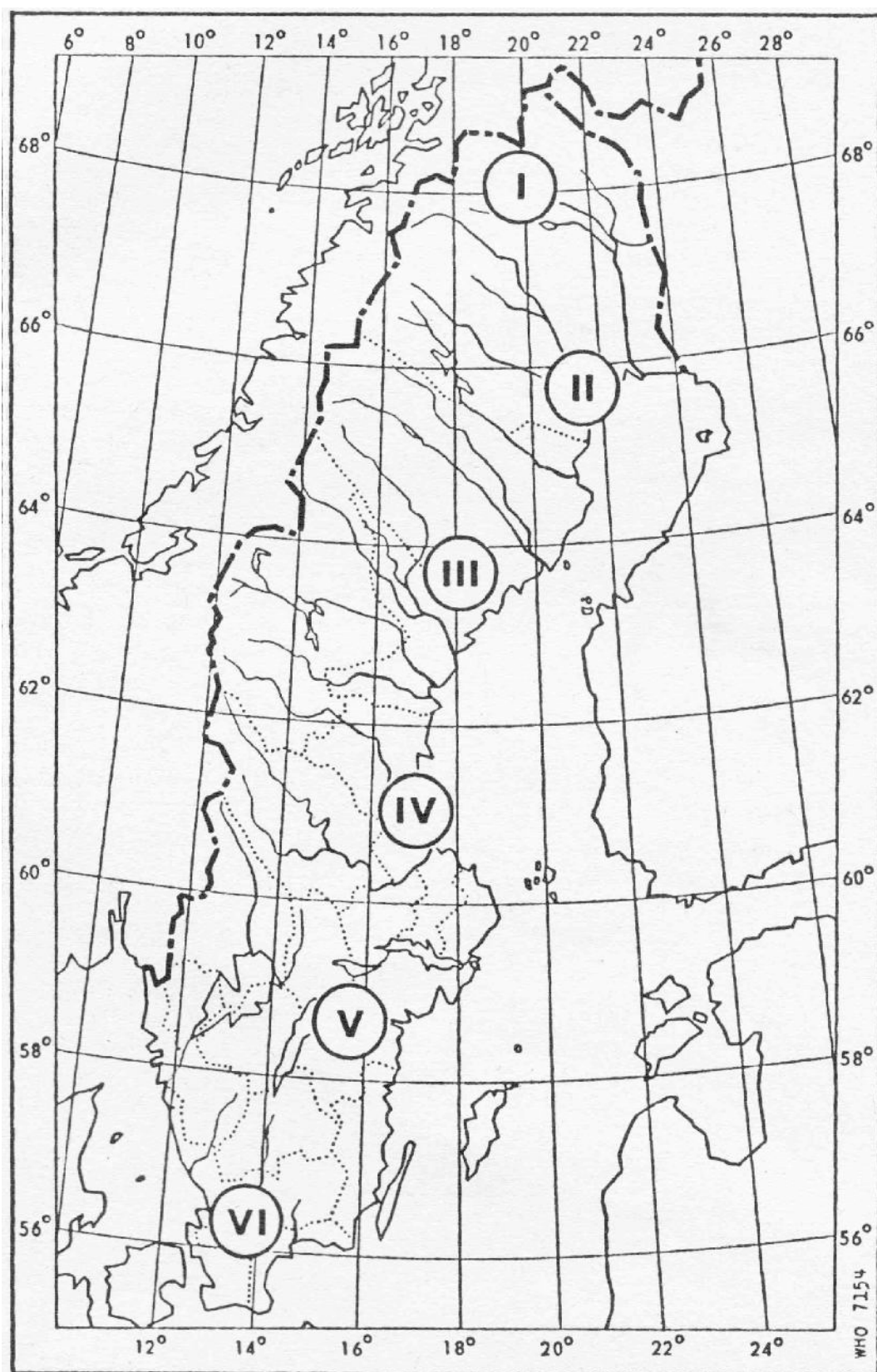


FIG. 3 (B). EMPLACEMENT DES STATIONS SUÉDOISES D'ENREGISTREMENT



Doses reçues par les populations

La part du rayonnement cosmique dans l'irradiation de vastes groupes de population (plus de 100 000 personnes) varie de 0,7 à 2,7 r, soit approximativement de 1 à 3 rem pour une période de 30 ans.

Le fait que l'on puisse se protéger contre une fraction appréciable de ce rayonnement au moyen de quantités raisonnables de certaines matières peut présenter un certain intérêt pour l'appréciation du risque que comporteront les transports stratosphériques et interplanétaires. Il est cependant souhaitable que des recherches soient entreprises sur les effets biologiques du rayonnement cosmique à très haute altitude, en raison des lacunes de nos connaissances sur les valeurs de l'EBR pour les rayonnements de particules lourdes.

Rayonnement gamma externe naturel

Le rayonnement γ externe varie dans la nature avec la teneur en radium, thorium et potassium du sol et des matériaux de construction des maisons. On peut calculer la dose γ produite à l'air libre au-dessus du niveau du sol en appliquant les formules simples suivantes :

	<i>Dose en r par 30 ans</i>
Radium	$0,57 \times 10^{13} \times s(\text{Ra})$
Uranium.	$0,20 \times 10^6 \times s(\text{U})$
Thorium.	$0,094 \times 10^5 \times s(\text{Th})$
Potassium	$\times 41 \times s(\text{K-39})$

dans lesquelles $s(\text{Ra})$, $s(\text{U})$, $s(\text{Th})$ et $s(\text{K-39})$ représentent la teneur en éléments-grammes de radium, d'uranium, de thorium et de potassium par gramme de substance du sol.

Pour évaluer la dose-gonades en rad,⁴ il faut multiplier les doses à l'air libre par un facteur de 0,5 pour les femmes et de 0,7 pour les hommes, ⁵ soit en moyenne 0,6 pour tenir compte de l'absorption dans les parties de l'organisme qui agissent comme filtres. Le même facteur peut être approximativement applicable à la plupart des autres organes. Pour le squelette, on peut estimer que ce facteur est en moyenne de 0,8 environ.

Les doses dues au rayonnement γ naturel au-dessus de sols contenant divers minéraux sont données dans le tableau II; le tableau III et la figure 4 indiquent les doses pénétrant à l'intérieur des habitations en Suède. ⁵ Elles concordent bien avec les quelques observations faites dans d'autres pays. Comme le montre la figure 5, la neige absorbe le rayonnement γ émis par le sol. Une couche de neige de 40 cm d'épaisseur et de densité moyenne absorbe environ 50 % des rayons γ émis par le sol.

Le rapport entre le temps passé à l'intérieur des habitations et le temps passé à l'extérieur présente une importance considérable. On suppose ici que, dans les grands groupes de population, les individus passent en moyenne un quart de leur vie au-dehors.

A l'action des radioéléments naturels de l'écorce terrestre s'ajoute celle du radon et du thoron contenus dans l'air, qui peuvent jouer un rôle important dans certains cas spéciaux. En général, la teneur de l'air en ces éléments est trop faible pour représenter plus de quelques centièmes de la dose reçue par l'organisme humain. En certains points et pendant certaines périodes, cette teneur peut être relativement élevée, par exemple dans des pièces d'habitation, parce qu'on emploie une eau ayant une forte teneur en radon ou que la ventilation est insuffisante, ⁵ dans les caves où le radon et le thoron proviennent de la terre, et dans les grandes villes par temps calme. ¹ Il semble que l'on n'ait fait sur ces problèmes que des recherches sporadiques. Il vaudrait probablement la peine d'entreprendre des études plus systématiques dans ce domaine. A l'heure actuelle, ces sources de rayonnement naturel sont trop peu connues pour qu'on en tienne compte dans le présent exposé, bien qu'elles jouent peut-être un rôle non négligeable dans l'irradiation de l'appareil pulmonaire d'un nombre relativement grand d'individus vivant dans certaines régions.

Variations en fonction du temps. La dose annuelle moyenne provenant de sources naturelles a probablement été à peu près du même ordre de grandeur pendant toute la période géologique actuelle. Une légère diminution s'est produite quand l'homme a appris à utiliser le bois pour construire des maisons et a cessé de vivre dans des huttes de terre ou dans des creux de rocher où la

4 1 rad correspond à une dose de 1,07 r environ dans les tissus mous.

**TABLEAU II. DOSES-GONADES CALCULÉES AU NIVEAU DE SOLS
RENFERMANT DIVERS MINÉRAUX**

<i>Minéraux</i>	<i>Ionisation (paires d'ions/cm³/sec) due à la teneur en</i>			<i>Dose-gonades (rayonnement cosmique non compris) en r par 30 ans</i>
	<i>Ra</i>	<i>Th</i>	<i>K</i>	
Roches volcaniques				
Moyenne	1,6	2,5	2,4	1,9
Granits:				
Amérique du Nord, Groenland	2,0	1,7	3,2	2,0
Finlande	5,9	5,9		4,1
Alpes	5,5	6,9		4,3
Basaltes:				
Amérique du Nord, Groenland	1,2	2,1		1,2
Angleterre, Allemagne, France et Hongrie . .	1,6	1,9		1,2
Roches sédimentaires				
Grès	0,4	1,0	0,9	0,8
Calcaires	1,3	0,2	0,3	0,6
Schistes alunifères en Suède .	75	0,3	3,2	21,0
Minerais renfermant*:				
1 % U	—	—	—	1000
1 % Th	—	—	—	500
0,01 — 0,001 % Th** . . .	—	—	—	0,5 — 5,0

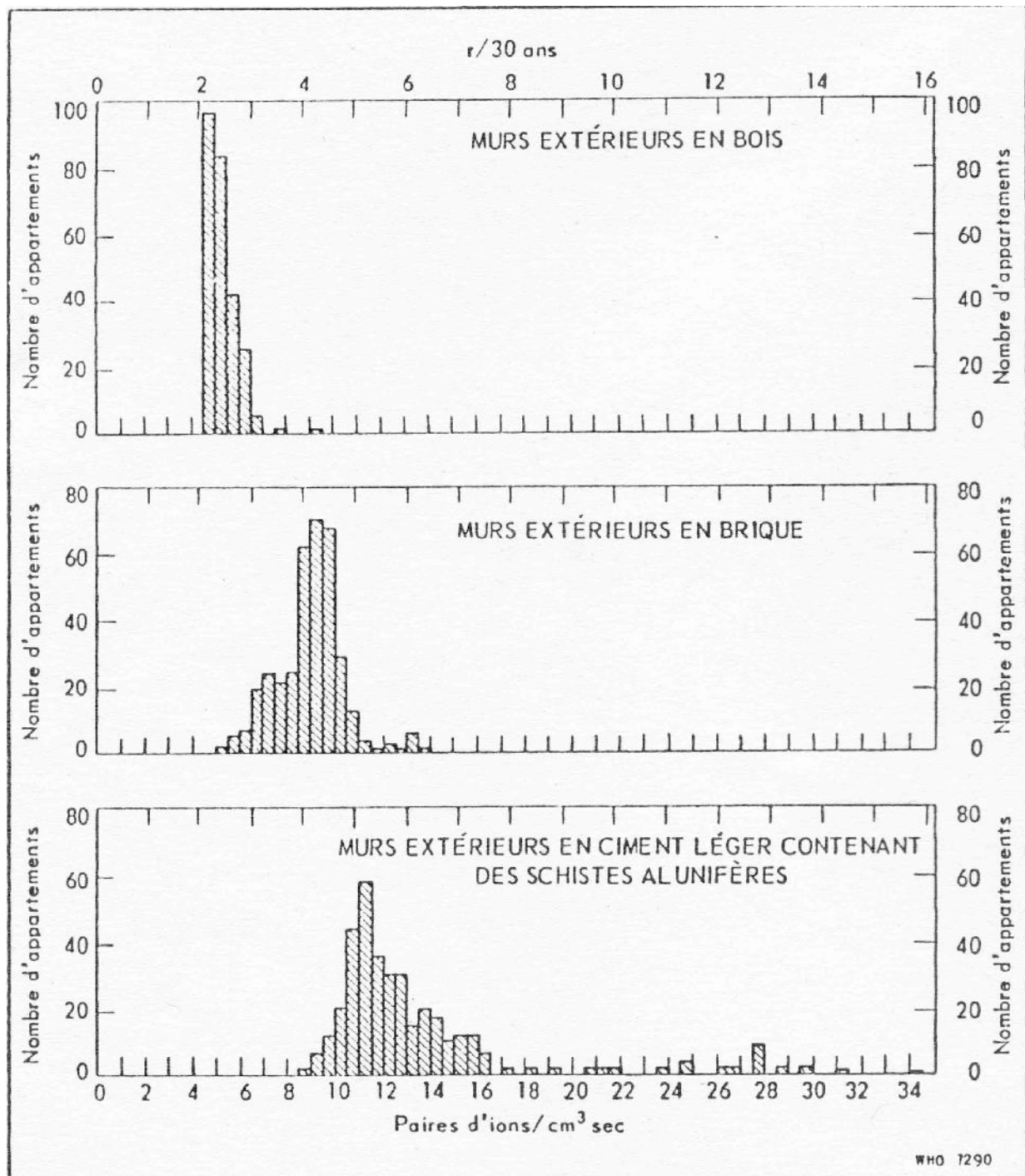
• L'uranium et le thorium sont dans la plupart des cas très inégalement répartis et en conséquence les chiffres donnés ici peuvent n'avoir qu'une valeur pratique limitée. Selon une communication personnelle du Professeur Z. M. Bacq, Université de Liège, l'intensité du rayonnement ambiant au Katanga, Congo Belge, correspond A 100-130 fois celle des radiations naturelles.

•• Sable de Travancore, contenant de la monazite, d'après une communication personnelle de J. Eklund. Relevé géologique de la Suède.

**TABLEAU III. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES MESURES DU RAYONNEMENT GAMMA
DANS DES MAISONS D'HABITATION SUÉDOISES**

<i>Matériau de construction des murs extérieurs</i>	<i>Dose-gonades moyenne en r par 30 ans</i>		
	<i>Milieu de la pièce</i>	<i>Plus forte valeur enregistrée</i>	<i>Plus faible valeur enregistrée</i>
Bois	1,0	1,1	0,95
Brique	2,0	2,2	1,9
Ciment léger renfer- mant des schistes alunifères.	3,2	3,8	3,0

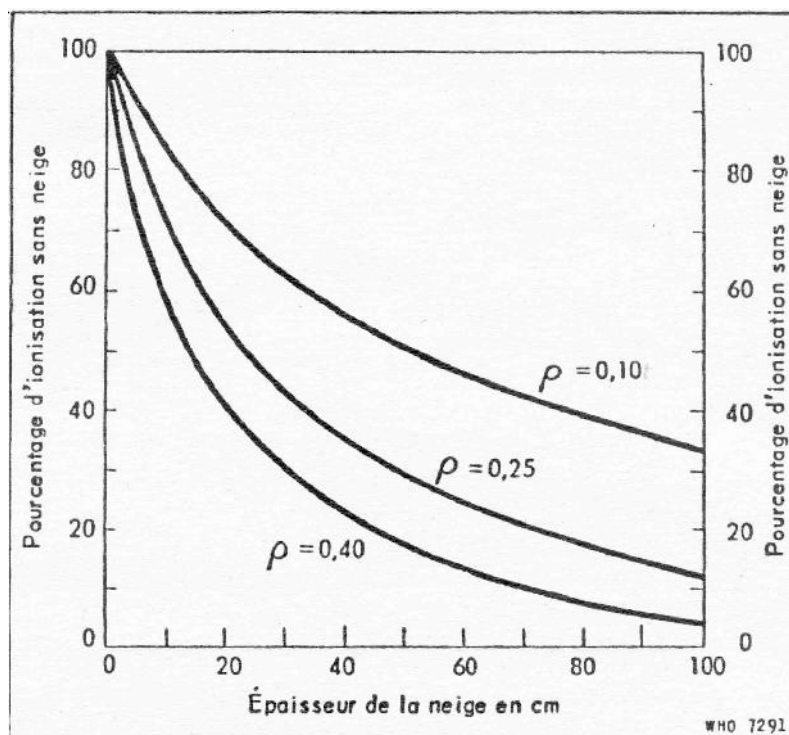
FIG. 4. DISTRIBUTION DU RAYONNEMENT MOYEN DANS TROIS TYPES D'HABITATION EN SUÈDE



teneur de l'air en radon était sans doute parfois assez forte. Une augmentation a eu lieu par la suite quand on a utilisé la brique et le ciment comme matériaux de construction et quand la population s'est déplacée vers les villes où le milieu environnant comprend plus souvent des matériaux renfermant des minéraux.

Un autre facteur susceptible de diminuer le rayonnement γ ambiant pour certaines populations a pu intervenir: pendant les périodes glaciaires certaines zones ont été recouvertes de glace et de neige pendant une plus grande partie de l'année que maintenant. Comme on l'a déjà indiqué, la neige absorbe une partie du rayonnement γ émis par le sol, ce qui réduit de façon appréciable l'irradiation hors des habitations et entraîne une variation saisonnière (voir fig. 6) de l'irradiation de vastes groupes de population, spécialement de ceux qui vivent hors des villes.

FIG. 5. DIMINUTION DU RAYONNEMENT GAMMA AVEC L'ÉPAISSEUR DE LA COUCHE DE NEIGE POUR TROIS DENSITÉS DE NEIGE



Variation en fonction du lieu. En règle générale, les différences de doses de rayonnement y naturel dans les diverses parties du monde ne sont probablement pas très grandes. Même dans les zones qui renferment des minerais riches en uranium ou en thorium, les doses y reçues par les habitants ne dépassent de quelques multiples la dose normale que dans de rares cas. La raison en est que les gisements sont d'ordinaire très inégalement répartis dans les roches et les sables et qu'ils sont souvent recouverts ou entourés de matières dont la radioactivité est normale. Les habitants qui se déplacent sur les zones en question sont donc peut-être en moyenne exposés à des doses bien plus faibles qu'on ne le croirait. Cette idée, qui s'appuie sur des observations faites en Suède, appelle des vérifications supplémentaires, mais on s'apercevra probablement qu'elle vaut pour la plupart des groupes de population du monde.

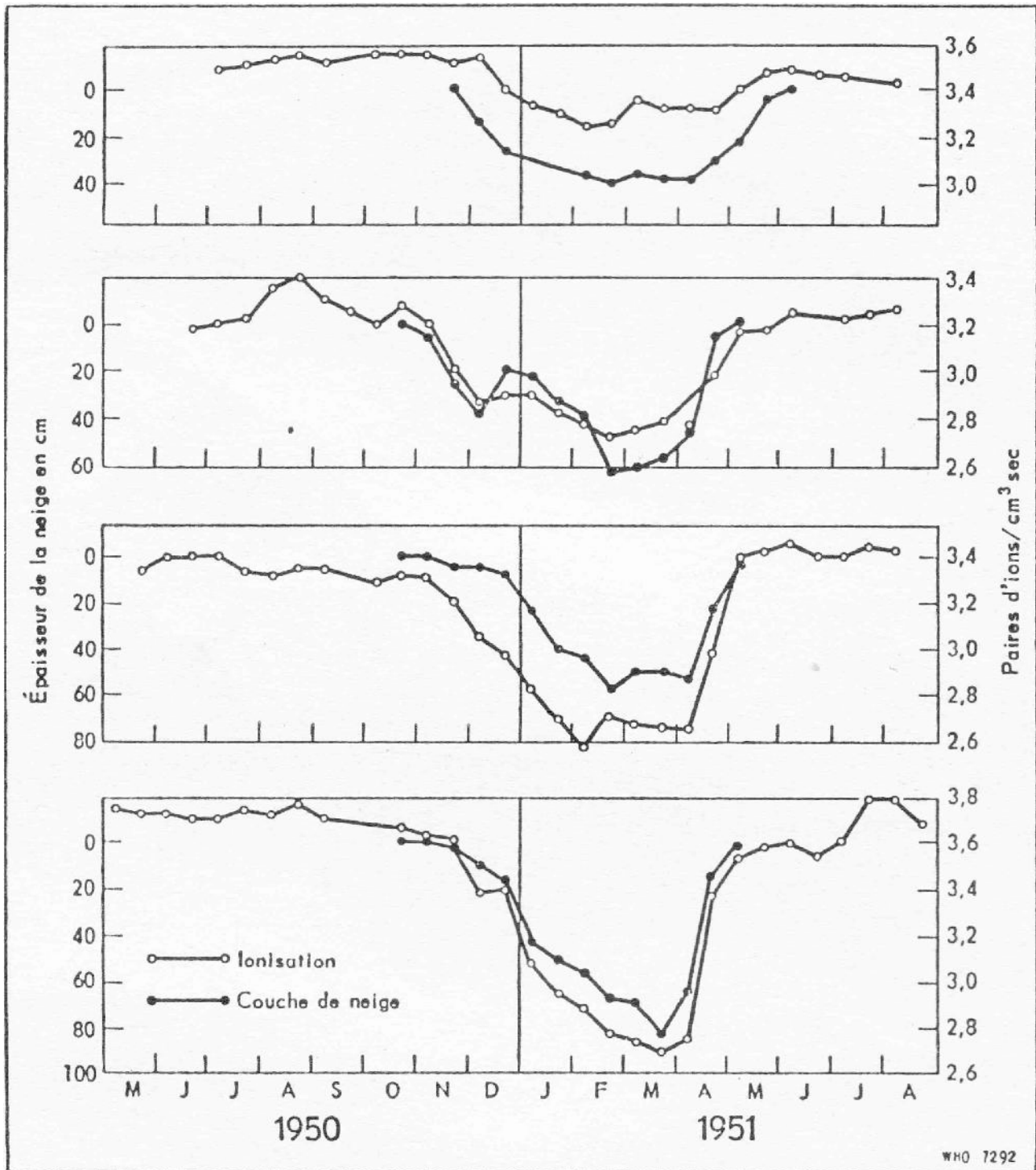
Les doses de rayons y reçues par les personnes qui vivent dans des lieux recouverts de façon plus ou moins permanente par une épaisse couche de glace ou de neige ou qui passent la majeure partie de leur temps en mer sont généralement très faibles. En pareil cas, la quantité de rayons y provenant de la terre est souvent si minime qu'on peut la négliger complètement par rapport aux rayonnements émis par d'autres sources naturelles. Des recherches récentes sur le taux de rayonnement dans des bateaux de bois ou de fer de différents tonnages ont montré que le rayonnement y est déjà presque entièrement négligeable à quelques mètres d'un quai de granit.

Les enquêtes faites en Grande-Bretagne, en Suède et aux Etats-Unis d'Amérique au sujet des valeurs moyennes d'irradiation naturelle de vastes groupes de population ont donné les résultats suivants :

Grande-Bretagne . . .	2,3 rem par 30 ans
Suède	2-5 rem par 30 ans
Etats-Unis d'Amérique.	4,3 rem par 30 ans

Compte tenu des indications qui précèdent relatives aux doses moyennes reçues par les individus, il serait intéressant de faire des mesures de longue durée sur des personnes prises individuellement, afin d'obtenir des données valables concernant les doses effectivement reçues.

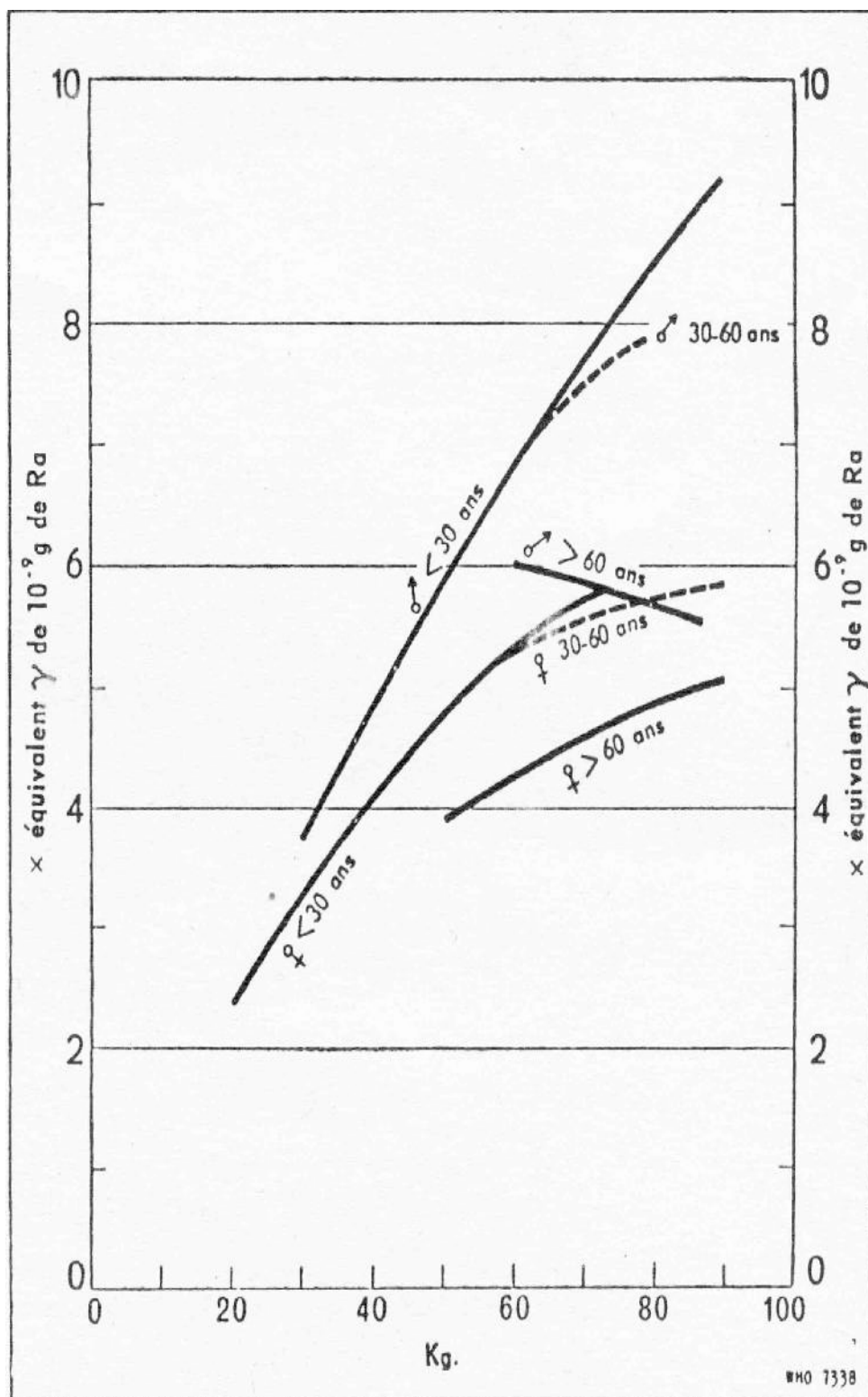
FIG.6. VARIATIONS SAISONNIÈRES DU RAYONNEMENT GAMMA ENREGISTRÉES EN QUATRE POINTS (I-IV DE LA FIG. 3 (B)) ET COUCHE DE NEIGE CORRESPONDANTE EXPRIMÉE EN VALEURS NÉGATIVES



La teneur de l'organisme humain en radio-éléments naturels

Dans les régions où la teneur en radium de l'eau de boisson et des aliments n'est pas exceptionnellement élevée, la présence et la teneur en potassium des tissus humains est la source principale d'irradiation interne (voir fig. 7). Les doses en rad dues à la présence, dans certains organes humains, de potassium-40 (qui se trouve à raison de 0,012 % dans le potassium naturel) sont indiquées au tableau IV. Pour certains tissus, en particulier le tissu osseux, les données varient beaucoup suivant les auteurs.

FIG. 7. VARIATIONS DU RAYONNEMENT GAMMA* ÉMIS PAR DES SUJETS HUMAINS D'ÂGE, DE SEXE ET DE POIDS DIFFÉRENTS



D'après les mesures faites par Hirsch & Gates ⁸ et récemment par Sievert & Hultqvist ⁹ (fig. 8), la teneur du squelette en radium est probablement inférieure à $0,3 \times 10^{-9}$ g dans les zones où la teneur de l'eau en radium est inférieure à $0,2 \mu\text{g}$ par litre. D'après Spiers, ¹⁰ la dose moyenne reçue par les ostéocytes est de l'ordre de 6 rem par 30 ans pour une « charge » totale de radium de $0,5 \times 10^{-9}$ g dans le corps. Le radium est cependant réparti de façon très inégale dans le squelette et la dose significative pour la production d'un ostéosarcome paraît donc extrêmement difficile à déterminer.

**TABLEAU IV. TENEUR EN POTASSIUM CHEZ DES HOMMES ADULTES,
D'APRÈS SHOHL ⁸ (A) ET FORBES ET LEWIS ² (B ET C) ET DOSE DUE AU K-40**

Organe ou tissu	Poids en % de l'organisme entier			% de K-39			Dose dans l'organe ou le tissu en r par 30 ans (Moyenne B et C)
	A	B	C	A	B	C	
Peau	7,3	6,4	6,5	0,09	0,15	0,16	0,30
Squelette . .	17,5	17,5	14,7	0,055	0,10	0,11	0,20
Tibia	—	1,4	—	—	—	0,05	—
Muscle	43,0	39,5	39,6	0,42	0,33	0,30	0,62
Nerf	—	3,0	2,1	—	0,28	0,29	0,56
Foie	2,7	2,3	2,3	0,17	0,27	0,22	0,49
Cœur	0,5	0,5	0,6	0,13	0,22	0,19	0,40
Poumons . . .	1,5	3,3	2,2	0,15	0,24	0,26	0,50
Reins	0,5	0,5	0,4	0,17	0,16	0,22	0,38
Appareil génital . . .	—	1,8	1,5	—	0,13	0,13	0,26
Tissu adipeux .	—	11,3	21,4	—	0,08	0,06	0,14
Reste de l'or- ganisme . . .	—	11,3	6,4	—	0,18	0,17	0,34
Perte de poids à la dissection	—	2,6	2,2	—	—	—	—
Organisme entier (kg) .	70	53,8	73,5	0,205	0,212	0,190	0,40

La *variation* de l'irradiation interne naturelle *en fonction du temps et du lieu* est essentiellement liée aux variations de la teneur en radium de l'eau de boisson et des aliments et de la teneur en radon de l'air. Si l'on se reporte à ce qui a été dit plus haut, on peut affirmer que l'on ne dispose pas à l'heure actuelle de données suffisantes pour fixer des chiffres sûrs concernant différentes régions du globe. Il en est de même du problème des radioéléments naturels inhalés dans l'appareil pulmonaire. Pour ces questions, on peut se reporter à une publication récente d'Hultqvist,⁵ qui contient une importante bibliographie.

Les limites habituelles des doses provenant du rayonnement naturel à de vastes groupes de populations (plus de 100 000 personnes) et à des individus sont indiquées dans le tableau V.

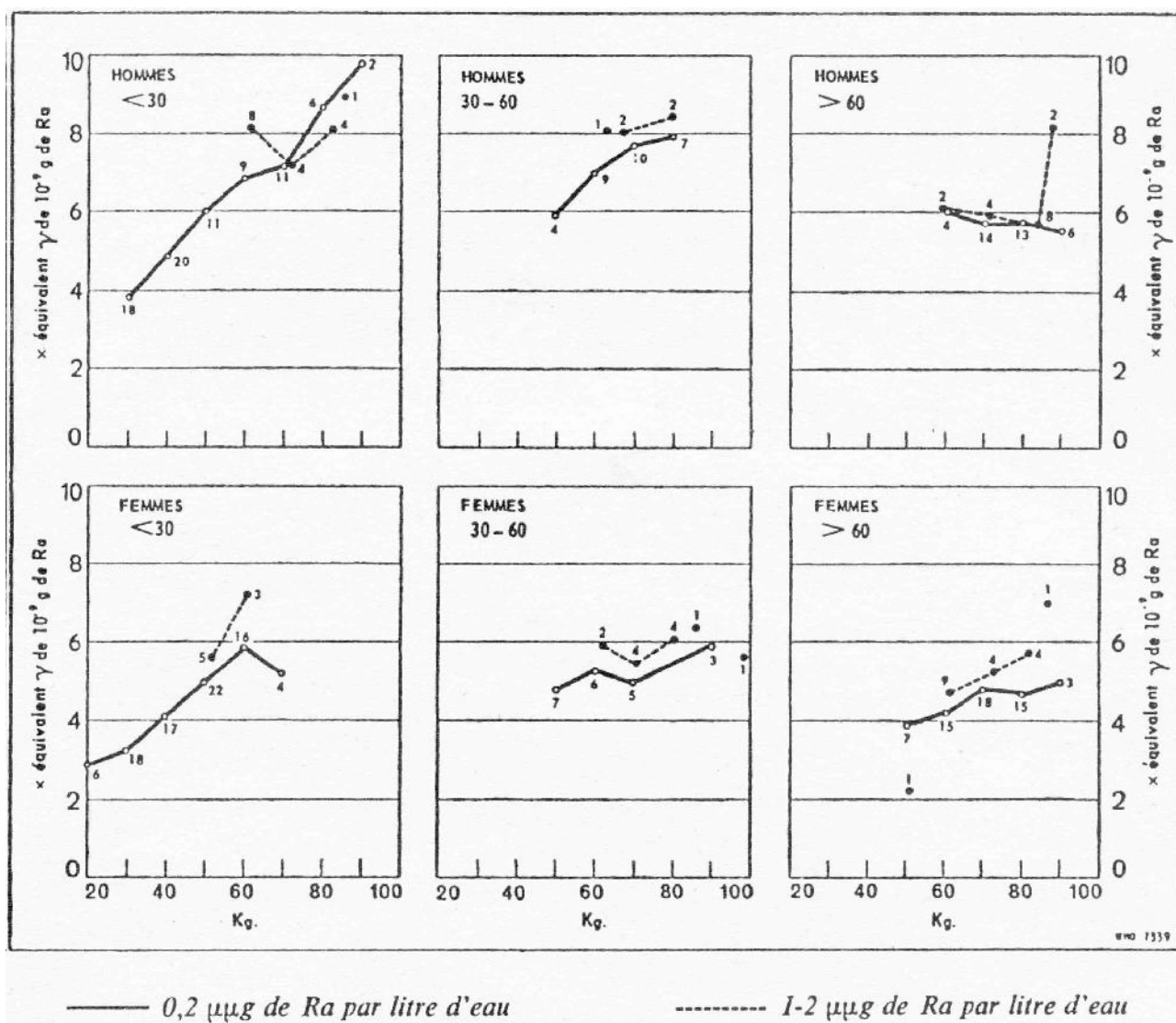
Sources artificielles de radiations ionisantes

Substances radioactives et appareillages générateurs de radiations ionisantes, employés dans des conditions tel/es que l'utilisateur est généralement informé de la présence de rayonnements

Il y a ici deux questions à examiner: l'exposition professionnelle et l'exposition des malades soumis à un traitement ou à des examens radiologiques.

