

PAUL VINCENT

**Réflexions sur une cause possible de stérilité conjugale :  
l'incompatibilité sanguine par rapport au facteur Rh**

*Journal de la société statistique de Paris*, tome 89 (1948), p. 6-28

[http://www.numdam.org/item?id=JSFS\\_1948\\_\\_89\\_\\_6\\_0](http://www.numdam.org/item?id=JSFS_1948__89__6_0)

© Société de statistique de Paris, 1948, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Journal de la société statistique de Paris » (<http://publications-sfds.math.cnrs.fr/index.php/J-SFdS>) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme  
Numérisation de documents anciens mathématiques  
<http://www.numdam.org/>

### III

## RÉFLEXIONS SUR UNE CAUSE POSSIBLE DE STÉRILITÉ CONJUGALE :

### L'INCOMPATIBILITÉ SANGUINE

#### PAR RAPPORT AU FACTEUR RH (1)

---

- I. — Généralités relatives aux groupes sanguins.
  - II. — Particularités du facteur Rh : le problème qu'elles posent sur le plan démographique
  - III. — Fréquence des phénomènes dans une population panmictique, en l'absence de létalité et de mutations.
  - IV. — Évolution d'une population panmictique sous l'influence de la létalité, en l'absence de mutations.
  - V. — Possibilité d'existence de populations panmictiques stables, par le jeu combiné de la létalité et des mutations.
  - VI. — Conclusions.
- 

MONSIEUR LE PRÉSIDENT,  
MES CHERS COLLÈGUES,

En trois ans, depuis mai 1944, il vous a été donné d'entendre trois communications touchant à l'hérédité : l'une, de M. Henri DECUGIS, sur les dégénérés mentaux ; les deux autres, respectivement de M. Lucien AMY et de M<sup>me</sup> Léone BOURDEL, relatives aux groupes sanguins. Je crois que, loin d'y voir une tendance regrettable à une orientation trop particulière de nos travaux, nous devons, au contraire, y trouver un témoignage encourageant de l'intérêt croissant que les statisticiens français portent à ces questions de génétique où la statistique a un si grand rôle à jouer.

On ne saurait trop déplorer, en effet, la séparation tranchée qui existe, en France, entre les disciplines qui gravitent autour de la biologie et celles qui nécessitent une certaine culture mathématique. Si nombre de statisticiens français sont ignorants de la pathologie, de l'hygiène et de la génétique, la plupart des médecins et des biologistes de notre pays ne le sont pas moins des mathématiques, et certains, loin de le regretter, en tirent gloire et considèrent avec une pointe de mépris ces êtres bizarres qui peuvent éprouver une émotion esthétique à la révélation d'une démonstration élégante.

Le résultat, c'est que, si la France compte chaque jour davantage de cliniciens de premier ordre, d'hommes de l'art dans le sens le plus élevé du terme, plus aptes que beaucoup de médecins étrangers à poser un diagnostic exact, le nombre des chercheurs capables de faire progresser la science médicale sous son aspect social n'y suit pas une progression comparable, et que les statisticiens n'y prennent pas volontiers le chemin des laboratoires auxquels ils pourraient pourtant apporter une collaboration précieuse.

Si nous ne parvenons pas à modifier cette situation désastreuse, nous devons

---

(1) Communication présentée à la *Société de Statistique de Paris*, le 18 juin 1947.

nous résigner à laisser de plus en plus aux étrangers l'honneur des découvertes révolutionnaires du genre de celles de PASTEUR; nous devons aussi nous attendre à voir venir chaque jour davantage de l'étranger des perfectionnements de nos méthodes statistiques analogues à ceux réalisés par KARL PEARSON et R. A. FISHER; car c'est dans la pratique quotidienne qu'ils sont en germe.

C'est pourquoi il me semble que nous devons saisir toutes les occasions de combler ce fossé qui fait un si grand tort au progrès des sciences humaines et de la statistique en France, et ceci m'a encouragé, malgré ma faible compétence en la matière, à vous présenter quelques réflexions se rapportant à l'hérédité des groupes sanguins.

\* \* \*

### I. — GÉNÉRALITÉS RELATIVES AUX GROUPES SANGUINS.

L'incompatibilité sanguine entre l'homme et les animaux est connue depuis assez longtemps. Un pape est mort parce qu'on avait voulu lui transfuser du sang d'agneau (le choix de cet animal devait correspondre à des préoccupations d'origine mystique). A la suite d'accidents de cette nature, les tentatives de transfusion furent interdites en plusieurs pays, notamment en France et en Angleterre. Ce n'est qu'assez récemment qu'on a découvert les règles de l'incompatibilité entre les sangs humains et distingué les quatre grands groupes dénommés A, B, AB et O.

Rappelons qu'on interprète ces faits par la présence éventuelle, dans les globules rouges, de substances dénommées *agglutinogènes*, qui les rendent susceptibles de s'agglomérer en masse sous l'action de substances coagulantes correspondantes qui peuvent se trouver dans le sérum, et que l'on appelle *agglutinines*. En ce qui concerne les quatre groupes précédents, il y a deux agglutinogènes dénommés A et B, et deux agglutinines homologues, spécifiques de ces agglutinogènes, dénommées respectivement  $\alpha$  et  $\beta$ . Le sang contient toujours deux de ces quatre substances, et la coexistence naturelle de A et de  $\alpha$ , ou de B et de  $\beta$ , étant évidemment impossible, il en résulte les quatre combinaisons possibles correspondant aux quatre groupes ci-dessus : groupe A (A,  $\beta$ ); groupe B (B,  $\alpha$ ); groupe AB (A, B); groupe O ( $\alpha$ ,  $\beta$ ).

Dans une transfusion, la présence simultanée d'un agglutinogène quelconque et de l'agglutinine homologue peut déclencher l'agglutination. Mais, en pratique, les transfusions ne sont pas assez massives pour que les agglutinines du sérum du donneur atteignent une concentration suffisante pour agir sur les agglutinogènes homologues du receveur. Ce sont donc seulement les globules rouges du donneur qui sont exposés à être agglutinés par le sérum du receveur. D'où les règles de la transfusion sanguine et l'existence de *donneurs universels* (groupe O) et de *receveurs universels* (groupe AB).

L'hérédité de ces groupes sanguins a été établie dès 1910. Depuis lors, diverses hypothèses relatives à leur mode de transmission héréditaire ont été confrontées avec l'expérience. La plus ancienne, selon laquelle les groupes dépendraient de deux paires de gènes indépendants, Aa et Bb, semble désormais abandonnée. Celle selon laquelle il existerait deux paires de gènes différents, mais liés sur la même paire de chromosomes, permet d'expliquer par le

phénomène du *recouplement* (crossing-over) certains résultats dont ne pouvait rendre compte l'hypothèse selon laquelle le groupe O serait un récessif ayant deux allèles dominants A et B. Pour rendre compte de toutes les particularités rencontrées dans l'hérédité des groupes A, B, AB et O, on en est d'ailleurs actuellement à supposer la présence d'au moins 4 allèles pour le gène A, certains d'entre eux étant extrêmement rares ( $A_3$  serait présent chez un individu sur 2.000;  $A_4$ , chez un sur 60.000). Signalons enfin l'existence de ces groupes chez les singes anthropoïdes : le groupe A, notamment, est fréquent chez les chimpanzés.

\* \* \*

## II. — PARTICULARITÉS DU FACTEUR RH : LE PROBLÈME QU'ELLES POSENT SUR LE PLAN DÉMOGRAPHIQUE

Tous les sangs humains se répartissent non seulement entre les quatre grands groupes ci-dessus, mais aussi entre d'autres groupes indépendants des premiers. On a ainsi mis en évidence les trois groupes M, N et MN en 1927, et les groupes P, H, G, Q (qui n'est peut-être qu'une variété de P) et E de 1932 à 1935. L'étude de ces derniers se poursuit. Enfin MOUREAU, en 1940, avait admis l'existence d'un nouvel agglutinogène, auquel il avait provisoirement affecté la lettre X.

Les facteurs M et N, bien connus, diffèrent profondément des facteurs A et B en ce qu'il ne leur correspond pas, normalement, d'agglutinines dans le sérum humain. Pour les mettre en évidence, il faut développer, par des injections de sang humain contenant l'un des *antigènes* M ou N, un *anticorps* correspondant dans le sérum d'un animal (généralement lapin, cobaye ou raton), de sorte que l'*immun-sérum* ainsi élaboré devient un réactif susceptible d'agglutiner les globules humains contenant l'antigène homologue de l'anticorps développé.

Une technique analogue a permis à LANDSTEINER et WIENER de faire, en 1940, une importante découverte. Le sérum de lapin immunisé contre le sang de *Macacus Rhesus* (singe originaire de Birmanie), agglutine les globules de la majorité des humains, ce qui met en évidence la présence d'un antigène commun à la plupart des hommes et à cette espèce de singe, antigène auquel ses inventeurs ont donné le nom de *Facteur Rhesus* ou *Rh*, et que MOUREAU a identifié comme coïncidant avec son agglutinogène X.

D'après des statistiques établies sur des blancs aux États-Unis, le facteur Rh serait présent chez 85 % des sujets, lesquels sont dits Rh + (Rh positifs), les 15 % qui en sont dépourvus étant dits Rh — (Rh négatifs). La distribution du facteur Rh est tout à fait indépendante de celle des autres facteurs connus A, B, M, N, P. Sa transmission héréditaire peut s'expliquer, en première approximation, par la présence de deux gènes allélomorphes, l'un dominant *Rh*, l'autre récessif *rh*, la présence de *Rh* se traduisant par le phénotype Rh +.

Le facteur Rh a ceci de commun avec les facteurs M et N, qu'il ne lui correspond pas d'agglutinine dans le sérum humain normal. Il s'en distingue pourtant profondément par le fait que la transfusion de sang Rh + à un sujet Rh —, provoque assez facilement la formation d'un anticorps *anti-Rh* dans le sérum

de ce dernier, et la concentration de cet anticorps devient parfois assez élevée pour provoquer des accidents lors de transfusions ultérieures de sang Rh +.

