

L'œuvre scientifique de Gustave Malécot, 1911-1998

Michel Gillois

Société Française de Génétique

Président

Jean Générumont, Université Paris-XI, Orsay

Secrétaire général

Michel Werner, CEA Saclay, Gif-sur-Yvette

Trésorière

Cécile Fairhead, Institut Pasteur, Paris

Vice-présidents

Roland Berger, Institut de génétique moléculaire, Paris

Alain Bernheim, Institut Gustave-Roussy, Villejuif

Claude Chevalet, INRA, Centre de recherches de Toulouse

Serge Potier, Université Louis-Pasteur, Strasbourg

Hervé Thielllement, INRA, DGAP, Versailles

Autres membres du bureau

Anne Cambon-Thomsen, CNRS Toulouse

Lionel Larue, Institut Curie, Orsay

Marc Lipinski, Institut Gustave-Roussy, Villejuif

Louise Telvi, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris

Prrière d'adresser toute correspondance au Secrétariat général de la SFG, Michel Werner, Service de biochimie et de génétique moléculaire, CEA Saclay, bâtiment 142, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

Comité de rédaction

A. Bernheim

M. Bolotin-Fukuhara

M. Fellous

J. Générumont

M.C. Hors-Cayla

R. Motta

A. Nicolas

M. Solignac

S. Sommer

P. Thuriaux

D. de Vienne

Secrétaire

M.-L. Prunier

L'œuvre mathématique de G. Malécot couvre les domaines de la génétique et de l'économie. Sa contribution à la génétique de population est si importante que G. Malécot prend place auprès de B. Ephrussi, G. Teissier et Ph. L'Héritier, qui ont illustré la science française pendant les difficiles décennies 1935-1955. G. Malécot a été un pionnier original qui n'a pas reçu toute la reconnaissance internationale qui lui était due, à cause des aléas de la Seconde Guerre mondiale et de la réduction de l'usage de la langue française dans le domaine scientifique.

Les prédécesseurs de G. Malécot, tels que R.A. Fisher, J.B.S. Haldane et S. Wright, manipulaient les effets des gènes à l'aide de procédures statistiques. La révolution introduite par G. Malécot est d'avoir non seulement conçu un mode de raisonnement probabiliste portant directement sur les gènes, mais aussi d'avoir inventé et utilisé des concepts essentiels tels que : « gènes identiques », « gènes mutants nouveaux », « nombre infini de gènes mutants », « migration dans une population », « migration entre populations ». Une ou deux décennies plus tard, ces concepts nous sont revenus sous l'habit des termes anglais suivants : « *identity by descent* », « *novel allelic types* », « *model of infinitely many alleles* », « *viscous population* », « *stepping stone model* ».

Les concepts fondamentaux de la pensée de G. Malécot sont les coefficients de consanguinité et de parenté.

Déjà, il y a dix ans, J.F. Crow dans « *Twenty-five years ago in genetics: The Infinite Allele Model* » (*Genetics* 1989;

121 : 631-4), et T. Nagylaki dans « *Gustave Malécot and the transition from classical to modern population genetics* » (*Genetics* 1989; 122 : 255-68) ont rappelé l'importance de l'œuvre de G. Malécot, et déploré que si peu de généticiens l'aient fréquentée : « *Despite the breadth, depth, originality, power, and elegance of the contributions of this great French theoretical population geneticist, much of his work is known even now only to a small minority of researchers in his area* » (*Genetics* 1989; 122 : 255).

Les travaux génétiques de G. Malécot peuvent être regroupés sous cinq rubriques : (1) la naissance du concept d'identité ; (2) l'évolution stochastique d'une petite population ; (3) la notion de gène mutant nouveau ; (4) les effets de la migration dans les populations ; (5) et ceux de la migration entre petites populations*.

Coefficients de parenté et de consanguinité

De 1937 à 1938, G. Malécot donne l'expression généralisée de la corrélation entre apparentés non consanguins à l'aide d'une méthode statistique équivalente à celle de S. Wright. Puis, en 1941 il réinterprète ce résultat en termes probabilistes avec les « coefficients de parenté et de consanguinité » définis indépendamment de l'effet des gènes. Enfin, en

* Une présentation détaillée, mais non technique, de l'œuvre génétique de G. Malécot, est exposée dans les articles suivants du Dictionnaire du Darwinisme et de l'Évolution, P. Tort éd., Paris, PUF, 1996 : M. Gillois, « Malécot (Gustave), 1911-1998 », p. 2768-85 ; M. Gillois, « Consanguinité (II) », p. 673-82 ; M. Gillois, « Neutralisme », p. 3205-26.

1946, il associe l'identité des aléatoires géniques à l'identité par duplication mendélienne des gènes.

G. Malécot commence son activité de recherche dans le domaine de la génétique avec une claire vision de l'histoire des tentatives engagées pour résoudre le « problème de déduire des lois de Mendel les coefficients de corrélation de la biométrie » ([8], p. 33).

L'analyse par G. Malécot, dans cette publication, des travaux de F. Galton, K. Pearson, G. Yule Undy, F. Snow et R.A. Fisher, cerne l'essentiel, et s'illustre par sa concision et sa clarté. G. Malécot inscrit son travail dans cette ligne de pensée, mais il se place d'emblée en concurrent de R.A. Fisher :

« Lors de la redécouverte des lois de Mendel, le problème s'est posé de savoir si ces lois pouvaient expliquer les corrélations entre parents, étudiées par F. Galton et son école. Le but de cette note est d'indiquer la généralisation des résultats obtenus par K. Pearson (*Phil Trans* 1904; *A*, 203: 53; *R S Proc*, *b*, 1909; 81: 219), F. Snow (*R S Proc*, *b*, 1911; 83: 37) et surtout R.A. Fisher (*Trans R S Edinburgh* 1918; 52: 309), dans le cas où il n'y a ni homogamie, ni *linkage* » [3]. Cette généralisation, la formulation de la corrélation entre deux aléatoires attachés chacune à un couple de gènes homologues, appartenant à deux zygotes apparentés et non consanguins, dans le cas d'effets additifs et de dominance quelconque, est devenue un classique de la génétique :

$$r = \frac{(\varphi + \varphi')\sigma_a^2}{2\sigma_g^2} + \varphi\varphi' \frac{\sigma_d^2}{\sigma_g^2}$$

Dans cette formule, φ et φ' sont des corrélations gamétiques au sens de S. Wright, et σ_a^2 , σ_d^2 , σ_g^2 sont respectivement les variances additive, de dominance et génotypique [4]. Cette formule n'avait été donnée par R.A. Fisher que dans les cas particuliers des frères ($\varphi = \varphi' = 1/2$) et des doubles cousins ($\varphi = \varphi' = 1/4$) (*Trans R S Edinburgh* 1918; 52: 406-7). L'interprétation probabiliste des coefficients φ et φ' sera formulée en 1941. Par la suite, Malécot a cherché à manipuler la transmission des gènes

indépendamment de celle de leurs effets. Il y a réussi en pensant que la solution était dans l'ouverture de la « boîte noire » que sont le concept de *coefficient of inbreeding*, et la méthode des *path coefficients*. En 1941, dans sa publication intitulée « Étude mathématique des populations "mendéliennes" » [9], il enrichit la pensée de S. Wright et acquiert son indépendance conceptuelle.