Le personnel qui travaille en utilisant des sources de radiations ionisantes, dans les domaines de l'enseignement, de la science, de la médecine, de la technique ou de l'industrie reçoit dans la plupart des cas des doses faibles car il peut en général être convenablement protégé. En outre, toutes les fois que l'on n'a pas affaire à des malades, il n'y a aucune raison pour que l'on autorise une irradiation qui peut de toute façon avoir des effets nocifs. Dans ces cas, les doses maximums

FIG. 8. COMPARAISON DU RAYONNEMENT GAMMA ÉMIS PAR DES PERSONNES DE DIVERS GROUPES D'ÂGE VIVANT DANS DES VILLES DONT L'EAU DE CONSOMMATION CONTIENT DES QUANTITÉS DE RADIUM DIFFÉRENTES



admissibles pour les individus et pour les groupes importants de population ne sont que rarement dépassées.

En radiologie, spécialement avec certaines techniques de radiothérapie et d'examens utilisant les rayons X, les conditions d'emploi n'assurent pas toujours au médecin et au personnel auxiliaire une protection entièrement satisfaisante. En pareil cas, la dose individuelle sera parfois proche des doses maximums admissibles ou même les dépassera.

La part des doses professionnelles dans l'irradiation reçue en moyenne par chaque membre d'une population entière a été évaluée au Royaume-Uni³ (MRC) à environ 2,5 r par an en moyenne pour les quelque 14 000 personnes travaillant dans la recherche, la médecine et l'industrie, et à environ 0,4 r par an pour les quelque 7000 personnes employées dans les installations d'énergie atomique. Au total, on estime que la dose-gonades moyenne par individu liée aux expositions professionnelles est de 0,0016 r par an. Ainsi, si l'on admet que la période moyenne de travail précédant la reproduction est de dix ans, la dose-gonades moyenne correspondante pour l'ensemble de la population est peut-être inférieure à 0,02 r avant l'âge de 30 ans. Une estimation analogue faite en Suède a donné un chiffre beaucoup plus faible.

Dans l'ensemble du monde, la dose liée aux activités professionnelles paraît être essentiellement la conséquence des activités liées à la radiologie médicale, mais il est très difficile

TABLEAU V. ESTIMATION DES DOSES-GONADES ADMINISTRÉES À LA POPULATION
PAR DES SOURCES NATURELLES (EN REMPLAC 30 ANS)

	Pour d'importants groupes de population			Pour des individus	
	minimum	maximum	moyenne	minimum	maximum
Rayonnement cosmique	0,7 (compte tenu de la protection assurée par les habitations)	3 ? (à 4000 m environ au-dessus du niveau de la mer)	1 ?	0,5 ? Pour certains mineurs	5 ? (50 ?)* * 3 % de 30 ans à 18 000 m. au-dessus du niveau de la mer
Rayonnement terrestre 1/4 de 30 ans en plein air	< 0,1 (au-dessus de l'eau, de la neige et de la glace)	1 (au-dessus de roches volcaniques)	0,5	0	15 (20 ?)
3/4 de 30 ans à l'intérieur des habitations	0,9 (dans des maisons de bois)	3 (Dans certains types de maisons en briques ou en ciment)	2		
Radon dans l'air	0,03 (A l'extérieur des habitations et dans des maisons de bois, avec une bonne ventilation (3×10^{-13} c/l))	0,8 (Dans des caves et dans des maisons de pierre mal aérées) (50×10^{-13} c/l)	0,2	< 0,01 ($< 10^{-13}$ c/l)	2,0 10^{-11} c/l)
K-40 dans l'organisme (+ 0,03 pour le C-14)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Total approximatif de la dose-gonades	2	6 (8 ?)	4	1	20 (> 50 ?)

de l'évaluer de façon certaine. Il semble cependant que l'irradiation professionnelle ne contribue pas actuellement de façon sensible à la dose-gonades reçue par l'ensemble de la population.

Les doses reçues par les malades soumis à des traitements et à des examens faisant intervenir des radiations ionisantes ont en revanche une importance capitale puisqu'elles représentent le facteur principal de l'exposition de la population aux sources artificielles de rayonnement. En Allemagne, en France, en Suède, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis d'Amérique, on a fait des enquêtes en vue de déterminer les doses reçues par les malades soumis à divers types de techniques radiologiques. Il existe de nombreuses publications à ce sujet mais jusqu'à présent des recherches visant à déterminer de façon exacte la dose moyenne reçue actuellement par l'ensemble de la population à la suite de l'irradiation des malades n'ont été faites qu'en Suède, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis d'Amérique. Les résultats obtenus indiquent que la dose-gonades moyenne par individu chez les malades examinés paraît être de l'ordre de grandeur de 1-3 r par 30 ans. On a beaucoup discuté de la valeur qu'il faut attribuer à ces chiffres et il semble qu'il convienne d'attendre le résultat de nouvelles recherches fondées sur la mesure des doses reçues sur une base statistique valable avant d'accepter des chiffres définitifs. Il est néanmoins fort probable que l'ordre de grandeur des chiffres cités correspond à la réalité, les évaluations ayant été faites indépendamment les unes des autres, dans trois pays différents.

Sources de rayonnements employées à certaines fins, dans des conditions telles qu'en règle générale seul le spécialiste est informé de la présence de radiations ionisantes

A l'heure actuelle, il ne se pose dans ce domaine que quelques questions, d'importance mineure. On estime au Royaume-Uni ³ que les substances luminescentes déposées sur le cadran des montres représentent une dose gonades moyenne de 0,01 r par an et que les rayonnements émis par les postes de télévision correspondent à une dose plus faible encore.

Il semble cependant très probable qu'avec le développement futur de l'énergie atomique l'emploi de radioisotopes à diverses fins modifiera la situation et posera un nouveau problème, par suite de la distribution dans la collectivité d'un grand nombre de petites sources de rayonnements dont chacune prise séparément sera tout à fait inoffensive, mais dont l'ensemble aura pour effet d'élever la dose d'irradiation reçue par l'ensemble de la population.

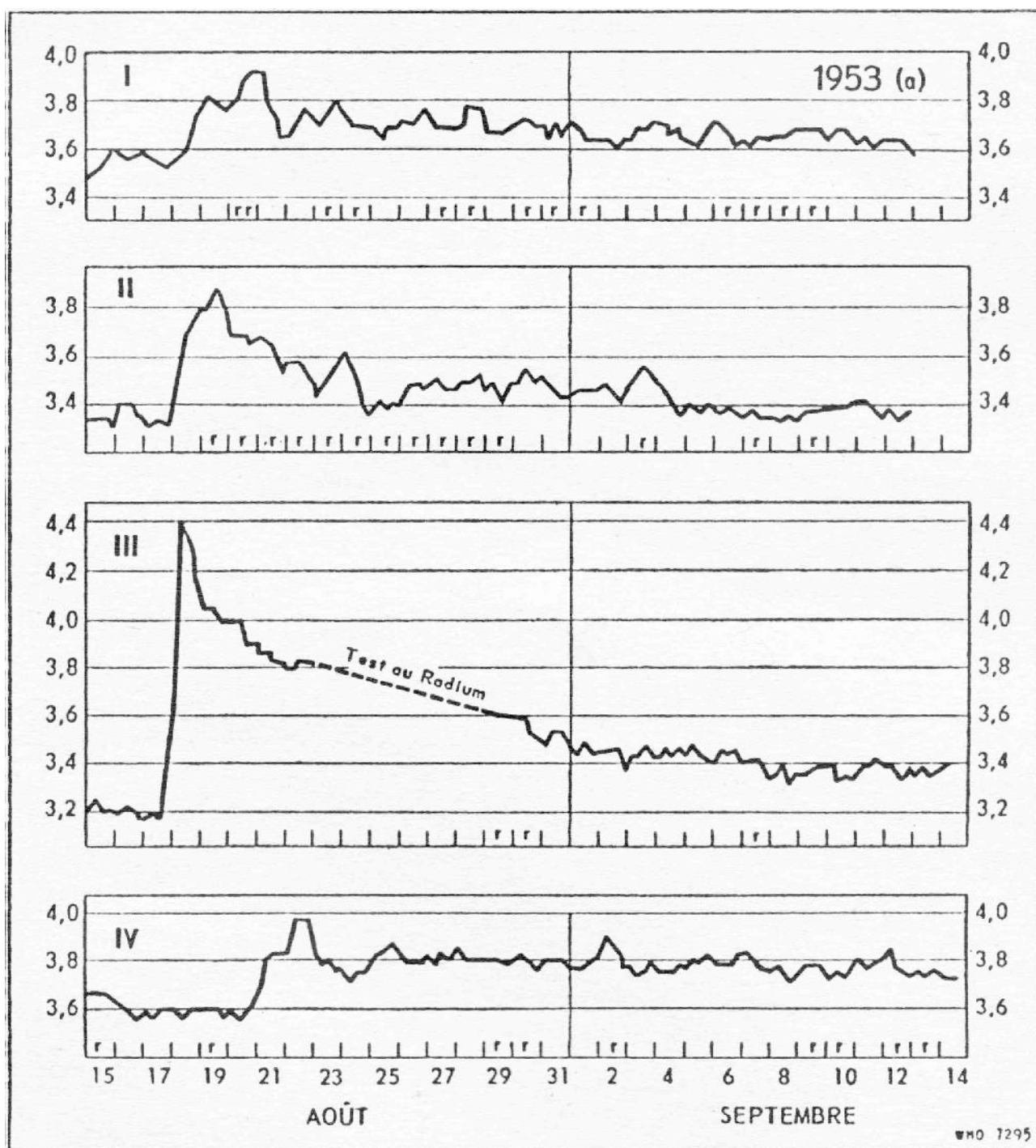
Radioéléments artificiels répandus dans la nature

C'est l'utilisation de l'énergie atomique à des fins pacifiques et les effets, par exemple, de l'évacuation des déchets radioactifs qui en résultent qui intéressent l'OMS et le groupe d'étude qu'elle a réuni. Cependant, il est indispensable de tenir compte aussi des données recueillies à la suite des essais d'armes atomiques, puisque les problèmes relatifs à la distribution des radioéléments artificiels dans la nature proviennent surtout, actuellement, des retombées radioactives provoquées par ces essais. Les doses dues au rayonnement externe résultant des retombées radioactives peuvent, à l'heure actuelle (décembre 1956), être négligées par rapport à celles qui sont liées à la pénétration à l'intérieur du corps d'éléments radioactifs.

Si l'on ne tient pas compte des retombées radioactives au voisinage de la zone d'essai et des effets des rayonnements au cours des premiers jours qui suivent l'explosion, deux sortes d'effets peuvent présenter un intérêt. L'un est dû à l'ensemble des produits de fission de période moyenne (de quelques jours à moins d'un an) et l'autre aux produits de fission de longue période, en particulier Sr-90 (28 ans) et Cs-137 (33 ans).

Après une explosion atomique, les produits de fission de période moyenne sont très inégalement distribués au-dessus de la terre. Les conditions météorologiques jouent ici un rôle très important étant donné qu'un courant ascendant brusque, une barrière de froid ou de chaleur provoquant des turbulences dans l'atmosphère, des précipitations d'eau ou de neige peuvent déterminer une concentration de substance radioactive dans certaines régions situées à une distance même grande de l'explosion (plusieurs milliers de kilomètres).

FIG. 9. RAYONNEMENT GAMMA MESURÉ AUX POINTS I-IV DE LA FIGURE 3 (B), CINQ JOURS APRÈS UN ESSAI DE BOMBE À HYDROGÈNE, À GRANDE DISTANCE



L'échantillon de lait en poudre a été prélevé en septembre 1956 et le rayonnement mesuré dans une chambre d'ionisation à pression

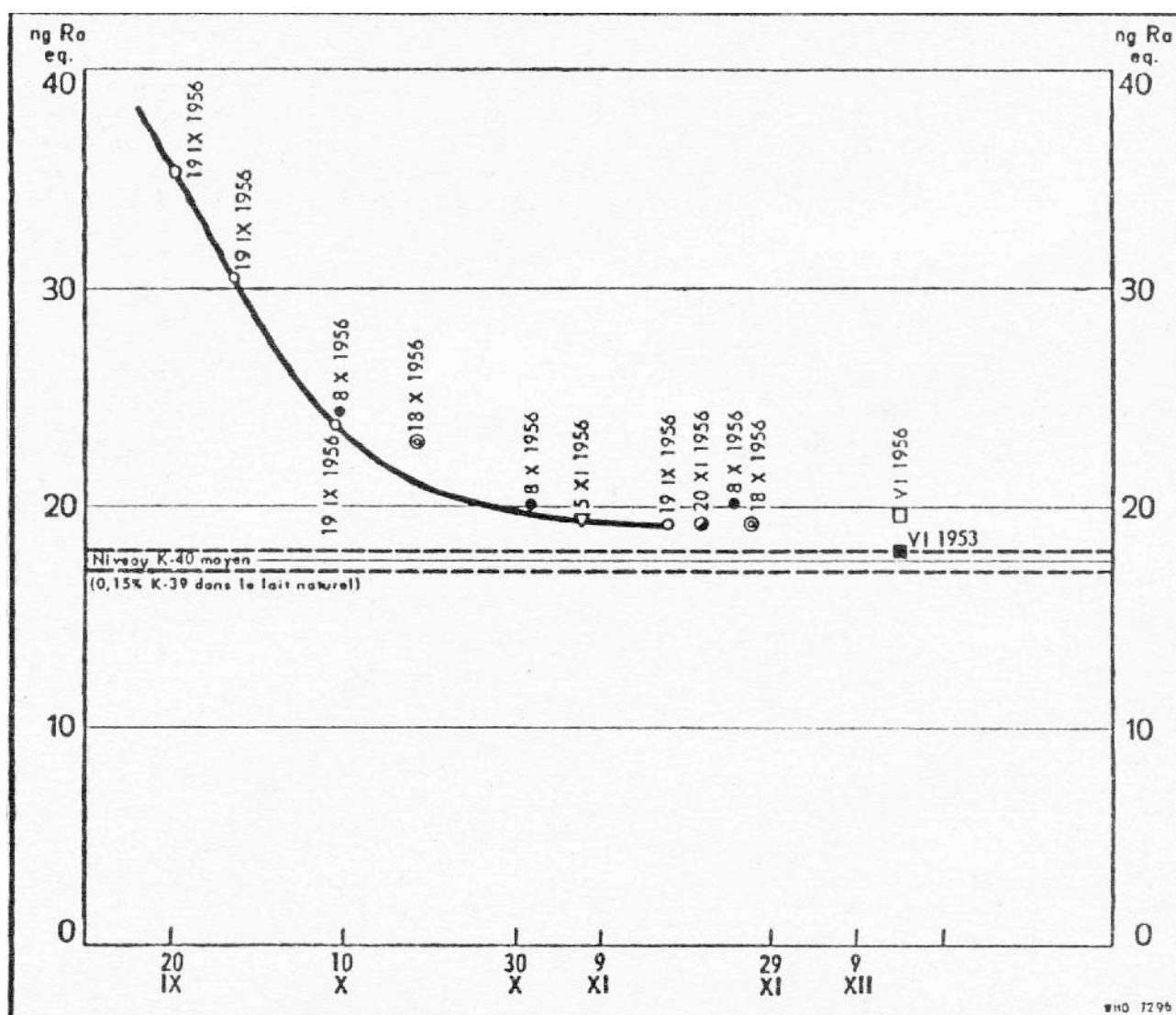
La figure 9 donne un exemple caractéristique de tels effets, montrant le rayonnement gamma enregistré pendant un mois environ au niveau des quatre points les plus septentrionaux indiqués sur la figure 3(B). L'augmentation du rayonnement gamma s'est produite cinq jours environ après un essai de bombe atomique. Il est évident, d'après ces observations, qu'il est nécessaire d'avoir un réseau de stations relativement serré pour obtenir un tableau fidèle de la distribution.

De récentes mesures du rayonnement gamma émis par d'importants échantillons de denrées alimentaires en Suède ont montré que la majeure partie de nos aliments quotidiens (lait, viande de boeuf, blé et légumes) contient maintenant des radio-éléments artificiels, dont la radioactivité

dépasse largement, dans de nombreux cas, celle due à la présence de K-40 chez les animaux et les plantes. A titre d'exemple, la figure la reproduit une courbe de désintégration radioactive obtenue avec du lait en poudre.

Après certains essais de bombes atomiques, la présence d'I-131 est facilement détectable dans la thyroïde des jeunes bovidés. La quantité de cet élément présente dans le bétail suédois en septembre-octobre 1956 est indiquée à la figure 11. La dose hebdomadaire maximum a été dans ce cas de 0,04 rad, soit environ 20 fois la dose correspondant au rayonnement naturel moyen qu'on peut estimer à 0,002 rad environ par semaine. Il convient de noter que les effets représentés sur la figure 10 et 11 sont dus principalement aux essais de bombes atomiques d'août et septembre 1956 mais que, même avant cette période, les denrées alimentaires étaient contaminées dans une proportion facilement décelable, en partie à cause de la présence d'éléments de période moyenne.

FIG. 10. COURBE DE DÉCROISSANCE DU RAYONNEMENT GAMMA D'UN MÉLANGE DE PRODUITS DE FISSION DANS DU LAIT EN POUDRE



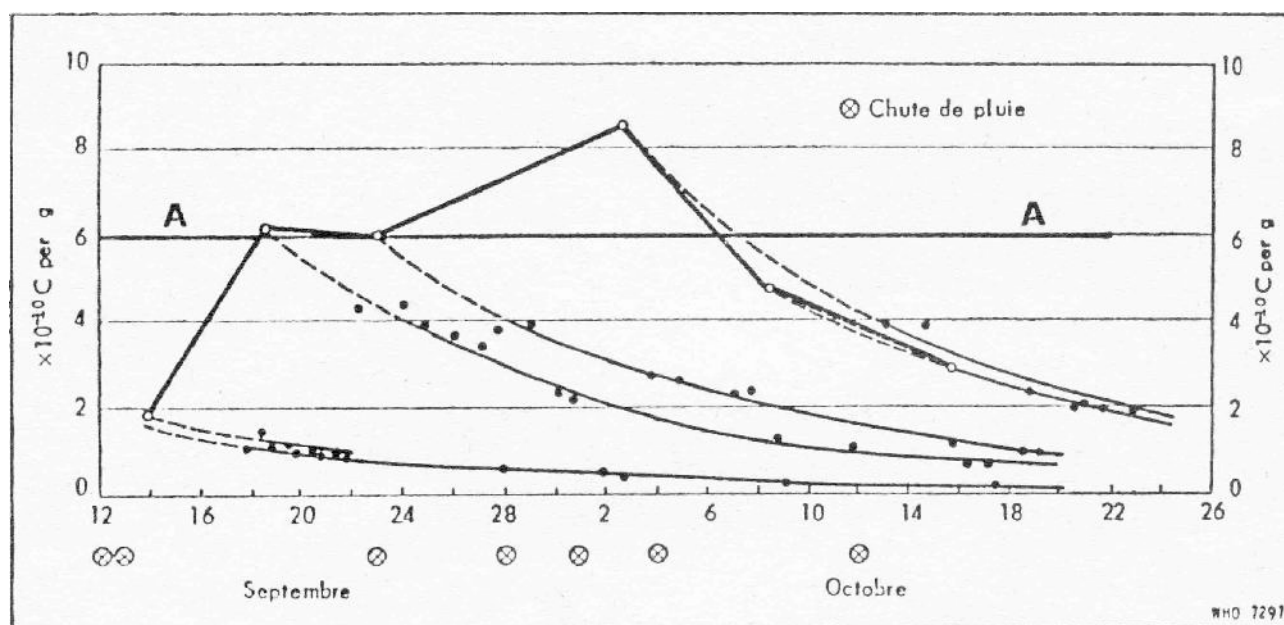
Il est impossible d'évaluer présentement les doses reçues par la population de différentes parties du monde du fait des mélanges de produits de fission. Par rapport aux doses dues à la retombée de Sr-90 et Cs-137, les mélanges de produits de fission donnent peut-être dans de nombreux cas des doses plus faibles si on les calcule sur une longue période. Il faut cependant ne pas oublier que de nombreux effets biologiques dépendent — peut-être plus que nous ne le croyons à l'heure actuelle — de l'intensité du rayonnement. Il existe souvent un seuil qu'il faut dépasser pour obtenir un effet biologique. Nos connaissances sur les effets de faibles doses étalées sur de longues

périodes sont très fragmentaires et nous ne pouvons pas encore être certains que l'on peut négliger le facteur temps-intensité, même en ce qui concerne les effets génétiques.

Les retombées de Sr-90 et de Cs-137 ont été minutieusement étudiées ces dernières années. Ces éléments sont probablement distribués de façon relativement uniforme sur toute la surface du globe (à l'exception peut-être des régions polaires). De grandes quantités de ces éléments demeurent dans la haute atmosphère et contribueront par la suite à accroître d'un facteur de 3-5 la quantité actuelle à la surface de la terre, même si l'on cesse de faire exploser des bombes atomiques. Dans les régions où la teneur du sol en calcium est faible, l'incorporation de Sr-90 au squelette peut être considérée comme importante.

Il ne semble pas encore possible d'évaluer les doses provenant des retombées radioactives reçues par les tissus humains, ni leur distribution dans le temps, données qui sont nécessaires pour apprécier les conséquences biologiques possibles de ces retombées. L'expérience acquise au cours de l'année dernière peut cependant nous faire douter que les essais d'armes nucléaires n'aient aucune importance biologique, si du moins ceux-ci se poursuivent au rythme actuel.

FIG. 11. RAYONNEMENT GAMMA ÉMIS PAR L'IODE-131 CONTENU DANS LA THYROÏDE DE BOVINS AU PÂTURAGE



On a prélevé 1 000 g soit 50 thyroïdes, et mesuré le rayonnement dans une chambre d'ionisation à pression. Les parties en pointillé indiquent l'extrapolation des courbes de décroissance observées rétrospectivement jusqu'au dernier jour probable où la majorité des animaux a cessé de paître.

Il est extrêmement difficile de dire quelles seront à l'avenir les sources les plus importantes de radiations dues à des radio-éléments artificiels répandus dans la nature. On a des raisons de croire que les problèmes posés par l'évacuation des déchets radioactifs seront résolus de façon satisfaisante et que l'on prendra des précautions suffisantes dans le maniement et l'utilisation des substances radioactives, mais des accidents et des événements imprévus risquent de répandre des substances radioactives de période moyenne ou longue sans que nous puissions faire quoi que ce soit pour y remédier. Ces substances radioactives effectueront des parcours inconnus et pourront être nocives pour l'humanité suivant des modalités que seule une longue expérience nous révélera.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Anderson, W., Mayncord, W. V. & Turner, R. C. (1954) *Nature (Lond.)*, **174**, 424
2. Forbes, G. B. & Lewis, A. M. (1956) *J. clin. Invest.*, **35**, 596
3. Great-Britain. Medical Research Council (1956) *The hazards to man of nuclear war and allied radiations*,

London

4. Halliday, D. (1950) *Introductory nuclear physics*, New York, p. 461
5. Hultqvist, B. (1956) *K. svenska VetenskAkad. Handl.*, Ser. **4, 6**, No. 3
6. Hursh, J. B. & Gates, A. (1950) *Nucleonics*, **7**, 46
7. Schaefer, H. J. (1950) *Aviation Med.*, October, p. 383
8. Shohl, A. T. (1919) *Mineral metabolism*, New York, p. 19
9. Sievert, R. M. & Hultqvist, B. (1956) *Brit. J. Radiol.*, Suppl. 7, p. 1
10. Spiers, F. W. (1956) *Appendix J : The dose of radiation received in human tissues from natural sources*. In: Great Britain, Medical Research Council, *The hazards to man of nuclear and allied radiations*, London, p. 107
11. United States of America, National Academy of Sciences (1956) *The biological effects of atomic radiation : summary reports*, Washington, D.C.

DÉTECTION DES MUTATIONS INDUITES DANS LA DESCENDANCE DE PARENTS IRRADIÉS

J. LEJEUNE

*Chargé de Recherches au Centre national de la Recherche scientifique,
Paris*

Le problème de la dose-gonades

Parmi les diverses sources d'énergie ionisante, les appareils de radiodiagnostic et de radiothérapie médicale représentent actuellement la principale contribution de l'homme à l'augmentation de la radioactivité ambiante.

Les examens de radiodiagnostic, dont la fréquence croît régulièrement chaque année dans tous les pays civilisés, jouent actuellement un rôle prépondérant dans ce domaine. En effet, depuis les radiographies et radioscopies motivées par une affection quelconque, jusqu'aux radios holo-squelettiques périodiques utilisées pour étudier la croissance des enfants normaux, le domaine de la radiologie de dépistage s'étend actuellement à une fraction extrêmement importante de la population, du fait par exemple des radiophotos systématiques auxquelles sont soumis chaque année tous les enfants d'âge scolaire en France.

S'il est certain que la majorité de ces examens n'entraîne qu'une très faible atteinte des gonades, il n'en reste pas moins que tous ceux qui intéressent la région pelvienne sont susceptibles d'avoir des effets génétiques (cas des examens gynécologiques et obstétriques par exemple).

Il suffit de consulter les tables établies à ce propos, celle de Plough ⁷ par exemple, pour constater que les radioscopies peuvent entraîner la mise en jeu de doses très importantes: de 10 à 20 röntgens (r) par minute pour une scopie gastro-intestinale. Des techniques telles que la radiocinématographie, heureusement peu répandue, sont beaucoup plus nocives, pouvant mettre en jeu des doses encore plus élevées.

Le calcul de la dose-gonades moyenne, à partir des courbes d'isodoses, a été tenté par plusieurs auteurs pour des populations entières. Ces estimations varient selon les auteurs mais peuvent être considérées comme étant de l'ordre de grandeur du röntgen, c'est-à-dire qu'elles représentent une fraction très importante de la quantité de radiations naturelles auxquelles nous sommes inévitablement exposés.

Quoi qu'il en soit, ces estimations reposent sur le postulat que les appareils ont un rayonnement de qualité connue et que les modalités d'administration sont standardisées, ce qui est très loin d'être exact. Par exemple, le nombre croissant d'appareils de scopie, souvent mal protégés, dans le bureau de consultation des médecins praticiens, permet d'affirmer qu'une fraction très élevée des examens radioscopiques est faite par des médecins n'ayant aucune éducation radiologique proprement dite.

Ainsi que le Professeur Turpin et moi-même voudrions le suggérer ici, il serait souhaitable d'établir par des enquêtes, chez les médecins praticiens aussi bien que dans les services hospitaliers, une estimation expérimentale de la dose-gonades qu'implique tel ou tel examen radiologique dans les conditions réelles dans lesquelles il est pratiqué. Une telle enquête permettrait de vérifier la légitimité des extrapolations actuellement utilisées.

Un moyen simple serait de placer au niveau des organes génitaux de tous les individus examinés des microcompteurs ou, peut-être mieux, de petits films du type de ceux utilisés dans les centrales atomiques.

De telles enquêtes n'auraient-elles pour résultat que de multiplier les précautions prises par les utilisateurs d'appareils de rayons X qu'elles auraient déjà atteint une partie de leur but.

Les techniques radiothérapiques présentent certainement du point de vue génétique un risque beaucoup moindre, du fait d'une part qu'elles sont mises en oeuvre par des spécialistes et, d'autre part, qu'elles intéressent en majorité des personnes âgées.

Cependant, au cours d'un recensement fait dans tous les services de radiothérapie des hôpitaux de Paris, Turpin, Lejeune & Réthore ⁹ ont trouvé sur 238 800 dossiers, 4 428 cas d'irradiation pelvienne chez des adultes de moins de 35 ans. Cette fraction de 2 % environ est évidemment faible mais elle représente les cas dans lesquels le flux a pu frapper directement les gonades de sujets encore en âge de se reproduire.

Bien que le calcul de la dose-gonades soit ici beaucoup plus fidèle en radiothérapie qu'en radiodiagnostic, des enquêtes directes par films ou microcompteurs placés au niveau des bourses ou éventuellement dans un cul de sac vaginal lors de tous les traitements (même extra-pelviens), seraient aussi très souhaitables.

Il ressort des considérations précédentes qu'un établissement précis de la dose-gonades moyenne reçue en 30 ans par les sujets reproducteurs devrait être contrôlée par des sondages permettant de vérifier la dose réellement reçue dans les diverses conditions d'examen.

Il faut bien remarquer cependant qu'un tel travail serait inutile s'il ne s'accompagnait pas d'un enregistrement systématique des doses reçues par chaque individu de la population.

Une technique, peut-être un peu choquante, mais qui a déjà fait ses preuves, serait d'assimiler la délivrance de rayons X à une administration de morphine par exemple, et de munir tout détenteur d'un appareil de rayons X d'un carnet à souche (du type de celui qui est employé pour la prescription de stupéfiants) sur lequel tout acte radiologique devrait être porté avec nom, âge, adresse du malade, cause de l'examen, région examinée et éléments permettant le calcul de la dose: kilovolts, milliampères, filtre, direction du faisceau, etc.

Une telle entreprise d'enregistrement soulèverait peut-être de très grosses difficultés, mais la socialisation grandissante de la médecine permettrait probablement de réaliser cet enregistrement pour une fraction connue du total des actes radiologiques et sûrement d'attirer l'attention du corps médical sur un péril qu'il ne soupçonne qu'assez peu à l'heure actuelle.

Méthodes de détection des mutations provoquées dans la descendance de sujets irradiés

Dans l'impossibilité de mettre en œuvre des techniques comme celles utilisées pour la drosophile, le généticien humain en est réduit à comparer statistiquement deux populations d'enfants supposées identiques à tous égards et différant seulement par la dose de roentgens reçue par les gonades de leurs parents.

a) *L'étude des anomalies et malformations* peut permettre d'observer un accroissement de leur fréquence dans la descendance du groupe irradié. Cette augmentation pourrait être considérée comme liée à l'apparition de mutations dominantes défavorables. Bien que probablement fidèle dans le cas de syndromes génétiquement définis tels que l'achondroplasie, cette méthode se trouve être beaucoup moins précise lorsqu'il s'agit de l'ensemble des malformations congénitales. Ces dernières sont en effet sous la dépendance de facteurs extrêmement variés (âge de la mère, parité, etc.). Cependant, pour obtenir des chiffres suffisamment élevés une telle sommation se révèle inévitable.

b) *L'étude de la fréquence des maladies récessives liées au sexe* chez les fils de mères irradiées, quoique théoriquement possible, nécessite un nombre d'observations si grand qu'elle n'a pu être menée à bien.

c) *La production de gènes létaux* peut être plus facilement décelée. L'effet le plus grave, la stérilité, est le plus généralement connu; cependant, une mesure de la stérilité ou même de l'hypofertilité chez l'homme est extrêmement difficile. Ainsi que l'ont déjà fait remarquer Turpin & Lejeune, la fécondité actuelle des populations civilisées est à peine égale au tiers de la fécondité potentielle de sociétés non malthusiennes, ce qui diminue grandement toute possibilité de démonstration.

Par contre, il est logique de penser que la production de létaux dominants devrait entraîner une augmentation de la fréquence des fausses couches, bien difficile à établir, et de celle des mort-nés, dont le recensement peut être beaucoup plus exact.

Cependant, c'est essentiellement au niveau du chromosome X que les gènes létaux peuvent être décelés par l'étude de la sex ratio.

Il résulte en effet de la structure chromosomique du sexe que les mutations létales liées à l'X se manifestent différemment selon le sexe du procréateur irradié: dans la descendance d'une femme traitée, des mutations létales dominantes liées à l'X n'ont pas d'effet sur la sex ratio, tandis que des récessives liées au sexe entraînent un déficit de garçons. Le contraire est valable pour les hommes dans la descendance desquels seules les létales dominantes peuvent se manifester en entraînant un déficit de filles.

Si nous appelons n le nombre moyen de létaux dominants liés à l'X dans la descendance des hommes ayant reçu une dose donnée de roentgens, nous devons avoir la relation simple :

$$e^{-n} = \text{fréquence des filles survivantes} = \frac{\text{nombre observé}}{\text{nombre attendu}}$$

puisque le nombre de loci mutables de l'X doit être assez grand pour que la distribution soit du type Poisson.

Par ailleurs, comme on peut en première approximation considérer que ce chiffre moyen n doit être identique pour tous les chromosomes, les zygotes autosomiquement viables représentent une fraction du total des œufs fécondés sensiblement égale à $(e^{-n})^{22}$ et c'est seulement sur cette fraction qu'un trouble de la sex ratio pourra être observé.

