

La génétique néandertalienne et l'origine de l'homme

En 1856 étaient découverts dans la grotte de Feldhofer (Allemagne) le crâne et une partie du squelette de celui que l'on nomme depuis l'Homme de Neandertal. Rares sont les hommes fossiles qui ont déclenché autant de débats passionnés. Tour à tour vu comme un sous-homme « à peine sorti de l'animalité », il est devenu au milieu du XX^e siècle une sous-espèce sœur de l'homme moderne (*Homo sapiens neanderthaliensis*), pour finalement accéder au statut d'espèce dans un groupe taxinomique à part entière (*Homo neanderthaliensis*) [1, 2]. Mais qu'en est-il réellement ? La morphologie néandertalienne commence à apparaître il y a entre 200 et 300 000 ans, comme en témoignent les hommes fossiles de Sima de los Huesos, dans le Nord de l'Espagne [3, 4]. Cantonnés à l'Europe, au Proche-Orient et à l'Asie de l'Ouest, ils commencent à disparaître il y a 40 000 ans au Proche-Orient, tandis que les derniers représentants s'éteignent dans le refuge glaciaire ibérique, voilà 30 000 ans environ [5]. Les hommes de Neandertal étaient de taille modeste (1,65 m en moyenne), et témoignaient d'adaptations marquées à un climat glaciaire : leurs membres distaux étaient courts, et limitaient ainsi la surface de déperdition de chaleur [6]. Cet homme au squelette robuste et puissant, à la cage thoracique plus large que la nôtre, au crâne aussi volumineux mais néanmoins marqué de particularités (torus occipital épaissi et sous-divisé en deux lèvres, fort bourrelet sus-orbitaire), était-il un *Homo sapiens* aux caractères tombant dans les limites de notre variabilité morphologique ? Si oui, s'est-il métissé avec les

premiers *sapiens* modernes déjà présents au Proche-Orient il y a 100 000 ans et arrivés en Europe il y a 40 000 ans [2, 7] ? ou constituait-il, tout au contraire, une espèce différente ?

Le débat anthropologique

La question a d'abord été abordée par des études morphométriques. Par exemple, l'architecture de la région nasale interne distinguait les Néandertaliens de tous les autres hominidés [8]. Leur position unique était confirmée à l'aide des techniques de tomographie médicale, qui permettent d'accéder à des régions anatomiques difficilement observables, tels les canaux semi-circulaires de l'oreille interne [9] ; de plus, en tomographie, comparés à ceux des hommes modernes, os pariétaux et mandibule néandertaliens apparaissent plus robustes [10]. Globalement, il en ressortait donc de nombreux critères propres aux Néandertaliens et à eux seuls ; les Néandertaliens semblaient bien former une espèce distincte de l'homme. Parallèlement, toutefois, l'interprétation de nouvelles découvertes fossiles divisait : certains voyaient dans le squelette de 24 500 ans d'un enfant retrouvé sur le site de Lagar Velho (Portugal) des caractères mosaïques propres à la fois aux Néandertaliens et aux Cro-Magnons [11]. De là à en faire le descendant d'un croisement entre hommes de Neandertal et de Cro-Magnon, il n'y avait qu'un pas, et dès lors qu'une descendance est possible, on ne peut plus parler vraiment de deux espèces distinctes. D'autres notaient à juste titre qu'un enfant de 4 ans n'ayant pas achevé sa crois-

sance, les traits apparentés aux Néandertaliens pouvaient être le fruit d'un facteur confondant lié au développement. D'ailleurs, plusieurs caractères reconnus dans cette étude sont si variables chez les Néandertaliens qu'ils ne pourraient constituer un critère diagnostique [1]. Bref, un faisceau d'arguments totalement indépendants semblait nécessaire pour régler le cas Néandertalien.