Puis il introduit la définition de deux aléatoires H_i et H_j et de leur corrélation. Ces variables aléatoires sont attachées l'une au gamète issu de l'individu I , l'autre au gamète issu de l'individu J . La corrélation entre ces deux aléatoires, qui est le « coefficient de parenté » des individus I et J , est aussi le « coefficient de consanguinité » de l'enfant K issu du couple formé par I et J , si les gamètes issus de l'un et de l'autre de ces individus ont fusionné. L'interprétation mendélienne de cette aléatoire est très claire: elle correspond au tirage au hasard d'un gène parmi deux gènes homologues d'un zygote (individu). C'est alors que Malécot perçoit la double nature – corrélation et probabilité – du coefficient de consanguinité f : « Une interprétation remarquable de f est la suivante: tout se passe, au point de vue de la liaison stochastique entre H_i et H_j , comme si ces aléatoires avaient la probabilité f d'être identiques et la probabilité $1-f$ d'être indépendantes » ([9], p. 49). Malécot, à partir de ce moment, définit les coefficients de parenté et de consanguinité comme des probabilités associées aux issues de tirages aléatoires de gènes. Il calcule le coefficient de parenté d'un individu avec lui-même $\varphi = (1/2)(1+f)$. Ce résultat lui permet de formuler, immédiatement, le calcul des coefficients de parenté et de consanguinité, à partir de la connaissance des liens d'ascendance (pedigrees). Il conclut sa démonstration ainsi :

« Ce résultat a été énoncé, sans démonstration générale, par S. Wright (*Am Nat* 1922; 56: 330) et Haldane (*Ann Eugenics* 1939, 9[4]). Il a été justifié, dans des cas particuliers, par Wright (*Genetics* 1921; 6: 111) par la méthode des *path coefficients*, méthode insuffisante à cause des conditions

de linéarité qu'elle postule implicitement » ([9], p. 53). G. Malécot a représenté ces résultats l'année suivante [10].

Dans une note intitulée « La consanguinité dans une population limitée » [13], G. Malécot donne une interprétation biologique, et même physique, de la cause de l'identité des aléatoires H_i et H_j : les deux gènes descendent d'un même gène ancêtre.

« Le coefficient de consanguinité moyen f_n d'un individu A_n pris au hasard dans F_n est aussi le coefficient de parenté de ses deux parents A_{n-1} et A'_{n-1} pris au hasard dans F_{n-1} ; c'est la probabilité pour que deux gènes homologues H_n et H'_n , tirés au sort chez A_{n-1} et A'_{n-1} et s'unissant chez A_n , descendent d'un même gène d'un même ancêtre commun » ([13], p. 841).

Malécot n'écrit jamais que deux gènes identiques sont identiques exclusivement parce qu'ils descendent d'un même gène ancêtre; pour lui le fait que deux gènes homologues descendent d'un même gène ancêtre est une situation qui, si elle est réalisée avec une certaine probabilité calculable, entraîne obligatoirement l'identité des deux aléatoires attachées à ces deux gènes.

Dynamiques stochastiques

De 1939 à 1970, Gustave Malécot fonde la génétique de population moderne en la plaçant dans un cadre probabiliste. Il considère l'évolution génétique comme un processus markovien: il en découle la loi de distribution des fréquences géniques dans les petites populations; il invente les notions de gènes identiques et de gènes mutants nouveaux. Ces outils maîtrisés, Malécot s'attaque au différend qui oppose Fisher et Wright à propos de l'importance du rôle du hasard dans l'évolution. Il modélise très correctement la migration des reproducteurs. La probabilité de formation d'un couple reproducteur dépend d'une part des lieux de naissance de chacun des reproducteurs, et d'autre part de leur capacité migratoire (généralement définie par une loi isotrope ou anisotrope de Bravais). Une très grande population

au sens de Fisher apparaît alors comme un ensemble coalescent de petites populations au sens de Wright.

Malécot démontre que le devenir de ces deux types de populations est le même, que leur dynamique dépend des coefficients de sélection, des mutations, du hasard (*dérive génétique fortuite*) et de la migration des reproducteurs. Il donne ainsi une vision analytique de l'apparition, de la diffusion et de l'extinction des gènes.

Dès 1939, après avoir soutenu sa thèse de doctorat intitulée *Théorie mathématique de l'hérédité mendélienne généralisée*, Malécot s'est intéressé à la solution d'un problème posé par Fisher en 1930 dans *Genetical theory of natural selection* (p. 85 et suiv.) et par Wright en 1931 dans *Genetics* (vol. 16, p. 97 et suiv.) : quelle est l'évolution de la probabilité θ_{rs}^n , dans une population d'effectif limité et constant de N individus, telle qu'un gène mutant A occupant à une génération donnée r locus sur les $2N$ disponibles (donc avec une probabilité égale à $r/2N$), occupe n générations plus tard s locus sur les $2N$ disponibles (donc avec une probabilité égale à $s/2N$) ? Dans le cas où n'existe ni mutation, ni sélection, ni migration et que la loi de formation des couples reproducteurs est la panmixie, Malécot démontre en 1944 [11], en formulant le problème en chaîne de Markov simple et constante, que tout gène à la longue finit par être fixé dans la population ($s = 2N$) ou bien par être éliminé ($s = 0$), et que les fréquences intermédiaires ($s/2N$) comprises entre $(1/2N)$ et $[(2N - 1)/(2N)]$ finissent par avoir la même probabilité infiniment petite, réduite d'une fraction $1/(2N + 1)$ à chaque génération. Si l'on considère l'ensemble des gènes mutants présents dans la population et encore non fixés, la répartition de leurs fréquences tend à s'uniformiser. Fisher et Wright se bornent à vérifier qu'une uniformité initiale se maintient, à la réduction près, mais ne démontrent pas l'uniformisation d'une répartition quelconque.