Un raisonnement analogue peut s'appliquer à la descendance des femmes irradiées, en tenant compte du fait qu'il existe un rapport entre la fréquence des létaux dominants et celle des récessifs.

Le paramètre n étant théoriquement lié linéairement à la dose de roentgens reçue, et nos estimations de la dose-gonades étant très approximatives, il existe probablement une corrélation assez forte entre la fertilité réelle des parents après irradiation et la déviation de la sex ratio observée dans leur descendance.

En d'autres termes, ce sont les couples presque stériles du fait de l'irradiation de l'un des procréateurs (ceux qui n'ont qu'un enfant par exemple) qui doivent présenter dans leur descendance la plus forte variation de la sex ratio.

Il résulte de ceci qu'en l'absence d'une dose-gonades précise une étude globale de la sex ratio de tous les enfants nés de père ou de mère irradiés, sans tenir compte de la taille des fratries nées après traitement, risque de masquer le phénomène par un effet de dilution provenant des fratries très nombreuses, donc issues d'un procréateur relativement peu atteint.

De plus, le problème de l'échantillonnage de référence ne peut être correctement résolu qu'en comparant les enfants nés avant et après traitement d'un même procréateur irradié, ce qui élimine tout facteur génétique dû au couple lui-même, ainsi que l'influence éventuelle de fratries monosexuées.

En définitive, et ces restrictions étant posées, il semble bien que la sex ratio soit la pierre de touche la plus sensible de la production de mutations létales dans la première génération née de parents irradiés.

Les observations actuellement disponibles

Les recherches directes sur l'influence de l'irradiation sont relativement peu nombreuses et nous les mentionnerons successivement en nous référant aux trois principales caractéristiques déjà signalées: fréquence des anomalies, fréquence des fausses couches et mort-nés de la sex ratio.

a) Fréquence des anomalies

Murphy & Goldstein⁵ et Maurer⁴ ont publié des statistiques sur la descendance de femmes traitées par rayons X ou radium sur la région pelvienne.

Malheureusement, ces deux compilations ne peuvent être considérées comme satisfaisantes du fait du manque de précision sur les familles d'une part et de l'absence de tout échantillonnage

témoin d'autre part.

Deux travaux récents apportent plus de lumière sur ce point. En 1953, Neel et al. ⁶ étudiant la descendance des survivants des bombardements atomiques de Nagasaki et d'Hiroshima ne trouvent pas d'augmentation de fréquence des malformations graves.

Par ailleurs, Macht & Lawrence, ² comparant des enfants issus de pères radiologues et des enfants issus de médecins spécialistes non exposés au risque des radiations ionisantes, trouvent un accroissement significatif de l'ensemble des malformations dans la descendance des radiologues.

Malheureusement, ces auteurs ont admis d'une part pour malformations des syndromes très divers et parfois même absolument inadéquats (l'érythroblastose fœtale par exemple) et, d'autre part, ont accepté le diagnostic porté par les parents eux-mêmes (médecins il est vrai, mais manquant évidemment de l'impartialité nécessaire).

Ces restrictions limitent très fortement la signification des conclusions de Macht & Lawrence, mais il est juste de remarquer que si l'on tronque les données publiées par ces auteurs pour ne garder que les cardiopathies congénitales, l'excès signalé dans la descendance des radiologistes reste statistiquement significatif.

b) *Fréquence des avortements et des mort-nés*

Macht & Lawrence signalent une augmentation non significative de la fréquence globale mort-nés + fausses couches.

Neel et al. ⁶ rapportent une augmentation de la fréquence des mort-nés, non significative.

Enfin Crow ¹ dans une enquête par questionnaire sur la descendance des radiologistes américains selon un protocole assez comparable à celui de Macht & Lawrence rapporte, lui aussi, une légère augmentation (non significative) de la mortalité fœtale dans la descendance de pères irradiés.

Au total, si les données publiées sont assez concordantes sur ce point, elles ne peuvent cependant en toute rigueur être considérées comme probantes.

c) *Sex ratio*

Parmi les travaux déjà cités, seuls ceux de Neel et al. ⁶ apportent un matériel utilisable.

En effet, ni Murphy & Goldstein, ⁵ ni Maurer, ⁴ ni Crow ¹ n'indiquent le sexe des enfants. Par ailleurs, Macht & Lawrence ³ donnent bien quelques chiffres, mais comme ils n'ont pas précisé à quel sexe appartenaient près de 10 % des enfants, on ne peut guère accorder confiance à leurs statistiques.

Dans leur rapport de 1953 Neel & Schull ont montré qu'il existait dans la descendance des survivants de Nagasaki une déviation statistiquement significative de la sex ratio ; accroissement dans la descendance des pères irradiés et diminution dans celle des mères. Par contre, ces variations sont faibles ou nulles dans la descendance plus nombreuse des survivants d'Hiroshima.

A ce propos, le Dr Neel a présenté au Premier Congrès international de Génétique humaine les résultats d'une statistique portant sur les mêmes sujets, mais beaucoup plus étendue, parce qu'enrichie de toutes les naissances survenues dans ces familles depuis 1953. Or dans cet échantillonnage plus large, les déviations observées en 1953 ne sont plus décelables :

Une enquête sur la descendance de sujets traités par radiothérapie pelvienne dans tous les hôpitaux de Paris et de la région parisienne a été réalisée (Turpin, Lejeune & Réthore ⁵). Les premières observations concernant exclusivement la sex ratio ont été présentées par le Professeur Turpin au Premier Congrès international de Génétique humaine ; elles sont résumées brièvement dans le tableau de la page suivante.

Il ressort des chiffres du tableau (p. 67) qu'avant traitement la sex ratio des enfants est statistiquement comparable dans les deux groupes proposant mâles et proposant féminins.

Après traitement de l'un des procréateurs, la sex ratio s'élève dans la descendance des pères traités et s'abaisse dans celle des mères et cette hétérogénéité est statistiquement significative.

DESCENDANCE DE DIVERS SUJETS AVANT ET APRÈS RADIOTHÉRAPIE PELVIENNE

	<i>Proposants et indication du traitement</i>	<i>Nombre d'enfants</i>		<i>Sex ratio</i>
		<i>Garçons</i>	<i>Filles</i>	
Avant traitement	Hommes (138) motifs divers	116	115	0,502 $\pm$ 0,034
	Hommes (284) sciatiques	242	223	0,520 $\pm$ 0,024
	Femmes (154)	131	106	0,553 $\pm$ 0,034
Après traitement	Hommes (95) motifs divers ($\bar{r}^* = 1461$ r)	68	62	0,523 $\pm$ 0,048
	Hommes (194) sciatiques ($\bar{r} = 1295$ r)	157	118	0,571 $\pm$ 0,030
	Femmes (97) ($\bar{r} = 1360$ r)	63	73	0,463 $\pm$ 0,044

Conclusions

Au terme de cette très rapide revue des quelques données actuellement utilisables, je voudrais insister sur les deux points suivants:

1. L'établissement de la dose-gonades/30 ans tel qu'il a déjà été réalisé ^{2,10} représente probablement une approximation acceptable du risque résultant du rayonnement ionisant artificiellement provoqué. Cependant une évaluation précise ne pourrait être réalisée que par un enregistrement systématique de toutes les expositions individuelles. De plus, un contrôle expérimental de la dose-gonades réellement reçue au cours des irradiations telles qu'elles sont effectivement pratiquées serait indispensable. Le premier résultat (et peut-être le plus appréciable) de ces deux recherches serait vraisemblablement une diminution substantielle du degré actuel d'exposition des gonades.

2. De l'analyse des observations déjà faites, il ressort qu'aux doses utilisées en radiothérapie, il serait probablement possible de « voir quelque chose » dès la première génération. Il est inutile d'insister sur l'urgence de pareilles recherches. C'est seulement lorsque le bilan des mutations actuellement décelables aura été dressé qu'une extrapolation au dommage génétique global pourra être secondairement envisagée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Crow, J. F. (1955) *Amer. J. Roentgenol.*, **73**, 467
2. Great Britain, Medical Research Council (1956) *The hazards to mail of nuc/ear and allied radiations*, London
3. Macht, S. H. & Lawrence, P. S. (1955) *Amer. J. Roentgenol.*, **73**, 442
4. Maurer (1933) *Zbl. Gynäk.*, p. 819
5. Murphy, D. P. & Goldstein, L. (1929) *Amer. J. Roentgenol.*, **22**, 207
6. Neel, J. V. et al. (1953) *Science*, **118**, 537
7. Plough (1952) *Nucleonics*, **10**, 17
8. Turpin, R. & Lejeune, J. (1955) *Bull. Acad. nat. Méd. (Paris)*, N° 5/6, p. 104
9. Turpin, R., Lejeune, J. & Réthore, M. O. (1956) *Etude de la descendance de sujets traités par radiothérapie pelvienne. Note préliminaire* (Communication présentée au Premier Congrès international de Génétique humaine, Copenhague; non publié)
10. United States of America, National Academy of Sciences (1956) *The biological effects of atomic radiation*, Washington, D.C.

LES DOSES-GONADES DUES A L'IRRADIATION THÉRAPEUTIQUE ET DIAGNOSTIQUE

W. M. COURT BROWN

*Director, M Re Group for Research into the General Effects of Radiation,
Radiotherapy Department, Western General Hospital,
Edinburgh, Ecosse*

Irradiation diagnostique

On a évalué récemment l'apport de l'irradiation diagnostique à la dose-gonades, qui vient s'ajouter au rayonnement naturel ambiant reçu par une population. Les chiffres vont de 10 % environ (Martin ³) à 58 % environ (Clark ¹) de la radioactivité ambiante. Entre ces deux extrêmes, on trouve l'estimation d'Osborn & Smith ⁴ qui est de 22%, au moins. On semble généralement admettre, compte tenu de nos connaissances actuelles, que la « dose de doublement » (doubling dose) pour l'homme est comprise entre 30 et 80 r en l'espace de 30 ans. Cependant, la notion de « dose de doublement » est un peu simpliste car il existe très probablement toute une gamme de sensibilité des gènes. Il se peut fort bien que nous nous trouvions déjà dans une situation où les taux de mutations de certains gènes se sont notablement accrus.

Le travail le plus complet qui ait été fait sur la dose-gonades fournie par des irradiations diagnostiques est celui d'Osborn et Smith ⁴. Ces auteurs relèvent un certain nombre de faits très importants. Tout d'abord, ils appellent l'attention sur l'extension rapide des méthodes radiologiques de diagnostic: en Angleterre et au Pays de Galles le nombre des examens aux rayons X augmente sans doute d'environ 12 % chaque année et a atteint 17-18 millions en 1954. Osborn et Smith observent toutefois que les effets dangereux de cette extension, du moins en ce qui concerne la dose gonades, sont compensés dans une certaine mesure par des progrès techniques qui ont diminué les quantités de radiations nécessaires. En deuxième lieu, ces mêmes auteurs insistent sur le fait important qu'un petit nombre d'examens — environ 7 % du total — fournissent à eux seuls la plus grande partie (75 % environ) de la dose-gonades : ce sont les examens du bassin, des vertèbres sacro-lombaires, du pelvis et des voies urinaires (pyélographie intraveineuse et pyélographie ascendante) ainsi que les pelvimétries. Dans l'ensemble, les conclusions d'Osborn et Smith sont analogues à celles de Martin. ³

Le recours fréquent à la pelvimétrie et, de façon générale, à l'examen obstétrical par rayons X doit être pris sérieusement en considération, pour ne rien dire de l'examen abdominal non obstétrical des femmes enceintes. D'après Osborn & Smith, on pratique un minimum annuel de 26 000 pelvimétries et de 86 000 autres examens radiologiques obstétricaux en Angleterre et au Pays de Galles. Ces auteurs ont calculé que la dose reçue par les gonades maternelles uniquement lors de radiographies pelviennes représente 3 % de la quantité reçue par les gonades dans l'ensemble de la population des deux sexes et que la dose reçue par les fœtus atteint 15,6 %.

Le principal reproche que l'on peut adresser aux travaux d'Osborn & Smith porte sur le fait que leurs résultats se fondent sur un échantillon composé seulement de cinq hôpitaux, soit deux hôpitaux universitaires, deux hôpitaux non universitaires et un hôpital pour enfants. Il est douteux que cet échantillon soit réellement représentatif des hôpitaux d'Angleterre et du Pays de Galles ; en particulier, il semble que les méthodes radiographiques varient considérablement d'un établissement à l'autre, ainsi qu'il ressort notamment d'une étude des techniques pelvimétriques.

Irradiation thérapeutique

Dans les établissements de radiothérapie, les malades traités sont, en grande majorité, des cancéreux et ils ont pratiquement ou effectivement dépassé l'âge de la reproduction. Néanmoins, un certain nombre d'individus jeunes sont traités pour diverses affections non cancéreuses, que l'on

peut classer en deux groupes, selon qu'elles sont soignées pendant l'enfance ou au début de la vie adulte. Dans le premier groupe figurent l'hémangiome, les chéloïdes, l'hypertrophie amygdalienne, les kystes des os, etc. Le deuxième groupe est constitué principalement par la spondylite ankylosante, les maladies de la peau, les chéloïdes, certains troubles de la menstruation et, parfois, les kystes des os.

Chez les enfants, les affections considérées intéressent surtout la moitié supérieure du tronc et les membres; de façon générale, elles sont traitées par irradiation à basse tension de petits champs localisés. Il n'est guère vraisemblable que ces traitements fournissent une part importante de la quantité de radiations reçue par les gonades.

Parmi les affections traitées par irradiation au début de l'âge adulte, c'est surtout — du moins en Grande-Bretagne — la spondylite ankylosante dont le traitement peut fournir une proportion notable de la dose-gonades. Quelques tentatives faites pour évaluer cette proportion sont indiquées plus loin. On ne dispose d'aucun renseignement sur la part revenant au traitement des maladies de la peau dans l'irradiation des gonades, mais on a toute raison de penser qu'elle est appréciable.

Spondylite ankylosante

L'an dernier, une enquête épidémiologique a été exécutée pour déterminer la fréquence des cas de leucémie parmi les malades ayant été soumis à un traitement radiologique de la spondylite ankylosante. Cette enquête a été faite auprès de tous les centres de radiothérapie d'Angleterre et Pays de Galles et d'Ecosse qui fonctionnent actuellement dans le cadre des Services nationaux de santé correspondants. Des renseignements ont été recueillis sur 13 352 malades soignés entre 1933 et 1954, effectif qui représente vraisemblablement la majorité sinon la quasi-totalité des individus traités pour spondylite ankylosante en Grande-Bretagne au cours de la période considérée.

Il est possible de procéder à une évaluation rudimentaire, et tout à fait provisoire, de la dose-gonades minimum imputable au traitement de la spondylite ankylosante en Grande-Bretagne ; on supposera que les testicules ne sont pas protégés au cours du traitement.

C'est seulement pendant la deuxième guerre mondiale que les effets bénéfiques du traitement radiologique de cette maladie ont été reconnus par l'ensemble du corps médical. De ce fait, le nombre de cas nouveaux soumis au traitement radiologique a constamment augmenté d'année en année jusqu'en 1950 ; à partir de cette date, il a diminué légèrement. De 1949 à 1954, le nombre moyen de cas nouveaux a été de 1 336 par an, dont 1 109 hommes (83 %) ; 53 % des hommes et 43 % des femmes étaient âgés de moins de 35 ans.

Nous avons admis que, pour un homme, la première phase du traitement type était en général la suivante (d'après des renseignements sur les doses d'irradiation fournis par un sondage englobant environ un sixième de la population totale considérée):

- a) un champ postérieur unique de 15 X 10 cm, à grand axe horizontal, et centré au-dessus des articulations sacro-iliaques ;
- b) une série de champs d'irradiation sur toute la longueur de la colonne vertébrale, allant de la limite supérieure du champ sacro-iliaque à la partie supérieure de la nuque ; la largeur de ces champs est en moyenne de 7,5 cm ;
- c) quantité totale de radiations reçue par la peau dans chaque champ: 1500 r (couche de demi-atténuation 1,6 mm).

Il résulte de mesures faites sur mannequin que la quantité de radiations reçue par les gonades mâles est d'environ 45 r au cours d'un tel traitement.

On n'a pas mesuré la dose-gonades reçue par les femmes. Dans quelques centres de radiothérapie, la région sacro-iliaque est soumise au même traitement, qu'il s'agisse de l'un ou l'autre sexe ; dans de nombreux autres établissements, on s'efforce d'éviter l'irradiation des ovaires. Il est à peu près certain qu'une irradiation directe de 1500 r de la région sacro-iliaque provoque une stérilité permanente. Dans le présent travail, nous avons estimé que la dose reçue par les ovaires était en

moyenne de 45 r.

**DOSE-GONADES PAR PERSONNE ET PAR AN EN ANGLETERRE,
AU PAYS DE GALLES ET EN ECOSSE (EN MILLIRÖENTGENS)**

	<i>15-34 ans</i>	<i>Tous âges</i>
Hommes	4,0	2,1
Femmes	0,6	0,4
Les deux sexes	2,3	1,2

La dose-gonades annuelle imputable au traitement radiologique de la spondylite ankylosante a été calculée (voir tableau ci-dessus) d'après les données de fait suivantes relatives à la population de l'Angleterre, du Pays de Galles et de l'Ecosse (1952):

	15-34 ans	Tous �ges
Hommes	6,6 x 10 ⁶	2,37 x 10 ⁷
Femmes	6,8 x 10 ⁶	2,56 x 10 ⁷
Total	<u>1,34 x 10⁷</u>	<u>4,93 x 10⁷</u>

Les quantités ainsi évaluées peuvent être considérées comme des minimums. Au moins 46 % des hommes et 44 % des femmes ont été soumis à plusieurs traitements successifs. Beaucoup de ces traitements supplémentaires ont porté sur la région sacro-lombaire et les articulations coxo-fémorales. Cependant, il convient de prendre en considération deux autres facteurs qui tendent à diminuer soit la valeur, soit l'effet de la dose-gonades. En premier lieu, certains centres de radiothérapie ont pour règle constante de protéger les testicules par un écran de plomb. Cette pratique est toutefois loin d'être universelle et des cas de stérilité masculine ont été découverts, dont un certain nombre pouvaient être dus à l'exposition aux rayons X. En second lieu, il se peut fort bien que les individus atteints de spondylite aient déjà un pouvoir procréateur diminué; il s'agit d'une maladie invalidante qui s'accompagne fréquemment de tuberculose pulmonaire et de colite ulc rante. Toutefois, aucune étude n'a été publiée à ce sujet.

En résumé, la dose-gonades annuelle mise en jeu par le traitement radiologique de la spondylite ankylosante représente en Grande-Bretagne au moins 1 % de la radioactivité naturelle, et peut-être beaucoup plus. Un examen plus serré de la dose-gonades fournie par ce traitement et une analyse de la dose imputable aux autres traitements radiologiques, y compris ceux qui utilisent des isotopes radioactifs, pourraient fort bien montrer que la quantité totale de radiations dues aux traitements radiologiques atteint et dépasse peut-être la proportion de 8 % suggérée par Clark ¹ pour les Etats-Unis d'Amérique.

Discussion

Pour autant que l'auteur le sache, il n'existe pas de preuve directe d'une augmentation constante de la fréquence de l'une quelconque des tares, conséquence d'un accroissement des taux de mutation, consécutif au développement incessant de la radiologie médicale. L'étude épidémiologique directe du problème comporte évidemment maintes difficultés dont la moindre n'est pas l'importance numérique de la population qui devrait être maintenue en observation ; il s'y ajoute encore les inexactitudes et les insuffisances des certificats de décès.

Néanmoins, d'après certaines indications on peut penser qu'il se produit déjà une augmentation du nombre des caractères indésirables. Par exemple, des travaux récents ont fait apparaître un accroissement significatif de la mortalité par leucémie chez les personnes soumises à

un traitement radiologique de la spondylite ankylosante ; on a également démontré qu'il existe une relation entre la fréquence annuelle de la leucémie chez ces malades et la quantité de radiations reçue par la moelle osseuse. Quelques données préliminaires ont été publiées (Court Brown & Doll ²). Les faits connus sembleraient indiquer que la leucémogénèse radiologique chez l'homme est un effet qui ne comporte pas de seuil ; sur toute la gamme des doses que l'homme est appelé à recevoir dans sa vie civile ordinaire, la réponse est simplement proportionnelle à la dose, comme c'est le cas lorsqu'il s'agit de l'induction des mutations. Si ces suppositions se confirment, on pourra en tirer deux conclusions ; en premier lieu, une certaine proportion des cas de leucémie qui surviennent naturellement est vraisemblablement due à la radioactivité ambiante ; en deuxième lieu, toute augmentation de la radioactivité ambiante due à des sources artificielles entraînera une augmentation de la mortalité par leucémie.

On sait que cette mortalité augmente déjà. Ainsi, en Angleterre et au Pays de Galles, la mortalité brute annuelle pour les deux sexes est passée de 26 en 1940 à 49 en 1954. Pour le Danemark, les chiffres correspondants sont 48 et 71, pour le Canada 30 et 51, pour les Etats-Unis d'Amérique 39 et 63. Sans doute une partie de cette augmentation est-elle imputable à de nouveaux critères et à des techniques nouvelles de diagnostic. Toutefois, on estime généralement que pour une autre part l'augmentation est réelle et absolue. Si tel est le cas et si la relation dose-réponse est une fonction linéaire pour les doses supérieures à la normale, une partie de l'accroissement de la mortalité par leucémie peut fort bien être due à l'utilisation intensifiée des radiations ionisantes, notamment au développement de la radiologie diagnostique. Si l'on pouvait examiner de la même manière la fréquence de tares telles que l'hémophilie, la dystrophie musculaire et l'achondroplasie, il est possible qu'elle accuserait elle aussi une tendance, au moins qualitative, à s'accroître.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Clark, S. H. (1956) *Bull. atom. Scient.*, **12**, 14
2. Court Brown, W. M. & Doll, R. (1956) *Appendix B : Leukemia and aplastic anaemia in patients treated with X-rays for ankylosing spondylitis*. In: Great Britain, Medical Research Council, *The Hazards to man of nuclear and allied radiations*, London, p. 87
3. Martin, J. H. (1955) *Med. J. Aust.*, **2**, 806
4. Osborn, S. B. & Smith, E. E. (1956) *Lancet*, **1**, 949

LES MUTATIONS CHEZ L'HOMME ⁵

S. PENROSE

*Galton Professor of Eugenics
University College,
Londres, Angleterre*

L'étude des mutations géniques chez l'homme revêt deux aspects. Le premier est la détermination des taux de mutation spontanée à des loci déterminés. Celle-ci donne des renseignements sur l'évolution humaine en général, ainsi que sur l'origine de certaines maladies et anomalies rares. Le deuxième aspect, qui n'a pris que tout récemment de l'importance, est celui des agents mutagènes artificiels, et, en particulier, des effets génétiques des radiations ionisantes. Pour être à même d'évaluer l'ampleur de ces effets, il faut connaître les taux de mutation spontanée à des loci donnés et déterminer la sensibilité de ces loci au rayonnement.

Mesure du taux de mutation spontanée

L'évaluation du taux de mutation chez l'homme, pour un caractère héréditaire donné quelconque, exige qu'on détermine trois choses: la fréquence de ce caractère dans l'ensemble de la population, la nature de l'influence génétique dans le déterminisme de ce caractère et le degré d'aptitude biologique des génotypes considérés. Ces phénomènes ne sont pas nécessairement constants. Examinés dans la population à l'heure actuelle, ils ne représentent peut-être pas fidèlement une situation préexistante depuis une longue série de générations, la sélection naturelle ayant joué pendant ce temps. Ils nous donnent seulement les premiers indices des conditions qui régissent l'équilibre génique des populations humaines.

Il existe deux méthodes types pour aborder ce problème, la méthode directe et la méthode indirecte.

Observation directe

Les cas les plus favorables pour estimer directement le taux de mutation sont ceux dans lesquels le gène étudié est décelable de façon certaine ou régulière chez des hétérozygotes. On peut alors observer des exemples de mutation nouvelle dans des familles où un gène se manifeste pour la première fois chez un descendant alors qu'il n'existait pas chez ses parents. Le type idéal de dominance régulière qui est impliqué dans ce cas ne se rencontre que rarement (peut-être même jamais) en génétique humaine. L'homme, à la différence des souches de laboratoire, est une espèce sauvage, soumise à la sélection naturelle; en conséquence, la plupart des effets dus à un seul gène, spécialement chez les hétérozygotes, sont sujets à modification. Même s'il s'agit des caractères les mieux connus, tels que les antigènes des groupes sanguins, la suppression est possible par interaction génique (Levine et al. ²⁰); on peut facilement considérer à tort des faits de ce genre comme la preuve d'une mutation.

Dans le cas des gènes liés au sexe, la situation est très favorable, en théorie, à l'observation directe d'une mutation nouvelle, car la modification d'un caractère observé chez les mâles hémizygotes est d'ordinaire légère. On rencontre parfois des familles dans lesquelles il est très probable que la maladie qui atteint le sujet soit due à une mutation nouvelle. La proportion de cas sporadiques peut également être établie par induction s'il y a dans les fratries un excès de tarés sporadiques.

Le problème est beaucoup plus épineux pour les caractères récessifs, du fait que les porteurs hétérozygotes ne peuvent être décelés dans les conditions ordinaires. Dans les cas où l'on a mis au point des techniques spéciales pour identifier les porteurs, le problème se ramène à celui du dépistage d'une mutation affectant un caractère dominant — comme Vanderpitte et al. ⁴⁰ l'ont

⁵ Cette étude a été publiée également dans les Proceedings of the First International Congress of Human Genetics (voir Acta genet. (Bâle), 1956, **6**, 169).

démonstré pour la drépanocytose. Il est fort peu probable qu'il soit possible d'observer directement des cas de maladies récessives dues à une mutation nouvelle: en effet, l'on ne peut attribuer à une telle mutation chez un parent qu'une très faible proportion des cas survenant dans une génération donnée. Dans les maladies où un gène particulier ne constitue que l'une des causes et où le milieu a une grande influence sur la manifestation du caractère considéré, il est probable que le rôle de la mutation spontanée est moins important. Il en va de même des tares dues à l'interaction de nombreux gènes. Pour aucune d'entre elles on ne peut déterminer directement les taux de mutation.

Le raisonnement indirect

Quand l'effet total d'un gène est très désavantageux, on peut utiliser un raisonnement indirect pour évaluer le taux de mutation, même si le gène ne se manifeste pas chez le porteur hétérozygote. Les principes sur lesquels on peut fonder l'estimation indirecte des taux de mutation ont été établis par Haldane.¹³ On peut émettre l'hypothèse que la population humaine est dans un état voisin de l'équilibre génétique sous l'effet de la sélection naturelle. On suppose que les gènes désavantageux ne pourraient pas se maintenir dans la population à moins que leur extinction par mortalité sélective ne soit entièrement compensée par un apport régulier de mutations.

**TABLEAU I. ESTIMATION DES TAUX DE MUTATION SPONTANÉE
DE QUELQUES HUMAINS**

<i>Caractère</i>	<i>Taux de mutation par million de loci par génération</i>	<i>Région</i>	<i>Source</i>
Hérédité dominante			
Epiloïa	8	Angleterre	Gunther & Penrose ¹²
Chondrodystrophie . .	45	Danemark	Mørch ²³
»	70	Suède	Böök ²
Aniridie	5**	Danemark	Møllenbach ²³
Microphthalmie sans anomalie mentale . .	5	Suède	Sjögren & Larsson ³⁷
Rétinoblastome . . .	15	Angleterre	Philip & Sorsby
»	23	USA	Neel & Falls ²⁵
»	4	Allemagne	Vogel ⁴
Albinisme partiel et surdité	4	Pays-Bas	Waardenburg ⁴³
Hérédité liée au sexe			
Hémophilie	20	Angleterre	Haldane ¹⁴
»	32	Danemark	Andreassen ¹
»	27	Suisse et Danemark	Vogel ⁴²
Dystrophie musculaire pseudohypertrophique	95	USA	Stephens & Tyler ³⁸
»	45	Irlande du Nord	Stevenson ³⁹
»	43	Angleterre	Walton ⁴⁴

• D'après Penrose³¹

•• Il y a une différence du simple au double entre cette estimation et celle de l'auteur, mais toutes deux sont établies à partir des données de ce dernier.

† D'après les données de Griffith & Sorsby¹¹

Dans le cas de caractères dominants ou liés au sexe s'accompagnant d'une très forte mortalité, on peut compléter la mesure directe du taux de mutation, et en renforcer considérablement la plausibilité, par le recours au raisonnement indirect. La conjoncture la plus favorable à cet égard est celle d'un caractère dominant très délétère, mais ce cas est rare. Si la maladie n'est pas très létale, il sera difficile de mesurer « l'inaptitude » conférée par le gène ; si elle est très létale, il sera difficile de prouver que le mode de transmission est dominant, car il persistera rarement, ne serait-ce que pendant deux générations. Parfois, le problème pourrait être résolu pour un locus portant plusieurs allèles connus différents, dont les uns provoquent des formes bénignes et les autres des formes graves de la maladie. Alors, dans chacun des cas les plus graves, on pourra observer la mutation d'un allèle létal. Ce cas existe peut-être pour l'épiloia et pour la chondrodystrophie. Pour les allèles « bénins », persistant pendant plusieurs générations, la proportion de cas dus à une mutation nouvelle est corrélativement plus faible.

Les estimations purement indirectes sont peu dignes de foi mais on en a cependant fait pour des gènes divers reconnus seulement par leurs effets récessifs. L'une des causes d'incertitude en ce qui concerne les caractères récessifs est qu'il faut faire la part des résultats de l'endogamie. Une autre source possible d'erreur est que l'équilibre génétique peut être maintenu non seulement par la mutation, mais aussi par des effets légèrement favorables chez les hétérozygotes. En d'autres termes, l'effet global d'un gène peut être beaucoup moins mauvais que l'étude des homozygotes anormaux ne le ferait croire, auquel cas l'estimation indirecte du taux de mutation donnera une valeur bien trop élevée.

Quelques estimations types des taux de mutation chez l'homme

On a calculé le taux de mutation d'un assez grand nombre de gènes chez l'homme. Il est préférable de les exprimer en loci par génération si l'on veut éviter des polémiques, car des formes légèrement différentes des maladies considérées peuvent être rapportées au même allèle ou à des allèles différents. S'il existe plusieurs loci très étroitement liés, donnant naissance à un système pseudo-allélique, la valeur réelle du taux de mutation pour chaque élément distinct se trouve abaissée par un facteur qui dépend du nombre d'éléments du complexe.

Dominants

Les estimations les plus exactes, pour les loci que l'on suppose uniques, sont probablement celles qui se rapportent à des caractères dominants très défavorables (voir tableau 1). Les chiffres obtenus représentent des valeurs maximums, si l'on tient compte du risque de classer sous chaque rubrique plus d'une entité morbide. La valeur moyenne pour six affections est de l'ordre de 14×10^6 .

Etant donné qu'on classe plus d'un type de chondrodystrophie sous la même rubrique, le taux donné est sans doute beaucoup trop élevé. D'après Grebe,¹⁰ il en existe plusieurs types cliniques ; d'ailleurs, certains cas peuvent être dus à des gènes récessifs. En outre, ces différents types peuvent avoir des taux de mutation différents.

Dans le cas du rétinoblastome, autre affection dominante, qui paraît avoir un taux de mutation relativement élevé, il peut parfois s'agir de phénocopies (Vogel ⁴¹), non transmissibles à la génération suivante. On pourrait émettre la même opinion pour d'autres affections énumérées au tableau I, par exemple la microphthalmie.

On ne peut recourir au raisonnement indirect, sur lequel s'appuient toutes ces estimations, que lorsque la sélection agit puissamment contre le gène étudié. En théorie, on devrait pouvoir obtenir des chiffres de mutation pour plusieurs antigènes sanguins, par exemple ABO ou MNS, mais la sélection à l'encontre de n'importe lequel de ces gènes est trop faible et trop vague pour qu'on puisse lui demander un appui indirect en faveur de l'hypothèse de la mutation. Par contre, on peut étendre le raisonnement indirect à certains cas où la combinaison de plusieurs gènes à différents loci est létale ou très défavorable. Ainsi une affection létale, provoquée par la présence simultanée de deux gènes hétérozygotes, impliquera que chacun des gènes intéressés présente des mutations suffisamment fréquentes pour compenser la perte subie quand il agit en conjonction avec

l'autre gène.

Si nous prenons une vue d'ensemble de ces diverses considérations, nous pouvons raisonnablement supposer que les taux de mutation afférents à des loci qui portent des gènes dominants sont peut-être un peu trop élevés, mais que leur ordre de grandeur est correct. Il semble que, pour la plupart de ces maladies dominantes, on doive considérer le taux comme voisin de 5×10^{-6} .

Loci liés au sexe

La fréquence chez l'homme de maladies très létales liées au sexe est difficile à expliquer autrement que par l'hypothèse d'une mutation. L'observation directe de la faible fréquence de l'hémophilie dans les fratries et chez les collatéraux du côté maternel vient également à l'appui de cette explication. Haldane ^{16,17} a maintes fois repris la question et il semble, d'après certaines données, que les mutations surviennent plus communément chez les hommes que chez les femmes. Les deux maladies liées au sexe qui ont fourni des renseignements sur le taux de mutation chez l'homme sont l'hémophilie et la dystrophie musculaire pseudo-hypertrophique. Dans les deux cas, de nombreux types de maladies peuvent être facilement confondus entre eux si l'on s'en tient à la clinique. Les types liés au sexe sont identifiés par l'étude des ascendants et par le fait qu'ils apparaissent exclusivement chez les mâles, mais le risque de cette méthode est d'introduire par erreur certains cas autosomiques. La difficulté d'exclure les affections autosomiques limitées à un sexe est l'un des inconvénients de cette méthode.

