

Intérêt du caryotype dans le diagnostic des déficits immunitaires

À propos d'une observation de déficit immunitaire
associé à une instabilité chromosomique

A. DESCHILDRE ¹, M.F. CROQUETTE ², F. FERRARO ³, P. VIGNERON ¹,
B. DELOBEL ², C. LEJEUNE ¹, B. DOREMUS ³, F. LECLERC ⁴

RÉSUMÉ

Nous rapportons l'observation d'un enfant présentant un déficit immunitaire complexe associé à une dysmorphie faciale. Le caryotype a montré des anomalies à type de division prématurée des centromères et de cassures chromosomiques. Ceci a permis de poser le diagnostic de déficit immunitaire associé à une instabilité chromosomique, sans cependant pouvoir le rattacher à un syndrome déjà décrit. Les syndromes avec instabilité chromosomique tels que l'ataxie-télangiectasie, le syndrome ICF, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom, le syndrome de Nijmegen, et le syndrome de Seckel se manifestent fréquemment par un déficit immunitaire complexe. Ils doivent être évoqués lorsque celui-ci est associé à d'autres manifestations, notamment une dysmorphie. Le caryotype réalisé sur les lymphocytes permet, en montrant les anomalies observées dans ces syndromes (division prématurée des centromères, cassures chromosomiques, délétions, translocations, chromosomes branchus, disposition radiale des chromosomes, sensibilité aux radiations ionisantes...), d'avancer dans le diagnostic.

SUMMARY

Contribution of karyotype in the diagnosis of immune deficiency. Report of a case of immune deficiency associated with chromosomal instability. – The authors report the case of a child presenting with a complex immune deficiency associated with facial dysmorphism. The karyotype showed abnormalities in the form of premature division of the centromeres and chromosomal ruptures, suggesting the diagnosis of immune deficiency associated with chromosomal instability, although this case did not appear to correspond to a previously described syndrome. Syndromes with chromosomal instability such as ataxiatelangiectasia, ICF syndrome, Fanconi anaemia, Bloom syndrome, Nijmegen syndrome, and Seckel syndrome, frequently present in the form of a complex immune deficiency. They must be considered when this deficiency is associated with other manifestations, especially dysmorphism. By demonstrating the abnormalities observed in these syndromes (premature division of the centromeres, chromosomal ruptures, deletions, translocations, branched chromosomes, radial chromosome arrangement, sensitivity to ionizing radiation, etc.), the karyotype, performed on lymphocytes, can be a useful guide to the diagnosis.

1. Unité de Pneumologie Pédiatrique, Hôpital Calmette, CHRU de Lille, 59037 LILLE Cedex.

2. Centre de Génétique de la faculté libre de médecine, Hôpital Saint-Antoine, BP 255, 59019 LILLE Cedex.

3. Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier de Cambrai, 59407 CAMBRAI Cedex.

4. Service de Réanimation Infantile, Hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 59037 LILLE Cedex.

Tirés à part : A. Deschildre.

Reçu le 16 septembre 1996.

DESCHILDRE A., CROQUETTE M.F., FERRARO F., VIGNERON P., DELOBEL B., LEJEUNE C., DOREMUS B., LECLERC F. – Intérêt du caryotype dans le diagnostic des déficits immunitaires. À propos d'une observation de déficit immunitaire associé à une instabilité chromosomique. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (2), 137-142.

INTRODUCTION

Etablir avec précision un diagnostic devant des anomalies des tests de l'immunité peut poser des difficultés au clinicien. L'association à d'autres manifestations, notamment malformatives, est alors d'une aide précieuse. De la même façon, l'identification d'anomalies chromosomiques peut faire avancer le diagnostic.

Nous rapportons l'observation d'une enfant présentant un déficit immunitaire complexe, humoral et cellulaire, révélé par des manifestations respiratoires récidivantes, à l'origine de lésions pulmonaires diffuses. Elle présente en outre une dysmorphie faciale. Les différentes causes de déficits immunitaires combinés sévères étant écartées, un caryotype est réalisé qui montre des anomalies permettant finalement de retenir le diagnostic de déficit immunitaire associé à une instabilité chromosomique et à un défaut de réparation de l'ADN.

A propos de cette observation, nous avons voulu montrer l'intérêt du caryotype dans l'exploration de certains déficits immunitaires, et détailler les manifestations cliniques et biologiques, notamment cytogénétiques, des déficits immunitaires associés à une instabilité chromosomique.