Mais la particularité la plus remarquable de ce facteur Rh est que, lorsqu'une mère Rh — porte un enfant Rh +, l'antigène foetal Rh, diffusant à travers le placenta (1) dans l'organisme maternel, peut y développer un anticorps (agglutinine) anti-Rh qui, pénétrant en sens inverse dans l'organisme du fœtus, serait cause de la *maladie hémolytique* ou *érythroblastose familiale* (érythroblastose des nouveau-nés), avec ses symptômes : ictère grave, anémie congénitale, œdème fœto-placentaire. C'est ainsi que, sur 153 femmes ayant accouché d'enfants atteints d'érythroblastose, LEVINE en a trouvé 141 (92 %) qui étaient Rh —, alors que les enfants correspondants et leurs pères étaient Rh +.

En présence de tels faits, l'hypothèse selon laquelle l'incompatibilité sanguine entre l'enfant et la mère par rapport au facteur Rh serait une cause de moindre fécondité devait naturellement se présenter à l'esprit, et la plupart des auteurs sont d'accord pour voir dans cette incompatibilité l'origine de certains avortements spontanés, en particulier de ces fausses couches répétées qui suivent parfois, dans certaines familles, une ou plusieurs grossesses normales.

C'est l'aspect démographique de ce problème qui retiendra spécialement notre attention. En d'autres termes, nous allons examiner, à la lumière des renseignements que nous possédons, s'il paraît plausible que l'incompatibilité sanguine entre l'homme et la femme puisse rendre compte d'une fraction notable des cas de stérilité conjugale, absolue ou relative.

\* \* \*

### III. — FRÉQUENCE DES PHÉNOMÈNES DANS UNE POPULATION PANMICTIQUE, EN L'ABSENCE DE LÉTALITÉ ET DE MUTATIONS

Remarquons d'abord que, fort heureusement, l'aptitude des sujets Rh — à s'immuniser à l'égard de Rh est relativement médiocre, et présente de grandes différences individuelles (2). Ainsi s'expliquerait la rareté de l'érythroblastose chez les premiers nés.

Faisons donc abstraction, provisoirement, de toute mortalité différentielle entre les produits de la conception issus des différentes catégories de couples, et supposons d'autre part un « brassage » complet de la population (*panmixie*) par rapport au facteur Rh, la nuptialité des individus et la fécondité des couples étant indifférenciées par rapport à ce facteur. Plaçons-nous, en outre, dans l'hypothèse de l'absence de toute mutation des gènes *rh* et *Rh*.

Considérons une génération initiale P, et appelons  $a_0$ ,  $b_0$ ,  $c_0$ , les proportions, dans l'effectif total de cette génération, des individus qui sont respectivement

---

(1) Qui, contrairement à ce qui semble se produire pour les autres groupes sanguins, ne constitue pas, en l'occurrence, une barrière infranchissable.

(2) Le mécanisme de diffusion de l'antigène Rh à travers le placenta demeure obscur, et il semble qu'un facteur personnel de perméabilité placentaire intervienne puisque, parmi les femmes Rh — porteuses de fœtus Rh +, 4 % seulement sont sensibilisées par l'agglutinogène Rh.

*rh rh, Rh Rh* et *Rh rh* ( $a_0 + b_0 + c_0 = 1$ ). On obtient immédiatement, en développant  $(a_0 + b_0 + c_0)^2$ , les proportions des différentes catégories d'unions qui vont se produire au sein de cette génération et, par application des lois de MENDEL, on trouve, pour les descendants appartenant à la première génération  $F_1$  issue de ces couples, les proportions suivantes d'individus des diverses catégories :

$$a_1 = a_0^2 + a_0 c_0 + \frac{c_0^2}{4} = \left(a_0 + \frac{c_0}{2}\right)^2,$$

$$b_1 = b_0^2 + b_0 c_0 + \frac{c_0^2}{4} = \left(b_0 + \frac{c_0}{2}\right)^2,$$

$$c_1 = 2 a_0 b_0 + a_0 c_0 + b_0 c_0 + \frac{c_0^2}{2} = 2 \left(a_0 + \frac{c_0}{2}\right) \left(b_0 + \frac{c_0}{2}\right).$$

En posant :

$$a_0 + \frac{c_0}{2} = \alpha_0, \quad b_0 + \frac{c_0}{2} = \beta_0,$$

$\alpha_0$  et  $\beta_0$  représentant respectivement les proportions des gènes *rh* et *Rh* dans la génération initiale ( $\alpha_0 + \beta_0 = 1$ ), et en appelant de même  $\alpha_1$  et  $\beta_1$  les proportions correspondantes dans  $F_1$ , nous avons immédiatement :

$$\alpha_1 = a_1 + \frac{c_1}{2} = \alpha_0, \quad \text{et} \quad \beta_1 = b_1 + \frac{c_1}{2} = \beta_0.$$

D'où il résulte que, dans les hypothèses envisagées (absence de létalité (1) en rapport avec le facteur Rh), les proportions des gènes *rh* et *Rh* conservent, dans les générations successives issues de P, les valeurs qu'elles avaient dans la génération initiale. Et comme :

$$a_1 = \alpha_0^2, \quad b_1 = \beta_0^2, \quad c_1 = 2 \alpha_0 \beta_0,$$

il s'ensuit que  $a$ ,  $b$ ,  $c$ , demeurent invariables dans les générations successives issues de la génération initiale. Mais les valeurs auxquelles ces quantités se fixent dès la génération  $F_1$ , diffèrent en général des valeurs initiales ( $a_0$ ,  $b_0$ ,  $c_0$ ), sauf si ces dernières satisfont à la relation  $c^2 = 4 ab$  qui lie  $a$ ,  $b$  et  $c$  dans la descendance d'une population quelconque.

Pour trouver immédiatement les valeurs  $b$ ,  $c$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  correspondant à une valeur de  $a$  donnée par l'observation, il est commode de se servir du diagramme triangulaire représenté par la figure 1. La relation  $c^2 = 4 ab$ , qui s'écrit également  $(a - b)^2 - 2(a + b) + 1 = 0$ , représente, en coordonnées obliques d'axes BC, BA, une parabole de sommet S ( $c = \frac{1}{2}$ ,  $a = b = \frac{1}{4}$ ) dont l'équation en coordonnées rectangulaires d'axes SX, SY est :  $Y = -X^2 \sqrt{3}$ . Les lignes  $\alpha = \text{constante}$ , d'équation  $c = 2(\alpha - a)$  dans le système d'axes obliques AC, AB, sont des parallèles à SY, et l'échelle  $\beta = 1 - \alpha$  coïncide avec l'échelle  $b$  sur le côté AC du triangle. A toute population initiale P, de coordonnées quelconques ( $a_0$ ,  $b_0$ ,  $c_0$ ), correspond le point F de la parabole situé sur la droite

(1) Nous adoptons ici, après CUÉNOT, GUÉNOT et ROUSSEAU, l'orthographe qui paraît la plus conforme au génie de notre langue. Certains, à la suite des auteurs anglo-saxons, écrivent *léthal*. « D'après CUÉNOT, le mot dérive de *letalis* (de *letum*, mort) et non pas de *lethalis* ou *lethum*, mauvaises formes latines » (Jacques ROUSSEAU, *L'hérédité et l'homme*, Les éditions de l'Arbre, Montréal, 1945, p. 225).

$\alpha = \alpha_0$  correspondante, point représentant la population constituée par les descendants de P, à quelque génération qu'ils appartiennent.

Si nous tenons pour rigoureuse la proportion citée :  $a = 0,15$ , on en déduit la position du point d'équilibre F, et on lit :

$$\alpha = 0,39; \quad \beta = 0,61; \quad b = 0,38; \quad c = 0,47.$$

Par suite, parmi les 13 % de couples dont l'homme est Rh + et la femme Rh — 44 % (soit 5,6 % de l'ensemble des couples) seraient assurés de ne pouvoir concevoir que des enfants Rh +, les autres concevant en moyenne un enfant Rh + sur deux. Dans l'ensemble, les produits de la conception de ces 13 % de couples seraient Rh + dans 72 % des cas, représentant 9 % du total des conceptions.

Ces proportions, que l'on trouve pour la plupart citées dans la littérature, supposent toutefois que les enfants Rh + conçus par des mères Rh — ne subissent aucune mortalité foetale ou néonatale particulière. Or, ainsi que nous l'avons vu plus haut, il semble qu'il n'en soit pas ainsi. Sans doute, la proportion des nouveau-nés atteints d'érythroblastose est-elle faible, 2 à 4 ‰. Mais, précisément, la disparité entre cette proportion et celle des conceptions susceptibles d'être marquées par des accidents imputables à l'incompatibilité sanguine entre la mère et l'enfant, 9 %, est bien de nature à encourager l'opinion selon laquelle une large part de l'infécondité de certaines unions serait imputable au facteur Rh (1). Même en réduisant de moitié cette proportion de 9 %, pour tenir compte du fait que la concentration dangereuse d'agglutinine anti-Rh dans le sérum maternel n'est généralement pas atteinte au cours de la première grossesse d'un foetus Rh +, on voit qu'il reste, en effet, une marge considérable avec les 2 à 4 ‰ d'accidents observés chez les nouveau-nés.

Remarquons toutefois que, bien qu'on ne connaisse pas exactement la proportion des couples physiologiquement stériles, on est conduit à penser qu'elle est sans doute, dans les cas les plus favorables, comprise entre 2 et 3 % (cf. A. LANDRY, *Familles sans enfant*, dans *Journal de la Société de Statistique de Paris*; septembre-octobre 1941, p. 232). Comparons cette proportion à celle de 5,6 % de couples où l'homme est homozygote Rh +, la femme étant Rh —, couples qui ne peuvent concevoir que des enfants en état d'incompatibilité sanguine avec la mère. Ou bien nous supposons que les interruptions de première grossesse sont extrêmement rares chez ces couples (2) et nous devons dénier toute part importante du facteur Rh dans les 2 ou 3 % de stérilité conjugale absolue. Ou bien nous supposons au contraire qu'une fraction notable de cette stérilité absolue est imputable au facteur Rh; mais nous devons en même temps supposer que l'incompatibilité sanguine est susceptible d'entraîner la mort de l'embryon ou du foetus, dès la première grossesse, dans une fraction importante des cas : or, ainsi que nous allons le voir maintenant, une telle hypothèse semble peu compatible avec la stabilité d'une proportion  $a$  de l'ordre de grandeur de la valeur mentionnée plus haut.

---

(1) Dans cette opinion, les produits de conception Rh + engendrés par des mères Rh — ne parviendraient généralement pas à terme.

(2) Ce que semble bien indiquer la faible aptitude à l'immunisation signalée plus haut.