Pour les exemples classiques de l'hémophilie et de la dystrophie musculaire liée au sexe, on a calculé à plusieurs reprises des taux de mutation, mais toujours d'après l'hypothèse que, dans chaque maladie, un seul locus est intéressé. Comme le montre le tableau I, ces taux sont beaucoup plus élevés que ceux obtenus par la mesure directe des dominants autosomiques. Peut-être le chromosome X présente-t-il la particularité de comporter de nombreux loci complexes ou de nombreux loci distincts produisant des effets semblables.

Caractères récessifs

On peut appeler caractère récessif chez l'homme celui qui dépend d'un gène sous la forme homozygote. Il peut exister des manifestations bénignes décelables chez les hétérozygotes (par exemple la thalassémie, la galactosémie, la cystinurie), mais la maladie chez l'homozygote est l'effet qui nous intéresse. Les estimations indirectes des taux de mutation d'affections récessives indiquées dans le tableau II s'appuient sur l'hypothèse que l'hétérozygote ne se trouve ni favorisé, ni défavorisé. Si l'hétérozygotisme était défavorable, comme l'a suggéré Book • pour la schizophrénie, il faudrait augmenter les valeurs. Par contre, si l'hétérozygotisme était légèrement favorable, il faudrait les diminuer.

En l'absence de mutation, un très léger avantage hétérozygotique suffit pour maintenir un létalement récessif rare en équilibre génique stable, de sorte que le calcul du taux de mutation est très facilement vicié. C'est là un principe extrêmement important qui mérite un examen approfondi.

Il est difficile de supposer que la plupart des caractères récessifs les plus connus en sont arrivés à leur valeur actuelle de fréquence génique (par exemple 1/100 pour la phénylcétonurie) sous l'effet du hasard ou de la « dérive ». La situation est encore plus frappante pour les gènes plus courants. Pour la thalassémie et la drépanocytose (Neel ²⁴), la sclérose kystique (Goodman & Reed ⁸), la diplégie spastique (Böök ³) et la schizophrénie (Penrose ³³), il faudrait postuler l'existence de taux de mutation invraisemblablement élevés. Effectivement, le taux maximum obtenu pour la drépanocytose par observation directe sur les hétérozygotes est beaucoup plus faible que le taux calculé par la méthode indirecte (Vanderpitte et al. ⁴⁰). Ces caractères courants n'auraient pas pu s'imposer facilement si les hétérozygotes n'étaient pas favorisés par quelque côté. Ces avantages sont peut-être des avantages locaux ayant existé dans un passé lointain, par exemple l'aptitude à résister à des infections, à des fléaux, à des famines, à des climats anormaux, etc.

**TABLEAU II. ESTIMATIONS INDIRECTES DE TAUX DE MUTATION SPONTANÉE
D'APRÈS L'HYPOTHÈSE D'UNE HÉRÉDITÉ RÉCESSIVE**

<i>Caractère</i>	<i>Taux de mutation par million de loci par génération</i>	<i>Région</i>	<i>Source</i>
Idiotie amaurotique familiale (juvénile)	38	Suède	Haldane ¹⁵
Albinisme	28	Japon	Neel et al. ²⁷
Ichtyose congénitale	11	Japon	Neel et al. ²⁷
Achromatopsie totale	28	Japon	Neel et al. ²⁷
Idiotie amaurotique familiale (infantile)	11	Japon	Neel et al. ²⁷
Myotonie congénitale	20	Suède	Böök ³
Epidermolyse bulleuse	50	Suède	Böök ³
Sclérose kystique du pancréas	700	EUA	Goodman & Reed ⁸
Anémie drépanocytaire	10 000	EUA	Neel ²⁴
Thalassémie	400	EUA	Neel ²⁴
Diplégie spastique	2 000	Suède	Böök ³
Microcéphalie	49	Japon	Komai et al. ¹⁸
Phénylcétonurie	25	Angleterre	Penrose ^{31, 32}
Schizophrénie	500	Angleterre	Penrose ³³

Il n'est pas nécessaire de postuler une vertu quelconque de l'hétérozygotisme comme tel. Il suffirait que les allèles mutants aient été « favorables » à une époque donnée et défavorables à une autre, dans des circonstances différentes ou à des stades différents du même cycle vital. Le principe de la stabilité génétique due à l'avantage de l'hétérozygotisme ou, plus exactement, à l'inconvénient de l'homozygotisme, bien qu'il soit compris depuis longtemps (Fisher ⁷), n'est cependant pris au sérieux que depuis peu. En génétique humaine, on le voit peut-être à l'œuvre dans un système tel que celui qui intéresse la drépanocytose chez les Africains. Le désavantage où se trouve un homozygote SS, qui souffre d'anémie, est contre-balançé dans une certaine mesure par le désavantage où se trouve l'homozygote, AA, qui est particulièrement sensible au paludisme provoqué par *P.falciparum*. Les systèmes génétiques humains en équilibre s'expriment par des grandeurs mesurables, parce que les types extrêmes, qui tendent vers l'homozygotisme, sont relativement « défavorables ». On peut prendre pour exemples à cet égard la stature, le poids à la naissance et le degré d'intelligence. Pour l'intelligence en particulier, on observe une nette fécondité différentielle dans un sens, et une viabilité différentielle dans l'autre. En d'autres termes, les faibles degrés d'intelligence sont liés à une faible viabilité et les hauts degrés d'intelligence à une faible fécondité.

Dans tous ces cas de polymorphisme en équilibre, la variation apparemment réduite à chaque génération par disparition des types extrêmes, n'est pas maintenue par des mutations nouvelles. Elle est maintenue simplement parce que les hétérozygotes, qui tendent à occuper la valeur moyenne de la grandeur mesurable, sont les parents de la plupart des enfants dans chacune des générations successives. Dans ces conditions, il est tout à fait inutile de chercher à estimer les taux de mutation des gènes constitutifs: toute estimation indirecte serait beaucoup trop élevée.

Haldane ¹⁵ a émis l'opinion que c'est peut-être l'inverse qui est vrai, à savoir que les estimations du taux de mutation pour les caractères récessifs sont souvent trop faibles. L'argument utilisé est le suivant: la fréquence réelle, qui serait théoriquement compensée par une mutation répétée, a été beaucoup plus élevée autrefois qu'elle ne l'est à l'heure actuelle. Cela provient vraisemblablement du fait que les mariages consanguins, qui facilitent l'apparition de maladies

récessives, diminuent graduellement depuis des dizaines d'années dans toutes les collectivités civilisées. J'estime que cet argument n'est pas solide car la fréquence des caractères récessifs rares est distribuée de façon extrêmement irrégulière chez l'homme. La maladie de Tay-Sachs, comme la pentosurie, atteint presque exclusivement les collectivités juives, tandis que la thalassémie est essentiellement observée dans le delta du Pô. Par contre, la phénylcétonurie n'existe pas chez les juifs. L'anémie drépanocytaire est commune chez les Africains. L'idiotie amaurotique familiale (juvénile) est surtout fréquente en Suède et l'acatalasémie n'a été observée qu'au Japon. Ces faits suggèrent que les mutations récessives sont très rares mais que parfois elles se sont propagées pour des raisons inconnues qui sont probablement en rapport avec un hétérozygotisme avantageux à une époque ou à une autre. Si les mutations n'étaient pas très rares, le même lot d'affections récessives apparaîtrait dans toutes les collectivités, ou du moins dans toutes les collectivités endogames, à travers le monde.

Pour résumer cette discussion du taux de mutation spontanée, j'estime que, pour des raisons diverses, la plupart des taux de mutation déjà calculés sont trop élevés; les points sur lesquels il y a lieu d'insister sont les suivants: la mutation peut être « imitée » par la suppression des types mêmes les plus réguliers de transmission dominante; des affections différentes sont groupées sous telle ou telle rubrique clinique uniforme; il est probable que les hétérozygotes porteurs de caractères récessifs létaux bien établis se sont trouvés autrefois légèrement avantagés, même s'ils ne le sont plus à l'heure actuelle.

Effet des mutations induites

C'est quand le gène est dominant que l'effet immédiat d'un accroissement du taux de mutation spontanée est le plus facile à calculer. Mais il s'agit là d'une règle tout à fait générale. L'accroissement de la fréquence de n'importe quel caractère à la première génération — par suite d'une mutation induite — dépend de la proportion des cas dus à une nouvelle mutation dans des conditions normales. Pour les létaux dominants et les caractères liés au sexe, cette proportion est forte, mais elle est très faible pour les létaux récessifs. Elle est faible aussi pour les caractères dominants qui ne se manifestent que très imparfaitement comme pour ceux qui participent à la transmission multifactorielle. La règle se rapporte à l'effet subi par la première génération ou par les générations qui la suivent immédiatement, ce qui intéresse au premier chef les gens vivant à l'heure actuelle. L'effet quantitatif total d'un taux de mutation modifié sur la population est théoriquement le même quel que soit le mode de transmission mais, dans le cas de gènes récessifs ou de gènes dominants fortement modifiés, un léger effet se maintient pendant un temps considérable, plusieurs milliers d'années.

La proportion de cas d'une affection létale dus à une mutation nouvelle dans une génération donnée quelconque peut être estimée au moyen du raisonnement indirect. Si le taux de mutation, μ , est exprimé en fonction de la fréquence génique par

$$\mu = f(q)$$

il s'ensuit régulièrement que la proportion de cas dus à une mutation nouvelle dans une génération donnée quelconque, quantité qu'on peut appeler M , est donnée par la formule approchée :

$$M = d\mu/dq.$$

Par exemple, pour un caractère létal récessif,

$$\begin{aligned} \mu &= q^2, \\ \text{d'où } M &= 2q. \end{aligned}$$

Si nous remplaçons q^2 par $1/40\,000$, fréquence de l'idiotie amaurotique familiale (juvénile) estimée par Sjögren,³⁸ nous obtenons $M = 1/100$. Etant donné ce qui a été dit au sujet de l'emploi de la méthode indirecte, ce chiffre indique probablement une limite supérieure, mais il montre le peu d'effet qu'aurait un changement du taux de mutation spontanée sur la fréquence du caractère

considéré dans la première génération venant après ce changement ou, bien entendu, dans toute génération ultérieure. Le doublement du taux de mutation n'augmenterait la fréquence que de 1 % dans la première des générations suivantes.

Sensibilité des loci humains aux radiations

On a beaucoup écrit sur la sensibilité probable des loci humains aux radiations, en utilisant comme base de comparaison les données expérimentales obtenues sur des animaux inférieurs. L'observation directe sur l'homme est cependant indispensable et l'on dispose à l'heure actuelle de trois sources de renseignements:

La comparaison de la descendance de parents exposés à des quantités différentes de radiations

Cette méthode a été essayée dans plusieurs études comparatives. Des enfants de radiologues ont été examinés par Crow 8 ainsi que par Macht & Lawrence, ²¹ tandis que Neel et ses collègues (Neel & Schull ²⁸) ont étudié la population japonaise exposée au risque. Deux autres types de recherches proposées partent de la même idée. L'un d'eux consiste à examiner spécialement les enfants de malades qui ont reçu de fortes doses thérapeutiques de radiations avant de concevoir, comme cela peut arriver chez des sujets atteints de spondylite. L'autre méthode consiste à déterminer la fréquence des mutations dans des zones où la radioactivité ambiante naturelle est élevée. Chacune de ces méthodes, bien qu'elle soit théoriquement utilisable, présente des difficultés techniques qui lui sont propres, mais toutes donnent lieu à une objection générale. La mutation nouvelle est un phénomène qui est très rarement observable bien qu'il puisse se produire continuellement. La recherche de légers accroissements de la fréquence pour des caractères qui, quand il s'agit de récessifs connus, ne dépassera pas 1 %, exige la réunion d'énormes quantités de données et il est probable que les résultats qu'on en tirera ne seront pas concluants. Ces méthodes sont, en fait, assez inefficaces, même quand on a tenu compte des causes d'erreur particulières à chaque type d'enquête.

L'examen des antécédents familiaux en cas de mutation reconnue

Une autre méthode, plus efficace, mais qui n'a reçu jusqu'à présent que peu d'attention, consiste à examiner avec soin les antécédents des parents et, dans certains cas, des grands-parents, pour des groupes de sujets chez lesquels on soupçonne qu'une mutation nouvelle a contribué à l'étiologie d'une maladie dans la descendance. On a déjà tiré de cette méthode des résultats valables en utilisant le test simple de l'âge des parents.

Il est certain que plus les parents sont âgés plus ils ont de chances d'avoir été soumis à des influences mutagènes. Si cette influence est celle des radiations ambiantes, la dose reçue à l'âge de 40 ans sera double de celle reçue à 20 ans. L'effet net de la distribution — en fonction de l'âge des parents — des maladies causées dans la descendance par les seules radiations ambiantes serait sensible, mais faible. L'accroissement moyen probable serait à peine supérieur à un an au-dessus de l'âge normal des parents (Penrose 30). On a cependant observé, dans le cas de plusieurs malformations, des effets marqués se limitant à l'un ou l'autre des parents. Comme le montre le tableau III, on a constaté une relation nette entre l'âge du père et les cas de chondrodystrophie et d'acrocéphalosyndactylie. Par contre, la fréquence du mongolisme est exclusivement en rapport avec l'âge de la mère. Il semble donc que, dans la mesure où ces caractères pourraient avoir leur origine dans des mutations nouvelles, les causes doivent en être différentes. En particulier, un âge plus avancé du père plaide fortement en faveur de quelques processus liés à la division cellulaire au stade spermatogonique, qui pourrait être d'origine chimique. L'effet ne se manifeste pas pour d'autres caractères que l'on suppose être souvent provoqués par une mutation nouvelle, tels que l'épiloïa, la neurofibromatose et le rétinoblastome — pour lesquels on n'a enregistré qu'un vague rapport, statistiquement non significatif, avec l'âge des parents. D'après le même test, le mongolisme

TABLEAU III. ÂGE MOYEN DES PARENTS DANS DES CAS SPORADIQUES DE MALADIES ATTRIBUÉES A UNE MUTATION NOUVELLE, PAR RAPPORT A L'ÂGE MOYEN DES TÉMOINS

Maladie	Source*	Moy. des témoins **	Nombre de cas	Excès par rapport à l'âge moyen des témoins (en années)	
				âge moyen du père	âge moyen de la mère
Chondrodystrophie	Mørch ²³ Krooth ¹⁹ Grebe ¹⁰	D E G	97 } 16 } 176 63 }	+5,4 } +6,8 } +5,1 +4,3 }	+3,5 } +5,7 } +3,6 +3,1 }
Acrocéphalo- syndactylie	Grebe ⁹	G	7	+5,5	+3,5
Epiloïa	Gunther & Penrose ¹² Borberg ⁴	E D	12 } 21 } 33	+0,8 } +0,4 } +0,5	+0,3 } +0,5 } +0,4
Neurofibromatose	Borberg ⁴	D	49	+0,9	+0,8
Rétinoblastome	Neel & Fals ²⁵	M	64	+0,5	+0,7
Mongolisme	Schulz ³⁵ Øster ²⁸ Penrose ³⁰	G D E	80 } 369 } 664 215 }	+5,3 } +5,3 } +5,8 +6,8 }	+7,7 } +6,5 } +6,9 +7,4 }

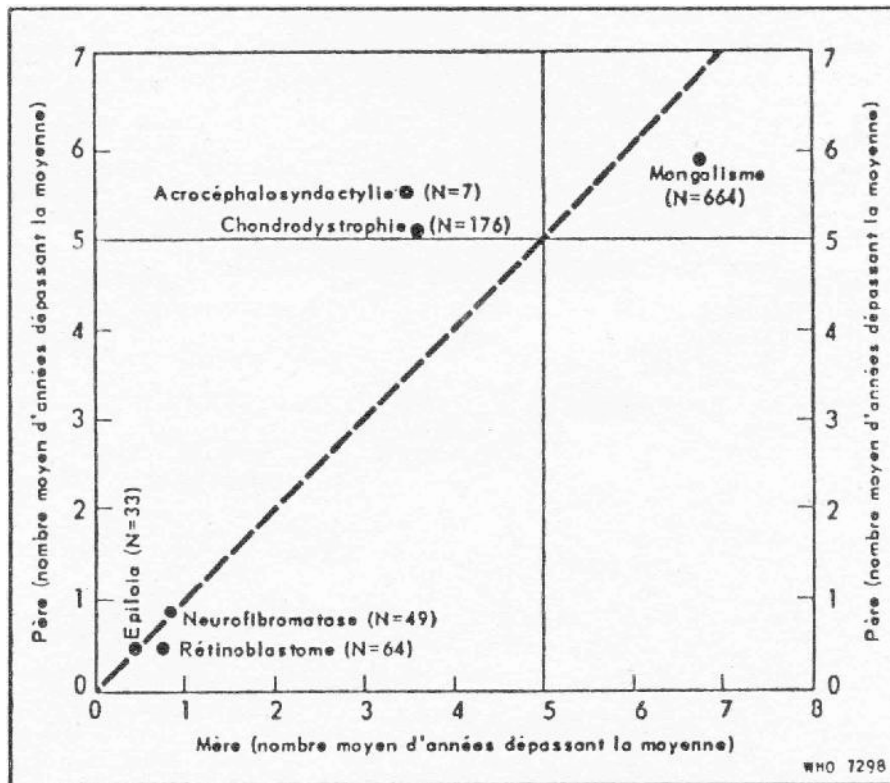
• Voir Penrose ¹⁴

•• E → Angleterre : père 30,9 ; mère 28,6
D → Danemark : “ 33,3 ; “ 28,6
G → Allemagne : “ 32,6 ; “ 28,9
M → Michigan : “ 30,5 ; “ 26,4
USA

semblerait avoir une cause entièrement différente. Les effets sont indiqués graphiquement dans la figure ci-après.

L'étude de l'âge des parents ne constitue qu'une partie du problème. Il faudrait déterminer l'exposition des parents aux rayons X ou à d'autres rayonnements. On pourrait aussi entreprendre des enquêtes sur les risques professionnels et sur l'exposition éventuelle à des mutagènes chimiques d'origine péristatique.

AGE EXCÉDENTAIRE DES PARENTS* DANS LE CAS DE MALADIES SUPPOSÉES ÊTRE DUES A UNE MUTATION NOUVELLE



N = nombre d'observations
dépassant la moyenne calculée sur l'ensemble de la populations

Observation de cellules somatiques

On a émis l'opinion qu'une culture de tissu traitée par exposition à une dose connue de rayonnement pourrait servir à étudier la sensibilité des cellules humaines. On mettra certainement au point les techniques nécessaires à cette fin; toutefois, de telles expériences ne seront jamais décisives, car les cellules germinales ont peut-être une sensibilité différente de celle des cellules somatiques. Nous pouvons cependant laisser de côté cette objection pour le moment puisque nous recherchons les données qui pourraient apporter des indications sur le taux de mutation dans les cellules somatiques. Les observations relatives à la production de tumeurs par des rayonnements constituent la source de renseignements à laquelle on pense immédiatement.

Jusqu'à ces derniers temps, on a supposé d'ordinaire que de très petites doses de radiations ionisantes n'avaient pas d'effet sur la production de la leucémie. On commence maintenant à en douter et l'on pense que la relation entre la dose reçue par la moelle osseuse et la fréquence de la leucémie n'est pas différente de l'effet linéaire observé dans la production de gènes létaux sur le chromosome X chez la drosophile. Les données réunies par Court Brown & Doll ⁵ permettent de se faire une idée de la dose qu'il est nécessaire d'appliquer à la moelle osseuse pour doubler le taux de leucémie spontanée: elle est de l'ordre de 30 à 50 r.

Cette manière de voir conduit à une autre idée intéressante. On a avancé l'opinion que de nombreux cas sporadiques de rétinoblastome seraient des phénocopies. N'est-il pas possible que ces phénocopies soient simplement des mutations somatiques du même gène qui se trouve parfois dans la lignée germinale et produit alors une transmission de type dominant ?

Le fardeau des gènes anormaux chez l'homme

Pour terminer, je mentionnerai un ou deux points relatifs à l'effet total de la mutation chez

l'homme, car cette question a fait récemment l'objet de très nombreuses discussions. Considérons le nombre total des zygotes formés dans une génération donnée. Nous ne savons absolument pas combien d'entre eux ne dépassent pas les premières divisions cellulaires. Il est même impossible de déterminer combien d'embryons meurent dans les six semaines qui suivent la fécondation. Selon Yerushalmy,⁴⁵ 15 % des grossesses humaines se terminent par des fausses couches ou des avortements. Il y a encore 3 % de grossesses qui donnent des mort-nés et 2 % qui aboutissent à la mort au cours de la période néo-natale. De plus, la mortalité précoce après le premier mois est de 3 %. Ces chiffres se rapportent à des collectivités d'Europe et d'Amérique du Nord où on lutte efficacement contre les maladies infectieuses et la malnutrition. Pour beaucoup de régions du globe, ils seraient notablement inférieurs à la réalité. Parmi les sujets qui arrivent à l'âge adulte, 20 % ne se marient pas et parmi ceux qui sont mariés 10 % environ n'ont pas de descendance. On ignore quelle est, dans cette perte continue de zygotes qui atteint peut-être environ 50 %, la part du fait génétique. Par analogie avec les résultats obtenus sur les caractères mesurables ordinaires comme la stature et l'intelligence, on pourrait estimer que la moitié à peu près de cette perte de zygotes est directement héréditaire. Peut-être les facteurs principaux sont-ils des létaux récessifs. S'il en était ainsi, le raisonnement indirect conduirait à la conclusion qu'un quart environ des zygotes sont perdus à chaque génération et que les gènes qui sont éliminés de ce fait sont remplacés par des mutations nouvelles. On est ainsi amené à une autre conclusion : un fort accroissement du taux de mutation, par exemple un doublement constant, porterait finalement ce patrimoine de létaux à la moitié du total et diminuerait de beaucoup « l'aptitude vitale » de l'homme, bien que les effets immédiats fussent faibles. Néanmoins, pour les raisons indiquées plus haut, l'auteur ne pense pas que cette perspective soit correcte. Il est probable que la létalité permanente éprouvée par notre espèce est due en grande partie à des mécanismes génétiques d'équilibre pour le maintien desquels il n'est pas nécessaire de postuler un grand nombre de mutations. Comme je l'ai précédemment souligné (Penrose ²⁹), l'amélioration des conditions de vie réduira vraisemblablement les fréquences des gènes récessifs dont la fréquence totale est due à l'avantage conféré par l'hétérozygotisme. Ainsi, le préjudice génétique susceptible d'être causé par l'accroissement du taux de mutation dû à l'utilisation industrielle et médicale des radiations pourra être compensé à l'avenir par le développement de l'hygiène qui se manifeste aujourd'hui dans le monde entier.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Andreasson, M. (1943) *Op. dom. Biol. hered. hum.* (Kbh.), 6
2. Book, J. A. (1952) *J. Génét. Hum.*, 1, 24
3. Book, J. A. (1953) *Acta genet. (Basel)*, 4, 1
4. Borberg, A. (1951) *Acta psychiat. (Kbh.)*, Suppl. 71, p. 3
5. Court Brown, W. M. & Doll, R. (1956) *Appendix B: Leukaemia and aplastic anaemia in patients treated with X-rays for onkylosing spondylitis*. In: Great Britain, Medical Research Council, *The hazards to man of nuclear and allied radiations*, London, p. 87
6. Crow, J. F. (1955) *Amer. J. Roentgenol.*, 73, 467
7. Fisher, R. A. (1930) *The genetical theory of natural selection*, Oxford
8. Goodman, H. O. & Rcccd, S. C. (1952) *Amer. J. hum. Genet.*, 4, 59
9. Grebe, H. (1944) *Z. menschl. Vererb.- u. KonstitLehre*, 28, 209
10. Grehe, H. (1955) *Chondrodysplasie*, Roma
11. Griffith, A. D. & Sorsby, A. (1944) *Bdt. J. Ophthal.*, 28, 279
12. Gunther, M. & Penrose, L. S. (1935) *J. Genet.*, 31, 413
13. Haldane, J. B. S. (1932) *The causes of evolution*, London
14. Haldane, J. B. S. (1935) *J. Genet.*, 31, 317
15. Haldane, J. B. S. (1939) *Ann. Eugen. (Camb.)*, 2, 232
16. Haldane, J. D. S. (1947) *Ann. Eugen. (Camb.)*, 13, 262
17. Haldane, J. D. S. (1956) *Ann. Hum. Genet.*, 20, 344
18. Komai, T., Kishimoto, K. & Osaki, Y. (1955) *Amer. J. hum. Genet.*, 7, 51
19. Krooth, R. S. (1952) *The aetiology of human malformations*, London (Thèse)
20. Lcvinc, P. et al. (1955) *Blood*, 10, 1100
21. Macht, S. H. & Lawrence, P. S. (1955) *Amer. J. Roentgenol.*, 73, 442
22. Mollcnbach, C. J. (1947) *Op. dom. Biol. hered. hum. (Kbh.)*, 15

23. Mørch, E. T. (1941) *Op. dom. Biol. hered. hum. (Kbh.)*, **3**
24. Neel, J. V. (1951) *Cold. Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **15**, 141
25. Neel, J. V. & Falls, H. F. (1951) *Science*, **114**, 419
26. Neel, J. V. & Schull, W. J. (1954) *Human heredity*, Chicago
27. Neel, J. V. et al. (1949) *Amer. J. hum. Genet.*, **1**, 156
28. Oster, J. (1953) *Mongolism*, Copenhagen
29. Penrose, L. S. (1955) *Advanc. Sci.*, **11**, 387
30. Penrose, L. S. (1955) *Lancet*, **2**, 312
31. Penrose, L. S. (1956) *Appendix C: The spontaneous mutation rate in man*. In: Great Britain, Medical Research Council, *The hazards to man of nuclear and allied radiations*, London, p. 90
32. Penrose, L. S. (1956) *Appendix D: Calculation of the quantitative effects of spontaneous and induced mutation rates in diseases caused by single genes*. In: Great Britain, Medical Research Council, *The hazards to man of nuclear and allied radiations*, London, p. 93
33. Penrose, L. S. (1956) *Appendix E: Estimate of the incidence of cases of schizophrenia and manic depressive reaction due to spontaneous mutation*, In: Great Britain, Medical Research Council, *The hazards to man of nuclear and allied radiations*, London, p. 96
34. Penrose, L. S. (1956) *Modern Problems in Ophthalmology*, **1**, 501
35. Schulz, B. (1931) *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, **134**, 268
36. Sjögren, T. (1931) *Die juvenile amaurotische Idiotie*, Lund
37. Sjögren, T. & Larsson, T. (1949) *Acta psychiat. (Kbh.)*, Suppl. 56, p. 1
38. Stephens, F. E. & Tyler, F. H. (1951) *Amer. J. hum. Genet.*, **3**, 111
39. Stevenson, A. C. (1953) *Ann. Eugen. (Camb.)*, **18**, 50
40. Vanderpitt, J. M. et al. (1955) *Blood*, **10**, 341
41. Vogel, F. (1954) & *KonstLehre*, **32**, 308
42. Vogel, F. (1955) & *ges. Blutforsch.*, **1**, 91
43. Waardenburg, P. J. (1951) *Amer. J. hum. Genet.*, **3**, 195
44. Walton, J. M. (1955) *Amer. J. hum. Genet.*, **20**, 1
45. Yerushalmy, J. (1945) *Ann. Amer. Acad. pol. Soc. Sci.*, **237**, 134

RÉGIONS PRÉSENTANT DES DIFFÉRENCES DE RADIOACTIVITÉ NATURELLE TELLES QUE DES DIFFÉRENCES DANS LES TAUX DE MUTATION DE GÈNES «MARQUEURS» PUISSENT Y ÊTRE DÉCELÉES

A. R. GOPAL-AYENGAR

*Head, Biology Division, Department of Atomic Energy,
Indian Cancer Research Centre, Bombay*

Le développement impressionnant de la recherche atomique au cours de ces dernières années et l'application croissante de l'énergie nucléaire à de nombreux domaines de l'activité humaine ont mis en lumière les graves problèmes que posent les effets à long terme du rayonnement sur l'homme et sur son milieu. Pour mieux apprécier la totalité des effets exercés sur les populations humaines, il est tout d'abord nécessaire de tenir compte de l'ordre de grandeur des diverses composantes de la radioactivité naturelle ainsi que des radioéléments qui existent normalement dans l'organisme et dans le milieu. Le tableau 1 donne l'ordre de grandeur de la quantité de rayonnement fournie par les rayons cosmiques, les rayonnements radioactifs émanant de la surface du globe et les radioéléments présents dans l'organisme.

Dans son article (voir page 41), le Professeur R. M. Sievert a traité des sources naturelles de radiation et de la mesure de la radioactivité de faible intensité. On ne reviendra donc pas ici sur ce sujet.

Zones à monazite

Dans le présent article, l'auteur s'efforcera de montrer que dans certaines parties de l'Inde les conditions sont particulièrement favorables à des études portant sur les différences des taux de mutation dues à des différences de radioactivité ambiante. Mais au préalable, il conviendrait peut-être de dire quelques mots des minerais de thorium et de la monazite, puisque ce sont ces éléments qui contribuent à la radioactivité naturelle existant dans certaines régions.

Comme l'uranium, le thorium provient de roches acides et il est concentré la plupart du temps dans des granits, des syénites et dans les pegmatites correspondantes. Il y a cependant entre ces deux éléments radioactifs une différence géochimique fondamentale : tandis que la dégradation des minerais de thorium s'effectue, dans l'ensemble, selon un processus de porphyrisation physique, celle des minerais d'uranium s'effectue selon des processus chimiques. En conséquence, le thorium se trouve incorporé à des sédiments sous forme de grains détritiques discontinus de minéraux primaires que l'uranium secondaire de formation sédimentaires se présente comme une entité diffuse chimiquement absorbée sur des matières charbonneuses, des phosphates et des argiles. Les minerais ordinaires de thorium sont la monazite, la thorite et la thorianite. Parmi ceux-ci on ne retiendra que le principal, la monazite.

Sans entrer dans le détail du mode de formation de la monazite ou des voies qu'elle emprunte pour gagner la mer — questions qui relèvent de la géologie — l'auteur passera directement au stade où elle s'accumule sous forme de dépôts de sable de plage dans diverses parties du monde.

Du point de vue de la répartition géographique, on a trouvé des dépôts de monazite mélangés à de l'ilménite, à du rutile, à du zircon et à d'autres éléments de terres rares par taches le long du littoral de l'Inde.

XXXXX il manque ici 3 lignes bougées à la photocopie (p. 127 de l'original)

Cochin, au sud-ouest de l'Inde. Là, sur une étendue de quelques 100 milles (160 kilomètres), le littoral est caractérisé par des bandes de ce sable radioactif. Celles-ci sont surtout concentrées sur une douzaine de milles, de Neendakara à Kayankulam, et sur un mille à Manavala-Kurichi. Bien

TABLEAU I. DEGRÉ D'EXPOSITION DE L'ORGANISME HUMAIN À LA RADIOACTIVITÉ AMBIANTE EN MILLI ROENTGEN PAR AN*

I. Radioéléments présents dans l'organisme		II. Rayons cosmiques		
			Equateur	Hautes latitudes
Carbone radioactif (15 désintégrations par minute et par gramme de carbone)	2	Niveau de la mer	33	37
Potassium radioactif (1980 désintégrations par minute et par gramme de potassium).	19	1 500 m	40	60
		3 000 m	80	120
		4 500 m	160	240
		6 000 m	300	450
Radium ($3,7 \times 10^{10}$ désintégrations par seconde et par gramme de radium).	(7?)			

III. Rayonnements radioactifs émanant de la surface du globe		Total: I + II + III à l'Equateur (niveau de la mer)		
Roches granitiques	90	}	21 + 33 + 90 = 144	
Teneur en parties pour un million (échantillons caractéristiques):				
U Th K				
4 13 3×10^4		}	21 + 33 + 23 = 77	
Roches sédimentaires	23			
La teneur en U, Th et K correspond environ au quart de celle du granit				
Océan.	0	}	21 + 33 + 0 = 54	
Teneur en parties pour un million:				
U Th K				
2×10^{-3} 10^{-6} 4×10^3				
Roches uranifères (teneur du minerai: 0,1 % U)				
Surface	2800			
Intérieur de la mine (2×2800)	5600			
Roches phosphatées: (Teneur en U: 0,01-0,025 % environ)				
Surface	280-700			

* D'après les données de Libby ²

que le sable de la plage renferme seulement 1 % de monazite, sa teneur en thorium est de l'ordre de 10,5 %, l'une des plus fortes du monde. De petites poches de la bande littorale en contiennent encore davantage (33 %). D'autres régions du globe méritent d'être mentionnées à cet égard; ce sont : le Brésil, Ceylan, l'Indonésie, l'Australie, le Congo Belge, certaines parties de l'URSS, l'Afrique du Sud, Madagascar, la Corée, l'Espagne et les Etats-Unis d'Amérique. D'après Davidson, ¹ les dépôts de sable de plage se localisent au Brésil, dans les Etats de Rio de Janeiro, Espirito Santo, Bahia, Parahiba et Rio Grande do Norte; ils s'étendent en bordure du littoral sur plus de 1 000 milles et les réserves les plus importantes se trouvent à Comaxatiba et à Guaratiba, dans l'Etat de Bahia, à Guarapary dans l'état d'Espirito Santo, à Barra do Itabopoana dans celui de Rio de

Janeiro, et dans la zone dite « barrière fossile ». Bien qu'au Brésil le rapport, monazite/autres minéraux soit plus élevé qu'il ne l'est dans les sables indiens et dans la plupart des autres sables, le produit concentré qu'on y obtient ne renferme apparemment pas plus de 5-6 % de thorium, contre 10% à Travancore.