OBSERVATION

Sandra est le premier enfant d'une fratrie de deux. Ses parents et son frère sont en bonne santé. Elle est née le 19/06/1986, à 37 semaines d'aménorrhée, hypotrophe (poids de naissance : 1 820 g). Elle ne pose pas de problème en période néonatale. Dès l'âge de 6 mois, elle présente des infections à répétition, perannuelles, ORL et bronchopulmonaires, certaines spastiques et, sur les clichés de thorax, une atteinte préférentielle des lobes inférieurs, du lobe moyen, et de la lingula. A l'âge de 3 ans, des examens complémentaires sont réalisés, qui montrent un reflux gastro-œsophagien à prédominance nocturne (pH métrie de 24 heures), un déficit en sous classes des immunoglobulines (Ig) G (déficit en Ig G2 et IgG4). Le test de la sueur, et l'exploration de l'allergie (Tests cutanés, IgE) sont négatifs. Le traitement proposé comprend le traitement anti-reflux, le traitement antibiotique des épisodes infectieux, et une kinésithérapie respiratoire. Devant l'aggravation de l'état respiratoire, Sandra est vue en consultation de pneumologie infantile au CHRU de Lille en décembre 1994.

Il s'agit alors d'une enfant de 8,5 ans, pesant 24,5 kg (moyenne) pour 118 cm (- 1,8 DS). Les symptômes sont une rhinorrhée purulente chronique, une toux chronique diurne et nocturne, ramenant une expectoration mucopurulente et au



Fig 1. – Photographie de profil permettant d'apprécier la dysmorphie faciale.

moins un épisode infectieux bronchopulmonaire chaque mois. Elle ne présente pas de manifestation cutanée ou digestive, ni de retard psychomoteur. A l'examen, on note une distension thoracique, et à l'auscultation, une diminution du murmure vésiculaire, des râles crépitants et des râles d'encombrement bronchique diffus. Sur le plan ORL, les fosses nasales sont obstruées, les tympanes perforés, sans otorrhée ; Sandra présente en outre une hypoacousie droite appareillée. L'examen cardio-vasculaire, abdominal, et cutané est normal. On note enfin une dysmorphie faciale (fig. 1), avec un visage triangulaire, un front haut, des cheveux implantés verticalement, un écartement des yeux à la limite de la normale, des oreilles de grande taille implantées en arrière, une lèvre supérieure courte, et des anomalies de l'implantation des dents. Des examens complémentaires sont réalisés. Le cliché de thorax montre une infiltration diffuse, prédominant sur les lobes inférieurs, le lobe moyen et la lingula, avec une perte de volume de ces territoires, et une distension des sommets. La tomodensitométrie thoracique montre une atteinte bronchiolaire prédominante, avec une infiltration micronodulaire diffuse, des foyers nodulo-infiltratifs du segment postérieur du lobe supérieur droit, du segment antérieur et du segment paracardiaque du lobe inférieur gauche, du segment interne de la lingula, et des zones de trappage multifocales. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) mettent

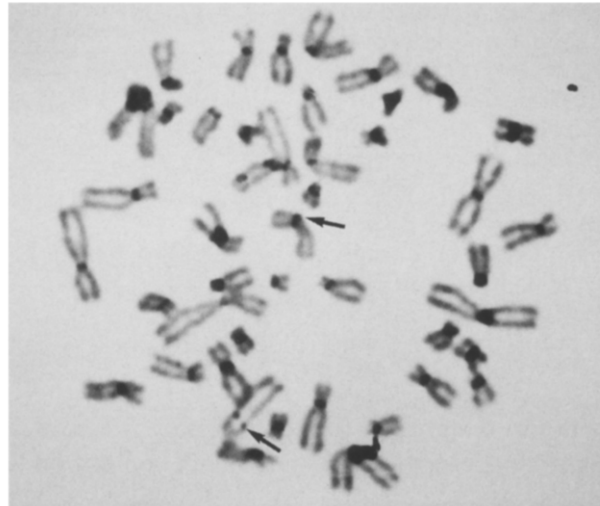


Fig 2. – Caryotype en bandes C ; les flèches indiquent la dissociation des centromères.

en évidence un syndrome obstructif proximal et distal [capacité vitale (CV) : 87 p. cent de la valeur prédite (VP), VEMS : 72 p. cent VP, DEM 25-75 : 44 p. cent VP]. La PaO₂ est mesurée à 85 mmHg, et la PaCO₂ à 35 mmHg (gaz du sang artériel). Enfin sur l'examen cytobactériologique des crachats (ECBC), on note la présence d'un *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline G (10⁴ 7/ml).