\* \* \*

IV. — ÉVOLUTION D'UNE POPULATION PANMICTIQUE SOUS L'INFLUENCE DE LA LÉTALITÉ, EN L'ABSENCE DE MUTATIONS

Il est essentiel de remarquer, en effet, que toute mortalité particulière causée par le facteur  $Rh$  ne peut affecter que des individus hétérozygotes : elle entraîne donc la disparition d'un nombre *égal* de gènes  $rh$  et de gènes  $Rh$ , modifiant ainsi les proportions  $\alpha$  et  $\beta$  au détriment de la plus faible ( $\alpha$ ) et à l'avantage de la plus forte ( $\beta$ ). Nous nous trouvons ainsi devant un problème analogue à celui de la stabilité d'un gène létal dans une population panmic-

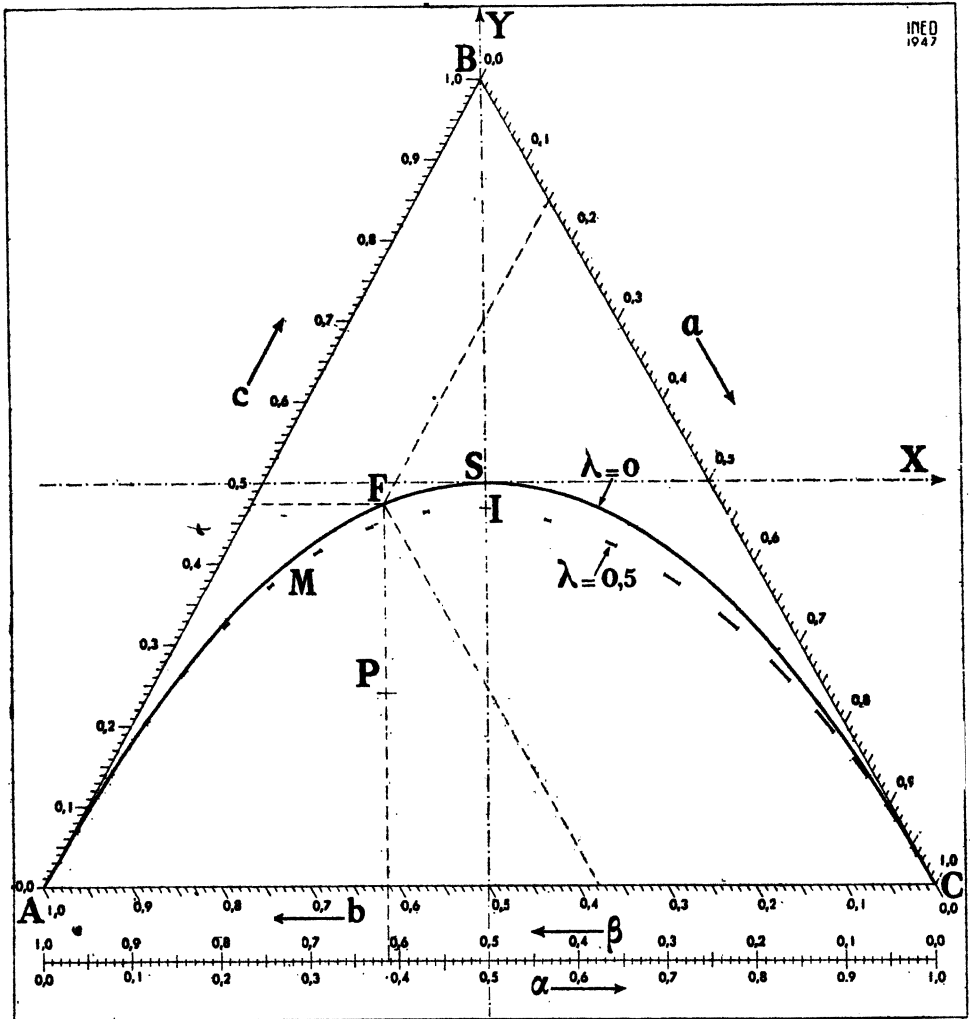


Fig. 1.

tique. Mais ici une particularité importante réside dans la fréquence considérable du gène  $rh$ .

Plaçons-nous donc encore dans l'hypothèse de l'absence de toute mutation des gènes  $rh$  et  $Rh$ , et reprenons notre étude de la descendance d'une



génération initiale P, de composition arbitraire  $a_0, b_0, c_0$ , ( $a_0 + b_0 + c_0 = 1$ ), où les conceptions d'enfants Rh + par des mères Rh — sont en proportion  $\left(\frac{a_0 c_0}{2} + a_0 b_0\right) = a_0 (1 - \alpha_0)$ , mais en supposant cette fois qu'une certaine proportion  $\lambda$  de ces produits disparaît du fait de leur incompatibilité sanguine avec la mère. Nous appellerons « coefficient de létalité en rapport avec le facteur Rh » cette proportion  $\lambda$  ( $0 \leq \lambda \leq 1$ ).

Nous obtenons les proportions suivantes d'individus de la  $F_1$  :

$$\begin{aligned} a_1 &= \frac{\alpha_0^2}{1 - \lambda a_0 (1 - \alpha_0)}, \\ b_1 &= \frac{(1 - \alpha_0)^2}{1 - \lambda a_0 (1 - \alpha_0)}, \\ c_1 &= \frac{2 \alpha_0 (1 - \alpha_0) - \lambda a_0 (1 - \alpha_0)}{1 - \lambda a_0 (1 - \alpha_0)}, \end{aligned}$$

d'où l'on déduit la proportion des gènes  $rh$  dans la  $F_1$  :

$$\alpha_1 = \frac{\alpha_0 - \frac{1}{2} \lambda a_0 (1 - \alpha_0)}{1 - \lambda a_0 (1 - \alpha_0)}.$$

Ayant ainsi  $\alpha_1$  et  $a_1$ , nous pouvons calculer la composition de la  $F_2$ , et ainsi de suite, de proche en proche, par les formules :

$$\alpha_{k+1} = \frac{\alpha_k - \frac{1}{2} \lambda a_k (1 - \alpha_k)}{1 - \lambda a_k (1 - \alpha_k)} ; \quad a_{k+1} = \frac{\alpha_k^2}{1 - \lambda a_k (1 - \alpha_k)}.$$

Choisissons une valeur de  $\lambda$ , et indiquons les points figuratifs des générations successives sur un graphique où  $\alpha_k$  est porté en abscisse et  $a_k$  en ordonnée (fig. 2). En joignant par des segments de droites les points ainsi obtenus, on obtient une ligne brisée pour chaque couple de valeurs initiales  $\alpha_0, a_0$ .

On ne peut naturellement choisir pour ces valeurs initiales des quantités quelconques comprises entre 0 et 1, puisque, pour une valeur donnée de  $a_0$ , on a obligatoirement  $a_0 \leq \alpha_0 \leq \frac{1}{2} + \frac{a_0}{2}$  (les cas extrêmes correspondant respectivement à l'absence d'hétérozygotes et à l'absence d'homozygotes Rh + dans la population initiale). Les quantités  $\alpha_0$  et  $a_0$  doivent donc obligatoirement correspondre à un point situé à l'intérieur du triangle A B C.

Choisissons donc pour populations initiales des populations dont les points représentatifs sont situés sur les côtés de ce triangle. Cela nous permet d'affirmer que, quelle que soit la composition de P, le point figuratif de  $F_1$  est compris entre l'arc AC de la parabole  $a = \alpha^2$  (la partie gauche de cet arc correspondant, quel que soit  $\lambda$ , au côté AB du triangle, et sa partie droite au côté BC du triangle lorsque  $\lambda = 0$ ) et l'arc de l'ellipse  $3 a^2 - 6 a \alpha + 4 \alpha^2 - a = 0$  qui le sous-tend (correspondant au côté AC du triangle lorsque  $\lambda = 1$ ).

Pour une valeur donnée de  $\lambda$ , nous constatons en outre que les points figuratifs des générations suivantes tendent à se répartir le long d'une courbe située entre les deux précédentes. Si grande que soit la valeur de  $\lambda$  fixée, cette

courbe est pratiquement atteinte dès la  $F_3$ , quelle que soit la composition de la population initiale  $P$ .

C'est ce qu'on peut voir sur la figure 2, où sont tracés les débuts des chemins correspondant à des populations initiales  $P$  d'abscisses rondes échelonnées de 0,05 à 0,95, et situées sur les côtés du triangle  $ABC$ , dans l'hypothèse où  $\lambda = 1$ . Cette valeur de  $\lambda$  qui, nous le savons, ne saurait correspondre à la réalité, a été choisie pour la clarté du dessin. Pour cette même raison, les lignes brisées

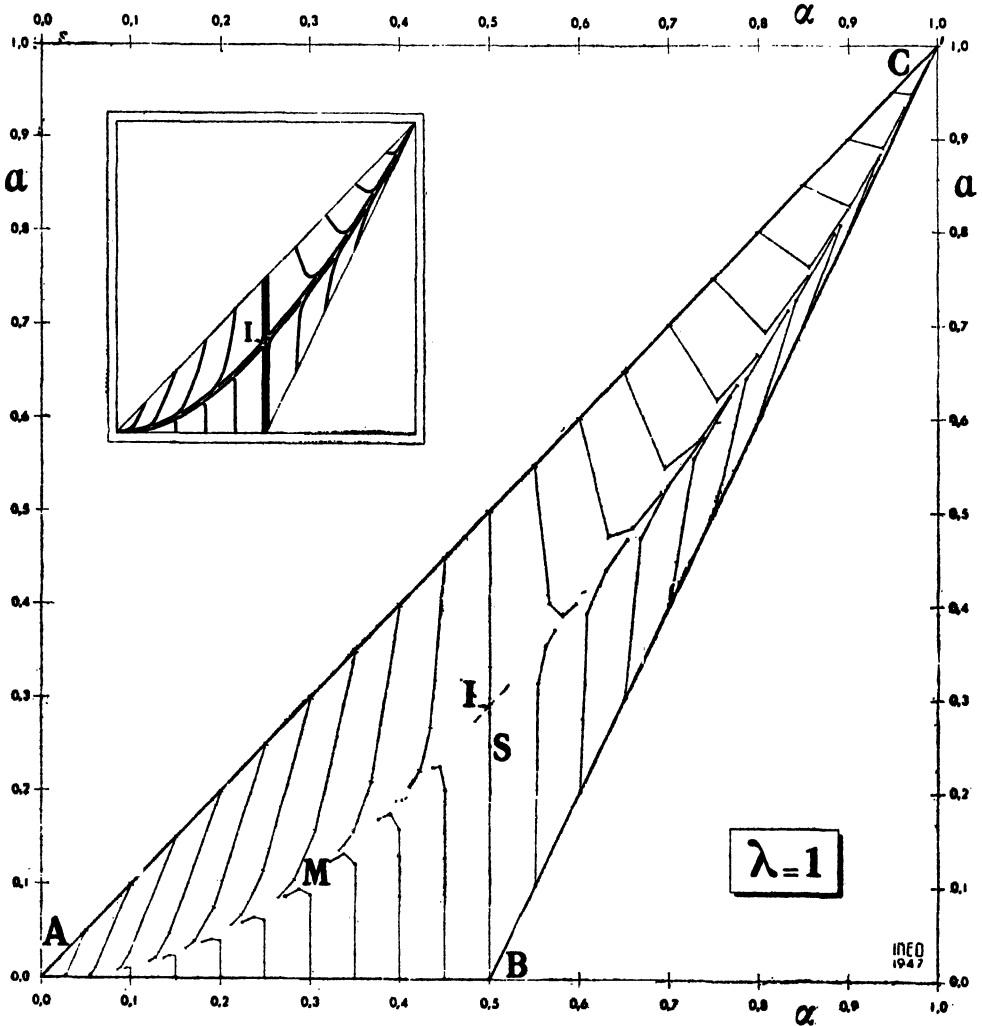


Fig. 2.