L'étude paléogénétique du spécimen-type de Feldhofer

C'est ce à quoi les techniques d'ADN fossile allaient contribuer, en s'attaquant à l'extraction de l'ADN du spécimen type de Feldhofer. En 1997, ce ne sont pas moins de 13 produits d'amplification, pour certains en partie chevauchants, qui ont permis d'obtenir seulement 379 paires de bases (pb) situées dans la région mitochondriale hypervariable HVR-I [12]. Le résultat sanctionnait un travail technique remarquable [13]. Ce que craignent avant tout les paléogénéticiens, ce sont les contaminations [14]. Ce risque est particulièrement net quand il s'agit d'une espèce humaine fossile, car de l'ADN humain moderne, qu'il soit celui d'un archéologue ou celui d'un biologiste moléculaire, a pu contaminer les fossiles. D'ailleurs, parmi les séquences amplifiées à partir du spécimen de Neandertal, un certain nombre ont été reconnues comme des contaminations modernes évidentes. Cependant, l'une des séquences a pu être reproduite dans un laboratoire indépendant. A ce stade, elle pouvait être soit la séquence authentique, soit une contamination artéfactuelle liée au

mode d'évolution du génome mitochondrial. Un fragment d'ADNmt peut en effet s'intégrer dans le génome nucléaire; dès lors, il cesse d'évoluer comme un fragment mitochondrial, mais évolue sous des pressions nucléaires [15], si bien qu'au bout d'un certain temps, il est possible que cet insert nucléaire, bien que mitochondrial à l'origine, diffère considérablement des véritables fragments mitochondriaux. La séquence dite « néandertalienne » pouvait-elle être un insert nucléaire ? Non, une telle séquence n'existe pas dans le génome de l'homme moderne, en effet d'amplifier par PCR un quelconque fragment avec des amorces ne reconnaissant que les dites « séquences néandertaliennes », à partir d'extraits nucléaires multiples d'Africains, d'Européens, d'Asiatiques ou d'Australiens, même dans des conditions très permissives d'amplification [16]. La séquence n'étant ni une contamination, ni un artefact, c'était donc la séquence authentique. La séquence humaine la plus proche publiée alors différait en 20 sites de la séquence néandertalienne (*m/s 1997, n° 12, p. 1488*). Chacune de ces substitutions se situait en des sites connus pour être polymorphes chez les chimpanzés et les hommes actuels; elles reflétaient bien une évolution biologique, et n'étaient pas le fruit de dégradations aléatoires de l'ADN *post-mortem*. Le nombre de différences observées avec une séquence moderne dépassait d'au moins trois fois celui qui différencie 2 séquences modernes d'origines géographiques différentes, et, en phylogénie, la séquence néandertalienne formait une branche à part, distincte du groupe des séquences humaines modernes (*figure 1*): les hommes de Neandertal n'apparaissent donc pas comme nos ancêtres directs [12]. Ce résultat allait être conforté en 1999 lorsque la même équipe réussissait à amplifier 340 pb de la région mitochondriale hypervariable HVR-II en recourant à 8 fragments chevauchants [17]. En considérant que dans la région HVR-II $9,4 \pm 4.10^{-8}$ substitutions apparaissent en moyenne par site et par million