Les recherches étiologiques sont orientées vers l'étude de l'immunité. L'hémogramme montre 6 300 globules blancs/mm³ (2 800 Lymphocytes, 3 200 polynucléaires neutrophiles, 300 monocytes). Sur l'électrophorèse des protéides, les gammaglobulines sont à 12,8 g/l. Le dosage des immunoglobulines retrouve des IgG à 16,30 g/l (valeur normale : 7 à 13 g/l), des IgA à 0,35 g/l (valeur normale : 0,60 à 2,20 g/l), une absence d'IgM (valeur normale : 0,60 à 2 g/l). Les Ig E sont inférieures à 10 KUI/l. L'étude des sous-classes d'IgG montre un déficit en IgG2 [IgG1 : 9,14 g/l (valeur normale : 3,90 à 12,35 g/l), IgG2 : 0,42 g/l (valeur normale : 0,61 à 4,30 g/l), IgG3 : 0,30 g/l (0,10 à 0,97 g/l), IgG4 : 0,09 g/l (0,01 à 0,94 g/l)]. On note une altération de la fonction anticorps avec une absence d'anticorps naturels de groupe sanguin, d'anticorps antidiphthériques, et antitétaniques, alors que le programme vaccinal a été respecté, d'anticorps anticandida, et antistreptococciques. La recherche d'auto-anticorps est négative (test de Coombs, facteur rhumatoïde, anticorps anti-nucléaires). L'étude des marqueurs lymphocytaires montre la présence de lymphocytes T (T3 : 68 %), avec une diminution du rapport T 4/T 8 [T 4 : 23 %, T 8 : 48 % ; rapport à 0,48 (valeur normale : 1,1 à 1,4)], une lymphopénie B (CD 19 : 3 %). Les antigènes HLA de classe II sont présents. Les tests de transformation lymphoblastique mon-

trement une réponse faible au pokeweed mitogen (index de prolifération : 2,4 à la concentration de 5 µg/ml, 3,7 à la concentration de 2,5 µg/ml, 5,7 à la concentration de 1 µg/ml) et à la phytohématagglutinine A (index de prolifération : 8,4 à la concentration de 1 µg/ml, 7,1 à la concentration de 0,5 µg/ml, 6,2 à la concentration de 0,25 µg/ml), une réponse normale à l'anticorps antiCD3 (index de prolifération : 45,8 à la concentration de 50 µg/ml, 37 à la concentration de 2,5 µg/ml, 1,1 à la concentration de 0,5 µg/ml). Les cellules NK (CD56 : 24 %) sont présentes, les molécules d'adhésion exprimées (CD18 = 96 %, CD11b : 5,6 %), l'étude du complément et le test au nitrobleu de tétrazolium normaux. Le sérodiagnostic VIH est négatif. Les tests de l'immunité sont donc en faveur d'un déficit immunitaire combiné, se traduisant par un déficit humoral et des anomalies qualitatives et fonctionnelles des lymphocytes. L'association à une dysmorphie faciale conduit à la réalisation d'un caryotype (Docteur Croquette). Celui-ci est réalisé sur les lymphocytes. Les mitoses sont obtenues après adjonction d'interleukine 2, d'anticorps anti CD3, de TC 199, de phytohématagglutinine A, et de sérum humain. La durée de la culture est de 72 heures. Le caryotype en bandes R sur 16 cellules et le caryotype en haute résolution sont normaux, notamment pour les chromosomes 7 et 14 (une seule cellule comporte une inversion paracentrique d'un chromosome 14). Après coloration au Giemsa, on observe un taux de cassures anormalement élevé (20 % des cellules examinées) et de chromosomes dicentriques (5 % des cellules examinées). Enfin, en bandes C, on note une dissociation prématurée des centromères (fig. 2), touchant différents types de chromosomes. Les caryotypes de la mère et du père de Sandra sont considérés comme normaux.

Les anomalies observées sont évocatrices d'une instabilité chromosomique et d'un défaut de réparation de l'ADN. Sandra est vue en consultation, puis en hospitalisation dans l'unité d'Immunologie et d'Hématologie de l'hôpital Necker-enfants malades (Pr Fischer), et les anomalies des tests immunitaires sont confirmées.