matérialisant les chemins ne vont pas au delà de la  $F_3$ , et les points figurant les générations successives sont indiqués par de petits traits sur les chemins supérieurs et par de petits ronds noirs sur les chemins inférieurs.

Nous pouvons préciser la courbe vers laquelle nous voyons tendre les points des générations successives, en considérant les lignes intégrales du champ de vecteurs  $\vec{F}_k \vec{F}_{k+1}$ , qui vérifient l'équation différentielle :

$$\frac{da}{d\alpha} = \frac{a - \lambda a^2 (1 - \alpha) - \alpha^2}{\lambda a (1 - \alpha) \left(\frac{1}{2} - \alpha\right)}$$

La forme de ces courbes intégrales est indiquée dans le cartouche de la figure 2, et nous y voyons apparaître une *ligne de partage* sur laquelle se trouvent pratiquement tous les points représentatifs de populations panmictiques, puisque l'on peut la considérer comme atteinte, parmi les descendants d'une population quelconque, dès la troisième génération.

Si nous considérons une population réelle non homogène, on peut la regarder comme un ensemble d'*isolats*, chacun d'eux correspondant à un point de la ligne de partage. Le point figuratif de la population (qui se trouve au centre de gravité de l'ensemble, chacun des points étant affecté d'un poids proportionnel à l'effectif de l'isolat qu'il représente) peut se trouver à une certaine distance de la ligne de partage, du côté de sa concavité. Le brassage de la population aurait pour effet de ramener, en quelques générations, son point figuratif au voisinage de la ligne de partage.

Cette ligne marque le trajet suivi par les populations panmictiques, dans leur évolution commandée par la valeur du coefficient de létalité  $\lambda$ . Il n'existe en effet sur elle que trois points d'équilibre : les points A et C, correspondant à la disparition de l'un des gènes *rh* ou *Rh*, qui sont des points d'équilibre stable, et le point I, correspondant à des proportions égales des deux gènes ( $\alpha = \frac{1}{2}$ ), qui est un point d'équilibre instable. L'ordonnée du point I est donnée par la formule :

$$a_i = \frac{1 - \sqrt{1 - \frac{\lambda}{2}}}{\lambda}$$

La vitesse avec laquelle s'effectue cette évolution est très faible au voisinage du point I, elle s'accélère au fur et à mesure que le point figuratif s'écarte de I vers A ou vers C, pour décroître ensuite et tendre vers 0 au voisinage des points A et C. Mais l'évolution de la population de part et d'autre du point I est très loin d'être symétrique : elle est beaucoup plus rapide vers C que vers A, ainsi qu'on s'en rendra compte sur la figure 1, où ont été tracés, pour  $\lambda = 0,5$ , les segments  $F_3 F_4$  correspondant aux points P de cotes rondes portés par le côté A C du triangle. La longueur des segments correspondant à un intervalle d'une génération est beaucoup plus grande dans la partie droite de la courbe que dans sa partie gauche.

La figure 3, sur laquelle est tracée, pour  $\lambda = 0,5$ , la courbe représentative de  $\Delta \alpha$  (variation de  $\alpha$ , sur la ligne de partage, en une génération) en fonction de  $\alpha$  :  $\Delta \alpha = \varphi(\alpha)$ , permet de préciser cette remarque. On en déduit le tableau suivant, sur lequel est indiqué, en regard des coordonnées  $(\alpha, a)$  de quelques points de la ligne de partage, le nombre approximatif de générations nécessaire pour atteindre ces points depuis l'un des points  $\alpha = 0,45$  ou  $\alpha = 0,55$ , suivant que la population évolue sur la partie gauche ou sur la partie droite de la ligne de partage.

TABLEAU

VITESSE D'ÉVOLUTION POUR $\lambda = 0,5$					
$\alpha$	$a$	Génération	$\alpha$	$a$	Génération
0,45	0,217	0	0,55	0,822	0
0,40	0,173	13-14	0,60	0,378	9
0,35	0,133	22	0,65	0,441	14
0,30	0,098	29	0,70	0,509	17-18
0,25	0,068	36	0,75	0,578	20-21
0,20	0,043	44-45	0,80	0,653	23
0,15	0,024	56	0,85	0,730	25-26
0,10	0,010	76	0,90	0,812	28
0,05	0,002	122	0,95	0,903	31-32

Point d'équilibre instable :  $a_1 = 0,268$

V. — POSSIBILITÉ D'EXISTENCE DE POPULATIONS PANMICTIQUES STABLES  
PAR LE JEU COMBINÉ DE LA LÉTALITÉ ET DES MUTATIONS

Nous avons fait abstraction jusqu'ici de la possibilité de mutations des gènes *rh* et *Rh*. Or une telle hypothèse paraît indispensable. On pourrait en effet concevoir l'existence de populations en évolution ayant un  $\alpha$  notable, même avec des valeurs élevées de  $\lambda$ , si ces populations résultaient de la fusion de deux races, l'une homozygote *Rh* et l'autre homozygote *rh*. Mais on n'a pas trouvé trace, jusqu'à maintenant, de populations entièrement *Rh* —, ou même au sein desquelles les gènes *rh* seraient plus nombreux que les gènes *Rh*.

Pour simplifier l'exposé, nous avons en effet ignoré jusqu'ici les différences constatées dans les valeurs de  $a$  correspondant à diverses populations, et nous nous en sommes tenu à la proportion de 15 % obtenue par WIENER dès 1942 sur 777 cas, et confirmée depuis par un grand nombre d'examen portant sur des Blancs des États-Unis (certains auteurs donnent 16 %). Les observations effectuées sur des Européens (Anglais, Portugais, Français, Belges, Allemands) ont donné des proportions du même ordre de grandeur, mais cependant un peu différentes. C'est ainsi que KOSSOVITCH, de l'Institut Pasteur, trouve 20 % de sujets *Rh* — parmi 462 sujets examinés en France (1), et que les 1.413 cas étudiés par MOUREAU en Belgique donnent une proportion  $a$  atteignant 23 %.

Les statistiques américaines portant sur des individus de couleur donnent, par contre, des résultats très différents des précédents. MOREL cite les proportions suivantes, sans spécifier à partir de combien d'observations elles ont été obtenues : Noirs des États-Unis, 5 % ; Amérindiens de race pure, 5 % ; Chinois de race pure, 1 % ; Australiens indigènes, 0 % (2).

On voit sur ces exemples que, s'il semble exister des populations homozygotes *Rh*, il ne paraît pas y avoir de populations où le gène *rh* prédomine. Et, avec ce que nous avons vu de la rapidité beaucoup plus grande d'évolution vers le type *Rh* — pur que vers le type homozygote *Rh* + sous l'influence de la létalité, il y a là une circonstance de nature à nous inciter à supposer l'existence de mutations du gène *Rh* en gène *rh*.

Ce que nous savons de la vitesse d'évolution d'une population sous l'influence

(1) Une statistique plus récente de KOSSOVITCH et EYQUEM (1947), portant sur 380 Parisiens, donne 56 individus *Rh* — (15 %).

(2) D'autres auteurs citent les proportions suivantes, légèrement différentes : Noirs, 8 % ; Amérindiens de race pure, 1 pour 120 sujets examinés ; Chinois, 0 %.

de la létalité nous permet de prévoir comment l'existence de mutations de ce type peut modifier les résultats précédents. Il existe en effet sur la branche AI de la ligne de partage, un point M où la vitesse de décroissance de  $\alpha$  par génération est maximum, cette vitesse tendant vers 0 lorsqu'on se rapproche de A. Si la proportion des gènes  $rh$  gagnés par mutations, à chaque génération, est plus faible que la proportion maximum des gènes  $rh$  susceptibles d'être perdus par létalité dans le même temps, on conçoit la possibilité d'existence d'un point d'équilibre *stable* sur la branche AM de la courbe.