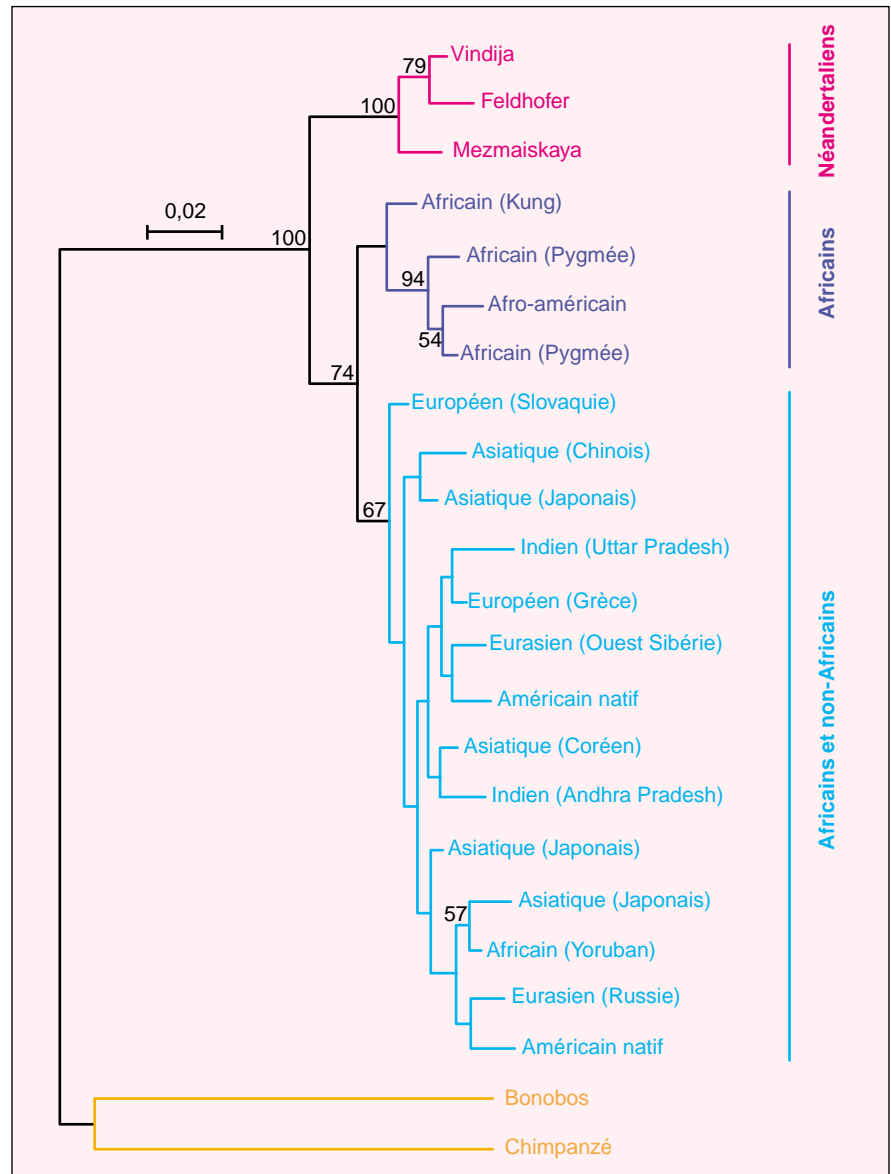


Figure 1. **Phylogénie moléculaire fondée sur la région HVR-I chez les hommes et les Néandertaliens.** L'arbre est « raciné » par deux grands singes. Aucun des 3 Néandertaliens séquencés à ce jour ne s'intègre dans le groupe des séquences d'hommes modernes. Au contraire, les lignées modernes et néandertaliennes ont divergé bien avant que les différentes populations humaines n'apparaissent.

d'années, notre ancêtre commun le plus récent avec les Néandertaliens datait d'au moins 317 000 ans. Cette même calibration de l'horloge moléculaire place l'origine de toutes les populations humaines modernes bien plus tard, il y a 163 000 ans [17]. Manifestement, l'homme de Neandertal semblait avoir évolué sur une branche parallèle à celle de

l'homme moderne, et n'aurait donc pu lui léguer aucun tribut génétique.

La diversité génétique des Néandertaliens

Cependant, la séquence d'un seul individu ne peut constituer une preuve définitive, s'empressèrent de dire certains anthropologues, quand