Mesure des rayonnements émis

Une enquête préliminaire par sondage sur les zones à monazite de Travancore-Cochin a été menée récemment par les Divisions de la Physique sanitaire et du Contrôle de l'Air au Département de l'Energie atomique du Gouvernement de l'Inde pour apprécier l'exposition de la population des zones côtières aux rayonnements internes et externes. On procède à l'heure actuelle à une série de mesures plus importante pour obtenir des renseignements détaillés sur l'intensité du rayonnement dans les zones où la radioactivité naturelle est la plus forte et où la densité de population est également élevée. On a aussi effectué des mesures à l'intérieur et autour d'habitations situées dans la zone radioactive.

Les habitants de la légion sont exposés à divers rayonnements externes :

- a) Des rayonnements β -gamma émis par l'uranium et le thorium naturellement contenus dans la monazite;
- b) Des rayonnements β -gamma émis par le radon, le thoron et leurs produits de désintégration contenus dans l'air (tableau II).

L'exposition à des rayonnements alpha externes revêt peu d'importance à cause de la courte trajectoire des particules.

On a fait les déterminations au moyen d'un compteur de Geiger-Müller pour rayons γ à fenêtre mince, d'une épaisseur de 20-30 mg/cm². On s'est servi d'une chambre d'ionisation à paroi mince pour étalonner l'instrument de mesure. Des mesures de ce genre ont également été faites en Suède par le Professeur Sievert qui, comme nous l'avons vu, s'est surtout intéressé à la détermination des faibles niveaux de radioactivité et en particulier des rayonnements γ émis par des sujets vivants. Sur la base de ses patientes études, il a constitué une somme de connaissances qui est probablement la plus complète qu'on ait jusqu'à présent sur l'exposition de sujets humains de tous les groupes d'âge aux radiations. Sur les sables à monazite, l'exposition interne de la population est due à l'absorption de substances radioactives véhiculées par l'air, l'eau et les aliments. En outre, le radon et le thoron émis par la monazite renforcent la contamination de l'air dans le voisinage. Toutefois, ces gaz se désintègrent dans l'air et leurs produits de désintégration s'y fixent à de fines particules de poussière et se déposent sur le sol ou sur les habitants. Quand l'air est inspiré, une forte proportion de cette poussière active est retenue dans l'appareil respiratoire où elle agit, sans aucun doute, sur l'épithélium. L'absorption de composés solubles d'uranium et de thorium par l'intermédiaire des aliments et de l'eau accroît la quantité de ces substances introduites dans le corps par ingestion et une source permanente d'irradiation interne se constitue de la sorte. Le diagramme schématique de la p. 129 donne une idée de la désintégration du thorium et des produits qui en résultent.

Des séries représentatives des mesures faites sur la plage, à la surface du sol et dans l'air, ainsi que dans les maisons sont indiquées dans les tableaux III à VI. Elles portent sur les lieux suivants: Neendakara-Chavara (tableau III), Shakthikulankara (tableau IV), Pandarathuruthu (tableau V) et en certains points de Midalum (tableau VI).

TABLEAU II. SÉRIE DU THORIUM

Nom	Symbole	Période	Energie des radiations (en MeV)		
			α	β	γ
Thorium . . .	$^{90}\text{Th}^{232}$	$1,39 \times 10^{10}$ ans	4,03	—	0,05
Mésothorium 1	$^{88}\text{Ra}^{228}$ (MsTh ₁)	6,7 ans	—	0,02	0,03
Mésothorium 2	$^{89}\text{Ac}^{228}$ (MsTh ₂)	6,13 heures	—	2,1, 1,7 1,0	0,06, 0,97
Radiothorium .	$^{90}\text{Th}^{228}$ (RdTh)	1,90 ans	5,42 } 5,34 }	—	0,084 } 0,087 }
Thorium X . .	$^{88}\text{Ra}^{224}$ (ThX)	3,64 jours	5,68 } 5,45 } 5,19 }	—	0,24 } 0,05 }
Thoron . . .	$^{86}\text{Pa}^{230}$ (Th)	54,5 secondes	6,28	—	—
Thorium A . .	$^{84}\text{Po}^{214}$ (ThA)	0,158 seconde	6,77	—	—
Thorium B . .	$^{83}\text{Pb}^{212}$ (ThB)	10,6 heures	—	0,33 } 0,57 }	0,24, 0,30 } 0,11, 0,25 }
Thorium C . .	$^{83}\text{Bi}^{212}$ (ThC)	60,5 minutes	6,05 } 6,09 }	2,25	0,04 } 2,2 }
Thorium C' . .	$^{84}\text{Po}^{212}$ (ThC')	3×10^{-7} seconde	8,78	—	—
Thorium C'' .	$^{81}\text{Tl}^{208}$ (ThC'')	3,1 minutes	—	1,79	2,65, 0,58 } 0,51, 0,23 }
Thorium D . .	$^{82}\text{Pb}^{208}$ (ThD)	Stable	—	—	0,86 }

On voit qu'il y a des très grandes variations d'intensité d'un point à un autre des zones étudiées. Bien que la dose effectivement reçue par la population soit nécessairement encore en partie estimative pour le moment, l'ensemble des données semble indiquer que la population est soumise à des doses relativement fortes. Les valeurs calculées en doses γ pour différentes zones s'échelonnent entre 200/mr/an et 2,6 r/an environ. On estime en outre que la population est sans doute exposée à une dose gamma totale d'environ 10 à 30 r par période de procréation de 30 ans. On peut mentionner à cet égard que l'Etat de Travancore est celui où la densité de population est la plus forte de l'Inde ; on estime que le nombre d'habitants de la zone à monazite est de l'ordre de 100 000. Il convient de souligner ici que la dose totale β -gamma était dans tous les cas 3,5 fois plus forte que la dose due au seul rayonnement gamma. Bien qu'on puisse estimer normalement que la dose β a un effet négligeable, il ne faut pas oublier que les produits de désintégration du thorium, le mésothorium (2,1 Mev) et le thorium C (2,25 Mev) sont de puissants émetteurs d'énergie β , surtout si l'on considère que les habitants sont en contact étroit avec la surface du sol chaque fois qu'ils s'y asseyent ou qu'ils y dorment. Il y aurait donc lieu d'appliquer aux doses gamma un facteur de correction pour évaluer la dose totale reçue par tout l'organisme ainsi que la dose-gonades.

DÉSINTÉGRATION DU THORIUM ET PRODUITS FORMÉS

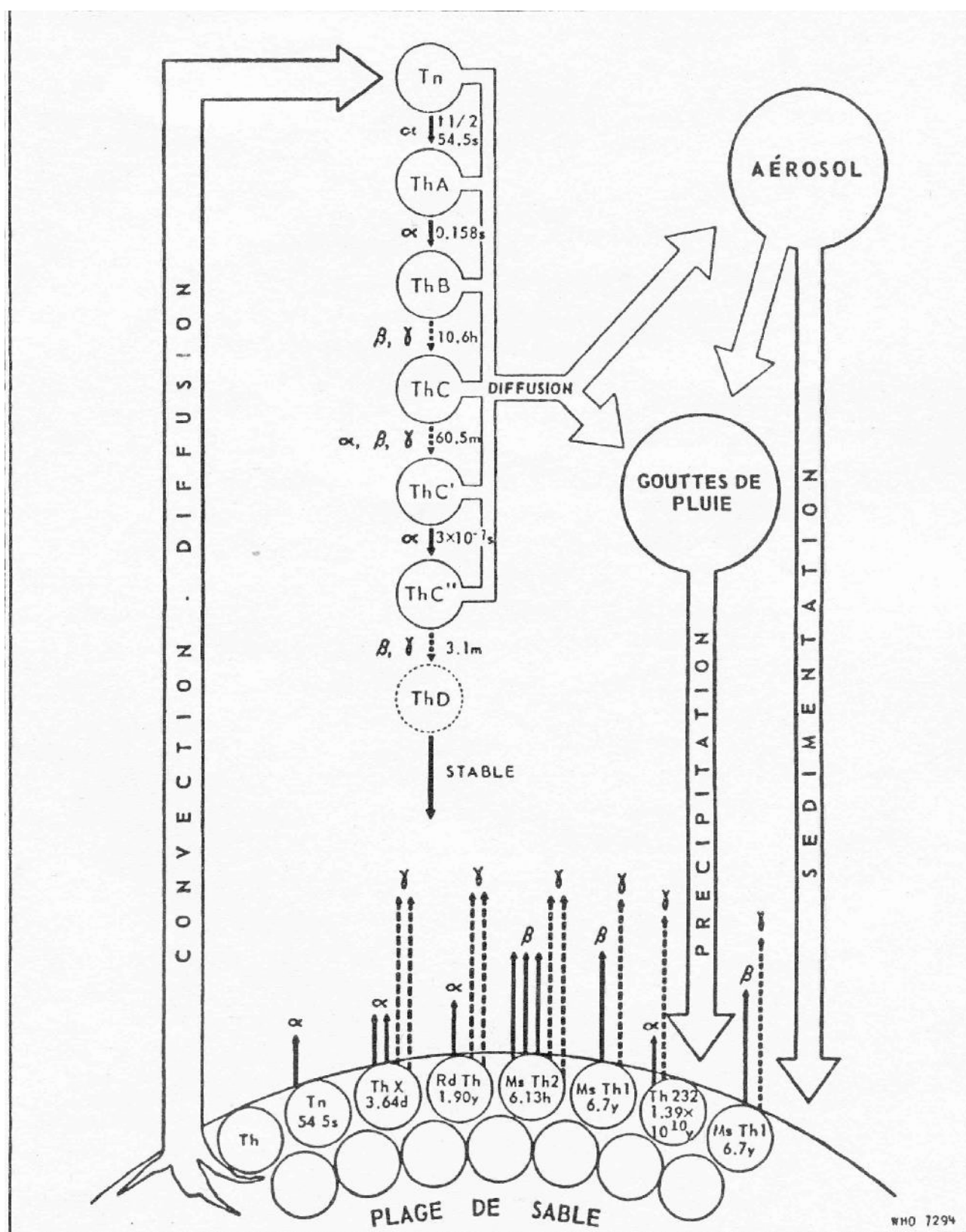


TABLEAU III. MESURES FAITES SUR LA PLAGE DE NEENDAKARA-CHAVARA*

Plage				Route
62 52 48	82 18 16	5,4 5 4,6	14 12 12	2,2 2 2
62 54 50	44 36 32	hutte 10 9	6,5 6 6	10 8 7
72 62 56	34 30 26	16 12 10	7,5 7 7	14 12 10
64 56 46	44 38 32	12 10 9	hutte .	28 24 20
30 24 22	12 10 8,5	10 8,4	4,4 4 3	6,5 6 5,8
36 30 28	12 10 8	8,4 8,4 7,5	hutte	16 12 12
22 18 14	10 9 8,5	hutte . .	32 26 20	24 22 20
32 28 24	22 18 16	5,4 5 5	étable	2,2 2 2
22 18 16	12 10 8	hutte . .	8,5 8 7,8	7,8 7,4 7
10 8 7,5	8,5 8 7,5	6 7,6 5,2	4,2 4 3,8	16 14 12

• On a sondé une bande de 1,6 km de long sur 450 m environ de large en faisant des mesures en dix points sur la longueur et en cinq points sur la largeur

Les trois chiffres de chaque case, lus de gauche à droite, se rapportent aux mesures effectives des rayonnements β + gamma de surface, gamma de surface et gamma dans l'air. respectivement.

Pour β + gamma, 100 mesures == 10,15 r par an

Pour gamma, 100 mesures == 2,86 r par an

TABLEAU IV. MESURES FAITES À SARTIKULANKARA
(AU SUD DU QUADRILLAGE DE LA PLAGE DE NEENDAKARA-CHAVARA)*

90 m				
27-45 m	56 44 40	36 28 24	18 14 12	14 10 8,6
	72 58 50	12 9 7,5	14 10 8 A	12 9 7,4
	72 58 48	22 18 14	12 10 8	12 10 8,2
	44 36 30	20 14 12 B	72 60 48	12 10 8,4
	20 16 14	28 20 16	32 22 18	16 12 10
	16 12 10	28 20 16	32 24 20	14 12 10 C
	8 7,5 7	32 24 22	22 18 16	22 18 14

• La majeure partie de la zone est couverte de plantations de cocotiers, les fosses à noix de coco étant remplies de sable provenant de la plage. La radioactivité au croisement de routes (à 200 mètres de la plage) est de 7.

Les trois chiffres de chaque case, lus de gauche à droite, se rapportent aux mesures effectives des rayonnements β + gamma de surface, gamma de surface et gamma dans l'air, respectivement.

Pour β + gamma, 100 mesures - 10,15 r par an

Pour gamma, 100 mesures = 2.86 r par an

A : entrée de la hutte 8
cour (sable noir) 30
sol 7,5
mur 10

B : entrée de la hutte 24
sol 12
mur 6,4

C : entrée de la hutte 22
sol 12
mur 10

TABLEAU V. MESURES FAITES À PANDARATHURUTHU*

On a sondé une zone de 90 m de long sur 45 m de large, à 1,6 km de Cheriaakhiakal dans la direction de Chavara ; on a opéré en quatre points parallèlement à la plage et en cinq points perpendiculairement à la plage.

Les trois chiffres de chaque case, lus de gauche à droite, se rapportent aux mesures effectives des rayonnements β + gamma de surface, gamma de surface et gamma dans l'air, respectivement.

Pour β + gamma, 100 mesures == 10,15 r par an

Pour gamma, 100 mesures == 2,86 r par an

Hutte: entrée 10 8,6 8
sol 10 8,4 8
mur 8,0

Plage		Canal		
18 16 14,2	12 9,4 8,8	16 14 12	10,4 9 8,4	8 7,5 7
9,2 8 7,6	16 14 12	9 8,2 7,8	12 10 10	7,6 7 6,4
16 14 12	12 9,6 9	hutte .	10 8,8 8	7,6 7 6,6
22 18 14	10 8,6 8	14 12 10	9,6 9 8,6	8,4 8 7,6

TABLEAU VI. MESURES FAITES À MIDAMUL (DUNE DE MIDAMUM TERI)

Emplacement	Surface		Air
	$\beta + \gamma$	γ	γ
Pièce de sable noir	18	14	12
Rivière à lit de sable noir, 900 m de la mer, 450 m de la dune	76	70	60
Au centre de six huttes . .	24	22	20
Taches noires et jaunes dans une autre rivière . .		90	80
» » *	90	80	80
Jardin avoisinant à 90 m en amont	18	14	12
A l'intérieur de la hutte:			
entrée	9,5	8,8	8
sol	13	12	12
mur	—	12	—
Au centre de 20 huttes dans la localité	—	8	7,5
Marché	14	12	11,5
Au centre de la localité sur sol humide	—	12	—
Sol de l'hôtel	12	10	9,5

- Une mesure souterraine à cet endroit a donné pour le rayonnement gamma un résultat supérieur à 100.

Possibilités de déceler des différences dans les taux de mutation spontanée

Une certitude est maintenant acquise, qui n'est que trop évidente: le rassemblement de données génétiques exactes sur l'homme est hérissé de difficultés; en effet, il n'existe pas de souches pures sur lesquelles on puisse travailler. D'autre part, le temps qui sépare deux générations est démesurément long. En outre, il est probable qu'un grand nombre des changements génétiques provoqués par les radiations serait létal. Un nombre considérable de mutations récessives se transmet de génération en génération et peut s'exprimer sous la forme d'aberrations physiologiques qui affaiblissent l'individu, mais ne le tuent pas nécessairement. En pareil cas, la distinction avec les processus morbides accidentels peut être difficile, sinon impossible à établir et risque en conséquence de ne pouvoir jamais être faite. On peut s'attendre à ce que de nombreuses mutations induites par les rayonnements affectent l'œuf fécondé; c'est pourquoi les changements génétiques les plus faciles à observer et à analyser statistiquement se traduisent par les manifestations suivantes : avortements, morts fœtales, mortinatalité, mortalité infantile, malformations, proportion des sexes, viabilité et fertilité, etc. Mais ce qu'il nous faut également examiner, ce sont les possibilités de déceler des différences portant sur les taux de mutations de gènes « marqueurs » dans des populations exposées à des rayonnements de l'ordre de ceux qu'on trouve dans la zone à monazite de Travancore. Une étude approfondie de la structure de la population de cette zone devrait fournir des renseignements sur les fréquences des gènes, sur leur distribution dans l'espace et dans le temps, ainsi que des données sur les taux de mutation. Il y a plusieurs années, Muller ³ a évoqué la possibilité de voir « l'érosion génique » aboutir à une accumulation de mutations délétères sous l'effet des interventions médicales améliorantes. A l'heure actuelle, nous avons dans la bande à monazite du Travancore une situation presque unique où il semble qu'il n'y ait aucun relâchement des forces de sélection s'exerçant sur la population, puisque l'action adoucissante des services médicaux modernes ne s'y est pas manifestée dans une mesure appréciable. La population y est restée plus ou moins stationnaire pendant des générations et l'on pourrait s'attendre à ce qu'elle présente des différences de taux de mutation pour des caractères particuliers — autosomiques dominants ou récessifs liés au sexe —, du genre de ceux qui sont étudiés dans la communication du Professeur Stevenson (voir page 93). Il existe une population témoin de volume comparable dans les zones voisines, où règnent des conditions démographiques semblables mais où la radioactivité naturelle est normale.

Or toute évidence, une enquête de cette nature devrait porter sur une longue période, mais elle mériterait d'être faite car elle permettrait peut-être d'obtenir certaines données directes sur les effets génétiques d'une forte radioactivité ambiante naturelle. Il est également vraisemblable qu'elle donnerait des indications sur les variations de doses capables de doubler le taux de mutation spontanée et sur d'autres problèmes connexes. Elle pourrait en outre révéler des effets somatiques intéressants, tels que la fréquence de la leucémie, des cancers et d'autres affections.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Davidson, C. F. (1956) *Mining Mag.*, **94**, 197
2. Libby, W. F. (1955) *Science*, **122**, 58
3. Muller, H. J. (1950) *Amer. J. hum. Genet.*, **2**, 111

COMPARAISON DES TAUX DE MUTATION CHEZ L'HOMME À DES LOCI PARTICULIERS

A. C STEVENSON

*Department of Social and Preventive Medicine
The Queen's University of Belfast, Irlande du Nord*

La présente note traite des problèmes pratiques qui se posent lorsqu'on tente de comparer la fréquence des phénotypes, la fréquence des gènes et les taux de mutation entre diverses collectivités. Semblable comparaison peut être opportune pour de nombreuses raisons ; elle est d'ailleurs d'un intérêt intrinsèque considérable pour la génétique des populations humaines. Toutefois, dans le cas particulier, les comparaisons tenues pour souhaitables concernent des collectivités que l'on sait avoir été exposées à des quantités totales très différentes de rayonnements.

Il paraît fort peu vraisemblable qu'il soit pratiquement possible de déceler les faibles différences génétiques auxquelles on peut s'attendre dans ces collectivités; ou bien, si on les décelait, de les attribuer avec certitude aux seules différences de la radioactivité ambiante. Il semble cependant nécessaire d'approfondir la critique sur ces points et sur quelques autres, car on a si fréquemment proposé de telles comparaisons qu'il est sans doute préférable de ne pas fermer les yeux devant les difficultés inhérentes à l'entreprise, mais bien plutôt de les analyser. Si donc l'exposé qui va suivre paraît en grande partie négatif, ce sera là l'excuse de l'auteur.

Aperçu des problèmes à résoudre

Les difficultés dont il s'agit peuvent se résumer comme suit :

1. On se heurte aux problèmes statistiques qui surgissent chaque fois que l'on veut déceler de petites différences entre fréquences extrêmement faibles, calculées sur un petit nombre d'individus, comme c'est le cas pour les taux de mutations chez l'homme. Supposons que nous ayons affaire à deux populations d'environ trois millions d'individus chacune et que nous désirions comparer la fréquence d'un caractère dominant ou d'un caractère lié au sexe ayant une fréquence approximative de l'ordre de $1/30\,000$. Supposons encore que l'on estime qu'une radioactivité ambiante de 3 r par génération pour les gonades provoquerait 10 % de toutes les mutations. Si les deux régions comparées présentent entre elles une différence de 4 r dans l'irradiation, il nous faudra alors interpréter une différence de l'ordre de 10 à 20 individus dans le nombre des sujets atteints dans les deux populations.

2. Il est hasardeux d'admettre que toutes les différences, dans les taux de mutations, qui pourraient être décelées entre les deux régions sont effectivement dues à un degré différent d'exposition à la radioactivité. Nous ignorons la proportion des mutations attribuables aux rayonnements, et il existe d'autres facteurs — raciaux, nutritionnels et démographiques — dont chacun pris isolément peut déterminer une plus forte variation des taux de mutation que la radioactivité ambiante. Les données montrant une étroite relation entre les mutations et l'âge des parents sont très nettes pour plusieurs des gènes dont l'expression pourrait servir à des études comparatives; les conventions sociales en matière d'âge du mariage ou de différences d'âge entre conjoints peuvent avoir une grande influence sur les taux de mutation. La médecine et l'industrie utilisent des substances naturelles ou artificielles dont on sait qu'elles sont mutagènes chez certains organismes inférieurs, mais on ignore les effets de ces substances chez le mammifère.

3. La valeur adoptée pour la fécondité relative du phénotype spécifique peut jouer un rôle assez considérable dans le calcul des taux de mutation par la méthode indirecte. Or, pour des raisons d'ordre social, la fécondité effective du phénotype peut différer suivant les populations et, en raison de la diversité ou de l'insuffisance des informations démographiques, il se pourrait que l'on ne puisse utiliser qu'une méthode fort peu satisfaisante pour comparer les deux collectivités

considérées. Au Danemark, par exemple (Morch ¹⁶), une forte proportion d'achondroplases adultes ont une descendance, alors qu'en Irlande du Nord on ne connaît aujourd'hui qu'un seul achondroplase vivant ayant eu des enfants (Stevenson ²¹). D'autre part, dans l'Etat de Michigan (Etats-Unis d'Amérique), on peut comparer le nombre des enfants nés d'individus de l'un et de l'autre sexe à différents âges (Falls & Neel ³), tandis qu'en Angleterre et au Pays de Galles, on ne dispose de semblables renseignements que pour les femmes, et en Irlande du Nord il n'existe aucune statistique nationale de ce genre. Ainsi, les renseignements démographiques de base ne sont pas toujours comparables dans des territoires qui, à d'autres égards, conviendraient aux études envisagées.

4. Pour procéder à une comparaison valable entre les taux de mutation dans deux collectivités, il est indispensable de disposer de données complètes et non pas seulement du tableau mutilé qui résulterait de renseignements inégalement sûrs. Avec la meilleure volonté du monde, il est impossible d'arriver à un degré de certitude entière si les services médicaux ne sont pas relativement bien organisés, si les relevés ne sont pas convenablement établis et accessibles, et si les autorités médicales et autres ne sont pas prêtes à coopérer. Pour prendre un exemple précis, il est extrêmement difficile de découvrir les rares garçons ayant déjà atteint un certain âge qui sont atteints de la dystrophie musculaire de Landouzy-Déjerinc (Duchenne) liée au sexe. Si les sujets n'ont pas été sous surveillance médicale depuis bien des années, s'ils n'ont été traités que longtemps auparavant dans un hôpital où les dossiers sont rudimentaires ou s'ils vivent dans une région où les services de l'enseignement négligent les enfants qui ne fréquentent pas l'école, il peut être pratiquement impossible d'en retrouver la trace. Les comparaisons entre collectivités devraient donc être contrôlées par des médecins ou par d'autres personnes ayant une grande expérience pratique des difficultés que présentent la vérification et le recoupement des données et des moyens de faire ces vérifications et recoupements.

5. Enfin se pose le double problème du diagnostic et de ses complications dues à l'extrême diversité que présentent ordinairement les relations apparemment simples entre gènes et caractères. Comme on pouvait le prévoir d'après les études sur l'animal, l'expérience ne cesse de montrer que les mêmes syndromes peuvent être déterminés chez l'homme par des gènes occupant différents loci ou par des allèles différents. En outre, l'existence de phénocopies vient évidemment ajouter aux difficultés. Plus on pousse l'étude des caractères humains liés à un seul gène, plus le tableau se complique: on s'aperçoit qu'il n'est guère de caractère connu dont on ne sache ou ne soupçonne qu'il peut être déterminé par plusieurs processus différents. Il ne s'agit pas seulement des multiples caractères que les manuels signalent comme dus tantôt à des gènes dominants, tantôt à des gènes récessifs et parfois à des gènes liés au sexe. Nombre de ces indications peuvent fort bien provenir d'erreurs d'interprétation des antécédents ou de l'utilisation de travaux faisant spécialement état de données exceptionnelles. Quoi qu'il en soit, la différenciation clinique et biochimique des caractères et l'habitude de plus en plus répandue d'étudier, dans une collectivité donnée, toutes les familles dont certains membres sont atteints semblent confirmer une telle probabilité. Peut-être de nouveaux faits apparaîtront-ils quand on disposera de données plus nombreuses pour l'analyse de diverses caractéristiques mesurables, par exemple des mensurations permettant de comparer les membres d'une même fratrie ou de comparer tous les phénotypes. Peut-être la tâche nous sera-t-elle facilitée par une connaissance plus approfondie de l'anatomie pathologique et de l'histologie d'affections dues à des facteurs génétiques. L'exemple le plus remarquable est sans doute celui de la surdi-mutité héréditaire: on a de bonnes raisons de penser qu'un grand nombre de gènes récessifs et quelques gènes dominants, qui ne peuvent être séparés cliniquement, sont susceptibles, chacun isolément, de déterminer la surdité. Il est intéressant de noter que chez la souris — qui a donné lieu à des constatations analogues — l'observation histologique elle-même ne permet pas de déceler de différences entre les lésions produites par des gènes différents. Les cas dits «congénitaux» ou les phénocopies semblent également représenter un tiers au moins de tous les cas de surdi-mutité (Stevenson et Cheeseman ²²).

Ces diverses considérations montrent qu'il est difficile de proposer des caractères qui

pourraient être utilisés comme marqueurs pour des comparaisons du genre envisagé. En fait, on ne peut se défendre de l'idée que ce seront les lacunes de nos connaissances qui détermineront en grande partie le choix d'un caractère, qui risque précisément d'être jugé satisfaisant en raison même de ces ignorances !

Types de caractères susceptibles d'être utilisés comme marqueurs

Il paraît utile de passer rapidement en revue ici les types de caractères qui pourraient être utilisés comme marqueurs en vue d'étudier les taux de mutation produites à des loci déterminés et de montrer au passage comment se posent les problèmes pratiques dont je viens de parler. On s'accordera sans doute à reconnaître que les caractères dus à des gènes récessifs autosomiques ne conviennent absolument pas aux études envisagées. D'abord, ils se rencontrent rarement. Ensuite, il est très risqué de calculer un taux de mutation en partant d'une évaluation de la fréquence du gène, car les variations du degré de consanguinité (inbreeding ratio) sont difficiles à détecter chez l'homme autrement que sous la forme la plus élémentaire de taux de nuptialité entre cousins germains, et de plus les isolats à forte consanguinité où apparaîtraient plusieurs manifestations d'un caractère rare auraient un effet très marqué sur le taux global.

En revanche, les caractères dus à des gènes dominants autosomiques et à des gènes liés au sexe offrent certaines possibilités d'évaluation directe et, étant moins dépendants des écarts à la panmixie, peuvent permettre de calculer indirectement des taux de mutation en partant de la distribution théorique des génotypes en état d'équilibre, suivant la formule de Haldane.⁹

On peut supposer sans trop de risque que les gènes pour lesquels des taux de mutation ont déjà été évalués sont ceux dont les caractéristiques se prêteront le mieux à des études comparatives. Si l'on se reporte aux tableaux I et II où sont indiqués des taux de mutation pour quelques caractères dus à des gènes dominants et à des gènes liés au sexe, on verra que les calculs correctement effectués sont malheureusement très peu nombreux et que les données sur lesquelles ils reposent sont souvent assez peu abondantes ou résultent d'estimations indirectes plutôt que de dénombrements effectifs. Ces remarques doivent être considérées moins comme une critique que comme une indication de la difficulté et parfois de l'impossibilité de réunir des données quantitativement et qualitativement suffisantes.

Gènes dominants autosomiques

Ce sont les gènes dominants autosomiques qui semblent se prêter le mieux à la réunion de données en vue d'études comparatives ; le caractère idéal serait celui qui posséderait les propriétés suivantes :

- a)* Manifestation à 100 % dans le génotype approprié (ce qui éviterait des erreurs dans l'évaluation de la fréquence du gène et dans l'identification des nouveaux phénotypes mutants) ;
- b)* détermination du caractère par un seul gène ;
- c)* impossibilité de simulation du phénotype par une phénocopie ;
- d)* tare décelable à la naissance ou au tout début de l'existence, mais sans que les individus tarés meurent trop jeunes (cette condition est importante, car autrement l'évaluation de la fréquence peut être rendue difficile par la mortalité différentielle) ;
- e)* fréquence suffisamment grande de la tare considérée (plus la fréquence est faible, plus la population étudiée devra être nombreuse pour que les différences de fréquence et par conséquent les différences dans le taux de mutations puissent être décelées) ;

TABLEAU I. ÉVALUATION DES TAUX DE MUTATION DE CARACTÈRES LIÉS
À DES GÈNES AUTONOMES DOMINANTS

Caractère	Méthode d'évaluation du taux de mutation	Proportion par million (estimation)	Source
Achondroplasie	<i>Directe:</i> 8 cas sporadiques sur 94 073 naissances dans des hôpi- taux <i>Indirecte:</i> $\mu = \frac{1}{2}(1-f)x = \frac{1}{2}(1-0,098) \times$ $\frac{86}{3\,793\,000}$ (Danemark)	43 10	Mørch ¹⁵
	<i>Directe:</i> 6 cas sporadiques sur 44 109 naissances dans des hôpi- taux (Suède méridionale)	68	Böök ²
	<i>Directe:</i> 9 cas sporadiques sur 31 753 naissances dans des hôpi- taux <i>Directe:</i> 37 cas sporadiques sur 1 387 000 individus vivants <i>Indirecte:</i> $\mu = \frac{1}{2}(1-f)x = \frac{1}{2}(1-0,09) \times$ $\frac{39}{1\,387\,000}$ (Irlande du Nord)	142 13 14	Stevenson ²¹
	<i>Directe:</i> fréquence évaluée $\frac{1}{30\,000}$ dont un quart de cas sporadiques (Angleterre du Sud-Est)	8-12	Gunther & Penrose ⁸
	<i>Directe:</i> 51 cas sporadiques sur un nombre déterminé de nais- sances voisin de 1 500 000 (Londres)	17	Philip & Sorsby (données non publiées 1947)*
	<i>Directe:</i> 49 cas sporadiques sur 1 054 985 naissances (Etat du Michigan, USA)	23	Falls & Neel ³
Rétinoblastome	<i>Directe:</i> 47 cas sporadiques sur 1 376 000 naissances (Allemagne)	17 (4)	Vogel ²⁴

* D'après les données de Griffith et Sorsby ⁷

TABLEAU I. (suite)

Caractère	Méthode d'évaluation du taux de mutation	Proportion par million (estimation)	Source
Syndrome de Waardenburg (troubles de la pigmentation capillaire, de la vue et de l'ouïe)	Fondée sur une proportion de cas observés chez des sourds-muets, avec évaluation de la prévalence et de la fréquence de la surdi-mutité (Pays-Bas)	4	Waardenburg ²⁸
Polypose multiple du côlon	Fondée sur la fréquence de l'affection à l'autopsie et sur la proportion d'autopsies du cancer du côlon ayant révélé une polypose (Etat du Michigan, USA)	13	Reed & Neel ⁷
Dystrophie myotonique	$\mu = \frac{1}{2}(1-f)x = \frac{1}{2}(1-\frac{1}{3}) \frac{33}{1\ 370\ 921}$ (Irlande du Nord)	8	Lynas ¹⁸
Syndrome de Marfan	$\mu = \frac{1}{2}(1-f)x = \frac{1}{2}(1-\frac{1}{2}) \frac{36}{1\ 370\ 921}$ (Irlande du Nord)	5	Lynas (données non publiées, 1956)
Aniridie	28 cas sporadiques (1875-1944) et 13 cas isolés en 1944 dans une population de 3 844 000 individus Fréquence évaluée $\frac{1}{200\ 000}$ (Danemark)	5	Mollenbach ¹⁴

f) tendance prononcée à l'élimination du phénotype par la sélection. (Si ce n'est pas le cas, les évaluations directes des taux de mutation seront pratiquement impossibles car on observera très rarement de nouveaux phénotypes mutants. Les évaluations indirectes du taux de mutation seront également moins sûres, s'il n'y a pas une diminution de la fécondité effective suffisamment prononcée pour être reconnue et mesurée. Dans le cas d'un caractère peu fréquent, avec faible élimination par voie de sélection, il suffirait d'un petit nombre de mutations apparues quelques générations auparavant pour entraîner de grandes différences dans la fréquence du phénotype.)

Si l'on considère les caractères qui figurent dans le tableau I et les taux de mutation calculés, les défauts que chacun présente pour des études comparatives n'apparaîtront que trop facilement. Néanmoins, il ne sera sans doute pas inutile de les mentionner à l'intention des lecteurs non médecins, auxquels les questions cliniques ne sont pas familières.