Le diagnostic finalement retenu est celui de déficit immunitaire combiné complexe avec un déficit en IgM, et en IgG2 et des tests fonctionnels B et T perturbés, associé à une instabilité chromosomique à type de division prématurée des centromères et à un défaut de réparation de l'ADN ; cette association ne peut pas être rattachée à un syndrome déjà répertorié, notamment au syndrome ICF, qui a été évoqué.

Le traitement mis en œuvre comprend : un traitement substitutif par immunoglobulines intraveineuses, toutes les trois semaines, une antibiothérapie alternée séquentielle, une prophylaxie par sulfaméthoxazole-triméthoprimé vis-à-vis du *Pneumocystis carinii* et fluconazole, un traitement anti-reflux, un traitement inhalé par bronchodilatateurs et corticoïdes, et une kinésithérapie de drainage bronchique.

En dépit de ce traitement, l'état respiratoire se dégrade avec de fréquents épisodes infectieux nécessitant une antibiothérapie parentérale ajustée sur le résultat de l'ECBC. Les EFR se détériorent rapidement (CV : 35 % VP, VEMS : 25 % VP, PaO₂ : 62 mmHg en août 1995), justifiant la mise en œuvre d'une oxygénothérapie continue (1,5 l/mn). Enfin, des manifestations cutanées à type de molluscum au niveau génital et facial apparaissent traitées par laser.

En septembre 1996, Sandra présente donc un tableau de bronchopneumopathie chronique sévère, compliquée d'une insuffisance respiratoire chronique. L'état général est médiocre, et la croissance staturo-pondérale ralentie [poids : 24 kg (- 2,5 DS), taille : 125 cm (- 2 DS)]. Le traitement a été renforcé par une antibiothérapie systématique, par voie intraveineuse, tous les 2 à 3 mois. Les germes habituels sont *Pneumococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Nous n'avons pas observé d'infection à germes opportunistes. Les EFR montrent une CV à 35 p. cent de la VP, un VEMS à 24 p. cent de la VP, et une PaO₂ à 56 mmHg sous air.

COMMENTAIRES

La découverte d'un déficit immunitaire humoral et cellulaire complexe, ne reconnaissant pas une des causes répertoriées de déficit immunitaire [1], et son association à une dysmorphie faciale

Tableau I. – Syndromes se manifestant par une instabilité chromosomique

Ataxie-télangiectasie
Syndrome de Bloom
Anémie de Fanconi
Syndrome ICF
Syndrome de Nijmegen
Syndrome de Seckel
Xeroderma Pigmentosa

nous ont conduit à la réalisation d'un caryotype. Celui-ci a mis en évidence des anomalies chromosomiques permettant de retenir le diagnostic de déficit immunitaire associé à une instabilité chromosomique, et à un défaut de réparation de l'ADN. Une instabilité chromosomique a été décrite dans différents syndromes (tableau I) [1]. Ceux-ci sont caractérisés par une transmission sur le mode récessif autosomique, un déficit immunitaire habituellement sévère, et un syndrome malformatif (hypoplasie mandibulaire dans le syndrome de Bloom, atteinte du rayon radial dans le syndrome de Fanconi, dysmorphie faciale dans le syndrome ICF, faciès d'oiseau dans le syndrome de Nijmegen, associé à un nanisme dans le syndrome de Seckel). Un retard staturo pondéral, une atteinte neurologique (syndrome cérébelleux dans l'ataxie-télangiectasie ; retard psycho-intellectuel), cutanéomuqueuse (tâches café au lait, télangiectasies oculaires et cutanées dans l'ataxie-télangiectasie), hématologique (anémie, voire pancytopenie dans le syndrome de Fanconi) peuvent être associés. Dans ces syndromes, on décrit aussi une hypersensibilité aux radiations ionisantes, et une fréquence accrue des affections malignes telles que les lymphomes (non hodgkiniens), plus rarement les leucémies et les adénocarcinomes (fréquence : 10 p. cent chez les enfants, et 35 p. cent après l'âge de 30 ans dans l'ataxie-télangiectasie) [2, 3].

Les anomalies chromosomiques sont principalement retrouvées sur les lymphocytes. Elles sont non spécifiques à type de cassures, délétions, translocations, ou au contraire évocatrices : augmentation des échanges entres chromatides sœurs dans le syndrome de Bloom, disposition radiale des chromosomes dans le syndrome de Fanconi, chromosomes branchus dans le syndrome ICF, atteinte des chromosomes 7 et 14 porteurs des gènes de la superfamille des immunoglobulines dans l'ataxie-télangiectasie [4]. La division prématurée des centromères, que nous avons observée a été décrite dans l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Fanconi, et le syndrome ICF [5].