Avant de préciser davantage, remarquons que l'on admet généralement aujourd'hui qu'il est rare que les mutations s'effectuent « à sens unique ». En d'autres termes, on pense que l'existence de mutations de l'un des gènes en l'autre est d'ordinaire accompagnée de l'existence de mutations en sens inverse. Cependant, pour ne pas compliquer inutilement un exposé qui n'a qu'une valeur d'illustration, et dont les conclusions ne pourraient être que

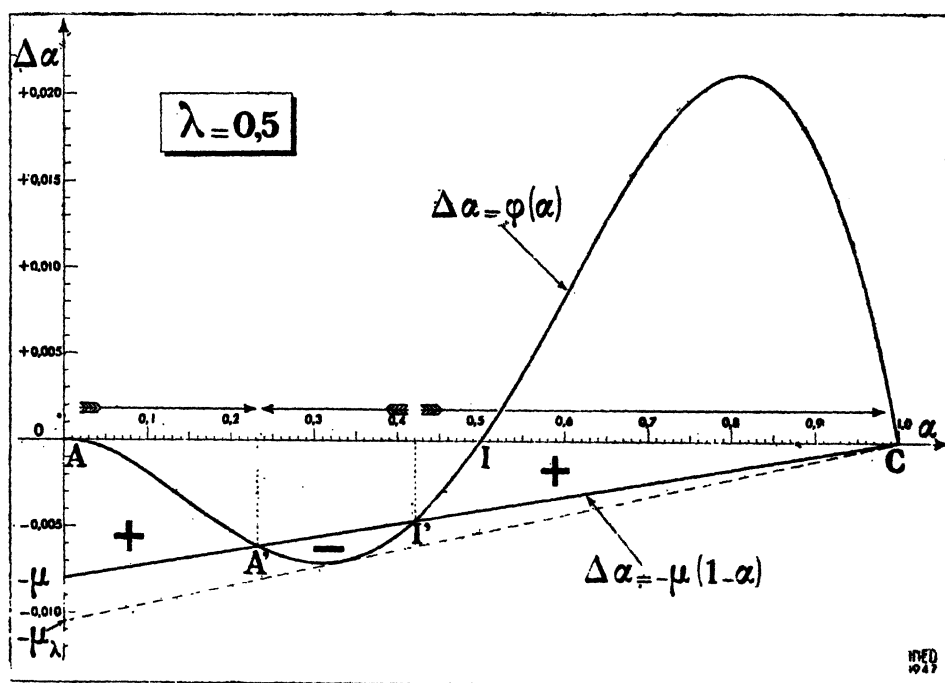


Fig. 3.

renforcées par l'existence de mutations « en retour », de  $rh$  en  $Rh$ , nous ferons abstraction de telles mutations. Nous supposons donc qu'il n'existe que des mutations du gène  $Rh$  en gène  $rh$ , et nous admettrons, ce qui paraît naturel, que le nombre de ces mutations est proportionnel au nombre de gènes  $Rh$  (seuls susceptibles de muter), la proportion des mutations parmi ces gènes étant constante et égale à  $\mu$ , que nous appellerons « *taux de mutation* du gène  $Rh$  en gène  $rh$  ».

Dans ces conditions, l'accroissement de la proportion  $\alpha$  des gènes  $rh$ , résultant des mutations de  $Rh$  en  $rh$ , est égal à  $\mu(1 - \alpha)$  par génération. Sur la figure 3, l'existence de deux points d'intersection A' et I' de la droite

$\Delta \alpha = -\mu (1 - \alpha)$  avec la courbe  $\Delta \alpha = \varphi (\alpha)$  définie ci-dessus, nous permet de prévoir deux positions d'équilibre de la population sous l'action combinée de la létalité et des mutations, pourvu que  $\mu$  n'excède pas une certaine valeur  $\mu_c$ , correspondant à la tangente menée du point C (1,0) à la courbe  $\Delta \alpha = \varphi (\alpha)$ .

La considération du signe de la somme  $\varphi (\alpha) + \mu (1 - \alpha)$ , signe indiqué, sur la figure 3, dans les diverses zones comprises entre la droite et la courbe, conduit aux sens de variation de  $\alpha$  indiqués par les flèches. Le point d'intersection de gauche A' correspond donc à un équilibre stable, et le point d'intersection de droite, I', à un équilibre instable. Ces deux points sont, dans le cas qui nous occupe, respectivement homologues des points A et I dans le cas précédent (létalité en l'absence de mutations). Si la valeur de  $\mu$  est trop considérable par rapport à  $\lambda$ , ( $\mu > \mu_c$ ), ou, en d'autres termes, si le coefficient de létalité a une valeur trop faible par rapport au taux de mutation la population évolue vers le seul point d'équilibre qui subsiste, le point C.

L'analyse précédente ne peut toutefois constituer qu'un schéma de recherche, car l'existence de mutations a pour effet de modifier le nombre des enfants Rh + issus de mères Rh —, et par conséquent soumis à la létalité  $\lambda$ . Il en résulte que la courbe  $\Delta \alpha = \varphi (\alpha)$  de la figure 3 se trouve déformée par l'introduction du taux de mutation  $\mu$ , et qu'une étude particulière est indispensable pour déterminer la position des points d'équilibre A' et I'.

Les formules obtenues plus haut pour deux générations successives s'écrivent, dans le cas présent :

$$\begin{aligned} a_{k+1} &= \frac{[\alpha_k + \mu (1 - \alpha_k)]^2}{1 - \lambda a_k (1 - \mu) (1 - \alpha_k)}, \\ b_{k+1} &= \frac{(1 - \mu)^2 (1 - \alpha_k)^2}{1 - \lambda a_k (1 - \mu) (1 - \alpha_k)}, \\ c_{k+1} &= \frac{2 [\alpha_k + \mu (1 - \alpha_k)] (1 - \mu) (1 - \alpha_k) - \lambda a_k (1 - \mu) (1 - \alpha_k)}{1 - \lambda a_k (1 - \mu) (1 - \alpha_k)}, \\ \alpha_{k+1} &= \frac{\alpha_k + \mu (1 - \alpha_k) - \frac{\lambda}{2} a_k (1 - \mu) (1 - \alpha_k)}{1 - \lambda a_k (1 - \mu) (1 - \alpha_k)}. \end{aligned}$$

Pour trouver les points d'équilibre, il nous suffit d'écrire, par exemple :

$$\alpha_{k+1} = \alpha_k, \text{ et } a_{k+1} = a_k.$$

Supprimant les indices, nous obtenons immédiatement, à partir de la première équation :

$$a = \frac{\mu}{\lambda (1 - \mu) \left( \frac{1}{2} - \alpha \right)},$$

ainsi que la solution  $\alpha = 1$  qui correspond au point d'équilibre stable évident C. En portant cette valeur de  $a$  dans la deuxième équation, et en introduisant la variable auxiliaire  $x = (1 - \mu) \left( \alpha - \frac{1}{2} \right)$ , nous obtenons :

$$x^2 \left( x + \frac{\mu + 1}{2} \right)^2 = - \frac{\mu (1 - \mu)}{\lambda} \left( x + \frac{\mu}{2} \right).$$

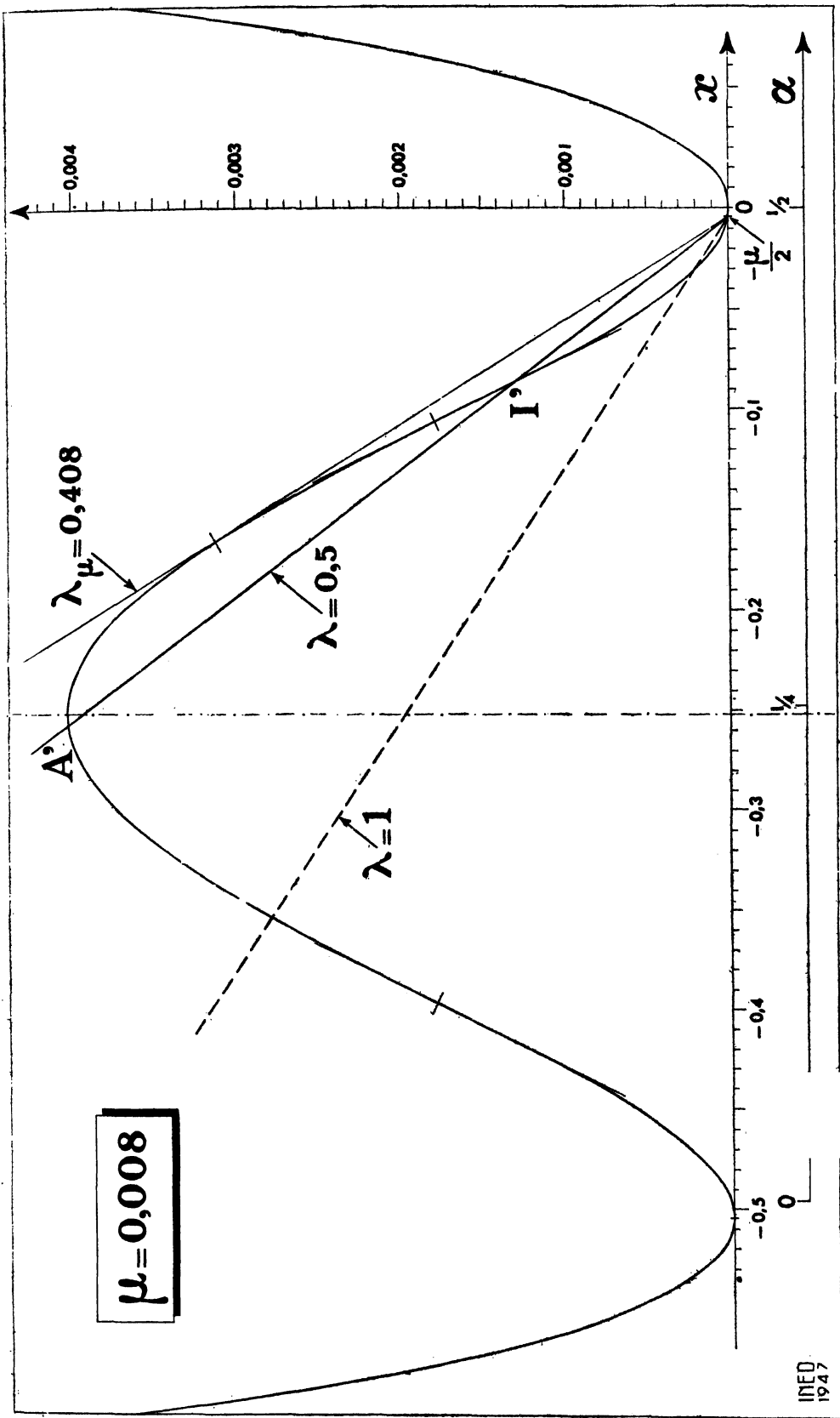


Fig. 4.

Sous cette forme, on voit immédiatement que, pour une valeur de  $\mu$  donnée, les racines de cette équation sont les abscisses des points d'intersection d'une quartique et d'une droite passant par le point fixe  $\left(-\frac{\mu}{2}, 0\right)$  et dont la pente dépend de  $\lambda$ , ainsi qu'il est indiqué sur la figure 4 correspondant à  $\mu = 0,008$  (valeur élevée choisie pour la clarté du dessin).