**TABEAU II. ÉVALUATION DES TAUX DE MUTATION DE CARACTÈRES
DÉTERMINÉS PAR DES GÈNES RÉCESSIFS LIÉS AU SEXE**

<i>Caractère</i>	<i>Méthode d'évaluation du taux de mutation</i>	<i>Proportion par million (estimation)</i>	<i>Source</i>
Hémophilie	Fréquences évaluées à Londres: entre 35 et 175 par million de naissances; fertilité relative des hémophiles mâles <0,25 (Londres)	5	Haldane ⁹
	$\mu = \frac{1}{3}(1-f)x = \frac{1}{3}(1-0,286) \times 1,33 \times 10^{-4}$ (Danemark)	32	Andreasson ¹ (modifié par Haldane ¹⁰)
	$\mu = \frac{1}{3}(1-f)x = \frac{1}{3}(1-0,333) \times \frac{3\ 163}{4\ 092\ 025}$ D'après les données de Fonio ⁴ et Andreasson ¹ (Suisse et Danemark)	27	Vogel ²⁵
Atrophie musculaire de Landouzy- Déjerine (Duchenne)	18 cas sur 67 000 garçons nés vivants $\mu = \frac{1}{3}(1-f)x = \frac{1}{3} \times 1 \times \frac{18}{67\ 000}$ (Etat de l'Utah, USA)	95	Stephens Tyler ¹⁸
	36 cas sur 162 448 garçons nés vivants $\mu = \frac{1}{3}(1-f)x = \frac{1}{3} \times 1 \times \frac{36}{162\ 448}$ (Irlande du Nord)	74	Stevenson ²⁰ (et données non publiées, 1956)
	16 cas sur 138 403 garçons nés vivants $\mu = \frac{1}{3}(1-f)x = \frac{1}{3} \times 1 \times \frac{16}{138\ 403}$ (Angleterre)	39	Walton ²⁷

Achondroplasie

L'utilisation de l'achondroplasie comme marqueur soulève au moins trois objections et peut-être une quatrième. En premier lieu, il apparaît que l'achondroplasie, telle qu'on l'observe d'ordinaire à la naissance, est « différente » de l'achondroplasie communément constatée chez des sujets plus âgés. Si l'on rapproche les renseignements obtenus sur l'histoire de la grossesse et l'état du fœtus, pour les huit achondroplasies de Morch et les neuf signalés par l'auteur, reconnus à la naissance et

nés de parents normaux (Stevenson II), on constate que sur ces 17 cas (6 du sexe masculin et 11 du sexe féminin), 6 sont venus au monde mort-nés; 8 sont morts peu après la naissance, 1 a vécu une année puis est mort de pneumonie, 1 a vécu 18 mois puis est mort de pneumonie sans avoir jamais marché ni eu aucune dent, et 1 a vécu jusqu'à l'âge de 29 ans. Dans ce dernier cas, observé par March, l'état physique du père était toutefois inconnu.

En outre, dans cette série combinée, 6 des mères ont présenté un hydramnios pendant la grossesse et 3 des enfants étaient atteints d'autres anomalies graves: microphthalmie, insuffisance cardiaque et présence d'un appendice caudal rudimentaire chez l'un, bec de lièvre, polydactylie et syndactylie chez les deux autres.

En Irlande du Nord, on a fait une étude complète de 37 sujets chez lesquels on présumait l'existence de mutations nouvelles; trois d'entre eux seulement ont été reconnus à la naissance. Tout cela tend à montrer que les cas reconnus à l'hôpital lors de la naissance possèdent le type d'antécédents maternels et l'apparence fœtale que nous associons d'ordinaire à la notion d'anomalie congénitale, mais pas nécessairement à celle d'anomalie héréditaire. On peut se demander en outre si la survivance possible de cas bénins de ce genre ne risque pas de compliquer les problèmes de fréquence du gène et de fécondité chez les sujets vivants. On notera également qu'il serait risqué de comparer la fréquence de l'achondroplasie chez les enfants nés dans divers hôpitaux, car la quantité et la qualité des soins dispensés pendant la grossesse peuvent modifier cette fréquence. Ainsi, pour neuf sujets nés au Royal Maternity Hospital de Belfast du 1er janvier 1938 au 30 juin 1956, six mères ont été hospitalisées, les unes pour hydramnios, les autres (quatre) à la suite d'un diagnostic radiologique prénatal.

En deuxième lieu, on signale de temps à autre des cas où deux achondroplases naissent de parents normaux. Helwig-Larson & Merch¹¹ et Grebe⁴ ont rapporté des cas de ce genre; dans l'un d'eux, les parents étaient cousins. On a connaissance de deux familles semblables en Irlande du Nord; ici encore, dans un cas les parents étaient cousins germains. On est amené à penser qu'il peut s'agir d'un gène ou d'un allèle récessif, ce qui introduit une autre complication.

En troisième lieu, nous nous heurtons aux difficultés de diagnostic. D'ordinaire, c'est seulement en tant que parents d'enfants anormaux qu'on découvre les achondroplases de taille assez grande. On a signalé plusieurs cas d'individus mesurant environ 1,5 m. L'auteur a vu un homme de 1,52 m; ni lui ni ses collègues n'ont été en mesure de savoir si ce sujet était normal ou non. S'il existait un sujet anormal ayant avec cet homme un degré de parenté approprié, le problème serait probablement résolu.

La distinction entre l'achondroplasie et le syndrome de Morquio n'est peut-être pas aussi facile qu'on l'admet ordinairement. Par exemple, certains cas d'achondroplasie, qui semblent typiques par la longueur des membres et la forme de la tête et des mains, présentent, à la radiographie, une colonne vertébrale qui accuse des modifications couramment considérées comme caractéristiques de la maladie de Morquio.

Enfin — nous l'avons déjà dit — quand on évalue indirectement la fréquence des mutations, la valeur adoptée pour la fécondité relative peut modifier considérablement le chiffre calculé. Au Danemark, une très forte proportion d'achondroplases ont eu des descendants, la plupart illégitimes, alors qu'en Irlande du Nord on ne connaît qu'un seul de ces anormaux qui ait eu des enfants. On voit donc que les différences dans les facteurs sociaux peuvent gêner les comparaisons.

Epiloia

L'épiloia doit être, semble-t-il, éliminée comme marqueur. D'après les mesures faites, la fréquence totale de la tare est faible. Gunther & Penrose⁸ l'évaluent à 1/120 000 et les neuf cas vivants d'Irlande du Nord représentent à peu près la même proportion (Stevenson & Fisher²³). On peut estimer que la fréquence réelle du génotype est peut-être trois fois plus grande, mais ces supputations, sans doute valables dans certains contextes, sont difficilement acceptables lorsqu'il s'agit de comparer deux fréquences.

La difficulté est que le gène peut ne pas se manifester, ou s'exprimer sous une forme si bénigne ou si peu caractéristique que l'anomalie ne sera pas diagnostiquée à moins que l'attention ne

soit appelée sur des parents gravement tarés. De plus, l'atteinte pourra être impossible à diagnostiquer avant l'apparition des lésions cutanées caractéristiques; en outre, tout groupe important de jeunes enfants épileptiques comprendra presque certainement quelques cas non décelables. Si l'on ajoute que la mortalité est très élevée chez les sujets atteints, que la grande majorité d'entre eux meurent avant l'âge de 30 ans, et que de nombreux cas de sclérose tubéreuse ne sont découverts qu'à l'autopsie, les difficultés paraîtront plus évidentes encore.

Rétinoblastome

Le rétinoblastome semble être un caractère plus adéquat à maints égards pour l'étude comparative des fréquences, à condition qu'il existe de bons services d'ophtalmologie dans les zones considérées. Les enfants atteints de symptômes oculaires sont examinés très tôt par le médecin; ceux qui présentent le genre de symptômes et de signes susceptibles d'être causés par un rétinoblastome sont rapidement renvoyés à l'oculiste et le diagnostic est connu immédiatement ou à bref délai. Dans une proportion considérable de cas, l'œil est énucléé et l'on peut procéder à un examen histologique pour confirmer le diagnostic clinique. Toutefois, une biopsie est indispensable car on peut admettre qu'un quart au moins des yeux énucléés par suite d'un rétinoblastome sont atteints également d'une autre affection)

D'après Falls & Neel ³ qui ont fait l'étude la plus complète de la question jusqu'à présent, il n'est pas exclu que plusieurs gènes puissent provoquer le rétinoblastome et que certains cas, notamment les cas unioculaires soient des phénocopies. En outre, ces auteurs se sont demandé si la race ne jouait pas un rôle dans les différences de fréquence constatées : en effet, les populations africaines semblent moins souvent atteintes que les groupes d'origine européenne. Enfin, ces auteurs ne sont pas certains d'avoir procédé à une détermination complète.

Syndrome de Waardenburg

Waardenburg estime que la fréquence de l'intéressant syndrome qu'il a décrit (anomalies de l'œil, de l'ouïe et de la pigmentation des cheveux) est d'environ 1/42 000 de la population des Pays-Bas ; cet auteur a toutefois dû tenir compte d'une proportion de cas non dépistés qu'il a simplement évaluée. En fait, une évaluation directe exigerait l'examen de la population entière en vue de découvrir la présence de signes mineurs. Il ressort clairement de l'exposé de Waardenburg que, chez un sujet donné, il peut exister un seul des trois éléments : anomalie de la chevelure, surdité et signes oculaires ; il paraît impossible, pour des raisons cliniques et compte tenu de l'effort exigé, d'examiner suffisamment d'individus pour obtenir une évaluation directe de la fréquence du caractère. En Irlande du Nord, par exemple, un seul cas de ce genre a été découvert. Encore était-ce un cas sporadique qui s'est révélé lors d'une étude sur la surdité héréditaire.

Anomalie nucléaire familiale de Pelger-Huet

Il semble que ce soit un caractère rare, même en Europe continentale, bien qu'elle y soit beaucoup plus commune qu'en Amérique du Nord ou au Royaume-Uni. ¹⁶ En vérité, il sera quelque peu risqué d'envisager l'utilisation de ce caractère pour des comparaisons entre taux de mutation, tant que des études contrôlées n'auront pas permis de déterminer la réalité de ces différences apparentes, auquel cas il resterait encore à vérifier si elles sont imputables à des facteurs raciaux ou à des facteurs géographiques. De surcroît, en l'absence de caractéristiques extérieures facilement reconnaissables, on devrait examiner peut-être 500 000 spécimens de sang différents pour découvrir un nombre suffisant de cas.

Aniridie

Mollenbach ¹⁴ estime que la fréquence du syndrome d'aniridie et de déficience mentale est d'environ 1/100 000. Cette affection semble due à l'héritage d'un gène dominant mais dont l'expression varie beaucoup ; il peut même ne pas se manifester du tout. Les constatations faites dans quelques familles laissent à penser qu'il existerait également une forme récessive; le tableau de l'aniridie et d'autres anomalies oculaires associées, soit à l'intérieur de familles déterminées, soit

dans des familles différentes, donne à penser que nous pouvons avoir affaire aux effets de plusieurs gènes distincts ou d'allèles pouvant se substituer les uns aux autres. Il semble nécessaire d'étudier davantage cette affection avant de pouvoir la prendre en considération aux fins ici envisagées.

Polypose multiple du côlon

Reed et Neel ¹⁷ ont calculé un taux de mutations pour la polypose multiple du côlon par une méthode extrêmement ingénieuse; toutefois, la fréquence de cette maladie ne peut guère être obtenue directement. Il s'agit d'une affection caractérisée par de multiples petites tumeurs bénignes du côlon et du rectum; l'attention n'est attirée sur elle que : a) quand l'une des tumeurs devient maligne et donne lieu à des symptômes ; b) quand il se produit un saignement accidentel des tumeurs ; c) quand le côlon fait pour quelque autre raison l'objet d'un examen endoscopique de l'anse sigmoïde ; d) par hasard, lors d'une autopsie.

Telles sont les méthodes de détection auxquelles il faudrait recourir, soit pour dépister les cas sporadiques, soit pour faire des recherches sur les familles de sujets atteints. A moins de passer au rectoscope des dizaines de milliers d'individus et de partir, instrument en main, à la poursuite de leurs parents, on ne voit pas comment il serait possible d'utiliser ce caractère comme marqueur !

Dystrophie myotonique

Lynas, ¹³ au Service de Médecine sociale et de Médecine préventive de la Queen's University of Belfast, a fait la seule détermination complète de dystrophie myotonique que l'auteur ait pu découvrir. Là encore, le principal défaut de cette affection est que le gène reste parfois totalement ou partiellement caché, et que les symptômes n'apparaissent pas toujours au même âge; on peut donc difficilement repérer avec certitude les phénotypes mutants faiblement atteints ou les membres faiblement atteints de la génération actuelle d'une famille déterminée. Il est possible qu'un examen très minutieux de l'état neurologique des personnes souffrant de cataracte présénile permette de découvrir un plus grand nombre de cas mais il subsistera un doute pour beaucoup d'entre eux.

Syndrome de Marfan

Lynas (travail non publié, 1956) a également procédé à une détermination complète du syndrome de Marfan. Ici encore, on retrouve toutes les difficultés inhérentes à un caractère qui est la manifestation variable d'un gène dominant irrégulier. Le problème est exactement semblable à celui que pose la dystrophie myotonique : hésitations sur le diagnostic des cas bénins, impossibilité de les découvrir avec certitude à moins qu'il n'existe des cas graves dans la famille, etc.

Gènes liés au sexe

Parmi les tares dues à des gènes liés au sexe, seules l'hémophilie et l'atrophie musculaire de Landouzy-Déjerine (Duchenne) semblent suffisamment fréquentes et bien définies pour être éventuellement utilisables comme marqueurs. L'existence de taux de mutation différents chez les hommes et chez les femmes, envisagée par Haldane ^{10, 11} pour ces deux maladies, doit être provisoirement considérée comme hypothétique. Il faut se rappeler que, dans le calcul des taux de mutation pour les gènes récessifs liés au sexe, nous devons nous fier à des évaluations indirectes comportant une estimation de la fertilité relative.

Hémophilie

L'hémophilie semble assez bien convenir aux études envisagées, à condition qu'on ait la possibilité de procéder aux examens cliniques et pathologiques qui permettent de différencier l'hémophilie des affections apparentées. Il est assez singulier qu'à l'exception des recherches d'Andreasson au Danemark ¹ et, peut-être, de l'enquête de Fonio en Suisse, ⁶ nul n'ait jamais entrepris une détermination complète de l'affection, travail qui semble s'imposer, compte tenu des nouvelles techniques utilisables pour la séparation des différentes hémoglobines. L'allongement de la vie moyenne et la fécondité accrue des hémophiles compliquent quelque peu l'évaluation des taux

de mutation ; toutefois, ces difficultés ne paraissent pas insurmontables.

Atrophie musculaire de Landouzy-Déjerine (Duchenne)

On a signalé trois déterminations complètes d'atrophie musculaire de Landouzy-Déjerine (Duchenne). Les données recueillies par Stephens et Tyler ¹⁸ et par Stevenson ^{19, 20} sont strictement comparables du point de vue clinique ; en revanche, Walton ²⁷ a fait état de trois sujets (deux femmes et un homme ayant vécu jusqu'à 40 ans) qui n'auraient certainement pas été retenus par les autres auteurs. Néanmoins, les renseignements cliniques fournis par Walton permettent d'uniformiser les données et la concordance des résultats dans les trois cas est bonne quant à la fréquence du gène et au taux de mutation, à ceci près que, à en juger d'après l'exposé de l'auteur, la détermination de Walton est peut-être moins complète.

Conclusions

En résumé, il paraît peu vraisemblable que l'on puisse trouver des collectivités suffisamment nombreuses et dont les degrés d'exposition à la radioactivité offrent entre eux des écarts suffisamment importants pour permettre de détecter, et plus encore de mesurer, des différences entre les taux de mutation.

Le problème fondamental est sans doute d'ordre statistique. En outre, les difficultés de détermination et de diagnostic clinique, ainsi que la complexité des processus génétiques, rendront plus délicat encore l'emploi des « caractères liés à un seul gène » qui ont été proposés comme marqueurs.

Enfin, comme il paraît sage de ne pas conclure sur une note trop pessimiste, il serait peut-être utile d'examiner les points suivants :

1. Supposons que la proportion des mutations dues à une radioactivité ambiante de 3 r ne soit pas de 10 %, mais, par exemple, de 20 %, limite supérieure suggérée dans le rapport du Medical Research Council de Grande-Bretagne. 6 Avec une population de trois millions d'individus et un caractère dominant dont la fréquence est d'environ 1/30 000, comme dans l'hypothèse de tout à l'heure, une différence un peu inférieure à 5 r au-delà du niveau primitif de 3 r semble, théoriquement, devoir augmenter d'environ 30 le nombre des sujets porteurs du caractère considéré, ce qui pourrait être interprété comme significatif. Si 10 % seulement des mutations sont déterminées par la radioactivité, alors la même différence dans le nombre des cas exigera une augmentation d'environ 9 r dans la radioactivité ambiante.

2. Si, malgré les difficultés exposées, on devait estimer que de telles études comparatives des taux de mutation sont indispensables, il serait peut-être préférable d'utiliser un autre procédé d'observation méthodique que la simple comparaison entre deux territoires. Par exemple, des comparaisons en série portant sur un certain nombre de territoires définis et sur plusieurs caractères avec un contrôle soigneusement préparé des normes de diagnostic et des déterminations, ainsi que la collecte simultanée de renseignements sur la radioactivité ambiante, donneraient peut-être des résultats plus fructueux que la simple comparaison de deux territoires.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Andreasson, M. (1943) *Op. dom. Biol. hered. hum.* (Kbh), **6**
2. Book, J. A. (1952) *J. Génét. Hum.*, **1**, 24
3. Falls, II. F. & Neel, J. V. (1951) *Arch. Ophtal.* (Chicago), **46**, 367
4. Fonio, A. (1954) *Die erblichen undl sporadischen Blüsterstamme der Schweiz*, Basel
5. Great Britain, Medical Research Council (1956) *The Hazards to man of nuclear and allied radiations*, London
6. Grebe, H. (1952) *Z. Kinderpsychiat.*, **71**, 437
7. Grirfith, A. D. & Sorsby, A. (1944) *Brit. J. Ophtal.*, **28**, 279
8. Gunther, M. & Penrose, L. S. (1935) *J. Genet.*, **31**, 413
9. Haldane, J. B. S. (1935) *J. Genet.*, **31**, 317
10. Haldane, J. B. S. (1947) *Ann. Eugen. (Camb.)*, **13**, 262

11. Haldane, J. D. S. (1956) *Ann. hum. Genet.*, **20**, 344
12. Helwig-Larson, H. G. & Morch, E. T. (1950) *Nord. Med.*, **43**, 180
13. Lynas, M. A. (1956) *Ann. hum. Genet.*, **21** (sous presse)
14. Mollenbach, C. J. (1947) *Op. dom. Biol. hered. hum. (Kbh.)*, **15**
15. Morch, E. T. (1941) *Op. dom. Biol. hered. hum. (Kbh.)*, **3**
16. Patau, K. & Nachtsheim, N. (1944) *G/Z. Naturf.*, **1**, 345
17. Reed, T. E. & Neel, J. V. (1955) *Amer. J. hum. Genet.*, **7**, 236
18. Stephens, F. E. & Tyler, F. H. (1951) *Amer. J. hum. Genet.*, **3**, 111
19. Stevenson, A. C. (1953) *Ann. Eugen. (Camb.)*, **18**, 50
20. Stevenson, A. C. (1955) *Ann. hum. Genet.*, **19**, 159
21. Stevenson, A. C. (1957) *Amer. J. hum. Genet.*, **9** (sous presse)
22. Stevenson, A. C. & Cheeseman, E. A. (1956) *Ann. hum. Genet.*, **20**, 177
23. Stevenson, A. C. & Fisher, O. D. (1956) *Brit. J. soc. Med.*, **10**, 134
24. Vogel, F. (1954) *Z. KonstLehre*, **32**, 308
25. Vogel, F. (1955) *Z. ges. Blutforsch.*, **1**, 91
26. Waardenburg, P. J. (1951) *Amer. J. hum. Genet.*, **3**, 195
27. Wallon, J. N. (1955) *Ann. hum. Genet.*, **20**, 1

QUELQUES PROBLÈMES RELATIFS A L'ESTIMATION DES TAUX DE MUTATION SPONTANÉE CHEZ LES ANIMAUX ET CHEZ L'HOMME *

James V. NEEL

*Chairman, Department of Human Genetics,
University of Michigan, Medical School,
Ann Arbor, Mich., Etats-Unis d'Amérique*

Etant donné ce qu'on sait des différences existant entre les espèces dans la structure génétique des populations et dans les réponses génétiques apparentes à l'irradiation, nous préférierions, en examinant l'incidence génétique d'un accroissement de l'exposition aux radiations ionisantes, ne pas chercher à extrapoler des espèces animales à l'homme et raisonner uniquement sur les données humaines. Malheureusement, nous le voyons déjà clairement, nous ne disposons pas chez l'homme des données nécessaires et il n'est guère probable que nous puissions les acquérir avant quelque temps. Dans ces conditions, notre opinion doit largement s'appuyer pour le moment, sur ce que nous savons de la génétique d'autres espèces.

Les tentatives faites pour chiffrer les effets des rayonnements sur les populations humaines sont basées, en général, sur les cinq facteurs suivants :

- a) Le taux de mutation spontanée par locus et par génération ;
- b) Le taux de mutation induite par locus et par r ;
- c) Le nombre total des gènes ; ⁶
- d) Le « facteur d'accumulation », c'est-à-dire le rapport entre les gènes dits récessifs déjà présents dans la population et ceux qui apparaissent spontanément par voie de mutation à chaque génération ;
- e) La manière dont s'opère la sélection dans le génome total.

Bien que l'on m'ait demandé de traiter « le problème de l'extrapolation des animaux à l'homme », ce sujet est si vaste que je préférerais examiner un peu en détail l'état actuel de nos connaissances sur un seul de ces facteurs, plutôt que de formuler quelques généralités sur chacun des facteurs qui viennent d'être énumérés et sur l'exploitation à laquelle on les soumet pour obtenir des estimations sur les risques quantitatifs que font courir les radiations. Celui qui sera spécialement examiné ici est le « taux de mutation spontanée ». Il ne faut attacher à ce choix aucune signification profonde; autrement dit, n'importe lequel des quatre autres facteurs importants en matière d'extrapolation aurait pu convenir presque aussi bien pour un examen détaillé. Dans l'exposé qui va suivre, j'insisterai à plusieurs reprises sur les lacunes de nos connaissances. Je ne veux nullement par là rabaisser les résultats obtenus par les chercheurs dans ce domaine, mais il me semble que l'objet essentiel de la présente réunion est d'étudier ce qui reste à faire pour situer dans une perspective correcte les risques génétiques que font courir aux populations humaines les radiations ionisantes.

Les idées actuelles sur le taux de mutation des gènes de mammifères sont, pour des raisons évidentes, fortement influencées par les connaissances acquises sur les taux chez la drosophile. Non

6 Les données qui figurent dans cet article sont tirées en grande partie du chapitre XV d'une mono-graphie de J. V. Nee! & W. J. Schull. qui paraîtra prochainement sous le titre « The Effect of Exposure to the Atomic Bombs on Pregnancy Termination in Hiroshima and Nagasaki », et sont reproduites ici avec l'autorisation des éditeurs, the National Academy of Sciences· National Research Council, Washington, D.C., Etats-Unis d'Amérique.

a) Le produit $a \times c$ ou $b \times c$ est le taux de mutation (spontanée ou induite, selon le cas) par gamète. Il est possible, dans des expériences convenablement conçues, de l'évaluer directement (Muller ¹⁶) et de diminuer ainsi le nombre des variables intervenant dans le calcul.

moins pertinentes, mais plus difficiles à faire entrer dans le cadre actuel de nos conceptions sur l'homme, sont les données extrêmement importantes fournies par l'étude d'autres organismes inférieurs, par exemple celles qui ressortent des récents travaux de Benzer sur le bactériophage. En conséquence, nous examinerons tout d'abord brièvement certaines des données relatives à la drosophile qui nous paraissent le plus en rapport avec notre problème. Pour des raisons méthodologiques on distingue d'ordinaire, d'après leurs effets physiologiques, trois catégories de mutations: celles qui sont liées à des effets visibles, celles qui sont liées à des effets létaux et celles qui s'expriment par une réduction de la viabilité en l'absence d'effets somatiques constatables, c'est-à-dire les mutations dites semi-létales (viabilité: 1-10 %) et les mutations nuisibles (viabilité supérieure à 10 % mais inférieure à 100 %). Dans ce domaine, la terminologie laisse à désirer; ainsi, les mutations « nuisibles » doivent avoir une base organique, de sorte qu'une étude soigneuse permettrait de constater que beaucoup d'entre elles sont également « visibles ». De même, la plupart des mutations « visibles » sont également « nuisibles ». Enfin, la ligne de démarcation entre « mutations létales » et « semi-létales » peut être modifiée par les conditions sociales. Quoi qu'il en soit, cette division en trois catégories n'est pas sans utilité pratique, comme nous allons le voir ci-après.

Les premières tentatives de Muller ¹⁴ (voir aussi Kerkis ¹¹) et de Timoféeff-Ressovsky ²⁸ ont ouvert la voie à des travaux visant à déterminer les fréquences relatives de ces types de mutations par rapport à l'ensemble des mutations. Les recherches étant des plus laborieuses si l'on attaque le problème par l'étude des mutations spontanées, ces essais ont porté plutôt sur les mutations induites par les rayonnements. Comme il se peut que la fréquence relative des mutations létales soit plus élevée dans le cas des radio-mutations, par suite de la proportion accrue de destructions minimales, l'estimation du rapport (semi-létales + nuisibles)/létales risque de donner un résultat minimum. Muller ¹⁷ (voir aussi Falk ¹) le situe à 3-5/1. Cet auteur ajoute :

« ... il se peut fort bien que ce rapport ait une valeur très nettement supérieure car la technique employée était tout juste assez sensible pour permettre de déceler les mutations nuisibles qui laissent persister une viabilité supérieure à quelque 85 % de la normale. D'autres études ont montré que les mutations « invisibles » provoquant la stérilité ou diminuant la fertilité constituent également un très vaste groupe. Toutefois, ce groupe empiète dans une mesure encore mal déterminée sur celui des mutations « nuisibles » ¹⁷ (p. 396)

La valeur de l'information sur la fréquence relative des mutants ayant une viabilité comprise entre 85 et 99 % joue bien entendu un rôle considérable dans les essais d'estimation quantitative des risques génétiques que comporte l'irradiation. La fréquence des mutations non décelables, c'est-à-dire de celles que l'organisme est capable de compenser complètement sur le moment, constitue un problème connexe. Depuis peu, on s'intéresse vivement à la base génétique de l'homéostasie physiologique et à ses conséquences sur le plan de l'évolution (voir réf. bibl. dans Lerner ¹³). Il n'est nullement impossible que, dans certaines conditions particulières, le principe de l'homéostasie permette à certains organismes de compenser entièrement les effets de certaines mutations.

On pourrait soutenir que, quand on étudie les effets nuisibles des radiations, il n'y a pas lieu de s'inquiéter de la fréquence relative des mutants à effets non décelables. Cependant, de telles mutations n'échappent à la détection que dans les conditions fixées par l'observateur. Dans d'autres conditions, fixées par la nature et non par l'homme, elles pourraient avoir des effets marqués. Il ne serait pas du tout absurde d'affirmer que, du point de vue de l'évolution, l'importance des mutants qui ont une viabilité supérieure à 85 % — et qu'il n'est pas possible, à l'heure actuelle, d'étudier sur la drosophile — peut dépasser largement celle des mutants à effets visibles.

Examinant la question du rapport numérique entre les mutations létales, d'une part, et les mutations semi-létales et nuisibles, d'autre part, Muller ¹⁸ a fait la remarque suivante :

« Des études sur la drosophile faites au cours de l'année dernière par Meyer, Edmondson et l'auteur indiquent cependant que, chez cet organisme, l'hypothèse d'une égale distribution des mutations nuisibles sur toute la gamme des valeurs i_{ho} [7] (représentées sur une échelle arithmétique) ne résiste pas à l'analyse. Il apparaît au contraire qu'après le plateau élevé mais descendant de la courbe correspondant aux mutations pleinement létales ($i_{ho} = 100$ %) et aux mutations quasi-létales (i_{ho} compris entre 98 et 100 %), on observe une diminution marquée de la fréquence des

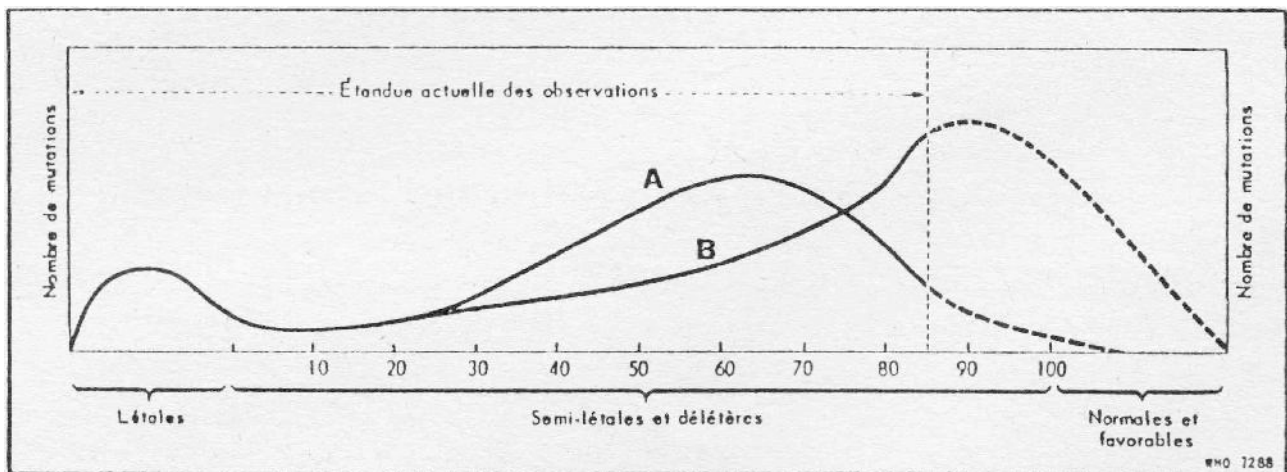
7 i_{ho} = létalité produite par un gène à l'état homozygote.

mutations. Les mutations étudiées ont été induites sur un autosome (le 2^e chromosome) par action de la lumière ultraviolette au stade de l'interphase (dans le « polar cap »). A côté de 208 mutations létales complètes, on a trouvé 20 mutants dans la bande de i_{ho} comprise entre 98 et 100 % et seulement 20 autres dans la bande comprise entre 90 et 98 %, bien que cette bande soit quatre fois plus large que la précédente. Si le reste de la distribution jusqu'à $i_{ho} = 10$ %, n'avait présenté qu'une fréquence de mutations identique à celle observée dans la bande comprise entre 90 et 98 %, il n'y aurait eu que 240 mutations nuisibles dans tout l'intervalle compris entre 100 % et 10 % à opposer aux 208 mutations létales complètes observées. Mais nous savons, grâce à un autre travail déjà cité, que le nombre des mutations nuisibles dans cet intervalle correspond en fait à plusieurs fois (environ 5 fois) celui des mutations létales complètes : il est donc évident que leur fréquence doit, aux degrés inférieurs de létalité (i_{ho} faibles), s'élever très nettement au-dessus de celle qui existe dans la bande des 90 à 98 %. La distribution des fréquences de i_{ho} forme donc une courbe bimodale qui présente un clocher à son origine, à gauche, pour la létalité $i_{ho} = 100$ %) et un autre clocher quelque part sur la droite.

» Malgré l'importance de cette question en génétique, on n'en sait guère davantage sur la forme de la courbe. Cependant, il y a des raisons théoriques et expérimentales de considérer comme très improbable que le deuxième clocher soit près du premier ou que la pente qui y mène soit forte. Il est donc vraisemblable que les mutations nuisibles, au lieu d'être distribuées également pour les différentes valeurs de i_{ho} , forment une courbe qui — sauf en ce qui concerne son clocher de mutations presque létales à l'extrémité gauche — est déportée en masse vers la droite, sa moyenne correspondant à une valeur de i_{ho} située nettement au-delà du milieu (0,5) » ¹⁸ (pp. 140-141).

Si nous rapprochons ces remarques de Muller de ce qui vient d'être dit de l'existence possible de mutants « invisibles », le problème de la détermination de la fréquence relative des mutants létaux par rapport à ceux qui sont viables jusqu'à un certain point prend une nouvelle complexité. La figure ci-après est un essai de représentation graphique de cette complexité. On a porté en abscisse la viabilité du génotype homozygote dans un milieu arbitrairement choisi. On voit ainsi que le terme « létales » n'a qu'une valeur relative, certaines mutations létales ayant des effets qui ne sont compatibles avec la vie dans aucune condition connue, tandis que d'autres mutations létales ont des effets bien moindres. De même, le terme « normal » appliqué à la viabilité est relatif, car certains normaux sont plus « normaux » que d'autres, les différences n'étant mises en lumière que dans des conditions exceptionnelles. Jusqu'ici, les observations se sont limitées à la bande de létalité et à la bande de viabilité de 1 à 85 %. Comme Muller l'a souligné dans la déclaration précitée, beaucoup d'incertitude persiste quant à la forme de la courbe des rapports numériques dans les limites de cette bande. Nous avons indiqué deux des principales possibilités. La courbe A présente un mode pour une viabilité de 60-70 %, d'où il semblerait découler que la proportion de mutations dans la bande de viabilité normale et dans celle de viabilité de 85-100 % soit faible. Dans la courbe B, on suppose que le mode est situé plus à la droite, avec pour corollaire l'existence d'un groupe très important de mutations qui nous restent cachées. L'importance numérique de ce groupe dépend naturellement de la forme de la courbe.