bien même il s'agit de la séquence du spécimen type ayant servi à définir l'espèce [13]. L'argument est juste : si l'homme de Feldhofer ne s'était pas apparemment croisé avec les hommes de Cro-Magnon, d'autres hommes de Neandertal avaient pu le faire ailleurs. Par ailleurs, ne connaissant rien de la diversité génétique néandertalienne, on ne pouvait exclure que l'holotype de Feldhofer se situât à un extrême d'un vaste domaine de variabilité, et qu'il puisse exister d'autres Néandertaliens génétiquement plus apparentés aux hommes modernes. Autrement dit, il fallait obtenir une estimation de la diversité génétique des populations néandertaliennes. Si l'argument était simple à comprendre, la difficulté technique allait être colossale. Quelques mois après la publication de la première séquence néandertalienne, Alan Cooper montrait que des grottes anciennement occupées par Neandertal et aussi diverses que celles de Zaffarraya (Espagne, 33 000 ans), Krapina (Croatie, 110 000 à 130 000 ans), et La Chaise (France, 120 000 à 200 000 ans), ne témoignaient pas de conditions de conservation compatibles avec la préservation d'ADN [18]. D'ailleurs, aucune séquence humaine quelle qu'elle soit n'a pu être amplifiée à partir d'échantillons de ces sites. Cette étude s'appuyait sur les contenus en azote, la composition en acides aminés et leurs taux de racémisation au sein même de fossiles néandertaliens ou de fossiles animaux découverts à proximité, de bons indices que l'on peut corrélérer à la quantité d'ADN préservée (*m/s 2000, n°8-9, p.I-XIV*). Il fallait donc non seulement un site distant du premier, mais favorable à la conservation. Ce tour de force a pourtant été réalisé deux fois en l'an 2000. Tout d'abord, cela a été possible avec 345 pb de la région HVR-I issues d'un ossement fossile provenant de la grotte de Mezmaiskaya (Nord du Caucase - [19]), située deux mille cinq cents kilomètres à l'Est de Feldhofer. C'était la première fois depuis le résultat obtenu par l'équipe de Svante Pääbo qu'une séquence d'un homme de Neandertal n'ayant aucune relation avec le spécimen

type était publiée, et elle confirmait les conclusions précédentes. Grâce à ce résultat, les Néandertaliens continuaient de s'affirmer comme une espèce distincte de l'homme à un moment charnière de leur histoire, il y a 29 000 ans, juste avant de disparaître. Puisque ce fossile a connu des conditions exceptionnellement favorables de préservation, il est possible de projeter à plus long terme le séquençage complet de son génome mitochondrial. Surtout, ce résultat a ouvert la porte aux études tant attendues des populations néandertaliennes [20]. Ainsi, seulement six mois plus tard, un troisième fossile néandertalien vient de délivrer des séquences, avec 357 pb dans HVR-I et 288 pb dans HVR-II [21]. Là encore, ce fossile, provenant de la grotte de Vindija en Croatie, confirme que les génomes mitochondriaux néandertaliens n'ont pas contribué au pool mitochondrial des hommes modernes [21]. La diversité génétique entre les Néandertaliens peut désormais être estimée à partir de 3 individus : elle est tout à fait comparable à celle retrouvée chez les hommes modernes (*Tableau I*) et bien inférieure à la distance séparant les hommes modernes, quel que soit leur continent d'origine, et les Néan-

dertaliens (*Tableau II*). Bien sûr, un échantillonnage génétique plus large de Néandertaliens est toujours souhaitable, d'autant qu'avec seulement 3 individus, on estime à 1 chance sur 2 la probabilité d'avoir échantillonné la plus grande variabilité génétique [21]. Or, cette étude fait état de 7 restes osseux présentant de bons indices de préservation d'ADN, et l'on peut parier que très vite d'autres séquences néandertaliennes se retrouveront dans les banques de séquences.

Les conséquences pour l'origine de l'homme

Si, à ce jour, tout converge pour exclure une contribution génétique néandertalienne au niveau de notre génome mitochondrial, aucune séquence nucléaire n'a encore été obtenue. Rien ne met donc à l'abri d'un biais évolutif propre au locus étudié. Seules des séquences d'autres locus génétiques, autosomes ou gonosomes, pourront ainsi assurer que la différence observée n'est pas le fruit, par exemple, d'une sélection positive ayant réduit la diversité mitochondriale humaine actuelle et augmentant ainsi artificiellement la distance entre les Néandertaliens et

Tableau I. Estimations de la variabilité génétique intrapopulationnelle chez les Néandertaliens et les hommes modernes des différents continents (d'après [21]).

Population	Nombre d'individus	Variation intra-populationnelle (% différences dans HVR-I entre paires de séquences)
Néandertaliens	3	3,73
<i>Homo sapiens</i>	5 530	3,43 ± 1,21
Européens	1 433	2,21 ± 0,92
Africains	919	3,91 ± 1,16
Asiatiques	1 633	3,03 ± 0,98
Américains natifs	1 388	3,06 ± 1,05
Austronésiens	157	3,80 ± 1,14

Tableau II. Estimations des distances séparant les Néandertaliens des hommes modernes des différents continents (d'après [21]).