Dès l'année suivante, en 1945 [12], il présente la solution du même problème en y incluant la sélection sur les génotypes et les mutations

directes et récurrentes. Il est remarquable que Malécot tienne compte, dans la modélisation des pressions de sélection, de la consanguinité caractéristique de la génération d'origine. La formulation mathématique du problème consiste à établir une équation stochastique aux différences finies.

La variation ($q_{n+1} - q_n$) de la fréquence q_n d'un gène mutant A , d'une génération (n) à la suivante ($n + 1$), dans une population d'effectif limité et constant, est la somme de trois effets considérés comme indépendants : la variation due aux mutations, celle due à la pression de la sélection, celle due au tirage aléatoire d'un nombre fini de gènes. Les deux premières variations sont purement déterministes, tandis que la troisième citée est une variation aléatoire dont l'espérance, ou moyenne, est nulle, et dont la variance dépend de la consanguinité, de la fréquence du gène et de l'effectif de la population. Cette équation décrit le remplacement de tous les gènes dans l'intervalle de passage d'une génération à la suivante. Par passage à la limite, elle est remplacée par une équation stochastique différentielle. Malécot a présenté sa solution dès 1945. Cette solution avait été pressentie par Wright, comme résumant de nombreux cas particuliers étudiés par lui et par Fisher. Mais la démonstration de Wright n'était pas valable, parce qu'il se contentait de vérifier la constance des deux premiers moments de la loi de distribution, propriété que partagent une infinité de lois. M. Kimura ne devait publier sa solution du même problème qu'en 1955, soit dix ans plus tard.

Dans son livre *Les Mathématiques de l'hérédité* en 1948 [17], et dans sa publication de l'Institut de Statistique de l'Université de Paris en 1952 [22], Malécot montre que la solution qu'il a publiée en 1945 revient finalement à résoudre l'équation de Kolmogoroff :

$$\delta P / \delta t = (1/2) (\delta^2 / \delta q^2) [w(q)P(q,t)] - (\delta / \delta q) [\delta(q)P(q,t)],$$

$P(q,t) dq$ désignant la probabilité élémentaire à la date t . L'apport mathé-

matique de Malécot a été de montrer que cette équation se prête très simplement à l'étude de ses moments.

Malécot a développé à nouveau ses résultats de 1944 et 1945 dans deux publications qui ont connu un grand succès de diffusion : l'une est le livre *Les mathématiques de l'hérédité* [17], l'autre est un article intitulé « Les modèles stochastiques en génétique de population » [31]. Dans ces deux publications, Malécot traite déjà du problème des flux migratoires entre petites populations, problématique dominante de ses travaux à partir de 1948.

Cette solution de l'équation de diffusion des gènes dans une petite population, publiée, dès 1945, par Malécot, et qui avait été pressentie par Wright, est bien connue des biologistes, car elle fournit à la fois : (1) la probabilité $\zeta(q) dq$ pour qu'un gène donné a ait, dans un groupe isolé comprenant N individus et au bout d'un nombre suffisamment grand de générations, une fréquence comprise entre q et $q + dq$; (2) les proportions asymptotiques des différentes valeurs simultanées de la fréquence q sur un grand nombre de groupes isolés comprenant chacun N individus, en supposant fixes les coefficients de mutation et de sélection; (3) et même, d'après le théorème dit « ergodique », la distribution des valeurs de la fréquence q sur une très longue période, dans un seul groupe isolé.

Des tentatives de vérification expérimentale de cette formule ont été faites par M. Lamotte (Lamotte, 1951) et par S. Wright et W.E. Kerr (Wright, 1954). Les critiques formulées par R.A. Fisher et E.B. Ford (Fisher et Ford, 1947, 1950) et par P.M. Sheppard (Sheppard, 1958) contestent la validité de l'hypothèse de la constance des coefficients de sélection dans le temps et dans l'espace.

M. Kimura a introduit une variation aléatoire dans le temps du coefficient de sélection gamétique (Kimura, 1955). Malécot a généralisé le travail de M. Kimura, en étendant la variation aléatoire dans le temps aux coefficients de sélection zygotique, puis dans l'espace de petites populations

échangeant des reproducteurs par migration [31, 45-48].

Notion de gènes nouveaux

Malécot ne pouvait pas introduire la notion de mutation directe et réverse dans les équations d'évolution des coefficients de parenté et de consanguinité. Pour résoudre ce problème, il conçoit d'abord un taux de mutation moyen : $u = p.v_1 + q.v_2$, puis il interprétera plus tard ce taux de mutation comme celui d'une mutation vers un gène nouveau.

Deux notes précédemment évoquées, l'une de 1945 [12], l'autre de 1946 [13], publiées dans les *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, méritent d'être comparées. Elles permettent de découvrir l'anticipation géniale, et de cerner les hésitations d'une pensée toujours exprimée par ailleurs avec concision et clarté.

« La diffusion des gènes dans une population mendélienne », c'est-à-dire l'évolution en fonction du temps de la fréquence génique, est traitée par Malécot en tenant compte, entre autres causes, des mutations récurrentes : « En outre la fréquence des gamètes A est modifiée par les mutations récurrentes transformant en a une fraction u des gènes A , et en A une fraction v des gènes a » [12].

« La consanguinité dans une population limitée » est l'étude, en fonction du temps, de l'évolution de l'identité entre deux gènes homologues. Le raisonnement d'établissement des équations de passage, d'une génération à la suivante, est d'une incontestable originalité. Malécot montre d'abord, en l'absence de mutation, que la probabilité de l'identité entre deux gènes homologues tend vers l'unité quand le temps s'accroît indéfiniment. Malécot conclut : « Les hétérozygotes disparaissent, on tend vers l'homogénéité génétique. » Il recherche ensuite les situations qui ne conduisent pas à l'homogénéité génétique, caractérisée par la disparition des hétérozygotes. La première situation est démographique : si l'effectif de la population s'accroît comme $(1 + k)^n$ ($k > 0$), « l'état asymptotique conserve une proportion $2\alpha pq$ d'hétérozygotes ». La seconde situation

est celle de la pression des mutations : « Mais la principale raison de la persistance d'hétérozygotes est l'introduction de gènes nouveaux par mutation ou migration. Si u désigne la probabilité qu'un gène déterminé mute d'une génération à la suivante, ou la proportion de reproducteurs venus à chaque génération d'une population infiniment nombreuse, ou la somme de ces deux quantités, $1-u$ sera la probabilité qu'un gène appartenant à un individu provienne sans modification d'un de ses parents. » Dans ce cas la probabilité de l'identité entre deux gènes homologues tend vers la limite $1/(1 + 4N_e u)$, inférieure à l'unité. Les hétérozygotes persistent en proportions importantes « si le nombre total $2N_e u$ de gènes nouveaux à chaque génération est au moins de l'ordre de l'unité » [13]. N_e est l'effectif génétique de la population, généralement différent de l'effectif réel N de la population. Ce résultat n'a été retrouvé indépendamment qu'en 1964 par Kimura et Crow (Kimura, 1964).