La discussion de cette équation montre que, dans le cadre des valeurs de  $\mu$  susceptibles de représenter un taux de mutation, on peut toujours mener deux tangentes de pente non nulle à la quartique, par le point fixe  $\left(-\frac{\mu}{2}, 0\right)$ . Il suffit, en effet, pour que ceci soit possible, que l'on ait  $\mu < 7 - 4\sqrt{3}$ , c'est-à-dire que la valeur de  $\mu$  soit inférieure à 0,07.

Si nous considérons, d'autre part, le plus à droite des points de contact de ces deux tangentes avec la quartique, il correspond à une valeur de  $x$  telle que le point  $(x, a)$  correspondant de la figure 2 est toujours extérieur au triangle A B C pour les valeurs de  $\lambda$  considérées ( $\lambda \leq 1$ ).

Finalement, la droite coupe la quartique en deux ou quatre points, dont deux (les extrêmes quand il y en a quatre) sont toujours à éliminer comme correspondant à des points  $(x, a)$  extérieurs au triangle A B C de la figure 2. Par conséquent, seuls les deux points d'intersection intérieurs, lorsqu'ils existent, nous intéressent. Ils correspondent aux deux positions d'équilibre prévues, A' et I'.

La condition d'existence de ces points d'équilibre se traduit par  $\lambda \geq \lambda_\mu$ ,  $\lambda_\mu$  désignant la valeur de  $\lambda$  correspondant à celle des tangentes à la quartique issues du point  $\left(-\frac{\mu}{2}, 0\right)$  dont la pente (négative) est algébriquement la plus faible. En négligeant les termes du second ordre en  $\mu$ , compte tenu de la faible valeur de ce taux, cette condition s'écrit  $\lambda > 54 \mu$ .

La position extrême, vers la droite, que puisse atteindre le point d'équilibre stable A', s'obtient, avec les mêmes approximations, pour  $x = -\frac{1}{6}$ , conduisant au point représentatif de la population :  $\left(\alpha = \frac{1}{3}, a = \frac{1}{9}\right)$ . Sans les atteindre, nous nous rapprochons du moins fortement, ici, des valeurs importantes de  $a$  observées dans les populations blanches.

Ceci nous permet de penser que, dans le schéma envisagé, pour trouver des populations dans la région du triangle A B C où se situent les populations blanches étudiées, il faudrait que  $\mu$  atteigne des valeurs dépassant  $\frac{\lambda}{50}$ . Pour  $\lambda = \frac{1}{100}$ , on trouverait  $\mu$  de l'ordre de  $\frac{2}{10.000}$  ce qui serait déjà considérable (1). Or, un coefficient de létalité  $\lambda = 0,01$  entraîne un taux de mortalité foetale ou néonatale, provoquée par l'incompatibilité sanguine des conjoints par rapport au facteur Rh, inférieur à 1 ‰ conceptions.

---

(1) La fréquence des mutations paraît décroître au fur et à mesure que l'édifice cellulaire devient plus complexe. On connaît, chez les plantes, quelques rares mutations qui se produisent chez un individu sur 100. La fréquence des mutations ne dépasse qu'exceptionnellement 1 pour 10.000 individus chez les animaux. On admet généralement, avec HALDANE, qu'elle est de l'ordre de 1 pour 100.000 ou 200.000 individus chez l'homme.



## VI. — CONCLUSIONS

Avant de tirer des conclusions de ces quelques réflexions sur un sujet qui passionne à juste titre biologistes et cliniciens, il nous faut signaler que nous avons pris comme base de travail un schéma d'hérédité du facteur Rh particulièrement simple, qui ne paraît pas correspondre à la réalité. « La complexité sérologique du Rh, véritable mosaïque d'antigènes », conduit à penser « que le facteur Rh est formé d'une étonnante série de gènes alléomorphes  $Rh_1$ ,  $Rh_2$ ,  $Rh_3$ , etc., avec de très nombreux génotypes » (MOREL) ( ). Ainsi s'expliqueraient notamment les différences individuelles notées dans l'aptitude des sujets Rh — à s'immuniser à l'égard de Rh.

Ceci ne semble pas, toutefois, de nature à modifier essentiellement nos conclusions. Que l'on suppose, en effet, qu'il n'y ait qu'un seul gène  $Rh$ , avec un coefficient de létalité  $\lambda$ , ou qu'on suppose qu'il y en ait plusieurs  $Rh_1$ ,  $Rh_2$ ,  $Rh_3$ ,... avec des coefficients de létalité différents  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ,... le mécanisme décrit demeure le même. Si l'un des gènes,  $Rh_i$ , entraîne une létalité considérable, il ne peut être qu'en proportion très faible, et la proportion des unions rendues stériles de façon absolue ou relative par l'existence d'une incompatibilité entre époux par rapport à ce gène sera elle-même très faible.

Revoyons donc brièvement l'idée fondamentale qui nous a guidé au cours de ce travail. Nous sommes en présence d'informations fragmentaires et imprécises relatives au facteur Rh, informations qui s'insèrent dans un ensemble de connaissances génétiques. Il nous a semblé qu'il existait des contradictions entre les hypothèses que certains auteurs pensaient pouvoir formuler (en ce qui concerne en particulier l'importance démographique du facteur Rh) à la suite d'une analyse trop sommaire, et certaines des données. Nous plaçant dans les hypothèses qui nous ont paru les plus plausibles *dans l'état actuel de nos connaissances*, nous nous sommes livré à une analyse plus approfondie qui nous a conduit à la conclusion que, *dans de telles hypothèses*, le facteur Rh ne pouvait pas avoir de répercussions sensibles à l'échelle démographique.

Nous pensons avoir ainsi rendu suffisamment clair le fait que, *avec nos informations actuelles, on n'a pas le droit de conclure que le facteur Rh a une importance démographique vraiment considérable*. Un tel point de vue est naturellement essentiellement provisoire : il se peut que des découvertes ultérieures le confirment, il se peut, au contraire, qu'elles nous obligent à le réviser de fond en comble. Il suffirait, par exemple, que l'on découvre une population homozygote Rh — (2), pour que l'on conçoive la possibilité d'existence de populations à fortes proportions d'individus Rh —, en évolution sous l'influence d'un coefficient de létalité élevé, sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir un taux de mutation anormal du gène  $Rh$  en gène  $rh$ .

Mais si l'on nous contraignait à choisir, avec les éléments actuellement en

(1) On admet actuellement l'existence de 7 gènes alléomorphes distincts, constituant 28 génotypes.

(2) Ou même dans laquelle on observe avec certitude une valeur de  $a$  suffisamment élevée, supérieure à 0,3 par exemple. Encore faudrait-il, naturellement, que l'observation porte sur un groupe humain suffisamment vaste pour pouvoir être considéré comme une race, à tout le moins comme le témoin d'une race disparue, et non sur un groupe restreint qui pourrait être le résultat d'une sélection fortuite.

main, entre diverses hypothèses concernant l'importance démographique du facteur Rh, celle qui nous paraîtrait avoir la plus grande probabilité de se trouver confirmée par la suite serait que le facteur Rh n'a pas d'importance considérable sur le plan démographique (1). Il n'en est naturellement pas de même sur le plan individuel. Les malheureux couples dont l'homme serait porteur à l'état homozygote d'un gène  $Rh_i$  à forte létalité, tel que nous l'imaginions plus haut, et dont la femme Rh — aurait une perméabilité placentaire élevée vis-à-vis de l'antigène foetal Rh, pourraient bien se trouver frappés pratiquement de stérilité absolue, la probabilité de naissance d'un enfant viable étant très faible pour de tels couples. Mais ces cas, pour frappants qu'ils soient, demeurent probablement extrêmement rares.

Signalons enfin une importante conséquence de la découverte du facteur Rh : on sait désormais à quelle cause imputer l'inconstance du succès de la seule thérapeutique efficace en matière d'érythroblastose péri-natale, la transfusion sanguine; c'est qu'il est indispensable de ne transfuser au nouveau-né que du sang provenant d'un individu Rh — (ce qui exclut notamment le sang du père) non immunisé (ce qui exclut le sang de la mère, sauf à en laver les globules rouges et à les reprendre dans un solvant). On voit tout ce qu'un tel fait a de rassurant, puisqu'il a déjà permis de sauver des nouveau-nés. Il n'est pas interdit d'espérer qu'on parviendra, grâce à de nouveaux progrès, à empêcher certaines interruptions de grossesse de se produire en cas d'incompatibilité Rh des conjoints.

Aussi ne pouvons-nous, au terme de ces réflexions, que nous associer aux conclusions suivantes de MOREL : « N'épilouons pas inutilement sur les découvertes à venir; et reconnaissons le caractère véritablement excessif dans l'état actuel, des généralisations hâtives et des mesures préconisées par certains auteurs pour lutter contre le Rh « ennemi public n° 1 » telles que : interdiction du mariage entre un homme Rh + et une femme Rh —; avortement thérapeutique; stérilisation féminine; « birth control » avec adoption d'un enfant étranger; changement de partenaire après séparation ou divorce; hétéro-insémination artificielle; suppression de l'allaitement maternel (les agglutinines anti-Rh passant dans le lait), etc.!!.. » (2).

Nous avons ici un témoignage flagrant d'un fait dont nous sommes très profondément convaincu : à de très rares exceptions près, les études théoriques n'ont pas atteint un stade assez avancé et les documents statistiques sont trop insuffisants, dans le domaine de la génétique humaine, pour qu'il soit possible de fonder sur nos connaissances actuelles en la matière un eugénisme vraiment

---

(1) L'impression contraire provient du caractère impressionnant de certains « cas », ce qui conduit à leur attribuer inconsciemment une importance démographique disproportionnée à celle que leur confère réellement leur faible fréquence statistique. C'est ainsi que MOREL donne les taux suivants de mortalité parmi les individus atteints des affections rassemblées par DEBRÉ et LAMY sous l'appellation de « maladie hémolytique » : *anasarque fœto-placentaire*, 100 %; *ictère grave familial du nouveau-né*, 50%; *anémie grave familiale du nouveau-né*, 30 %. Pour apprécier l'importance démographique de ces taux, il est indispensable de les rapprocher du taux de morbidité par érythroblastose : 2 à 4 ‰ nouveau-nés.

(2) Nous ne pouvons manquer d'évoquer ici les difficultés techniques qui hérissent la détermination du facteur Rh, et qui en réservent jusqu'ici l'apanage à « de très rares spécialistes particulièrement qualifiés » (MOREL). C'est dire que l'extension de cette détermination à l'ensemble d'une population serait actuellement impraticable.

scientifique. Le moins qu'on puisse dire de la plupart des mesures eugéniques proposées (et parfois imposées) jusqu'à ce jour, c'est qu'elles témoignent de beaucoup d'audace, et parfois d'une coupable légèreté.