SCHEMA DE DEUX SPECTRES DE MUTATION POSSIBLES. ÉTABLIS D'APRÈS LE DEGRÉ, DE VIABILITÉ DES MUTANTS, TOUS DEUX EN ACCORD AVEC LES DONNÉES CONNUES



Les renseignements sont un peu plus sûrs pour la fréquence relative : mutations létales/mutations visibles, que pour le rapport: mutations létales/ mutations réduisant dans une moindre mesure la viabilité. En comparant les résultats d'expériences faites sur

l'irradiation par cinq chercheurs différents, Schultz ²⁵ a établi pour cette fréquence la valeur 7,4: 1. L'aptitude individuelle à identifier les phénotypes mutants étant, comme on le sait, assez variable, le rapport réel est probablement un peu inférieur. Nous préférons par exemple le rapport 5,2: 1 résultant des expériences aussi nombreuses que méticuleuses de Spencer & Stern. ²⁷ Il est d'ailleurs possible que ce rapport soit encore trop élevé. Ainsi, pour les cultures témoins, Spencer & Stern ont obtenu un rapport: mutations létales liées au sexe/ mutations visibles de 4,3: 1 et, pour les cultures irradiées, un rapport de 5,3: 1. Dans une étude sur les mutations spontanées d'une lignée à « taux de mutations élevé », Neel (1942) a trouvé un rapport : mutations létales liées au sexe/mutations visibles de 3,6: 1. Le rapport mutations visibles/ mutations létales/mutations semi-létales et nuisibles peut être approximativement situé entre 1: 4: 16 et 1: 6: 30, la valeur affectée de la plus grande incertitude étant, comme on l'a noté plus haut, celle qui concerne l'ordre de grandeur du troisième chiffre de ce rapport.

L'important problème que pose le spectre des mutations aux différents loci est encore loin d'être résolu, car il faut un énorme travail pour obtenir des données dignes de foi. L'effort nécessaire pour étudier ce problème à partir des mutations spontanées paraît constituer un obstacle presque insurmontable. D'autre part, si l'on cherche à s'appuyer sur les mutations induites, on se heurte encore à la question du parallélisme qu'il peut y avoir entre le spectre des mutations induites par des agents mutagènes et celui qui découle de l'étude des mutations spontanées. Cependant, certains faits préliminaires indiquent que les rapports que l'on vient de mentionner peuvent varier de façon significative d'un locus à un autre. En conséquence, bien qu'il y ait de nombreux exemples de mutations létales et de mutations visibles se produisant au même locus, il y a aussi quelques cas où un locus donné ne semble pas indispensable à la vie, en ce sens que des mouches présentant une déficience à ce locus peuvent continuer à vivre bien que leur viabilité soit réduite (par exemple «yellow» et «achaete», Muller ¹⁵). Il y aurait donc au moins un type de mutation létale que ces loci ne produiraient pas. Enfin, pour des raisons méthodologiques, l'attribution de loci particuliers aux mutations nuisibles est extrêmement difficile, de sorte que les études visant à relier celles-ci aux loci produisant des mutations létales et des mutations visibles ne sont encore guère avancées.

Il convient également de souligner que la situation est encore confuse en ce qui concerne la fréquence relative totale des mutations aux différents loci. S'il semble certain que le pourcentage de détection de mutations diffère d'un locus à un autre, on ne peut en tirer de conclusions sur l'ordre de grandeur des différences absolues qu'avec la plus grande prudence (Neel & Schul ²³). Dans l'exposé qui suit sur les taux de mutation à des loci déterminés, le fait qu'il s'agit de loci sélectionnés ne doit être à aucun moment perdu de vue.

Sur le taux d'apparition des «mutations visibles» spontanées à des loci déterminés chez la drosophile, on possède des données provenant de cinq grandes séries d'observations. Elles sont résumées dans le tableau I. Nous n'avons pas le temps de consacrer à ce tableau toute l'attention qu'il mérite; néanmoins, dans la plupart de ces études se sont produites certaines «circonstances spéciales» qu'il faut mentionner au moins très brièvement. C'est ainsi que Muller, Valencia & Valencia ¹⁹ ont observé, au cours d'autres expériences sur la souche employée pour leur étude des « mutations visibles », que la fréquence d'apparition de mutations létales liées au sexe dans cette souche était de 0,7 % — proportion à peu près quadruple de celle que l'on obtient d'ordinaire. Ils en déduisent que « la fréquence des mutations géniques aux neuf loci serait d'ordinaire comprise en moyenne entre 10^{-5} et 7×10^{-6} par locus chez les femelles » ¹⁹ (page 125). Cependant, comme il est possible que ces lignées à « taux de mutation élevé » représentent dans la nature une fraction significative du total des mutations spontanées (Ives ¹⁰; voir aussi Neel ²¹), il semble que le mieux soit simplement de faire la moyenne de cette observation et des autres. D'après les données de Glass & Ritterhoff, ⁷ il semble que les taux de mutation des mâles soient supérieurs à ceux des femelles, mais cela n'est guère confirmé par la différence qu'on trouve dans les observations d'Alexander ¹ et de Muller, Valencia & Valencia. ¹⁹ En conséquence, nous avons simplement pris la moyenne générale de tous les résultats, indépendamment du sexe. Nous n'avons pas cherché à tenir compte de l'effet que des différences d'âge des mouches examinées ont pu avoir sur les résultats observés.

TABLEAU I. FRÉQUENCE D'APPARITION DES MUTATIONS SPONTANÉES « VISIBLES » DANS DIVERSES ESPÈCES

Auteur	Chromosome	Nombre d'organismes	Nombre de loci	Nombre total d'examen de loci	Mutations	μ
Drosophile:						
Muller, Valencia & Valencia ¹⁹	X (femelles)	± 60 000	9	540 000	15	$2,8 \times 10^{-5}$
Altenburg, d'après Muller et al. ¹⁹	X (femelles)	± 50 000	8	400 000	0	0
Alexander ¹	III (mâles)	45 504	8	364 032	0	0
Glass & Ritterhoff ⁷	multiples (femelles) multiples (mâles)	100 414 102 759	4 4 (1 lié au sexe)	401 656 359 657	1 17	$2,5 \times 10^{-6}$ $4,7 \times 10^{-5}$
Schalet, rapport non publié	X (mâles) X (femelles)	111 600 71 300	14 14	1 562 400 998 200	6* 2	$0,4 \times 10^{-5}$ $0,2 \times 10^{-5}$
				4 625 945	41	$0,9 \times 10^{-5}$
Souris domestique:						
Russell ²⁴	plusieurs	37 868	7	265 076	2	$0,8 \times 10^{-5}$

* L'un de ces mutants était représenté par un « groupe » de 10 mouches. Si l'on s'intéresse exclusivement au taux de détection des phénotypes mutants, il faut compter ici 15 au lieu de 6, et la moyenne des cinq études citées devient égale à: $1,1 \times 10^{-5}$.

L'article de Glass & Ritterhoff contient, sur les taux de mutation, des données supplémentaires qui n'apparaissent qu'accessoirement dans leur étude; il a donc semblé préférable dans le présent résumé de n'utiliser que les données relatives aux loci « choisis d'avance » pour l'estimation des taux de mutation. Il semble...

XXXX il manque ici deux pages dans la copie (pp. 158-159)

Il semble inutile d'insister davantage sur le fait que nous ne connaissons bien les taux de mutation spontanée à des loci déterminés pour aucune espèce. Dans certains essais d'extrapolation du matériel non humain à l'homme, deux problèmes supplémentaires se posent: d'une part, l'homme vit plus longtemps que les animaux de laboratoire et, d'autre part, il s'agit de savoir à quel type d'espèce l'homme appartient sur le plan du taux de mutation. Je serais certes le premier à prendre la défense des travaux sur l'animal parce qu'ils fournissent à l'heure actuelle les meilleures estimations dont on dispose, mais en fin de compte j'estime qu'il nous faudra obtenir des chiffres sur l'homme lui-même.

Les estimations qu'on possède sur la fréquence d'apparition chez l'homme de certaines mutations à effets visibles ont déjà été résumées par le Professeur Stevenson et le Professeur Penrose.⁸ Un grand nombre des problèmes que pose l'estimation des taux de mutation chez l'homme ont été examinés, tant par ces deux auteurs que, précédemment, par d'autres (Haldane ;^{8,9} Neel ;²² Neel & Schull ;²³ Nachtsheim²⁰), et l'on ne reviendra pas sur ce sujet. La moyenne des estimations calculées jusqu'à présent pour les taux des mutations dominantes autosomiques et des mutations récessives liées au sexe chez l'homme est approximativement de 2×10^{-5} /locus/génération; mais pour le moment ces estimations se limitent exclusivement aux mutations s'accompagnant d'effets visibles. Etant donné la nature du plan des observations faites sur les taux des mutations humaines, il semble que, parmi les mutations étudiées pour des loci déterminés, la proportion de celles qui ne sont pas décelées soit plus forte chez l'homme que chez la drosophile. Rien ne nous permet, à l'heure actuelle, d'apprécier l'ordre de grandeur de cette différence, mais il n'est pas impossible qu'à ces loci le taux de mutation totale atteigne 1×10^{-4} . Bien que la correspondance apparente entre les taux observés chez l'homme et chez *Drosophila melanogaster* soit remarquable, il ne faut insister là-dessus qu'avec prudence, car ces taux ont été obtenus par des voies différentes. Si toutefois la correspondance est réelle, elle comporte des répercussions intéressantes sur l'importance du « vieillissement » et des troubles du « processus de copie » des gènes à la mitose, et du rôle de la radioactivité ambiante, dans la fréquence des mutations spontanées.

On a souvent refusé toute valeur représentative à ces estimations chez l'homme, Il est hors de doute que les loci étudiés font nettement l'objet d'un choix. On ne sait absolument pas dans quelle mesure ce fait influe sur nos estimations. Comme nous l'avons dit ailleurs (Nee! & Schull²³), la mutation à un locus particulier quelconque peut être envisagée sous les aspects suivants :

a) fréquence des mutations à ce locus ; b) nombre de formes que peut prendre le gène à chaque locus, c'est-à-dire nombre d'allèles multiples ; et c) facilité avec laquelle on peut déceler l'effet lié à chacun de ces allèles multiples. Nous supposons que certains loci sont plus mutables que d'autres parce que nous y décelons plus fréquemment les résultats d'une mutation. Cependant, en ce qui concerne la question des loci « instables », on n'a pas encore réfuté l'hypothèse que l'instabilité intrinsèque de tous les gènes est très semblable, du fait de leur complexité biochimique, mais que les résultats de la mutation sont plus facilement décelables à certains loci qu'à d'autres à cause du rôle joué par ces loci particuliers dans la physiologie de l'animal. On peut parfaitement concevoir que les loci⁹ choisis jusqu'à présent pour les études sur l'homme soient ceux où une forte proportion de l'ensemble des allèles possibles à ce locus donne des effets facilement décelables, mais où le taux de mutation par locus est assez fidèlement représentatif de l'espèce humaine.

⁸ Voir ces articles aux pages 137 et 111 respectivement.

⁹ Pour être plus exact, nous ne savons pas si l'étude d'un taux de mutation particulier chez l'homme ne nous révèle pas des mutations intéressant plusieurs loci.

Les estimations auxquelles ont donné lieu les taux de mutation des gènes humains sont très diverses: 10^{-5} (Evans ⁵), 10^{-7} (Wright ²⁹), 2×10^{-5} (Muller; ¹⁶ Slatis ²⁶). Dans l'état actuel de nos connaissances, les chercheurs peuvent fort bien choisir des chiffres variant entre eux du simple au centuple et justifier leur choix.

Si nous en avons le temps, nous ferions bien de soumettre au même genre d'examen critique nos connaissances sur les autres facteurs qui interviennent dans les appréciations quantitatives des risques d'irradiation, à savoir: les taux de mutation induite à des loci déterminés; le nombre de gènes (ou bien le taux de mutation des gamètes) ; le facteur d'accumulation ; et le mode d'action de la sélection. Il est évidemment impossible de le faire ici. Cependant, pour terminer, je voudrais ajouter quelques mots sur la nature de la sélection dans les populations humaines. Tout d'abord, le problème de l'extrapolation des animaux à l'homme ne se pose guère puisque l'on ne sait pratiquement rien du mécanisme détaillé de la sélection dans les populations animales; l'extrapolation est donc impossible. En dépit de notre fidélité au principe de la sélection naturelle, il est stupéfiant de constater combien nous sommes mal renseignés sur ses processus intimes. Certes, il est facile de démontrer dans des populations expérimentales que les sujets présentant des tares grossières se reproduisent rarement. Mais comment la population dans son ensemble conserve-t-elle son aptitude biologique? Nous n'en savons à peu près rien. Par exemple, pour ne mentionner qu'un seul point important, dans quelle mesure la stabilité et l'adaptabilité de l'espèce reposent-elles sur le mécanisme du polymorphisme équilibré, mécanisme qui ne serait pas facilement dérégulé par un accroissement des taux de mutation ?

Il y a enfin un dernier point sur lequel je tiens à insister: dans nos essais d'évaluation des risques génétiques que peut faire courir à l'espèce humaine un accroissement des rayonnements, je préconise vivement une large expérimentation sur l'animal. On pourra de la sorte explorer des domaines dans lesquels les recherches sur l'homme seraient impossibles ou d'une durée beaucoup trop longue. Mais si l'on voit apparaître des différences entre deux espèces animales, comme c'est déjà le cas, seuls des travaux portant sur l'homme permettront de dire de quelle espèce il se rapproche le plus. Il est de la plus haute importance pour la médecine et pour l'exploitation de l'énergie atomique de savoir si la dose « admissible » pour la population est de 3 r ou de 30 r par génération en plus de la radioactivité naturelle. Pour tirer des conclusions définitives sur les doses d'irradiation admissibles chez l'homme, quelles que soient les connaissances acquises au sujet d'autres espèces animales, il nous faudra recueillir sur l'homme des données infiniment plus nombreuses que celles dont nous disposons actuellement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Alexander, M. L. (1954) *Genetics*, **39**, 409
2. Benzer, S. (1955) *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **41**, 344
3. Bonnier, G. & Lünig, K. G. (1949) *Hereditas (Lund)*, **35**, 163
4. Dobzhansky, Th., Spassky, B. & Spassky, N. (1952) *Genetics*, **37**, 650
5. S. Evans, R. D. (1949) *Science*, **109**, 299
6. Falk, R. (1955) *Hereditas (Lund)*, **41**, 259
7. Glass, B. & Ritterhoff, R. K. (1956) *Science*, **124**, 314
8. Haldane, J. B. S. (1948) *Proc. roy. Soc. B.*, **135**, 147
9. Haldane, J. B. S. (1949) *Hereditas (Lund)*, **35**, Suppl., p. 267
10. Ives, P. T. (1950) *Evolution*, **4**, 236
11. Kerkis, J. J. (1935) *The preponderance of "physiological mutations"*. In: *Summary of communications presented at the Fifteenth International Physiological Congress*, Leningrad-Moscow, p. 198 (cité par Muller¹⁴)
12. Lefevre, G., jr (1955) *Genetics*, **40**, 374
13. Lerner, I. M. (1955) *Amer. Nat.*, **89**, 29
14. Muller, H. J. (1934) *Radiation genetics*. In: *Proceedings of the Fourth International Congress of Radiology*, Zürich, vol. 2, p. 100
15. Muller, H. J. (1935) *J. Hered.*, **26**, 469
16. Muller, H. J. (1950) *Amer. J. hum. Genet.*, **2**, 111
17. Muller, H. J. (1954) *The nature of the genetic effects produced by radiation*. In: Hollaender, A., ed., *Radiation biology*, New York, vol. 1, p. 351
18. Muller, H. J. (1955) *Bull. atom. Scient.*, **11**, 329

19. Muller, H. J., Valencia, J. I. & Valencia, R. M. (1950) *Genetics*, **35**, 125
20. Nachtsheim, H. (1954) *Naturwissenschaften*, **17**, 38
21. Neel, J. V. (1942) *Genetics*, **27**, 519
22. Neel, J. V. (1952) *Amer. Nat.*, **86**, 129
23. Neel, J. V. & Schull, W. J. (1954) *Human heredity*, Chicago
24. Russell, W. L. (1954) *Genetic effects of radiation in mammals*. In: Hollaender, A., ed., *Radiation biology*, New York, vol. 1, p. 825
25. Schultz, J. (1936) *Radiation and the study of mutations in animals*. In: Duggar, H. M., ed., *Biological effects of radiation*, New York, vol. 2, p. 1209
26. Slatis, H. M. (1955) *Science*, **121**, 817
27. Spencer, W. P. & Stern, C. (1948) *Genetics*, **33**, 43
28. Timoféeff-Ressovsky, N. W. (1935) *Nachr. Ges. wiss. Göttingen (Math.-physik. Klasse, Fachgruppen VI. Biol.)*, **1**, 163
29. Wright, S. (1950) *J. cell. comp. Physiol.*, **35**, Suppl. 1. p. 187

EFFET DU DEGRÉ D'ENDOGAMIE DES POPULATIONS SUR LA FRÉQUENCE DES CARACTÈRES HÉRÉDITAIRES DUS À DES MUTATIONS RÉCESSIVES INDUITES

N. FREIRE-MAIA

*Directeur du laboratoire de Génétique, Université de Paraná
Curitiba, Paraná, Brésil*

On sait que la fréquence des caractères héréditaires dans une population dépend non seulement des fréquences respectives des gènes mais aussi de la structure gamique de cette population. On peut mesurer l'un des aspects importants du type d'union qui prédomine localement en utilisant le coefficient d'endogamie, paramètre dont il est pratiquement impossible d'estimer la valeur dans les populations naturelles d'espèces animales, mais qu'on peut très facilement déterminer chez l'homme.

L'endogamie au Brésil

Au cours des six dernières années, l'auteur a été amené à s'intéresser vivement à ce problème particulier de génétique humaine et s'est efforcé d'établir les degrés d'endogamie des populations vivant actuellement au Brésil ainsi que l'ordre de grandeur du même paramètre pendant les 150 dernières années. L'étude de ce problème est beaucoup facilitée au Brésil par le fait que l'on peut tirer un grand nombre de données de l'analyse des registres des mariages catholiques — source d'information existant pour la grande majorité de la population. Le calcul des coefficients d'endogamie a été fait d'après les données relatives aux fréquences des mariages entre oncles et nièces, tantes et neveux, cousins germains, cousins issus de germains ainsi qu'entre enfants et cousins germains d'un de leurs parents. Quelques-uns des résultats obtenus ont été déjà publiés (Freire-Maia ^{2,3,4}), mais la majeure partie des données sera présentée dans un travail actuellement en préparation.

Il a été possible de mettre ainsi en lumière les caractéristiques suivantes de la structure gamique des populations brésiliennes.

1. Le degré d'endogamie varie considérablement selon les régions: il est relativement faible dans le sud et dans une partie de l'est (où l'on a trouvé une moyenne d'environ 1 % de mariages entre cousins germains); très élevé dans de grandes régions de l'est et du nord-est (où l'on a trouvé jusqu'à 10 % de mariages entre cousins germains); et intermédiaire, mais avec de grandes variations, dans les autres régions.
2. Une nette tendance à la diminution du coefficient d'endogamie se manifeste en général, bien que l'on ait noté dans quelques cas un renversement de cette tendance.
3. On a observé dans certaines zones des progressions géographiques de l'endogamie, le coefficient croissant du littoral vers l'arrière-pays.
4. Bien qu'au Brésil certains des coefficients d'endogamie soient supérieurs aux plus élevés de ceux que l'on a relevés jusqu'à présent dans d'autres pays, le coefficient moyen d'endogamie (0,002 environ) y est relativement faible du fait qu'environ un tiers de la population se situe au niveau 1 % de mariages entre cousins germains.

Une analyse des facteurs probablement responsables des divers degrés d'endogamie rencontrés au Brésil révèle que le type culturel, le niveau économique, la migration, la densité de population et le degré de ruralisation semblent être les plus importants.

Effet de l'endogamie sur la structure de la population

L'analyse théorique montre que des coefficients d'endogamie atteignant, comme dans certaines localités, des valeurs de 0,01 et 0,02 ont des effets négligeables sur les caractères récessifs courants, mais ont une très grande influence sur ceux qui sont rares (tableau 1). Qu'il suffise de dire, par exemple, que les caractères dont la fréquence génique est de 1 % entraîneront, sous l'influence d'un coefficient d'endogamie de 0,01 (que l'on trouve chez de grands groupes de population au Brésil) des fréquences phénotypiques supérieures de 99 % à celles qu'on devrait trouver dans une population sans endogamie (tableau I) et de 90 % à celles qu'on devrait trouver dans une population ayant un coefficient d'endogamie de 0,001 (tableau II).

TABLEAU 1. EFFET DE DEUX COEFFICIENTS D'ENDOGAMIE (0,01 et 0,02) SUR LA FRÉQUENCE DE CARACTÈRES RÉCESSIFS POUR DIFFÉRENTES FRÉQUENCES GÉNIQUES (q)

$q\%$	$q^2\%$	$\alpha = 0,01$			$\alpha = 0,02$		
		$\alpha pq\%$	$q^2 + \alpha pq(\%)$	$\frac{\alpha pq}{q^2}(\%)$	$\alpha pq\%$	$q^2 + \alpha pq(\%)$	$\frac{\alpha pq}{q^2}(\%)$
50	25	0,25	25,25	1	0,5	25,5	2
20	4	0,16	4,16	4	0,3	4,32	8
10	1	0,09	1,09	9	0,18	1,18	18
5	0,25	0,0475	0,2975	19	0,095	0,345	38
1	0,01	0,0099	0,0199	99	0,0198	0,0298	198
0,5	0,0025	0,004975	0,007475	199	0,00995	0,01245	398
0,1	0,0001	0,000999	0,001099	999	0,001998	0,002098	1998

TABLEAU II. EFFET DE DEUX COEFFICIENTS D'ENDOGAMIE (0,001 ET 0,01) SUR LA FRÉQUENCE DE CARACTÈRES RÉCESSIFS DUS À DES GÈNES AYANT UNE FRÉQUENCE DE 1%

Fréquence des caractères		Accroissement
$\alpha = 0,001$	$\alpha' = 0,001$	$\frac{\alpha' pq}{q^2 + \alpha pq}$
0,01099 %	0,0199 %	90 %

Ces augmentations de près de 100 pour cent ne pourraient guère être décelées par une méthode directe (par l'analyse de la distribution des phénotypes dans les populations), mais on peut les évaluer en étudiant la fréquence des maladies dites récessives dans la descendance des couples consanguins ainsi que la fréquence des mariages consanguins parmi les parents de personnes qui présentent le même type de caractères génétiques. Certaines données recueillies sur la surdimutité révèlent par exemple une influence vraiment très forte de la consanguinité. Dans une population où la fréquence des mariages entre cousins germains a été évaluée à 3,5 %, on a montré qu'il y avait 21 % environ de mariages entre cousins germains parmi les parents d'enfants sourds-muets (Aguiar & Freire-Maia ¹ et données non publiées). Dans la mesure où la tare est assurément due, chez quelques-uns de ces enfants, à des facteurs extrinsèques, la fréquence de la consanguinité est, bien entendu, encore plus élevée parmi les parents des enfants dont la tare est purement génétique. Ce

problème sera du reste discuté ailleurs de façon détaillée.

Effet de l'endogamie en cas d'accroissement du taux de mutation

Depuis quelque temps, l'un des problèmes les plus importants de la génétique humaine est la détermination quantitative des effets d'un accroissement du degré de rayonnement sur la composition génétique des populations. Malheureusement, il n'a pas été possible jusqu'à présent d'en faire une analyse mathématique correcte, car on ne possède encore aucun renseignement précis sur certains phénomènes fondamentaux: taux de mutation spontanée, taux de mutation induite par gène par röntgen, nombre total de loci, etc. (voir discussion dans Neel & Schull ⁹). L'exposé suivant *n'a donc pas* pour objet de montrer ce qui se passe quand les radiations augmentent, mais ce qui pourrait se passer en cas d'accroissement de l'endogamie. On insistera *non pas* sur l'accroissement de fréquence des taux de mutation, mais plutôt sur le fait que, pour un accroissement donné, l'action de coefficient d'endogamie différents entraînera des effets quantitatifs différents.

Par exemple, si on suppose que la probabilité de mutations induites par gène par röntgen chez l'homme est du même ordre de grandeur ($2,5 \times 10^{-7}$) que la proportion trouvée chez la souris (Russel ¹⁰), des doses de 100 r élèveraient cette probabilité à $2,5 \times 10^{-5}$. Si, par conséquent, chez cinq populations (A, B, C, D et E) qui ne diffèrent entre elles que par le coefficient d'endogamie, deux gènes récessifs donnés ont des fréquence de 0,007 et 0,003, les fréquences de ces gènes se trouveront respectivement portées à 0,007025 et à 0,003025. Toutefois, l'accroissement des fréquences des génotypes récessifs dépendra du coefficient d'endogamie dans chaque population (Tableau III). On a pris comme termes de comparaison les cinq coefficients d'endogamie suivants : 0,001 ; 0,003 ; 0,006 ; 0,009 ; 0,011. Le premier, représentatif des populations européennes d'après Haldane,⁶ est également valable pour le sud du Brésil ; le troisième a été considéré comme

TABLEAU III. EFFET DU COEFFICIENT D'ENDOGAMIE DES POPULATIONS SUR LA FRÉQUENCE DE CARACTÈRES RÉCESSIFS EN CAS D'ACCROISSEMENT DE LA PRESSION MUTAGÈNE, D'APRÈS LES FORMULES DE HALDANE ^{6 *}

Population	Coefficient d'endogamie (ϵ)	Fréquence initiale des récessifs $q^2 + \epsilon q (lq)$ (A)	Accroissement des récessifs $\hat{c}q (\epsilon + 2q)$ (B)	Fréquence résultante des récessifs (A + B)	Accroissement « total » ** (B x 30 000)
q = 0,003 q + $\hat{c}q$ = 0,003025					
A	0,001	0,000011911	0,000000175	0,000012166	0,00525
B	0,003	0,000014973	0,000000225	0,000015198	0,00675
C	0,006	0,000026946	0,000000300	0,000027246	0,00900
D	0,009	0,000035916	0,000000375	0,000036291	0,01125
E	0,011	0,000041901	0,000000425	0,000042326	0,01275
q = 0,007 q + $\hat{c}q$ = 0,007025					
A	0,001	0,000055951	0,000000375	0,000056326	0,01125
B	0,003	0,000069853	0,000000425	0,000070278	0,01275
C	0,006	0,000090706	0,000000500	0,000091206	0,01500
D	0,009	0,000111559	0,000000575	0,000112134	0,01725
E	0,011	0,000125461	0,000000625	0,000126086	0,01875

* Pour plus de détails, voir Nelle et al. ⁸

** Dans l'hypothèse d'un comportement identique de 30 000 loci dans les gamètes (Spuhler ¹¹)

caractéristique de l'ensemble des populations japonaises à forte consanguinité (Neel et al. ⁸) ; le quatrième est le plus élevé des coefficients brésiliens qu'on a trouvé dans une vaste zone (le centre de la régions du nord-est) ; le cinquième est probablement celui qui est le plus répandu aujourd'hui dans certaines collectivités de cette zone particulière ; enfin, le deuxième a été considéré comme étant un état intermédiaire entre le coefficient européen « faible » (0,001) et le coefficient japonais « élevé » (0,006). Le tableau III montre combien la différence des coefficients d'endogamie peut

modifier la composition phénotypique des populations soumises à une même quantité de radiations. On voit qu'avec une fréquence initiale de 0,003 les coefficients brésiliens de 0,009 et 0,011 détermineront des accroissements totaux (0,01125 et 0,01275) supérieur au double de l'accroissement produit par le coefficient européen et sud-brésilien de 0,001. Avec une fréquence initiale de 0,007, l'effet est un peu plus faible. L'action du coefficient moyen japonais est à peu près intermédiaire, comme on pouvait le prévoir. Toutes choses égales par ailleurs, il faut donc s'attendre à ce que les mutations récessives induites manifestent leurs effets avec des fréquences bien plus élevées dans les populations ayant un coefficient de consanguinité voisin de ceux de certaines régions du Brésil que dans quelques-unes des populations européennes ou nord-américaines.

Perspectives de la recherche génétique sur l'endogamie

Maintenant que nous possédons des renseignements fondamentaux sur les coefficients d'endogamie au Brésil, il est devenu possible de s'apercevoir que certaines populations « modernes » vivent dans des conditions de consanguinité probablement comparables à celles que l'on pouvait rencontrer en Europe au Moyen-Âge. Dans les foyers où les coefficients d'endogamie sont les plus élevés au Brésil, on a trouvé par exemple certaines localités où 1 mariage sur 6 ou même sur 5 est contracté entre cousins germains, et où 1 sur 3 est contracté entre individus consanguins jusques et y compris issus de germains. Cette situation semble particulièrement propice à l'étude des effets généraux des mariages consanguins sur la composition génétique des populations et à la découverte du nombre moyen de gènes récessifs nuisibles par individu. Malheureusement, dans les zones du Brésil où l'on observe des coefficients d'endogamie très élevés, il ne paraît pas possible d'analyser la fréquence d'anomalies héréditaires déterminées, parce que le nombre relatif de médecins y est plus faible que dans les grandes villes. Néanmoins, on peut faire dans ces régions une étude sur la fréquence de caractères démographiques tels que les avortements, les fausses-couches, la mortinatalité, la mortalité infantile, les malformations de toute nature, etc., et obtenir ainsi certains résultats intéressants. En outre, à Rio de Janeiro, São Paulo et dans quelques autres villes où les coefficients de consanguinité sont probablement de dix à vingt fois plus élevés que dans des villes analogues ou même plus petites des Etats-Unis d'Amérique (Glass;⁵ Herndon & Kerley,⁷ Steinberg (cité par Woolf et al.¹¹) et où il y a de très bons hôpitaux, il est possible de procéder à une analyse complète et détaillée.

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier le Dr. J. V. Neel et le Dr. J. N. Spuhler des échanges de vues qu'il a eus avec eux à l'occasion du présent travail.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aguiar, W. C. & Freire-Maia, N. (1953) *Ciênc. e Cult.*, **5**, 203
2. Freire-Maia, N. (1952) *Amer. J. hum. Genet.*, **4**, 194
3. Freire-Maia, N. (1953) *Ciência*, **1**, 26
4. Freire-Maia, N. (1954) *Coefficient of inbreeding in some Brazilian populations*. In: *Proceedings of the Ninth International Congress of Genetics (Caryologia (Torino), Suppl.)*, p. 923
5. Glass, I. (1950) *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **15**, 22
6. Haldane, J. B. S. (1947) *Ann. Eugen. (Camb.)*, **14**, 35
7. Herndon, C. N. & Kerley, E. R. (1952) *Cousin marriage rates in Western North Carolina* (Paper presented at the annual meeting of the American Society of Human Genetics, Ithaca, N.Y.; non publié)
8. Neel, J. V. et al. (1949) *Amer. J. hum. Genet.*, **1**, 156
9. Neel, J. V. & Schull, W. J. (1956) *The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki*, Washington, D.C.
10. Russell, W. L. (1952) *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **16**, 327
11. Spuhler, J. N. (1948) *Science*, **108**, 279
12. Woolf, C. M. et al. (1957) *Amer. J. hum. Genet.*, **9** (sous presse)

DÉTECTION DE TENDANCES GÉNÉTIQUES EN RAPPORT AVEC LA SANTÉ PUBLIQUE

Howard B. NEWCOMBE

Biology Branch. Atomic Energy of Canada Limited, Chalk River, Ontario, Canada

Il n'existe que trois procédés pour apprécier les conséquences génétiques pratiques de l'irradiation des populations humaines: a) prendre pour point de départ les études sur les taux de mutation chez les animaux ou les hommes exposés aux radiations et extrapoler leurs résultats pour en tirer des conclusions quant à l'effet de mutations additionnelles sur la santé et l'aptitude biologique de l'organisme humain; b) par extrapolation, étendre à l'homme les études faites sur l'état de santé et l'aptitude biologique des animaux; ou c) mesurer directement sur les populations humaines exposées à un degré croissant de radioactivité ambiante les modifications importantes que subissent les facteurs génétiques de la santé et de l'aptitude biologique.

Les deux premières méthodes ont beaucoup retenu l'attention, parce que les procédés expérimentaux qu'elles comportent sont relativement simples, et parce qu'il est important de prévoir, même avec une forte marge d'incertitude. Malheureusement, il est très difficile de déduire d'un accroissement des taux de mutation une mesure de la détérioration générale de la santé qui en résulterait et d'appliquer à l'homme les résultats d'études portant sur l'aptitude biologique de populations animales. Il est même douteux que l'on arrive jamais à prévoir avec exactitude l'ampleur des effets que peut produire un accroissement donné de la radioactivité ambiante.

La prévision implique logiquement que l'on trouve un indice sensible qui permette de déceler les tendances génétiques importantes avant qu'elles n'aient pu se poursuivre trop loin. En fin de compte, cette méthode est évidemment la seule qui permette de soumettre les prévisions à l'épreuve de l'expérience.

Organiser systématiquement la détection des tendances génétiques significatives à long terme est une tâche devant laquelle plusieurs obstacles pourraient faire reculer: on ignore en effet s'il sera possible de mettre au point une technique suffisamment fine; de plus, les difficultés financières et les problèmes d'organisation seront considérables. Quoi qu'il en soit, puisque nous ne sommes pas assurés que la méthode des « prévisions » soit suffisante, il semble que la « détection précoce » soit un procédé qui mérite beaucoup plus d'attention qu'il n'en a reçu jusqu'à présent.