Ces deux études de Malécot [12, 13] présentent des modélisations différentes de la pression des mutations. Dans le cas de la diffusion des gènes dans une population mendélienne, la modélisation est classique pour l'époque. En revanche, dans le cas de la consanguinité dans une population limitée, la modélisation est absolument originale : toute mutation crée un gène mutant nouveau, n'ayant jamais existé précédemment. Malécot, après 1946, a insisté plusieurs fois sur cette idée : « Mais il est manifeste que la plupart du temps l'hétérogénéité génétique d'une population, la présence de nombreux génotypes hétérozygotes provient non de ce que la population est extrêmement nombreuse, mais de ce qu'il y apparaît de temps en temps de nouveaux gènes, soit par mutation, soit par immigration d'individus provenant d'une population différente » ([17], p. 34) ; « Nous raisonnerons comme si chaque mutation faisait apparaître un gène différent de tous ceux qui existent déjà dans la population (en réalité deux gènes différents peuvent, par suite d'une mutation, devenir identiques ; mais, si l'on

admet que la probabilité d'identité est indépendante de l'histoire passée des gènes, on peut, dans ce qui suit, en faire abstraction » ([21], p. 80) ; « Nous admettons que les mutations ne font jamais réapparaître le gène A_1 ou le gène B_1 ; nous regardons donc – ne serait-ce que conventionnellement – comme des gènes nouveaux tous ceux qui apparaissent par mutation » ([21], p. 92, 2^e note infra-paginale).

Cette notion de « gènes mutants nouveaux » a été conçue indépendamment, 18 ans plus tard, par M. Kimura et J.F. Crow, sous les désignations de « novel allelic type » et de « model of infinitely many alleles » (Kimura, 1964). Crow, scientifique d'une très grande honnêteté intellectuelle, reconnaît l'antériorité de Malécot : « Malécot, a sadly under-recognized French population geneticist, is the subject of June's *Perspectives* » – il s'agit de l'excellent article intitulé « Gustave Malécot and the Transition From Classical to Modern Population Genetics » (Nagylaki, 1989) –, « the infinite allele model, with its useful properties, might well have been thought of earlier. Indeed it was. In 1951* Malécot published the same idea » : « Nous raisonnerons comme si chaque mutation faisait apparaître un gène différent de tous ceux qui existent déjà dans la population. » *It is perhaps excusable to have overlooked a statement in a French publication not ordinarily read by English-speaking geneticists. But the idea goes back still further. Wright (1949) had proposed the same idea in an article in, of all places, the Encyclopaedia Britannica. Why would Wright present a totally new idea in such place ? It never occurred to me to read an encyclopaedia to find a new thought in population genetics theory ! Typically, Wright never mentioned it, although we saw each other almost every day and must have discussed the model many times. Asserting priority was not his bent. In 1949 and 1951 the idea was ahead of the time ; in 1964 the time was ripe* (Crow, 1989). Malécot, comme le doux et discret Wright, n'a jamais manifesté le souci d'assurer bruyamment son antériorité scientifique.

* J.F. Crow ignorait que G. Malécot avait publié la notion de « gène mutant nouveau » dès 1946.

Cela nous engage encore davantage à reconnaître que le concept de « gène mutant nouveau » a été proposé pour la première fois, en 1946, par Malécot.

Malécot a ainsi introduit les mutations qui brisent l'identité: « Nous supposons donc *donnée* la constitution génétique de la génération initiale F_0 ; nous supposons en particulier que l'on a déterminé, dans l'ensemble des locus homologues des gamètes qui lui ont donné naissance, quels sont ceux qui sont regardés comme occupés par des gènes identiques et quels sont ceux qui sont regardés comme occupés par des gènes différents (on pourra d'ailleurs donner de l'identité dans F_0 une définition arbitraire: on pourra convenir que tous les gènes homologues de F_0 sont deux à deux différents; ou bien on pourra convenir que tous les gènes des individus d'un même groupe dans F_0 sont identiques, ceux des autres groupes étant différents; ou encore que la totalité des gènes de F_0 sont identiques, les seuls gènes qui en diffèrent étant ceux qui apparaissent *ensuite* par mutation; ce seront là des conventions commodes pour identifier la « source » de gènes des générations ultérieures).

« Posons alors la *définition* suivante: nous dirons que deux gènes homologues G_1 et G_2 , pris dans des conditions déterminées sur deux des gamètes qui ont donné naissance aux générations F_n et F_n , sont *identiques*, si en remontant le cours des générations, ils dérivent, sans aucune mutation, soit de deux gènes identiques à l'origine de la génération F_0 , soit de deux gamètes produits par un même ancêtre commun et ayant emprunté à cet ancêtre, dans le couple de gènes qu'il possède, soit le même gène, soit deux gènes homologues identiques » ([21], p. 81).

De la notion de « gène mutant nouveau » découlent deux conséquences logiques: l'une, immédiate, est « le nombre infini de gènes mutants », dû à un nombre infini de sites mutationnels, l'autre, plus lointaine, est « l'horloge moléculaire ».

Le caractère infini ne doit pas être pris au sens littéral; il signifie que le nombre des sites mutationnels et des

gènes nouveaux engendrés est très grand, ce qui permet de négliger les probabilités des mutations réverses. Malécot a cherché à définir la probabilité de mutation vers un gène mutant nouveau, et a donné la solution suivante: « Chaque locus d'un gamète est issu d'un locus homologue d'un gamète de la génération précédente, mais il ne porte pas forcément un gène identique, car il peut y avoir eu « mutation de gène » entre les deux générations. Nous désignerons par u la probabilité de mutation, en une génération, dans un locus déterminé, et nous raisonnerons comme si u était indépendant du gène occupant le locus (nous pourrions tenir compte, en revanche, de sa variation d'un locus à un autre). La probabilité pour qu'un gène d'un gamète soit identique au gène du gamète dont il est issu à la génération précédente sera donc $1-u$ » ([21], p. 80). Malécot proposait donc un taux de mutation constant. Vingt ans plus tard, E. Zuckerkandl et L. Pauling remarquaient que pour chaque protéine, le taux de l'évolution mesuré par le nombre de substitutions d'acides-amino, pour une année, et pour un locus, est approximativement constant dans de très nombreuses lignées, pour autant que la fonction et la structure tertiaire de la protéine restent inaltérées. Cette constance approximative, mais réelle, du taux des substitutions a été appelée l'« horloge moléculaire » (Zuckerkandl, 1965).