Paul VINCENT.

### BIBLIOGRAPHIE

Dans les quelque quatre cents articles consacrés jusqu'à ce jour au facteur Rh, nous sommes contraint d'effectuer un choix. La liste ci-dessous comprend :

1° Les articles qui présentent une importance historique en relation avec la découverte du facteur Rh;

2° Quelques revues générales de la question;

3° Les mises au point les plus récentes de quelques chercheurs qui se sont particulièrement attachés à l'étude de l'hérédité et de la distribution du facteur Rh;

4° Tous les articles qui nous ont paru, par leur titre, susceptibles de contenir des données utilisables sur le plan ethnique;

5° Une sélection, effectuée d'après les titres, d'articles se rapportant à certaines particularités du facteur Rh.

La simple lecture des titres cités est donc de nature à donner une idée de la complexité des problèmes soulevés par cette récente découverte, et de l'orientation des recherches qui se poursuivent actuellement. Nous espérons d'autre part que la publication de cette liste est susceptible d'aider ceux qui désiraient approfondir la question qui a fait l'objet de nos réflexions. Pour compléter cette bibliographie, on peut se reporter aux articles cités de MAYER et GUITON, en ce qui concerne la bibliographie étrangère jusqu'en 1944, et de MOREL, pour les articles en langue française publiés jusqu'en 1945.

ABREU (W. DE), MONIZ DE ARAGAO (R.) et LEITE RIBEIRO (V. R.). — Clinical verification of Rh antibodies present in maternal milk in onset and continuance of grave hemolytic anemia of newborn infant. *Hospital*, Rio de Janeiro, 1944, **26**, 957-962.

ALTMANN (A.) et LEWIS (E. G.). — Rhesus blood groups in South African Europeans and South African Bantoe. *South African J. M. Sc.*, 1945, **10**, 137-140.

DANIS (P. G.), ETO (J. K.) et SENNOTT (J. S.). — Use of Rh-positive blood cells in treatment of erythroblastosis fetalis. *J. Pediat.*, 1946, **28**, 457-461.

FROHMAN (I. G.). — Rh heterozygots mendelian transmission in large family; case. *Am. J. Clin. Path.*, 1945, **15**, 471-472.

GOLDBLOOM (A.) et LUBINSKI (H.). — Anti-Rh agglutinins in maternal blood without symptoms of hemolytic anemia in newborn infant. *J. Pediat.*, 1946, **28**, 83-85.

GRAYDON (J. J.) et SIMMONS (R. T.). — Rh factor and blood group frequencies in Japanese. *M. J. Australia*, 1945, **1**, 601-604.

GREVAL (S. D. S.) et ROY CHOWDHURY (A. B.). — Rh negative rate for Indians. *Nature*, London, 1946, **157**, 411.

HALDANE (J. B. S.). — Selection against heterozygosis in man. *Ann. Eugen.*, Cambridge, 1941-1942, **11**, 333-340.

HALDANE (J. B. S.), FISHER (R. A.) et RACE (R. R.). — Mutation and the Rhesus reaction. *Nature*, London, 1944, **153**, 106.

HERNANDEZ DE LA PORTILLA (R.). — Rh factor and its frequency in Mexicans. *Rev. med. d. Hosp. Gen.*, 1945, **7**, 243-260.

HOGBEN (L.). — LEVINE's hypothesis of maternal iso-immunization. *Nature*, London, 1944, **153**, 222.

HOMBURGER (F.). — Rh factor; sodium salicylate inhibiting antiimmunization in animals. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1946, **61**, 101-102.

INVERNIZZI (D.) et YANNICELLI (S.). — Rh factor distribution in population of Montevideo. *Arch. Urug. de Med. ur. y especialid.*, 1944, **25**, 185-189.

- JORDAN (D.). — Rh factor and survey of blood grouping in Eskimos of the Eastern Arctic, 1945. *Canad. M. A. J.*, 1946, **54**, 429-434.
- KENNEDY (H., Jr.). — Does Rh factor incompatibility explain all cases of hemolytic anemia of newborn? *South M. J.*, 1946, **39**, 257-263.
- KHANOLKAR (V. R.) et SANGHVI (L. D.). — Rh factor; distribution in Indians. *Nature*, London, 1945, **155**, 427-428.
- KHANOLKAR (V. R.) et SANGHVI (L. D.). — Rh types; genetic theories. *Ann. Eugenics*, 1946, **13**, 7-14.
- KOSSOVITCH (N.). — Répartition de l'agglutinogène Rh. *C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, 767-768.
- KOSSOVITCH (N.) et EYQUEM (A.). — Le facteur Rh; sa répartition chez les Parisiens et les lois de son hérédité. *Ann. de l'Institut Pasteur*, janv. 1947, **73**, 23-29.
- LANDSTEINER (K.) et WIENER (A. S.). — An agglutinable factor in human blood recognized; immune sera for Rhesus blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, New York, 1940, **43**, 223.
- LANDSTEINER (K.), WIENER (A. S.) et MATSON (G. A.). — Distribution of the Rh factor in American Indians. *J. Exp. M.*, 1942, **76**, 73-78.
- LEVINE (P.) et STETSON (R. E.). — An unusual case of intragroup agglutination. *J. A. M. A.*, 1939, **113**, 126-127.
- LEVINE (P.). — Hr factor and Rh genetic theory. *Science*, 1945, **102**, 1-4.
- LEVINE (P.). — Rh factor; recent developments in isoimmunization. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 1945, **49**, 810-814.
- LOFFGREN (B.). — Rh factor; transfusion reaction in pregnant woman who had borne 6 normal children. *Nord. Med. (Hygiea)*, 1945, **28**, 2109-2112.
- LUBINSKI (H.), BENJAMIN (B.) et STREAM (G. J.). — Distribution of Rh factor in Jewish mothers and infants; incidence of hemolytic anemia in Jewish newborn infants. *Canad. M. A. J.*, 1945, **53**, 28-30.
- MAC FARLANE (M. N.). — Hemolytic disease and congenital syphilis in sibling; role of the Rh factor. *Brit. M. J.*, 1945, **2**, 494-495.
- MAC FARLANE (M. N.). — Rh gene; inheritance of allelomorphs in 50 families. *Ann. Eugenics*, 1946, **13**, 15-17.
- MAYER (André) et GUITON (Micheline). — Un nouveau groupe sanguin : le groupe à facteur Rh. *Ann. de Méd. lég.*, janv.-mars 1945, **25**, 43-53.
- MENA BRITO (M. A.) et PEREZ MICHAUD (C.). — Rh factor; incidence in Mexico. *D. F. Biol. Med. d. Hosp. inf.*, Mexico, 1945, **2**, 159-160.
- MILLER (E. B.) et TAGHEHI (T.). — Distribution of groups, subgroups, and Rh types in Japanese. *J. Immunol.*, 1945, **51**, 227-230.
- MOREL (François). — Le facteur rhesus (ou Rh); sa position dans le cadre des groupes sanguins; revue immunologique, génétique, clinique. *Le Bulletin médical*, Paris, 1946, **60**, 53-62.
- MOUREAU (Paul). — Hérédité de l'hémo-agglutinogène Rh. *C. R. Soc. belge de biol.*, 2 janv. 1945.
- PENROSE (L. S.). — Rh factor (comment on YANET and LIEBERMAN's article). *Am. J. Ment. Deficiency*, 1945, **50**, 131.
- PINKERTON (F. J.). — Rh types in Hawaii. *Hawaii M. J.*, 1944, **4**, 84-85.
- POLAYES (S. H.). — Erythroblastosis fetalis mothers with Rh-positive blood; 6 cases with comment on isoimmunization with « A » and « B » agglutinogens. *Am. J. Dis. Child.*, 1945, **69**, 99-102.
- POLAYES (S. H.) et OHLBAUM (C.). — Erythroblastosis fetalis unrelated to Rh factor; 9 cases suggesting isoimmunization of group « O » mothers by « A » children. *Am. J. Clin. Path.*, 1945, **15**, 467-470.
- RACE (R. R.), TAYLOR (G. L.), IKIN (E. W.) et PRIOR (A. M.). — Rh gene; inheritance of allelomorphs in 56 families. *Ann. Eugenics*, 1944, **12**, 206-210.
- RACE (R. R.), TAYLOR (G. L.), IKIN (E. W.) et DOBSON (A. M.). — Rh gene; inheritance of allelomorphs; second series of families. *Ann. Eugenics*, 1945, **12**, 261-265.