	Variation Inter-populationnelle		
	Différences observées entre paires de séquences (HVR-I et HVR-II)		
	%	Minimum	Maximum
Néandertaliens/Européens	35,3 ± 2,1	29	43
Néandertaliens/Africains	33,9 ± 2,8	28	42
Néandertaliens/Asiatiques	33,5 ± 2,1	29	38

nous [22]. Par ailleurs, ces mêmes séquences permettraient d'enfin de tester la contribution néandertalienne à notre génome nucléaire. Cependant, la plus vieille séquence d'ADN nucléaire humain publiée n'a que 12 000 ans (locus β -globine, [23]), et n'a jamais été reproduite; même les tissus d'Ötzi, la momie de 5 000 ans retrouvée congelée dans un glacier autrichien, n'ont pas encore délivré d'ADN nucléaire à ce jour. La réponse à ces dernières questions, si elle arrive un jour, n'est donc pas pour demain à moins que l'on approche le problème d'une toute autre manière: non plus par les séquences mais, par exemple, par le comportement global du génome vis-à-vis de ses propriétés d'hybridation. Ainsi, le groupe de Carsten Pusch vient de publier une étude montrant que les extraits d'ADN de deux Néandertaliens et d'un homme moderne fossile contemporain ne s'hybrident pas de la même manière à de l'ADN sonde d'hommes actuels [24]. Ce comportement serait imputable selon eux à une structuration différente en éléments répétés des génomes des Néandertaliens et des hommes modernes. Si ces données venaient à se confirmer, génomes nucléaire et mitochondrial se rejoindraient pour exclure toute filiation entre Néandertaliens et hommes modernes.

Néanmoins, pour l'heure, la conclusion est nette: nous ne portons aucune trace mitochondriale néandertalienne en nous, ce qui porte caution, par contrecoup, à l'un des scénarios évolutifs concernant l'origine de l'humanité. Le modèle de l'origine multirégionale place l'émergence de l'homme moderne en plusieurs foyers, au moins un par continent, non isolés mais plutôt reliés entre eux par des flux géniques [25]. Dans ce contexte, les hommes de Neandertal, cantonnés exclusivement en Europe, au Proche-Orient et à l'Ouest de l'Asie, devraient s'apparenter plus aux européens natifs qu'aux populations des autres continents [13]. Seulement, les Néandertaliens sont à équidistance génétique des populations humaines de chacun des continents (*Tableau II*). La paléogénétique mitochondriale apporte

donc, un peu plus d'une dizaine d'années après la fameuse «Ève Africaine» d'Allan Wilson [26], un argument sérieux au modèle «*Out of Africa*» [27], plaçant un berceau unique africain à l'origine de l'humanité (*m/s* 1999, n° 8-9, p. 974-82). Avant que la forteresse multirégionale ne s'effondre définitivement, il faut toutefois se rendre compte que seul un petit groupe d'individus vraisemblablement été à l'origine des populations actuelles. Il est donc possible qu'une partie de la diversité génétique des Cro-Magnons, à l'époque où ils coexistaient avec Neandertal, ait disparu par simple dérive génétique [13]. Dans ce cas, retrouver les Néandertaliens distants des hommes d'aujourd'hui ne serait que le reflet de ce goulot d'étranglement démographique, et pourrait ne pas témoigner d'une réelle différence. Il faudrait donc pouvoir comparer les séquences néandertaliennes à celles des hommes qui ont été leurs contemporains, les Cro-Magnons. La paléogénétique a considérablement fait progresser la question néandertalienne; il semble toutefois qu'elle ne pourra pas se passer de séquences d'hommes de Cro-Magnon pour faire avancer le débat qu'elle a lancé. Quoi qu'il en soit, ces dernières années ont bouleversé l'image que l'on se faisait de l'homme de Neandertal; on est désormais bien loin de la «*bête à l'aspect farouche, aux traits simiesques et à la démarche traînante*» des débuts. Les Néandertaliens constituent vraisemblablement une espèce d'Hominidés éteinte et sans descendants; ils témoignaient de pratiques religieuses et funéraires indiscutables en enterrant leurs morts et en teintant leurs sépultures d'ocres rouges [11]. Ils fabriquaient des objets sophistiqués et ornementés [9], et au début du Paléolithique supérieur, dans l'ouest de l'Europe, leur industrie Châtelperronienne coexistait avec l'industrie Aurignacienne des hommes de Cro-Magnon [7, 28]. Ils pourraient même avoir joué de la musique, si l'on en croit le vestige de flûte taillé dans un os d'ours des cavernes, retrouvé dans les contreforts des Alpes Slovènes, en association avec une industrie lithique néandertalienne [29]. On le