Flux migratoires dans les populations

La panmixie définit la formation au hasard des couples reproducteurs d'une population. Dans la réalité, l'éventail des choix d'un conjoint est dépendant des contraintes de l'espace et des capacités de déplacement. Une population occupe une aire géographique, sur laquelle, en un lieu défini par ses coordonnées, chaque individu naît. Il se déplacera ensuite plus ou moins loin, suivant un cheminement plus ou moins dirigé ou aléatoire. Ce n'est que dans les intersections des espaces couverts par ces déplacements que les couples se formeront. Malécot étudie ce type de

migration au chapitre III du livre *Les mathématiques de l'hérédité* [17]. De l'étude mathématique du cas général, Malécot a dérivé plusieurs cas particuliers: (1) celui de la migration « homogène isotrope », poussé jusqu'au cas d'un déplacement au hasard des individus suivant le schéma de Polya; (2) celui du déplacement aléatoire bimodal à faible ou longue distance; (3) celui d'une migration « homogène anisotrope ».

Dans le cas d'une population occupant une aire géographique extrêmement grande, et de densité de peuplement régulière, Malécot donne l'expression du coefficient de parenté en fonction de la distance séparant deux individus et de la génération à laquelle ils appartiennent; il donne l'expression du coefficient de parenté de deux gènes homologues séparés par une distance* égale à r , et l'expression du coefficient de parenté de deux gènes homologues si proches que la distance qui les sépare est considérée comme nulle. Il montre que le rapport du premier au second décroît de 1 à 0 quand r croît de 0 à l'infini. L'expression de ce rapport ne dépend que de deux paramètres: la somme des taux de mutations directes et réverses $u + v$, et le rapport r/σ , r étant la distance séparant les lieux de naissance des zygotes dans lesquels sont pris chacun des deux gènes homologues, σ étant l'écart-type de la distance de déplacement des zygotes, de leur lieu de naissance à celui de l'accouplement. Ce résultat est indépendant de la densité de peuplement, ce qui permet de l'utiliser pour des populations dont les densités varient considérablement au cours du temps, comme les « vagues de vie » de Tchetverikov. Malécot donne ainsi les raisons de la « consanguinité de position », ou consanguinité géographique. Ce modèle très général d'une population très nombreuse, voire infinie, dispersée sur une aire géographique très grande, est mathématiquement équivalent à celui d'une population d'effectif limité à N individus, occupant une aire réduite considérée

* Il s'agit de la distance géographique séparant les deux individus porteurs des gènes.

égale à l'unité, si bien que la densité de peuplement δ est égale à N , et que la probabilité que deux gènes homologues proviennent de parents appartenant à la population est égale à l'unité, parce que les flux migratoires de l'extérieur vers la population sont annulés. Malécot démontre que la valeur d'équilibre du coefficient de parenté de deux gènes homologues, donc considérés comme extrêmement proches, pris dans une même génération, en l'absence de mutations réverses, a pour valeur :

$$\varphi = 1/(1 + 4Nu),$$

N étant, dans ce cas, l'effectif réel de la population et u la probabilité d'une mutation directe ; v , probabilité d'une mutation réverse, est nulle. Ce même coefficient de parenté, dans une population très grande, répartie sur une aire géographique très large, a pour valeur d'équilibre :

$$\varphi = 1/[1 - 8\pi\sigma^2\delta/\log(2k - k^2)],$$

σ^2 étant la variance des déplacements migratoires des individus dans la population, entre le moment de leur naissance et celui de leur accouplement ; δ étant la densité de peuplement ; $k = u + v$ étant la somme des mutations directes et réverses.

En annulant v , la probabilité des mutations réverses, et en égalant les deux expressions de φ citées précédemment, Malécot définit, pour une population extrêmement grande, l'effectif N , équivalent à celui d'une très petite sous-population (ou dème), occupant une aire très réduite, et faisant partie d'une population à migration isotrope aléatoire :

$$N = -2\pi\sigma^2\delta/u \log 2u.$$

Wright a introduit la même notion à l'aide d'un raisonnement tout à fait différent. Mais le résultat de Malécot montre que cette notion n'a pas la généralité que Wright lui attribue, puisqu'elle ne peut pas rendre compte de la corrélation à distance (Wright, 1939).

Ce type de modèle, imaginé par Malécot, est plus connu aujourd'hui

sous le terme anglais de « *viscous population* ».

Flux migratoires entre les populations

L'hypothèse par laquelle Wright traduisait la migration ne s'applique bien qu'à la population d'une île recevant des immigrants d'une population continentale nombreuse et à composition constante. C'est le modèle mythique des îles Galápagos. Or les individus d'une même espèce se rencontrent la plupart du temps disséminés en « colonies » ou dèmes. Entre les colonies voisines existent des courants de migration qui assurent entre elles une certaine parenté. Cette parenté n'est pas négligeable, puisque les corrélations entre les fréquences d'un même gène, entre deux colonies voisines, sont positives et significatives. C'est le cas du gène « absence de bandes » étudié par M. Lamotte dans les populations de l'Escargot *Cepaea nemoralis* L. Malécot a donc généralisé le schéma de la migration conçu par Fisher et Wright, en imaginant, dès 1948, un modèle de migration entre des petites populations adjacentes [17]. Ultérieurement, ce même modèle a reçu l'appellation contrôlée de « *stepping stone model* » par M. Kimura (Kimura, 1953).

Dans le cas d'une migration « homogène et isotrope », Malécot a calculé l'expression du coefficient de corrélation entre deux locus dont la distance* est infiniment petite, et celle du coefficient de corrélation entre deux locus dont la distance spatiale ou temporelle est quelconque. Il montre que le rapport de la corrélation à la distance r à la corrélation à la distance 0 décroît de 1 à 0 quand r croît de 0 à l'infini. Ces résultats ont servi à l'interprétation des observations de M. Lamotte sur l'Escargot des bois et de celles de N. Yasuda sur la population humaine des vallées suisses. Il ressort de ces travaux que : (1) la différenciation entre groupes voisins est accrue par les pressions internes de la sélection et des mutations qui s'exercent dans chacun, et

est diminuée par la migration entre eux ; et que (2) la différenciation entre groupes très éloignés est diminuée par l'augmentation de l'effectif des populations ainsi que par celle du taux de migration, et se trouve augmentée par la fluctuation des conditions locales.