Le diagnostic de syndrome ICF a été évoqué dans notre observation. En effet, celui-ci est défini par l'association d'un déficit immunitaire (I), d'une instabilité chromosomique (C) et d'anomalies faciales (F). Depuis sa description par Tiepolo [6] et Hulten [7], plusieurs observations ont été rapportées, colligées par Franceschini en 1995, et associées à 2 nouveaux cas rapportés par cet auteur [4]. La dysmorphie faciale est caractérisée par une macro-, micro- ou dolicho-céphalie, une face aplatie, un front haut, une implantation anormale des oreilles, un hypertélorisme, un épicanthus, des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, une racine du nez aplatie, une protrusion de la langue, et une micrognathie. Ces anomalies sont diversement associées, parfois absentes (2 observations de la série rapportée par Franceschini). D'autres anomalies ont été mentionnées : mamelon bifide, hypospadias, cryptorchidie, taches cutanées, télangectasies, retard statur pondéral. Un retard intellectuel est fréquemment signalé (12 observations dans la série rapportée par Franceschini). Aucune affection néoplasique n'a été rapportée [4]. Le déficit immunitaire est constant, affectant l'immunité humorale et/ou cellulaire. Le déficit en Ig peut toucher toutes les classes (IgG, A, M et E), plus particulièrement les IgM (16 observations dans la série rapportée par Franceschini). L'absence d'IgM est décrite. La fonction anticorps appréciée sur l'étude des anticorps vaccinaux et naturels de groupe sanguin est altérée. L'étude des sous-populations lymphocytaires peut être normale ou révéler un déficit en lymphocytes B et/ou en lymphocytes T, affectant les lymphocytes T4, plus rarement les lymphocytes T8, avec une inversion du rapport T4/T8. Enfin les tests de prolifération lymphoblastique mettent en évidence une atteinte fonctionnelle des lymphocytes T. Au total, le déficit immunitaire observé dans le syndrome ICF correspond à un déficit isolé de l'immunité humorale, ou à une atteinte combinée de l'immunité humorale et cellulaire. Les anomalies chromosomiques sont recherchées sur les lymphocytes [8, 9]. Elles touchent préférentiellement mais avec un taux variable les chromosomes 1 et 16, et à un moindre degré les chromosomes 2 et 9. Ces anomalies ont été associées à un dysfonctionnement au niveau de l'hétérochromatine des régions paracentromériques, et notamment à un défaut de méthylation [10]. On peut observer une désérialisation, des cassures, des translocations, une dissociation prématurée des centromères, et de façon très spécifique une configuration branchue des chromosomes. Dans notre observation, le déficit immunitaire et la dysmorphie faciale sont compatibles avec le syndrome ICF. Cependant, les anomalies chromosomiques, notamment les chromosomes branchus, décrites dans ce syndrome n'ont pas été observées, et ce diagnostic n'a donc pas été retenu.

Par conséquent, devant des manifestations infectieuses atypiques par leur fréquence, leur site, ou le germe en cause, et devant des anomalies des tests de l'immunité réalisés en première intention, telles qu'une lymphopénie, une hypogammaglobulinémie, un déficit en immunoglobulines G, A, et/ou M, il est utile de compléter les investigations. Des examens plus complexes nécessitant le recours à un laboratoire spécialisé en immunologie sont alors réalisés (sous classes des immunoglobulines G, étude de la fonction anticorps, marqueurs lymphocytaires, tests de transformation lymphoblastique, antigènes HLA...). La découverte d'un déficit immunitaire associé à d'autres manifestations telles qu'une dysmorphie, et/ou une atteinte organique (hématologique, neurologique, cutanée...) doit conduire à la réalisation d'un caryotype. Il est utile de faire appel au laboratoire spécialisé en cytogénétique, et de préciser au cytogénéticien le motif de la demande du caryotype, afin de mettre en œuvre les techniques adéquates (caryotype en haute résolution, en bandes C, recherche de cassures chromosomiques ou d'autres témoins d'une instabilité chromosomique...). L'importance des manifestations associées au déficit immunitaire facilite certains diagnostics. Pour d'autres, celles-ci peuvent être limitées. C'est notamment le cas du syndrome ICF, dont la fréquence est probablement sous estimée. La dysmorphie faciale doit être recherchée avec minutie.