voit bien, beaucoup reste à apprendre sur les Néandertaliens. En retour, les Néandertaliens pourraient bien continuer à nous en apprendre long sur l'origine de notre espèce ■

Ludovic Orlando
Catherine Hänni

Évolution moléculaire et ADN fossile – CNRS UMR 5534, Centre de génétique moléculaire et cellulaire, Université Claude-Bernard Lyon 1, 43, boulevard du 11-Novembre-1918, Bâtiment 741, 69622 Villeurbanne Cedex, France.

RÉFÉRENCES

1. Tattersall I, Schwartz JH. Hominids and hybrids: the place of neanderthals in human evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7117-9.
2. Mellars P. The fate of Neanderthals. *Nature* 1998; 395: 539-40.
3. Stringer C. Secrets of the pit of the bones. *Nature* 1993; 362: 501-2.
4. Rightmire GP. Deep roots for the Neanderthals. *Nature* 1997; 389: 917-8.
5. Wood B, Collard M. The human genus. *Science* 1999; 284: 65-71.
6. Holliday TW. Postcranial evidence of cold adaptation in european Neanderthals. *Am J Phys Anthropol* 1997; 104: 245-58.
7. Mellars PA. Archaeology and the population-dispersal hypothesis of modern human origins in Europe. *Phil Trans R Soc Lond B* 1992; 337: 225-34.
8. Schwartz JH, Tattersall I. Significance of some previously unrecognized apomorphies in the nasal region of *Homo neanderthaliensis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10852-4.
9. Hublin JJ, Spoor F, Braun M, Zonneveld F, Condemi S. A late neanderthal associated with upper palaeolithic artefacts. *Nature* 1996; 381: 224-6.
10. Zollikofer CP, Ponce de Leon MS, Martin RD, Stucki P. Neanderthal computer skulls. *Nature* 1995; 375: 283-5.
11. Duarte C, Mauricio J, Pettitt PB, et al. The early upper paleolithic human skeleton from the Abrigo do Lagar Velho (Portugal) and modern human emergence in Iberia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 99: 7604-9.
12. Krings M, Stone A, Schmitz RW, Krahnitzki H, Stoneking M, Pääbo S. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell* 1997; 90: 19-30.