A la suite de ces travaux, Malécot a poursuivi une généralisation typologique et mathématique de la migration. Malécot s'intéresse plus particulièrement au traitement mathématique de la matrice de migration définie dans les modèles biologiques suivants : (1) cas de la migration unidimensionnelle et discrète ; (2) cas de la migration homogène ; (3) cas de la migration sur un intervalle borné de la droite ; (4) cas de la migration bidimensionnelle discrète. Il étudie la variation de la parenté en fonction de la distance séparant les individus, puis en fonction du décalage des générations. Ses résultats lui permettent de définir simplement une « distance génétique » dépendante de la distance spatiale d et de la distance temporelle t séparant deux gènes homologues. « Qu'il s'agisse de la distance d dans l'espace ou de la distance t dans le temps, nous constatons que, si φ est le coefficient de parenté correspondant, et dans le cas de migration homogène et constante dans le temps, la fonction positive $D = -\log \varphi$ a toujours comme partie principale de son développement asymptotique (quand d ou t est grand) une fonction linéaire de la distance d ou de la distance t » [47]. Ainsi Malécot explique la ressemblance locale des individus, que les systématiciens ont décrite sous le nom de races ou de sous-espèces, comme la conséquence d'une consanguinité de position. La dynamique associée à la description de ces ressemblances souligne son caractère éphémère par rapport à l'échelle de l'évolution, et l'unicité de notre perception. Enfin Malécot a étendu l'application de cette distance génétique aux cas de lois de migration variant dans le temps et l'espace.

Querelle de la théorie neutraliste

En 1970, au moment où Malécot achève la synthèse de ses travaux,

* Il s'agit de la distance entre les deux individus, chacun porteur de l'un des deux locus.

dérivés de ceux de Fisher et de Wright, en donnant une place à chacun des facteurs d'évolution des structures génétiques des populations, commence la polémique déclenchée par la théorie neutraliste de l'évolution. L'hypothèse d'un mécanisme non darwinien, c'est-à-dire non sélectif, de l'évolution, a été proposée formellement et simultanément par J.L. King et T.H. Jukes dans la revue *Science*, et par M. Kimura dans la revue *Nature*. De nombreux arguments ont été réunis qui ébranlent la crédibilité de cette théorie. Les plus forts sont empruntés ou dérivés des travaux de Malécot. Mais Malécot ne s'est jamais mêlé aux controverses engendrées par les thèses neutralistes de M. Kimura, et il a manifesté à leur égard une grande retenue. Néanmoins, il a fourni, par ses résultats, des arguments décisifs à M.G. Bulmer, dans sa confrontation à M. Kimura.

Apport de G. Malécot en mathématiques et statistiques

L'œuvre scientifique de G. Malécot n'est pas restreinte au seul champ de la génétique des populations. Il a appliqué les mêmes outils mathématiques à l'étude du comportement moyen de systèmes économiques soumis à des perturbations aléatoires.

Mais c'est sur un problème fondamental de statistique, particulièrement important dans les domaines de l'estimation des paramètres en agronomie, qu'il a apporté une contribution majeure, extérieure au domaine de la génétique. En 1947, l'école de statistique animée par R.A. Fisher régnait sans partage, et avait imposé la règle du maximum de vraisemblance comme principe premier du choix de l'hypothèse la plus probable. Allant à contre-courant, Malécot publie un mémoire remarquable (*Ann Univ Lyon, A, 1947; 10: 43-74*) intitulé « Les critères statistiques et la subjectivité de la connaissance scientifique ». Il réhabilite la formule de Bayes, suit les propositions de Laplace et de Bayes consistant à évaluer les probabilités *a priori* de toutes les hypothèses, et démontre que ce cas conduit à la règle du maximum de

vraisemblance que R.A. Fisher avait conçue pour établir un critère objectif de la connaissance, indépendant de la formule de Bayes, donc des hypothèses *a priori*. Malécot démontre, non sans malice, que la règle du maximum de vraisemblance conduirait presque toujours à adopter la loi la plus compliquée dans un ensemble de lois explicatives d'un phénomène. Il conclut ainsi : « Quand, par exemple, on ajuste aux observations une loi $f(x,t)$ dérivant toujours plus ou moins de considérations théoriques, il vaudrait mieux éviter de suggérer que tout ce que l'on peut tirer des observations se résume en un certain intervalle de confiance pour t , et avoir toujours présente à l'esprit la possibilité d'avoir adopté une loi $f(x,t)$ de forme inexacte. (...) Il sera prudent de réserver pour les alternatives une probabilité *a priori* non nulle, ce qui évitera de se donner un démenti brutal si par la suite certaines de ces alternatives se précisent, et que leurs probabilités *a posteriori* doivent aller en augmentant, au détriment de la première ! » (*loc. cit.*, p. 72). Le rôle de l'expérience est de confirmer ou d'infirmer certaines des hypothèses faites, ou plus généralement, de remanier leurs probabilités, ce que ne permet pas l'usage du maximum de vraisemblance.

L'œuvre scientifique de G. Malécot est aussi une œuvre de mathématique appliquée. L'étude de l'équation de Kolmogoroff a donné lieu à de nombreuses recherches, dont celles de W. Feller, S. Golberg, M. Kimura. L'originalité de l'étude de G. Malécot a été de soigneusement analyser, et donc d'éviter, les difficultés propres à la méthode de solution proposée par W. Feller. Cette méthode repose sur les équations de Fokker-Planck-Kolmogoroff pour la densité de probabilité. Deux critiques peuvent être faites à cette méthode : (1) elle admet que la distribution de probabilité peut être décrite à la date t par une fonction de densité $\varphi(q,t)$ dans l'intervalle ouvert $0 < q < 1$. Cela n'est vrai que si les taux de mutation ne sont pas nuls, ce qui exclut certains des cas biologiques naturels, et aussi l'hypo-

thèse du nombre infini de sites mutationnels de F. Crow et M. Kimura ; (2) la distribution de probabilité, à la date t , est la superposition d'une distribution absolument continue, et de distributions de Dirac. Pour ces deux raisons, G. Malécot a procédé à la transformation de Laplace $F(x,t)$ de cette distribution (fonction caractéristique au sens de Poincaré), ce qui transforme non seulement l'équation de Kolmogoroff, mais aussi toutes les équations relatives aux cas discontinus.

L'homme

G. Malécot a livré un peu de lui-même dans une interview (mai 1993-avril 1994) publiée dans le *Bulletin et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris* 1996, n. s., t. 8, 1-2 : 105-14. La lecture de ce texte restitue toute la fraîcheur de l'homme dans l'histoire et le climat intellectuel de sa génération.

Étudiant suivant les cours de G. Malécot, j'en conserve le souvenir de l'éblouissement intellectuel ressenti. La clarté des textes scientifiques de G. Malécot laisse à découvert les hésitations de sa pensée. Une fois perçues et comprises, ses hésitations deviennent les points d'appui de développements ultérieurs. Elles enrichissent son œuvre presque autant que ses résultats scientifiques.