Le traitement du déficit immunitaire humoral passe par la substitution en immunoglobulines. L'association à une atteinte cellulaire justifie d'autres mesures, notamment une prophylaxie vis-à-vis du *Pneumocystis carinii* par le triméthoprime (TMP)- sulfaméthoxazole (SMX) [posologie : TMP : 150 mg/m²/j et SMX : 750 mg/m²/j, en deux prises chaque jour de la semaine ; alternative : même posologie, en une ou deux prise(s) par jour, trois jours de suite ou trois jours alternés (1 jour/2) chaque semaine]. Le traitement des épisodes infectieux doit être rapide, si possible guidé par les examens microbiologiques. Le pronostic des déficits immunitaires avec instabilité chromosomique dépend de la précocité du diagnostic, de l'importance du déficit immunitaire (la mise en évidence d'un déficit cellulaire associé au déficit humoral étant un élément de mauvais pronostic), de la gravité et des séquelles des épisodes infectieux [8]. La répétition des infections respiratoires peut conduire, comme dans notre observation, à des lésions irréversibles et à l'insuffisance respiratoire chronique. Les manifestations associées au déficit immunitaire, telles que l'atteinte hématologique (syndrome de Fanconi), ou neurologique (ataxie-télangiectasie) participent également au pronostic, et justifient une prise en charge adéquate. Enfin, ces syndromes consti-

tuent un terrain à risque d'affections malignes [2, 3]. La sensibilité aux radiations ionisantes contre-indique l'utilisation de la radiothérapie. Les progrès de la biologie moléculaire permettront peut être d'identifier les gènes en cause dans ces affections dont l'expression comporte des similitudes.

D'ores et déjà, le gène de l'ataxie-télangiectasie a été localisé sur le chromosome 11 (11q22, 11q23) [1]. Ceci passe par la reconnaissance des déficits immunitaires associés à des anomalies cytogénétiques et justifie le regroupement des observations de ces syndromes rares.

RÉFÉRENCES

1. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, 99 (Supplement 1), 1-24.
2. Mueller B.U., Pizzo P.A. – Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *J. Pediatr.*, 1995, 126, 1-10.
3. Deschildre A., Vallée L., Croquette M.F. et coll. – Complications oncologiques et particularités cytogénétiques de l'ataxie télangiectasie. *Arch. Fr. Pediatr.*, 1990, 47, 203-205.
4. Franceschini P., Martino S., Ciocchi M. et coll. – Variability of clinical and immunological phenotype in immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, 1995, 154, 840-846.
5. Mehes K., Buhler E.C. – Premature centromere division : a possible manifestation of chromosome instability. *Am. J. Med. Genet.*, 1995, 56, 76-79.
6. Tiepolo L., Maraschio P., Gimelli G. et coll. – Multibranched chromosomes 1, 9, and 16 in a patient with combined IgA and IgE deficiency. *Hum. Genet.*, 1979, 51, 127-137.
7. Hulten M. – Selective somatic pairing and fragility at 1q12 in a boy with common variable immunodeficiency. *Clin. Genet.*, 1978, 14, 294.
8. Brown D.C., Grace E., Sumner A.T. et coll. – ICF syndrome (immunodeficiency, centromeric instability and facial anomalies) : investigation of heterochromatin abnormalities and review of clinical outcome. *Hum. Genet.*, 1995, 96, 411-416.
9. Sawyer J.R., Swanson C.M., Wheeler G., Cunniff C. – Chromosome instability in ICF syndrome : formation of micronuclei from multibranched chromosomes 1 demonstrated by fluorescence in situ hybridization. *Am. J. Med. Genet.*, 1995, 56, 203-209.
10. Jeanpierre M., Turleau C., Aurias A. et coll. – An embryonic-like methylation pattern of classical satellite DNA is observed in ICF syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 1995, 2, 731-735.

ANNALES DE GÉNÉTIQUE

Rédaction : 31, bd de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

Tél. : 01 40 62 64 00 – Télécopie : 01 45 55 69 20

Administration – Abonnements – Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01 45 48 42 60 – Télécopie : 01 45 44 81 55

ABONNEMENTS 1997

(4 numéros par an)

FRANCE : 1 600 F – Étudiant, CES : 800 F

ÉTRANGER : 1 780 FF – Étudiant : 890 FF

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.

Les chèques bancaires en provenance de l'étranger devront être adressés au compte n° 10492-19 CIC, 7, rue Armand-Moisant, 75015 PARIS Cedex (France)..

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to account number 10492-19 CIC, 7, rue Armand-Moisant, 75015 PARIS Cedex (France).