RÉFÉRENCES

13. Kahn P, Gibbons A. DNA from an extinct human. *Science* 1997; 277: 176-8.
14. Lindahl T. Facts and artifacts of ancient DNA. *Cell* 1997; 90: 1-3.
15. Zischler H, Geisert H, von Haeseler A, Pääbo S. A nuclear 'fossil' of the mitochondrial D-loop and the origin of modern humans. *Nature* 1995; 378: 489-92.
16. Ward R, Stringer C. A molecular handle on the Neanderthals. *Nature* 1997; 388: 225-6.
17. Krings M, Geisert H, Schmitz RW, Hraintzki H, Pääbo S. DNA sequence of the mitochondrial hypervariable region II from the Neandertal type specimen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5581-5.
18. Cooper A, Poinar HN, Pääbo S, et al. Neandertal genetics. *Science* 1997; 277: 1021-4.
19. Ovchinnikov IV, Götherström A, Romanova GP, Kharitonov VM, Liden K, Goodwin W. Molecular analysis of neandertal DNA from the northern Caucasus. *Nature* 2000; 404: 490-3.
20. Höss M. Neandertal population genetics. *Nature* 2000; 404: 453-4.
21. Krings M, Capelli C, Tschenyscher F, et al. A view of neandertal genetic diversity. *Nat Genet* 2000; 26: 144-6.
22. Wolpoff MH. Neandertals: not so fast. *Science* 1998; 282: 1991.
23. Béraud-Colomb E, Roubin R, Martin J, et al. Human beta-globin gene polymorphisms characterized in DNA extracted from ancient bones 12 000 years old. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1267-74.
24. Scholz M, Bachmann L, Nicholson GJ, et al. Genomic differentiation of Neandertals and anatomically modern man allows a fossil-DNA-based classification of morphologically indistinguishable hominid bones. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1927-32.
25. Weidenreich, Coon. *The living races of man*. Knopf, New York, 1965.
26. Cann RL, Stoneking M, Wilson AC. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 1987; 325: 31-6.
27. Klein RG. In: Mellars P, Stringer C, eds. *The human revolution: behavioural and biological perspectives on the origins of modern humans*. Princeton, NJ, Princeton University Press, 1989.
28. Stringer CB, Grün R. Time for the last Neandertals. *Nature* 1991; 351: 701-2.
29. Wong K. Neandertal notes. Did ancient humans play modern scales? *Sci Am* 1997; 277: 28-30.

TIRÉS À PART

L. Orlando et C. Hänni.

COMMENT VALORISER LES RECHERCHES ET DÉVELOPPER UN PROJET INNOVANT AVEC L'INDUSTRIE ?

Un diplôme d'Université de Génie Biologique et Médical est organisé au sein de la Faculté Saint-Antoine et de l'Université Paris VI, pour répondre à cette question.

Cette formation se propose d'enseigner : la protection des recherches (prise de brevet...), la valorisation de la recherche appliquée, les règles de l'innovation et de l'évaluation biomédicale. Les possibilités de financement privé des recherches, les modes de contrats entre chercheurs et industriels, les procédures réglementaires européennes qui obligent à modifier certains choix pour le déroulement des recherches, le choix du meilleur partenaire industriel, les contraintes mais aussi les avantages à innover et à évaluer des produits nouveaux en collaboration avec les industriels, les enjeux de la thérapie génique et de la télémedecine, le partenariat entre universités et écoles technologiques, ingénieurs et médecins nécessaires à la recherche appliquée biomédicale, seront enseignés de façon pratique (visites d'industries G.M.B., nombreux exemples concrets, dialogue avec les conférenciers, rencontres avec des industriels susceptibles de développer des innovations...). Les aspects juridiques (loi pour la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, les structures adéquates pour développer l'innovation) ainsi que **la gestion du risque en médecine**, l'informatique médicale, la télémedecine et **la e-santé** seront abordés. **Le rôle des incubateurs et des pépinières d'entreprises comme moteur pour la recherche sera également traité.** Enfin, les carrières offertes par des industriels de santé et les structures juridiques pour innover seront envisagées.

L'enseignement se clôturera par un « jeu de rôle » qui simulera à partir de cas concrets, les stratégies de veille technologique et de transfert d'innovations.

L'autre originalité de cette formation est un télé-enseignement par visioconférences avec le Canada et Strasbourg. Cet enseignement organisé par le Professeur Alain Sezeur avec l'aide du Docteur Jean-Pierre THIERRY s'adresse aux professionnels de santé soucieux de trouver des partenaires pour développer des innovations biomédicales. **Dates : Session I 22, 23, 24 janvier 2001, Session II 31 janvier, 1^{er} et 2 février 2001, Session III 13 après-midi, 14 et 15 mars 2001 et Session IV 16, 17 mars 2001).**

Renseignements et inscriptions :

S'adresser au secrétariat du
Professeur Alain Sezeur
Hôpital Rothschild
33, boulevard de Picpus, 75012 Paris, France
Téléphone : 01 40 19 36 46
Télécopie : 01 40 19 36 44
Site internet : www.chusa.jussieu.fr/gbm
E-mail : dominique.flanquart@rth.ap-hop-paris.fr

Possibilités de restauration et d'hébergement à proximité du lieu des cours.