G. Malécot, homme de science exceptionnel, discret et éloigné des spectacles d'un milieu scientifique trop souvent affairiste, juge son activité scientifique à l'aune de l'inquiétude humaine* : « A chaque domaine doit correspondre, comme Bergson l'a souligné, le mode de connaissance qui lui est propre. Écoutons Pascal nous rappeler que, si au-dessus de la matière il y a l'ordre de l'esprit, infiniment au-dessus de l'ordre de l'esprit il y a l'ordre de la charité. Vous trouverez peut-être que je suis là bien loin de mon sujet. Mais il y a pour un mathématicien matière à

* Gustave Malécot était protestant membre de l'Église Réformée de France (ERF). Il témoignait de sa foi et possédait une forte culture théologique et philosophique. Il avait le goût de la polémique, ce qui l'a conduit à participer à des débats sur le pacifisme et la non-violence chrétienne.

examen de conscience. (...) Certes, comme on l'a souvent souligné, la science est neutre entre le bien et le mal, ce n'est donc pas elle qui détient "les clefs du Royaume". Mais si elle refuse de laisser borner son horizon, si elle se maintient ouverte sur le mystère de l'Être, elle conduit l'esprit humain à pressentir ce qui la dépasse; c'est là, à mon avis, ce qui fait sa beauté, et sa valeur humaine » [19] ■

Michel Gillois

16, allée J.-Ducuing, 31320 Vigoulet-Auzil, France.

BIBLIOGRAPHIE

1. Malécot G. Quelques conséquences de l'hérédité mendélienne. *CR Acad Sci Paris* 1937; 205: 619-22.

2. Malécot G. Sur la biométrie et les lois de Mendel. *Bull Soc Math Fr* 1937; 65: 44-5.

3. Malécot G. Sur l'analyse des aléatoires et le problème de l'hérédité. *CR Acad Sci Paris* 1938; 206: 153-5.

4. Malécot G. Sur les aléatoires mendéliennes et les corrélations de l'hérédité. *CR Acad Sci Paris* 1938; 206: 404-6.

5. Malécot G. Lois de Mendel et homogamie. *CR Acad Sci Paris* 1939; 208: 407-9.

6. Malécot G. Les corrélations entre individus apparentés, dans l'hypothèse d'homogamie. *CR Acad Sci Paris* 1939; 208: 552-4.

7. Malécot G. *Théorie mathématique de l'hérédité mendélienne généralisée*. Paris: J. Guilhot, 1939.

8. Malécot G. Le calcul des probabilités et les problèmes de l'hérédité. *Ann Univ Lyon Sci A* 1939; 2: 25-37.

9. Malécot G. Étude mathématique des populations « mendéliennes ». *Ann Univ Lyon Sci A* 1941; 4: 45-60.

10. Malécot G. Mendélisme et consanguinité. *CR Acad Sci Paris* 1942; 215: 313-4.

11. Malécot G. Sur un problème de probabilités en chaîne qui pose la génétique. *CR Acad Sci Paris* 1944; 219: 379-81.

12. Malécot G. La diffusion des gènes dans une population mendélienne. *CR Acad Sci Paris* 1945; 221: 340-2.

13. Malécot G. La consanguinité dans une population limitée. *CR Acad Sci Paris* 1946; 222: 841-3.

14. Malécot G. Le calcul des probabilités et la biologie mendélienne. *Intermédiaire des Recherches Mathématiques* 1947; 9 (fasc suppl): 133-6.

15. Malécot G. Les critères statistiques et la subjectivité de la connaissance scientifique. *Ann Univ Lyon* 1947; 10 (fasc spéc): 43-74.

16. Malécot G. Le regroupement des classes d'une table de contingence et ses applications à la génétique. *CR Acad Sci Paris* 1948; 226: 1682-3.

17. Malécot G. *Les mathématiques de l'hérédité*. Paris: Masson et Cie, 1948. Traduction *The mathematics of heredity*. San Francisco: WH Freeman, 1969.

18. Malécot G. Les processus stochastiques de la génétique. In: *Le calcul des probabilités et ses applications. Colloque international du CNRS* 1949; 13: 121-6.

19. Malécot G. Rôle et limites des méthodes mathématiques dans la science moderne. *Ann Univ Lyon Sci A* 1950; fasc spécial.

20. Malécot G. Quelques schémas probabilistes sur la variabilité des populations naturelles. *Ann Univ Lyon Sci* 1950; 13: 37-60.

21. Malécot G. Un traitement stochastique des problèmes linéaires (mutations, linkage, migration) en génétique de population. *Ann Univ Lyon Sci* 1951; 14: 79-117.

22. Malécot G. Les processus stochastiques et la méthodes des fonctions génératrices ou caractéristiques. *Publ Inst Stat Univ Paris* 1952; 1: 1-16.

23. Malécot G. Sur l'amortissement des fluctuations économiques. *Publ Inst Stat Univ Paris* 1953; 2: 55-65.

24. Malécot G. Sur les modèles stochastiques linéaires asymptotiquement stationnaires. *Ann Univ Lyon Sci* 1954; 17: 20-35.

25. Malécot G. La génétique de population: principes et applications. *Population* 1955; 10: 239-62.

26. Malécot G. The decrease of relationship with distance. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1955; 20: 52-3.

27. Malécot G. Introduction des chocs aléatoires dans un système linéaire amorti dans un modèle dynamique en économie. *Colloque international du CNRS* 1955, Paris, 23-28 mai; 62: 33-45.

28. Malécot G. Sur quelques processus de « mouvement brownien ». *Ann Univ Lyon Sci* 1954; 20: 33-53.

29. Malécot G. Sur les oscillations aléatoires des systèmes économiques. *Ecom Appl* 1957; 1: 161-9.

30. Malécot G. Variances, covariances et moments de processus de Markoff à moyennes linéaires. *Ann Univ Lyon Sci* 1958; 21: 33-66.

31. Malécot G. Les modèles stochastiques en génétique de population, *Publ Inst Stat Univ Paris* 1959; 8: 173-210.

32. Malécot G. Le problème du mouvement brownien et ses généralisations. *Publ Inst Stat Univ Paris* 1959; F1: 187-95.

33. Malécot G. Sur l'estimation des taux de mutation et de sélection, compte tenu des migrations. *Bull Inst Int Stat* 1960; 37: 3-11.

34. Malécot G. Fluctuations aléatoires d'un système élastique, 32^e Section de l'Institut International de Statistique, Tokyo. *Bull Inst Int Stat* 1961; 38: 535-7.