- RANGANATHAN (K. S.), RAO (C. S. R.) et RATNAKANNAN (N. R.). — Rh factor; incidence in Indians. *Nature*, London, 1946, **157**, 411.
- REZENDE (J. DE). — Rh factor; study, verification and results on incidence in Rio de Janeiro. *Rev. de Gynec. e d'Obst.*, 1946, **1**, 89-96.
- SCHWARTZ (H. A.). — Analysis of the Rh factor. *J. Iowa M. Soc.*, 1943, **33**, 217-291.
- SIMMONS (R. T.) — The Rh factor, ethnological aspects. *Med. J. Australia*, 1944, **1**, 483-485.
- SIMMONS (R. T.), GRAYDON (J. J.) et OUWEHAND (C.). — Blood groups, M, N types and Rh factor in Indonesians. *M. J. Australia*, 1945, **1**, 108-110.
- SIMMONS (R. T.), GRAYDON (J. J.) et BARNES (G.). — Groups, subgroups, M, N types and Rh factor in Fijians. *M. J. Australia*, 1945, **1**, 529-532.
- SIMMONS (R. T.) et GRAYDON (J. J.). — Groups, subgroups, M, N types and Rh subtypes in Filipinos. *M. J. Australia*, 1945, **2**, 325-328.
- SIMMONS (R. T.), JAKOBOWICZ (R.) et KELSALL (G. A.). — Rh factor; survey of subtypes of white Australians. *M. J. Australia*, 1945, **2**, 493-496.
- SIMMONS (R. T.), GRAYDON (J. J.) et WOODS (E. F.). — Rh and Hr factors and blood group frequencies in Papuans; further observations. *M. J. Australia*, 1946, **1**, 537-539.
- SNYDER (L. H.). — Rh factor in feeble-mindedness and other diseases. *Minnesota Med.*, 1946, **29**, 121-129.
- STANDSKOV (H. H.). — Rh factor; new inherited human variation. *Scient. Monthly*, 1945, **60**, 451-454.
- STRATTON (F.). — Demonstration of the Rh factor in the blood of a 48 mm. embryo. *Nature*, London, 1943, **152**, 449.
- STRATTON (F.). — Rh gene; inheritance of allelomorphs, with special reference to *Rh'* and *Rh''* genes. *Ann. Eugenics*, 1945, **12**, 250-260.
- TORREGROSA (M. V.). — Rh factor; incidence of 8 types among 179 white Puerto Ricans. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1945, **60**, 215-217.
- TZANCK (Arn.) CHRISTIAENS (L.) et BESSIS (M.). — Ictère grave du nouveau-né guéri par des transfusions de sang Rh négatif. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*; 1945, **61**, 369-372.
- WIENER (A. S.) et PETERS (H.). — Hæmolytic reactions following transfusions of blood of the homologous group, with three cases in which the same agglutino-gen was responsible. *Annals of Int. Med.*, 1940, **13**, 2306.
- WIENER (A. S.), PRECIARDO ZEPETA (J.), SONN (E. B.) et POLIVSKA (H. R.). — Individual blood differences in Mexican Indians with special reference to Rh blood groups and Hr factor. *J. Exper. Med.*, 1945, **81**, 559-571.
- WIENER (A. S.), SONN (E. B.) et BELKIN (R. B.) — Distribution and heredity of human blood properties A, B, M, N, P, and Rh in Asiatic Indians. *J. Immunol.*, 1945, **50**, 341-348.
- WIENER (A. S.), SONN (E. B.) et POLIVSKA (H. R.). — Rh types; heredity; improved nomenclature; additional family studies with special reference to Hr. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1946, **61**, 382-390.
- WIENER (A. S.) et WADE (M.). — Rh and Hr factors in chimpanzees. *Science*, 1945, **102**, 177.
- YANET (H.) et LIEBERMAN (R.). — Rh factor in etiology of mental deficiency. *Am. J. Ment. Deficiency*, 1944, **49**, 133-137.
- YOUNG (L. E.) et KARIHER (D. N.) — Hemolytic reactions due to Rh incompatibility; manifestation of sensibility to Rh factor many years after immunization by pregnancy. *J. A. M. A.*, 1945, **127**, 627-632.

## DISCUSSION

M. Lucien AMY. — Je ne puis que féliciter M. Paul Vincent pour le remarquable travail mathématique qu'il vient de présenter et pour la clarté de son

exposé; mais il me semble indispensable de faire quelques réserves sur les déductions d'ordre génétique que l'on peut en tirer.

Par tant d'un certain schéma génétique relatif à la répartition du facteur Rh, l'auteur nous montre que l'introduction d'une propriété létale pour les enfants des couples père Rh + mère Rh —, conduit à une instabilité de la composition de la population et que le schéma de base est insuffisant. Si je suis d'accord avec M. Paul Vincent pour introduire un changement, il me semble que l'introduction de la notion de mutation est tout à fait arbitraire et que bien d'autres hypothèses permettraient aussi bien de stabiliser la composition de la population.

M<sup>me</sup> Léone Bourdel, par exemple, trouve une relation étroite entre la composition sanguine des individus et leur comportement psychologique. Si les idées de M<sup>me</sup> Bourdel sont exactes, il est probable que la proportion des couples ne sera plus celle calculée par la théorie simplifiée. Il suffirait, par exemple, que les homozygotes *Rh Rh* se marient un peu moins souvent que les *rh rh*, ou, tout en se mariant, soient un peu moins féconds.

Il n'y a pas qu'un seul facteur létal. Peut-on affirmer qu'aucun d'entre eux ne présente une certaine corrélation avec les gènes *Rh* et *rh*? etc...

Supposons que par un de ces mécanismes quelconques un gène *Rh* ait une chance sur 1.000 de moins qu'un gène *rh* d'être transmis à la génération suivante, il est facile de voir que la modification introduite dans la composition de la population serait la même que pour un taux de mutation  $Rh \rightarrow rh$  de 4/10.000.

Or nos connaissances actuelles ne nous permettent en aucune façon de saisir un tel phénomène. Si le taux de 1/100.000<sup>e</sup> admis par M. Paul Vincent est raisonnable, un mécanisme que l'on ne saurait rejeter *a priori* peut conduire à des valeurs beaucoup plus élevées. Je ne crois donc pas que les calculs de M. Paul Vincent puissent nous permettre d'atteindre la grandeur du coefficient de stérilité des couples père Rh + mère Rh —, et je pense que la seule façon de connaître ce coefficient c'est d'établir directement la fécondité de ces couples et de la comparer à celle des autres.

Quoiqu'il en soit, que l'on admette avec M. Vincent que ce coefficient est très faible ou qu'on le considère comme mal connu, il suffit que l'on ne soit plus certain de sa valeur élevée pour approuver pleinement les conclusions de M. Paul Vincent sur le danger des mesures eugéniques envisagées.

M. Paul VINCENT. — J'ai dû, pour maintenir mon exposé dans les limites d'un horaire décent, résumer quelques passages du texte qui sera publié, et je crains de m'être insuffisamment expliqué sur l'idée qui a présidé à mon travail. Je remercie donc vivement M. Amy de me fournir l'occasion de préciser mon attitude.

Pour être tout à fait clair, je ne puis mieux faire que de choisir une image chère aux probabilistes. Je me suis mis dans la position d'un joueur qui doit parier sur certaines éventualités, en choisissant celle qui lui paraît la plus probable. Il m'a paru que l'on avait en général tendance à parier, plus ou moins inconsciemment, sur un  $\lambda$  élevé. disons, pour fixer les idées, compris entre 0,1 et 0,5.

En y réfléchissant, ceci m'a paru contradictoire avec certains des éléments

que le joueur avait en mains. J'ai donc cherché à me rendre compte, par une analyse plus fouillée de son jeu, du bien fondé de son attitude : et le résultat de cette analyse a été de m'efforcer de convaincre ce joueur de changer son pari, de parier, disons, sur un  $\lambda$  dix fois plus faible.

Mais ceci demeure un pari. La seule conclusion formelle à laquelle je sois arrivé, et la seule conclusion que j'avais l'intention de donner à mon travail, est bien, pour adopter l'expression très judicieuse de M. Amy, « que l'on n'est plus certain de la valeur élevée » de  $\lambda$  (1).

Mais, pour en arriver là, j'ai dû, permettez-moi de le répéter, me mettre dans les conditions du joueur, et tirer de nos connaissances génétiques certaines hypothèses sur lesquelles portent plus particulièrement les critiques de M. Amy. Or je suis tout à fait d'accord avec lui sur le fait que l'on peut envisager bien d'autres hypothèses, mais où je ne peux le suivre, c'est quand il qualifie « l'introduction de la notion de mutation » de « tout à fait arbitraire ».

Les mutations semblent constituer un phénomène très général, absolument « normal », et qui ne paraît « exceptionnel » que par sa très faible fréquence. J'estime donc parfaitement naturel d'y faire appel, surtout quand, remarquons-le, nous devons parier sur le mode d'apparition des gènes *Rh* et *rh*, sachant qu'on n'a encore trouvé nulle part de population où la proportion des gènes *rh* soit supérieure à  $\frac{1}{2}$ . L'introduction des mutations me paraît ainsi beaucoup moins arbitraire que celle d'une « relation étroite » entre le comportement psychologique des individus et leur groupe sanguin à facteur *Rh*, relation qui n'est même pas établie avec certitude pour les autres groupes; beaucoup moins arbitraire également que celle de la présence d'un facteur létal inconnu sur le chromosome porteur du gène *Rh*, présence qui, remarquons-le, laisserait subsister le processus de notre raisonnement dans son intégralité; etc...

Je me serais plutôt attendu à recevoir des critiques en ce qui concerne la fécondité des femmes *Rh* —. En effet, ne serait-il pas logique de supposer que, dans leur désir d'avoir une progéniture normale, celles d'entre elles qui sont mariées avec des hommes *Rh* + en arrivent à augmenter le nombre de leurs conceptions, ne procréant pratiquement que des enfants *Rh* — à partir d'un certain rang? Une telle attitude aurait pour résultat d'augmenter la proportion  $\alpha$  que la létalité a tendance à diminuer. Mais l'objection ne me paraît pas devoir résister à cette remarque qu'un tel réflexe ne peut se concevoir qu'en milieu malthusien, tandis que les proportions  $\alpha$  que nous observons se sont établies à des époques où tous les couples avaient pratiquement la fécondité physiologique.

---

(1) P. S. — L'expression employée par M. Amy est symptomatique. Il a certainement retiré, comme moi, de ses lectures, la première impression que  $\lambda$  avait une valeur élevée. Des spécialistes pourraient nous rétorquer qu'eux-mêmes n'ont jamais eu cette impression, et nous citer notamment les observations concernant la faible aptitude à l'immunisation des mères *Rh* —. Il n'en demeure pas moins qu'on peut leur reprocher de ne pas mettre l'accent sur le caractère un peu exceptionnel des accidents qu'ils signalent, alors qu'ils risquent d'inquiéter à tort l'opinion en décrivant complaisamment, dans des articles de vulgarisation, les « dangers » présentés par le mariage d'un homme *Rh* + et d'une femme *Rh* — (juillet 1947).

J'espère que ces quelques explications suffiront à vous convaincre de ce que je n'ai jamais eu la prétention d'atteindre, au cours de ce travail, la grandeur de  $\lambda$ . Je pense que la meilleure façon d'y parvenir consisterait, non pas à déterminer  $\lambda$  indirectement à l'aide d'une étude différentielle de la fécondité — les résultats d'une telle étude étant destinés à demeurer aléatoires en raison de la difficulté d'isoler le facteur de fécondité à analyser —, mais à s'efforcer de mesurer directement la valeur de  $\lambda$  à l'aide de statistiques de mortalité établies sur des *conceptions*, d'après leur rang et le groupe sanguin à facteur Rh des parents. Malheureusement, compte tenu de l'état actuel de la statistique démographique-biologique, je n'ose espérer que nous parvenions bientôt à disposer de bonnes statistiques de ce type, malgré l'incontestable intérêt que susciteraient, de toutes parts, des recherches effectuées en ce sens.

---