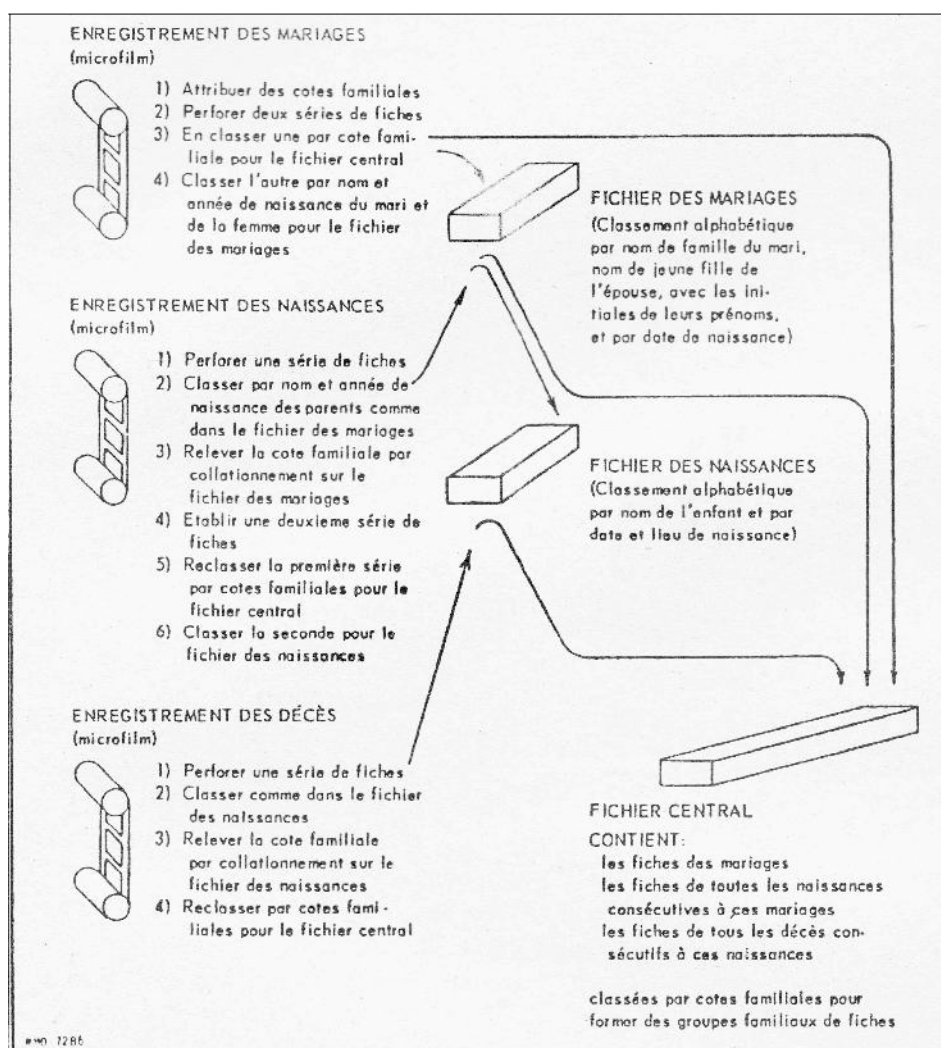
Le présent exposé envisage l'application à cette détection de certaines méthodes empruntées à la statistique démographique. Il paraît indispensable de préciser que les suggestions qui suivent ne constituent pas pour le moment des méthodes de travail dont l'adoption générale par les services centraux de statistique démographique ou d'état civil serait recommandée. Elles ont été présentées antérieurement au Canada à titre de simples recommandations personnelles, en vue d'une étude de leur applicabilité. Les remarques que l'on trouvera ici visent seulement à montrer la possibilité de réunir sur la variation humaine certaines données que les enquêtes spéciales classiques utilisées en génétique des populations ne permettraient absolument pas de rassembler à une échelle analogue. La question méthodologique est discutée ci-après en vue de susciter une critique constructive avant qu'on ne se lance dans des recherches d'une telle ampleur.

Sources d'information

D'une façon générale, pour distinguer entre les causes génétiques et les causes péristatistiques (qu'il s'agisse de l'état génétique des individus ou des tendances de la population), il faut des renseignements sur le nombre des sujets atteints et des sujets indemnes, sur la filiation des uns et des autres et sur le milieu dans lequel ils ont vécu. Dans ces trois domaines, les registres de l'état civil peuvent fournir des données importantes. Certes, les méthodes actuelles d'enregistrement de ces données brutes n'ont pas pour objet de distinguer entre les éléments génétiques et les éléments péristatistiques qui sont à l'origine des maladies mentionnées sur les certificats de décès. Néanmoins, si les renseignements disponibles dans les trois catégories dont il vient d'être question étaient

utilisés au maximum, il est probable qu'on parviendrait au moins en partie à établir cette distinction.

FIG. 1. FICHIER DES FAMILLES: TECHNIQUE POUR L'IDENTIFICATION DES FRATRIES



Si les fiches contiennent à la fois les renseignements familiaux et les mentions de l'état civil, l'exploitation du Fichier central donnera l'importance numérique des familles et le nombre des enfants « atteints n. d'où l'on pourra tirer les corrélations concernant les fratries. Il y a lieu de noter que, si l'on se sert de fiches miniatures, l'encombrement du Fichier central sera à peu près le même que celui des microfilms des pièces d'état civil correspondantes.

Puisque les statistiques démographiques courantes constituent une mesure reconnue valable de la santé d'une population, les travaux de détection des tendances génétiques pourraient consister en premier lieu à compléter, le cas échéant, ces données de base et à mettre au point des techniques d'élaboration qui feraient le départ entre les facteurs génétiques et les facteurs péristatistiques de la mauvaise santé.

Cette façon d'aborder la question donnerait actuellement des résultats limités, car les statistiques sanitaires ne portent que sur les causes de décès et de mortinatalité, mais il existe dès à présent d'autres sources auxquelles on pourrait puiser. Par exemple, une province du Canada (la Colombie britannique) s'est servie des « Physician's Notices of Births and Stillbirths » (rapports établis par les médecins sur les naissances et sur les morts fœtales), qui sont entièrement distincts des actes de naissance, pour obtenir des détails sur les morts fœtales et les anomalies congénitales. Le problème de l'exactitude des données peut certainement être résolu.

Cependant, l'intérêt principal des registres d'état civil est de présenter, sous forme brute, les renseignements les plus sûrs et les plus complets sur la filiation des individus qui composent la population. Ces registres constituent une véritable forêt d'arbres généalogiques (avec toutes les dates des mariages, des naissances et des décès). Malheureusement, dépouiller à la main les

données ainsi fournies et les présenter sous une forme utilisable serait une tâche surhumaine. Nous nous sommes donc surtout préoccupés d'élaborer des procédés mécaniques permettant de grouper et de trier des fiches perforées de manière à constituer un « fichier des familles ».

FIG. 2. FICHIER DES FAMILLES : TECHNIQUE POUR L'IDENTIFICATION DES MARIAGES ENTRE COUSINS GERMAINS

II. Techniques pour l'identification des mariages entre cousins germains

A. MARCHE A SUIVRE AU DÉBUT DE L'APPLICATION DU FICHIER DES FAMILLES

- 1) Rechercher, dans toutes les mentions de mariage, les cas où l'un des parents du mari et l'un des parents de l'épouse ont le même nom de famille (ou de jeune fille).
- 2) Quand on en trouve, rechercher les déclarations de naissance de l'épouse et du mari pour y relever l'année de naissance des parents ayant le même nom.
- 3) Ensuite, rechercher les déclarations de naissance de ces parents. Quand l'épouse et le mari sont cousins germains, les noms des grand-parents communs figureront sur les deux déclarations.
- 4) Mentionner la consanguinité sur la fiche de mariage dans le fichier des familles et ultérieurement sur les fiches de naissance et de décès de tous les descendants nés du mariage.

B. TECHNIQUE PLUS DIRECTE REPOSANT SUR L'EMPLOI DES COTES FAMILIALES ATTRIBUÉES AUX MARIAGES DES DEUX GÉNÉRATIONS PRÉCÉDENTES (Cette technique sera applicable lorsque le fichier des familles sera tenu depuis une quarantaine d'années)

- 1) Reporter sur toutes les nouvelles fiches de mariage les cotes familiales figurant sur les fiches de mariage
 - a) des parents du mari
 - b) des parents de l'épouse
 - c) des grand-parents paternels du mari
 - d) des grand-parents maternels du mari
 - e) des grand-parents paternels de l'épouse
 - f) des grand-parents maternels de l'épouse
- 2) Quand la cote familiale c) ou d) est la même que la cote e) ou f), l'épouse et le mari sont cousins germains. Les fiches ayant cette caractéristique seront identifiées mécaniquement.
- 3) Mentionner la consanguinité sur la fiche de mariage et sur les fiches de naissance et de décès de tous les descendants nés du mariage.

WHO 7281

La technique A peut être utilisée immédiatement pour toutes les provinces où le nom de jeune fille de la mère de l'épouse et de celle du mari figurent sur la mention du mariage au registre de l'état civil (c'est-à-dire pour toutes les provinces du Canada sauf Québec).

La technique B permettra de recueillir les données relatives à la consanguinité pour toutes les provinces lorsque le fichier des familles aura été tenu pendant une période suffisamment longue.

Une fiche serait établie pour chaque mariage célébré à partir d'une date donnée. On y ajouterait les fiches établies à la naissance de chaque enfant issu de ces mariages et classées par fratries. En outre, toutes les fiches correspondant aux morts fœtales et aux décès des descendants seraient identifiées et classées de la même manière. Il existe déjà un procédé qui permet d'identifier tous les mariages entre cousins germains, ainsi que les naissances et les décès de leurs descendants, sans qu'on ait besoin de recourir à des interrogatoires ni de se reporter à d'autres sources d'archives (voir fig. 1 et 2).

Ainsi, il serait possible de déterminer la fréquence de chaque état pathologique sur lequel des renseignements existent, dans trois groupes humains distincts: l'ensemble de la population, les individus issus de mariages entre cousins germains et enfin les frères et soeurs des sujets présentant l'état pathologique en question. Telle semble être, dans une première étude, l'utilisation la plus appropriée des renseignements relatifs à la filiation; de nombreuses autres applications sont possibles.

En outre, les registres d'état civil fournissent régulièrement un grand nombre de données sur le milieu, qui permettraient une ventilation d'après les facteurs suivants: caractère urbain ou rural de la résidence, catégorie socio-économique indiquée par la profession du père, âge de la mère et du père au moment de la naissance, nombre et différences d'âge des enfants, origine ethnique, durée de la gestation, caractère légitime ou illégitime de la naissance et lieu de l'accouchement (à domicile ou à l'hôpital). La matière est sans doute suffisamment riche pour une première étude et il serait certainement possible d'obtenir des renseignements complémentaires.

Parmi nos présentes propositions, le « fichier des familles » est la seule qui sorte de l'ordinaire. Si nous avons insisté sur la mécanisation du travail que son établissement implique, c'est parce que la méthode qui consiste à questionner les sujets pour connaître leur « pedigree » nous paraît d'une application trop laborieuse dès que l'étude porte sur une population nombreuse et sur un choix étendu de maladies courantes. Et pourtant si l'on ne prenait pas en considération les maladies courantes ou si l'on se bornait à étudier quelques « états indicateurs » génétiquement simples, il serait difficile d'établir une relation entre une tendance observée et la santé générale de la population. Or, c'est bien cette dernière qui, en fin de compte, nous préoccupe sur le plan pratique.

En formulant ces propositions, nous avons admis en principe que le problème considéré — celui de la détérioration génétique due aux radiations —, ainsi que le problème connexe de l'intervention d'autres facteurs dans l'apparition des tendances génétiques, sont assez importants pour qu'on apporte les modifications nécessaires aux méthodes employées pour recueillir et analyser les données statistiques relatives à la santé de la population totale. Ce qui nous intéresse au premier chef, ce sont de grandes catégories d'états pathologiques; il faut donc mettre au point des procédés permettant d'obtenir et de traiter des renseignements portant sur un très grand nombre d'individus atteints et sur leur parenté.

Fondements théoriques

En général, plus les facteurs génétiques et les facteurs péristatistiques qui déterminent un état pathologique sont complexes, plus il faut de renseignements des trois catégories (santé, filiation, milieu) pour démêler le rôle des deux influences.

Ainsi, pour rechercher une tendance dans la fréquence d'un « état pathologique indicateur », il suffit, s'il s'agit d'un caractère dominant simple, de suivre dans le temps la proportion des individus atteints par rapport à l'ensemble de la population. Pour détecter des tendances intéressant un gène récessif simple, il suffit de connaître la proportion des individus atteints parmi la progéniture de parents consanguins. Toutefois, si l'on étend l'enquête à des états dus à un gène récessif de pénétrance incomplète, il faut connaître en plus la proportion correspondante d'individus atteints dans le reste de la population. Dans ce cas, la fréquence du gène sera calculée à pal tir du rapport, appelé valeur « K », entre les deux proportions; comme la pénétrance affecte également les deux composantes du rapport, la valeur « K » et la fréquence calculée du gène seront l'une et l'autre pratiquement indépendantes de la pénétrance.

Bien entendu, le nombre des maladies considérées peut encore être augmenté: par des comparaisons entre frères et soeurs, ou autres individus étroitement apparentés, on arriverait à y comprendre les états qui sont liés à des gènes dominants de pénétrance inconnue ou à des gènes multiples complémentaires. Penrose ¹ a établi et appliqué à un certain nombre de maladies courantes des formules pour l'évaluation de la fréquence des gènes à partir de semblables données ; il utilise le rapport entre la fréquence constatée chez de proches parents d'individus atteints et la proportion observée dans l'ensemble de la population, autrement dit la valeur « K ».

Si nous nous intéressons principalement à la détection de variations dans la fréquence des gènes et non pas à la valeur absolue des fréquences, le problème se trouve considérablement simplifié. L'attention se porte alors sur l'évolution des valeurs de « K », et il n'est pas indispensable de savoir si les gènes sont récessifs, dominants ou multiples complémentaires.

Par conséquent, pour distinguer parmi les tendances intéressant la santé publique celles qui sont liées à des facteurs génétiques et celles qui le sont à des facteurs péristatistiques, il est indispensable de connaître la proportion des individus atteints dans chacun des trois groupes suivants: progéniture des unions consanguines, proches parents des individus atteints, population à laquelle ceux-ci appartiennent.

Sources d'erreurs systématiques

Les modifications du milieu qui ont une influence sur la pénétrance de façon uniforme dans toute la population ne sont guère susceptibles de faire apparaître de pseudo-tendances dans les évaluations de la fréquence des gènes. Il en est de même des changements qui touchent à l'étendue de la détermination et des changements du mode de diagnostic, quand ils se produisent uniformément dans toute la population. Toutefois, il existe un certain nombre de sources d'erreurs; pour les découvrir et en mesurer l'importance, il est nécessaire de posséder des renseignements supplémentaires qui concernent principalement le milieu.

L'évaluation de la fréquence des gènes à partir des données relatives à la consanguinité est la moins sujette à des erreurs systématiques; celles-ci sont principalement dues au fait que les mariages entre proches parents sont en général plus courants dans certains secteurs particuliers de la population, notamment chez les ruraux. Pour éliminer cette cause d'erreur, il faudrait obtenir des valeurs indépendantes de « K » pour chacun des différents groupes de population considérés (par exemple, subdiviser les données d'après les critères suivants: lieu de résidence rural ou urbain, origine ethnique, classe sociale et économique, etc.) ou, mieux encore, par des comparaisons avec les descendants des frères et soeurs des individus ayant épousé un cousin ou une cousine.

La fréquence des gènes calculée à partir de valeurs de « K » établies en vue de comparaisons de fratries peut être faussée de diverses manières. En général, quand il existe d'une famille à l'autre des différences de milieu qui modifient l'expressivité ou la pénétrance d'un caractère dû à une maladie héréditaire, la tendance plus prononcée à l'apparition d'individus atteints au sein de certaines familles augmente la valeur de « K » et fausse l'évaluation de la fréquence des gènes, pour laquelle on obtient un chiffre trop bas. Les disparités péristatistiques susceptibles de produire de telles erreurs peuvent être associées: a) à une influence maternelle due à la constitution héréditaire de la mère; b) à une influence maternelle due au milieu auquel la mère a été exposée; c) à des effets dus au milieu dans lequel l'enfant a vécu après sa naissance. Il devrait être possible de déceler les erreurs attribuables à ces diverses causes et d'en évaluer l'ordre de grandeur.

Ainsi, dans le cas d'une influence maternelle due à l'hérédité de la mère, les enfants devront présenter avec n'importe lequel de leurs cousins germains issus d'une soeur de la mère une ressemblance plus forte que celle qu'ils manifestent avec les trois autres groupes de cousins germains (enfants des oncles maternels, des tantes paternelles ou des oncles paternels). Le degré de divergence — compte tenu de différences dans la probabilité d'héritage de chromosomes X semblables — devrait indiquer l'ampleur de l'erreur. Les variables péristatistiques importantes autres que les facteurs dus à l'hérédité de la mère devraient être mises en étroite corrélation avec la fréquence de l'état pathologique considéré, grâce à une subdivision appropriée par groupes

péristatiques.

Les différences dues au milieu peuvent agir en modifiant soit l'expression d'un état génétique — c'est-à-dire la pénétrance ou l'expressivité — soit la production d'effets non génétiques qui imitent l'état d'origine génétique (phénocopies). Certaines modifications du milieu peuvent, par l'un ou l'autre processus, tendre à grouper en familles les individus atteints, ce qui augmente la valeur de « K » et conduit à sous-estimer la fréquence du gène. Mais des variations dans l'apparition de phénocopies peuvent agir en sens opposé, en dissimulant le groupement dû à des causes génétiques. Ces deux sortes d'influence exercées par le milieu apparaîtront à l'analyse appropriée des données: on constatera alors une corrélation entre le groupement par conditions péristatiques et la fréquence des individus atteints.

Toutefois, dans de nombreux cas, les deux effets pourront être distingués l'un de l'autre en observant la valeur de « K » dans des groupes péristatiques appropriés. Lorsque l'influence s'exerce sur la pénétrance, la valeur de « K » pour un groupe homogène quelconque tendra à être moins forte que pour la population mélangée (et les évaluations de la fréquence du gène seront moins faussées). Lorsque l'influence s'exerce sur la production de phénocopies, la valeur de « K » pour un état génétique donné tendra à augmenter dans les groupes homogènes favorables où les phénocopies sont rares et à diminuer dans les groupes défavorables où ces phénocopies sont fréquentes. Dans l'un et l'autre cas, les évaluations les plus sûres de la fréquence du gène seront fournies par des groupes vivant dans le milieu le plus uniformément favorable.

Ces perfectionnements de l'analyse, qui utilisent des données déjà couramment recueillies, élimineront de nombreuses causes d'erreur. En outre, comme l'application à la génétique n'avait pas été envisagée lors de l'établissement des systèmes actuels de relevés démographiques à des fins statistiques, on pourra certainement envisager des améliorations après chaque essai important d'utilisation des renseignements existants. Cependant il est bien entendu impossible de prévoir exactement le degré de sensibilité que présentera le système de détection des tendances génétiques qui sera finalement élaboré; seule l'expérience acquise en utilisant les renseignements qui existent déjà sous une forme facilement accessible pourra nous l'apprendre.

Si les présentes propositions devaient paraître exagérément optimistes, il sera bon de noter qu'au moins une tentative sérieuse a déjà été faite pour détecter une tendance génétique dans la manifestation d'un caractère quantitatif complexe — l'intelligence! — dont la sensibilité aux influences de milieu est avérée; or cette étude n'a fait qu'un usage très restreint des renseignements sur la filiation et sur le milieu, ainsi que des méthodes perfectionnées d'analyse auxquelles ce genre de données permet de recourir.

Précisions sur les moyens matériels et les techniques utilisables

Des microfilms de toutes les déclarations de naissance, de décès et de mariage faites au Canada sont conservés dans les archives centrales du bureau de statistique. Une fiche perforée est systématiquement établie pour chacun de ces microfilms; elle porte un numéro d'ordre et contient tous renseignements sur l'événement et sur les individus en cause. On envisage actuellement de modifier ce système de perforation. Cette modification doit permettre de rapprocher mécaniquement chaque fiche de naissance de la fiche de mariage des parents, les correspondances étant faites d'après le nom du père, le nom de jeune fille de la mère, les initiales des prénoms et l'année de naissance des parents; les fiches de décès seraient rapprochées de la même manière des fiches de naissance de l'individu, les correspondances étant faites d'après le nom de famille, le premier prénom et l'initiale du second, la province et la date de naissance. On sait qu'il se produira une petite proportion de fautes manifestes; presque toutes pourront être corrigées par collationnement à la main.

Les nouvelles fiches de naissance et de décès comporteraient un espace supplémentaire en blanc dans lequel on reporterait le numéro d'ordre de la fiche de mariage correspondante. Cette opération se ferait à la machine et le numéro d'ordre de la fiche de mariage deviendrait alors une « cote familiale » qui permettrait d'identifier facilement les trois fiches pour former des groupes

familiaux.

Cette modification de la méthode de perforation n'augmenterait pas sensiblement les dépenses actuelles qui sont voisines de \$100 000 par an, alors que les opérations supplémentaires de collationnement et de report de la cote familiale les doubleraient peut-être. Ces prévisions se rapportent à un projet d'étude pilote de dix ans; on n'a pas encore évalué l'augmentation de dépenses qu'entraînerait, dans le cas d'une étude permanente, l'exploitation d'un fichier de volume croissant.

En outre, pour identifier tous les mariages entre cousins germains, on examinerait les microfilms des déclarations de mariage: les cas où l'un des parents de la mariée se trouverait avoir le même nom de famille que l'un des parents du marié seraient triés. Pour ces mariages — qui représentent environ 1-2 % de toutes les unions contractées au Canada — on contrôlera les déclarations de naissance de la mariée et du marié, puis celles des parents respectifs ayant le même nom de famille, afin d'identifier positivement les mariages entre cousins germains. Une personne peut examiner à cette fin environ 1 000 déclarations de mariage par jour; quant à la recherche des déclarations de naissance, c'est une opération que les administrations provinciales exécutent de façon courante, moyennant une dépense relativement faible.

Une fois créé, le « fichier des familles » serait utilisé en liaison avec un « fichier de santé » de tous les individus « atteints » (les sujets étant identifiables par leur nom, la date et le lieu de leur naissance, s'ils ne sont pas déjà identifiés par la « cote familiale »). Ce second fichier mentionnerait les morts fœtales, les décès en bas âge, les autres décès, les malformations congénitales, les cas signalés dans les statistiques hospitalières ou autres relevés de caractère médical, etc. A partir des deux fichiers, on déterminerait l'effectif des diverses fratries et le nombre d'individus atteints dans chacune. Pour calculer la probabilité d'une atteinte analogue chez un frère ou une sœur d'un individu atteint, on utiliserait la méthode de Weinberg sur les fratries: la formule est la suivante :

$$p = \sum x (x - 1) / \sum x (s - 1)$$
, dans laquelle p est la probabilité recherchée, x le nombre de personnes atteintes dans chaque famille considérée, et s le nombre d'enfants de chaque famille. La fréquence de l'état pathologique dans la progéniture de mariages entre cousins germains, d'une part, et dans l'ensemble de la population, d'autre part, sera obtenue directement.

Le « fichier des familles » peut être considéré comme un instrument de recherches d'importance primordiale; il supprime la nécessité de l'interrogatoire personnel pour connaître le « pedigree » d'un individu et prépare ainsi la voie aux études sur les maladies courantes dans l'ensemble de la population. Or ces études semblent indispensables pour apprécier les effets pratiques de certaines tendances génétiques sur l'état de santé général de la population.

Détail de la proposition d'étude pilote de dix ans

On a proposé de procéder à une étude préliminaire spéciale, afin de mettre à l'essai le plan suggéré avant de se lancer dans une entreprise permanente de grande envergure et d'un caractère entièrement nouveau. Dans le cas présent, une raison supplémentaire vient justifier cette épreuve préalable.

Si l'on passait à l'exécution du programme complet en utilisant uniquement les déclarations de mariage établies depuis le début des opérations et des déclarations de naissance et de décès des enfants nés de ces mariages, il faudrait attendre environ quatre ans avant de pouvoir entreprendre des comparaisons dans les fratries et environ dix ans avant que le fichier soit suffisamment étoffé pour fournir des données permettant une répartition par cause de décès. C'est à ce moment seulement qu'il serait possible de se faire une idée de la valeur du système choisi.

Pour éviter cette perte de temps, on pourrait entreprendre une étude spéciale, analogue dans son principe à l'étude permanente envisagée, mais rétrospective, et faite sur les données déjà accumulées. Pour établir le plan de cette étude spéciale, nous avons admis qu'elle engloberait la période décennale 1946-1955 et nous avons cherché à prévoir le volume et la nature des informations que l'on pourrait en attendre. On estime que le nombre des enfants issus des mariages étudiés serait approximativement d'un million et que la moitié environ d'entre eux auraient au moins un frère ou une sœur avec lequel on pourrait établir des comparaisons.

L'étude spéciale porterait principalement sur les décès de nourrissons; elle devrait indiquer dans quelle mesure une corrélation tend à s'établir entre les décès dus à diverses causes, d'une part, dans la même famille, et, d'autre part, dans la descendance de mariages entre cousins germains. Ces corrélations — autrement dit les facteurs qui rendent les diverses causes de décès plus fréquentes dans ces deux groupes d'individus que dans l'ensemble de la population — sont les valeurs que l'on peut s'attendre à voir évoluer en fonction des changements dans la fréquence des gènes. L'étude montrerait à la fois l'importance respective de ces facteurs pour les diverses causes de décès et les limites de confiance; en même temps, elle ferait apparaître les modifications qu'il conviendrait éventuellement d'apporter au plan de l'étude permanente.

En outre, comme la parenté des individus atteints constitue un groupe à l'intérieur duquel les fréquences des gènes prédisposants sont en quelque sorte artificiellement augmentées, les résultats devraient nous permettre de mieux apprécier les conséquences pratiques d'une apparition plus fréquente des gènes nocifs dans l'ensemble de la population.

Le vaste « fichier des familles » qui se constituerait au cours de l'étude spéciale serait utilisé dans l'étude permanente, de sorte qu'à tout moment les naissances survenant dans des ménages déjà constitués de longue date pourraient entrer immédiatement en ligne de compte. On obtiendrait ainsi, chaque année, une moisson appréciable de renseignements sans avoir à attendre le moment où les mariages contractés au cours de la première année de l'étude auraient abouti à la naissance de deux enfants.

Le perfectionnement des moyens matériels et ses conséquences

Avec le matériel actuel de fiches perforées, il se posera par la suite un problème d'encombrement. Le « fichier des familles » doit contenir trois fiches pour chaque individu — naissance, mariage et décès — et les groupes familiaux de fiches devront être conservés jusqu'au décès du dernier des d'informations pouvant être enregistrée, cinq à six fois celle de la fiche perforée normale, avec emplacement pour une image photographique de la formule originale de déclaration; vitesse de manipulation, 1 800 fiches triées à la minute.) Ce système pourrait remplacer à la fois les microfilms et les liches perforées actuelles, tout en n'utilisant qu'un espace approximativement égal à celui des seules archives sur microfilms.

L'intérêt principal de la capacité supplémentaire d'information serait de permettre d'identifier des parents plus éloignés que les frères et les sœurs. La « cote d'identification familiale » attribuée au moment du mariage serait reportée non seulement sur les liches de naissance et de décès des enfants mais aussi sur les liches de mariage des enfants, et ainsi de suite. Bien entendu, le nombre de degrés de filiation qu'on pourra ainsi descendre dépendra en définitive de l'espace réservé pour la notation des cotes familiales des couples antécédents.

Supposons par exemple que toutes les liches portent les cotes familiales de deux générations antécédentes (pour des entrées à dix chiffres, il faudrait utiliser 60 des 420 espaces disponibles quand la fiche contient également une image photographique). Une seule opération de triage et de collationnement des liches de décès permettrait de comparer les causes de décès chez les enfants, les parents et les grands-parents, et, en ligne collatérale jusque chez les cousins issus de germains.

On peut aussi envisager l'emploi de bandes magnétiques (capacité d'information: 100 caractères par 2,5 cm environ; débit pour mise en tableaux et autres opérations: 15 000 caractères par seconde). Les relevés provenant de fiches convenablement triées à l'avance pourraient être enregistrés chaque année avec les relevés accumulés provenant des années antérieures, sur une seule bande de référence qui serait révisée tous les ans. En admettant qu'une telle bande contienne les relevés fournis par 50 millions de fiches et que l'on ait 100 caractères par fiche, il faudrait environ 100 heures (sans compter le temps nécessaire aux changements de bobine) pour faire passer la bande entière dans une machine tabulatrice et obtenir les informations sous la forme désirée.

Grâce aux progrès rapides réalisés dans la conception de l'équipement statistique, ni la masse de renseignements à analyser, ni la complexité des opérations ne devraient avoir d'autre effet que de freiner temporairement la marche du système de manipulation choisi.

Conclusion

Nous avons admis, dans le présent exposé, que les détériorations génétiques survenant chez les populations humaines exposées aux radiations ne pourront sans doute être évaluées convenablement ni en partant des modifications constatées dans les taux de mutation, ni en observant les changements d'aptitude biologique chez les populations animales soumises frères ou des sœurs. Il est probable que le nombre de fiches se stabilisera aux environs de trois pour chacun des individus vivants de la population. La solution qui s'impose évidemment est un système de microfiches pouvant être triées et collationnées à la machine. De surcroît, si ces fiches pouvaient permettre la notation d'un plus grand nombre d'informations et si elles pouvaient être manipulées plus rapidement, l'utilité du « fichier des familles » s'en trouverait considérablement accrue.

Un tel système — le Minicard Kodak décrit par Tyler, Myers & Kuipers 3 — est actuellement mis au point. (Détails : format de la fiche, 32 x 16 mm; encombrement, 40 x 75 x 125 cm pour deux millions de fiches; quantité à un rayonnement analogue, ni même en étudiant la fréquence d'un certain nombre d'« états pathologiques indicateurs » génétiquement bien définis. En effet, chacune de ces méthodes laisse subsister une incertitude quant à la gravité exacte de l'atteinte portée à la santé de la population. Or, si l'on ne connaît pas la gravité de cette atteinte, les résultats obtenus ne présenteront qu'un intérêt limité.

Il semble que nous soyons ainsi amenés à envisager le travail beaucoup plus ardu et beaucoup plus pénible qui consiste à tenter de détecter des changements dans les facteurs génétiques qui ont une influence sur les grandes catégories de maladies humaines. Le degré de précision qu'il est possible d'obtenir ainsi ne saurait être prévu; il est toutefois évident que nous ne pouvons nous permettre de négliger aucun des renseignements disponibles sur la santé des individus qui composent la population, sur leur filiation ou sur le milieu dans lequel ils ont été élevés.

Notre effort immédiat doit s'orienter dans deux directions: nous devons d'abord acquérir l'expérience voulue dans l'exploitation de la masse des renseignements, portant sur ces trois points, qui nous sont dès à présent facilement accessibles; il faut ensuite améliorer les méthodes d'enregistrement courant des données. C'est à la première de ces tâches que le présent exposé était essentiellement consacré.

REMERCIEMENTS

Les opinions exprimées dans le présent document nous sont entièrement personnelles.

En revanche, les méthodes décrites sont l'aboutissement de nombreuses discussions avec des représentants du Bureau of Statistics et du Oepartment of National Health and Welfare du Canada ainsi qu'avec plusieurs généticiens. Parmi ceux-ci, l'auteur tient spécialement à remercier M. Fraser Harris, M. S. J. Axford et M. Gordon H. Josie, le Dr A. P. James et le Dr F. Clarke Fraser de leur aimable collaboration.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Penrose, L. S. (1953) *Acta Genet. (Basel)*, **4**, 257
2. Scottish Council for Research in Education (1949) *Report of the ...*, London
3. Tyler, A. W., Myers, W. L. & Kuipers, J. W. (1955) *Amer. Documentation*, **6**, 18

POSTSCRIPTUM

Cet article traite de l'application à long terme des données démographiques aux problèmes génétiques. Les techniques qui ont été décrites peuvent être employées pour des recherches de moindre durée, relatives à la génétique de populations entières. En voici quelques-unes: a) presque tous les genres d'études concernant le « pedigree »; b) études de mariages consanguins; c) études de

gémellité, fondées sur le fait que la moitié environ des jumeaux de même sexe ont la même constitution génétique; d) études relatives à l'âge des parents; et e) études des différences de fécondité.

Depuis la rédaction de cet article, il est apparu nécessaire de réunir des renseignements sur d'éventuelles différences de fécondité chez les consanguins d'individus atteints de graves maladies héréditaires. Des évaluations de l'ampleur du risque que représente le rayonnement, fondées sur l'incidence actuelle des défauts ayant une origine génétique, implique que le taux de mutation joue un rôle déterminant dans la persistance de gènes dans la population, malgré la sélection qui agit contre eux. On peut concevoir cependant que, chez les hétérozygotes, les différences jouent en faveur du facteur reproduction plus fréquemment qu'on ne le pense. La preuve n'en est pas faite. On ne l'obtiendra que si l'on parvient à déceler des potentiels de reproduction de l'ordre de 1 %. Pour atteindre ce but, il semble que des études limitées effectuées à cet effet manquent de finesse. Le seul

3 dernières lignes illisibles car photocopie bougée ... remplacées par le texte original en anglais :

Procedures for obtaining the masses of information inherent in the routine vital registrations therefore offer what is probably the only means of arriving at such direct evidence.

H. B. NEWCOMBE

24 avril 1957