35. Malécot G. Relation entre probabilités et fréquence d'un gène. Cours professé à la Faculté des Sciences de Paris, rédigé par M. Gillois, 1 vol, édité par le Bureau de génétique et de biologie quantitatives 1961: 1.

36. Malécot G. Les corrélations en génétique. Cours professé à la Faculté des Sciences de Paris, rédigé par M. Gillois, 1 vol, édité par le Bureau de génétique et de biologie quantitatives 1961: 1.

37. Malécot G. Relationship and correlations, Max-Planck-Institut für Tierzucht und Tierernährung. Scientific problems of Recording Systems and Breeding Plans of domestic Animals. *Lectures of II International Summer School, NATO* 1961. Mariensee, spec vol: 129-46.

38. Malécot G. Migration et parenté génétique moyenne. *Entretiens de Monaco en sciences humaines* 1962: 205-12.

39. Malécot G. Les processus stochastiques de la génétique. *Cahiers rhodaniens* 1964; 13: 5-12.

40. Malécot G. Déplacement au hasard sur le cercle. *Cahiers rhodaniens* 1964; 13: 13-8.

41. Malécot G. Évolution continue des fréquences d'un gène mendélien (dans le cas de migration homogène entre groupes d'effectif fini constant). *Ann Inst Henri Poincaré B* 1965; 2: 137-50.

42. Malécot G. *Probabilités et hérédité*. Paris: Presses Universitaires de France, 1966: 1-356.*

43. Malécot G. Identical loci and relationship. *Proc Fifth Berkeley Symp Math Stat Prob* 1967; 4: 317-32.

44. Malécot G. Consanguinité panmictique et consanguinité systématique. *Ann Génét Sél Anim* 1969; 1: 237-42.

45. Malécot G. Génétique des populations diploïdes naturelles dans le cas d'un seul locus (I). *Ann Génét Sél Anim* 1971; 3: 255-80.

* Il s'agit d'une compilation de certains articles de G. Malécot.

BIBLIOGRAPHIE

46. Malécot G. Génétique des populations naturelles dans le cas d'un seul locus (II). *Ibid* 1972; 4: 385-409.
47. Malécot G. Génétique des populations diploïdes naturelles dans le cas d'un seul locus (III). *Ibid* 1973; 5: 333-61.
48. Malécot G. Heterozygosity and relationship in regular subdivided populations. *Theor Pop Biol* 1975; 8: 212-41.
49. Malécot G. Kinship in the birth and death process of a population subdivided in finite panmictic groups. In: Barra JR, Brodeau F, Romier G, Van Custen B, eds. *Recent developments in Statistics*. Amsterdam: North Holland, 1977: 147-56.
50. Malécot G. Variability and permanence in molecular genetics. In: Barrigozzi C, ed. *Vito Volterra Symposium on Mathematical Biology*. Berlin: Springer Verlag, 1980: 82-97.
51. Malécot G. Évolution, Parentés, Migrations. In: Chevalet C, Micali A, eds. *Modèles mathématiques en biologie, Lecture notes in biomathematics* 1981; 41: 95-119.

TIRÉS À PART

M. Gillois.

**Gustave Malécot
1911-1998**


Mathématicien et statisticien de formation, Gustave Malécot est connu du monde scientifique par ses travaux de génétique des populations: souvent précurseur en la matière, il a précisé la notion de consanguinité et développé des théories concernant la migration et les équilibres liés aux mutations et à la sélection. Cette activité scientifique ne représente toutefois qu'un aspect de sa personnalité qui fut tout aussi remarquable dans d'autres domaines.

Gustave Malécot est né en décembre 1911 et a vécu les premières années de son enfance dans une petite ville du département de la Loire. Après avoir terminé ses études secondaires au lycée de Saint-Étienne, il fut reçu à l'École normale supérieure où il suivit la filière mathématiques-physique de 1932 à 1935. Il y fut immédiatement remarqué par le statisticien Georges Darmon qui orienta sa carrière vers la génétique des populations. Ce sont ces préoccupations qui lui firent côtoyer divers biologistes et accrurent son intérêt pour ces questions dont il cherchera toujours à analyser les aspects humains et moraux.

De fait, élevé dans un milieu profondément protestant, puis confronté à un entourage et à des modes de vie essen-

tiellement athées, Malécot a constamment recherché les fondements rationnels et les conséquences pratiques de son engagement chrétien. Parallèlement à son œuvre mathématique, il a ainsi écrit de très nombreux articles touchant à des problèmes de biologie, d'épistémologie, de morale et de religion tels que «*La biologie, promesse ou menace pour l'homme*» ou «*L'univers de la science et le monde de la foi*», «*Incroissance et indifférence*», «*Une réflexion théologique sur la science*». La diversité de ces articles montre la culture étendue de leur auteur. Publiés dans des revues assez confidentielles, ils traduisent aussi sa modestie [1].

Cette modestie est, avec sa curiosité d'esprit et son extrême courtoisie, la caractéristique dominante des relations de Gustave Malécot avec tous ceux qu'il fréquentait.

[1. Gustave Malécot (1911-1998). *Réflexions et pensées d'un mathématicien humaniste et chrétien*. Librairie Philosophique. Paris: J. Vrin, 1999.]

Maxime Lamotte
116, boulevard Raspail
75006 Paris, France

INFORMATIONS SFG

Réunions en France

■ **Structures nucléaires et chromatine
Fonctions et pathologies**
Colloque de la Société Française Génétique
et
de la Société Française de Génétique Humaine
jeudi 20 et vendredi 21 janvier 2000

Aspects structuraux: le noyau cellulaire en 3D – Structures chromatiniennes et chromosomiques

R. Eils (Heidelberg), **J. Langowski** (Heidelberg), **T. Raap** (Leiden), **Y. Usson** (La Tronche)

Aspects fonctionnels et organisation de la chromatine

R. Allshire (Édimbourg), **W. Bickmore** (Édimbourg), **M.-C.**

Cardoso (Berlin), **G. Cavalli** (Montpellier), **G. de Murcia** (Strasbourg), **W. Hörtz** (Munich)

Cancer et autres pathologies

O. Delattre (Paris), **A. Harel-Bellan** (Villejuif), **J. Seeler** (Paris), **E. Viegas-Péquignot** (Paris)

Comité scientifique

G. Almouzni (Paris), **R. Berger** (Paris), **A. Bernheim** (Villejuif), **E. Gilson** (Lyon), **M. Lipinski** (Villejuif), **M. Robert-Nicoud** (La Tronche), **M. Werner** (Saclay)

Renseignements et inscriptions:

Marc Lipinski, Cnrs UMR 1598, Institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif Cedex, France

Fax: +33 1 42 11 54 94 – E-mail: SNC2000@igr.fr