

A propos du « Gradient de distribution géographique de la mutation principale de la mucoviscidose en Europe », par G. Lucotte (m/s n° 1, vol. 8, janvier 1992)

Les lecteurs de *médecine/sciences* du mois de janvier [1] ont lu avec intérêt cet article où les lignes d'isofréquences présentées (*figure 1*) sont très démonstratives du gradient Nord-ouest/Sud-est de la fréquence de la mutation $\Delta F508$. Ce gradient avait été décrit par d'autres auteurs bien avant G. Lucotte [2, 3], ainsi que le gradient des marqueurs RFLP en déséquilibre de liaison avec cette mutation [4, 6]. Que G. Lucotte et J.-L. Serre n'aient pas la même interprétation de la causalité de ces gradients ne change rien à l'affaire : une étude scientifique se doit d'être exhaustive dans ces références et l'oubli systématique de certaines d'entre elles [5, 6] dans les articles de G. Lucotte [1, 7, 8] pourrait laisser suspecter de sa part une volonté d'apparaître faussement comme l'initiateur d'une problématique.

Indépendamment de ce problème mineur d'antériorité, l'article de *médecine/sciences* pose à la communauté des généticiens et biologistes moléculaires de la mucoviscidose un certain nombre de questions qui, pour le moins, les rend perplexes.

Les références bibliographiques [1], (Tableau 1) sur lesquelles repose l'étude de G. Lucotte sont inexactes

— La fréquence de $\Delta F508$ à Palma de Majorque n'est pas égale à 0,73 mais à 0,58. Les données publiées par le numéro spécial de la revue *Human Genetics* [9] ont été mal reprises ; le nombre total de chromosomes ($26 = 15 + 11$) a été confondu avec les effectifs de 15 chromosomes porteurs de $\Delta F508$ et de 11 porteurs d'une autre mutation.

— La fréquence donnée pour la Suisse est $f = 0,69$ mais le rapport $232/394$ est égal à 0,59 ! C'est peut-être une erreur de typographie mais a-t-elle été faite avant ou après le calcul des lignes d'iso-fréquences ?

— Les données israéliennes sont totalement incompréhensibles puisque Lerer lui-même a rapporté deux fois

COURRIER



[9], dont la dernière en juillet 1991 [10], une fréquence $f = 14/40 = 0,35$, ce qui est loin du 0,21 proposé par G. Lucotte.

— Les données turques de Tummmler posent un double problème. D'abord le rapport de 8 à 38 donne $f = 0,21$ et non 0,26 ; ensuite les données publiées par Tummmler [9] donnent $f = 8/30 = 0,27$ ce qui correspond à la fréquence rapportée par G. Lucotte, mais ce qui pose la question de savoir si l'analyse est faite avec les fréquences ou avec les effectifs absolus de chromosomes.

Dans tous les cas, les données comportent des erreurs importantes, et des erreurs moins graves (le nombre des chromosomes étudiés en Yougoslavie est pair, ce qui fait 38 et donne une valeur $f = 0,395$ et non 0,38), ce qui pourrait rendre contestable la validité de l'étude. Mais le problème est ailleurs.

Les données bibliographiques sur lesquelles repose l'étude de G. Lucotte sont incomplètes

G. Lucotte omet de prendre en compte, ici [1] comme ailleurs [7, 8], les données des trois grands laboratoires parisiens (Goossens à Créteil ; Kaplan à Paris-Cochin et Boué à Paris-Longchamp), qui ont étudié neuf fois plus d'enfants atteints que lui, laissant ainsi faussement croire qu'il serait le seul « investigateur » parisien.

Il omet aussi une quantité importante des données des deux laboratoires lyonnais qui totalisent 670 enfants, soit 1 340 chromosomes porteurs d'une mutation morbide.

Les données de G. Lucotte lui-même posent problème

— Pourquoi n'ont-elles pas été publiées dans la *revue générale des laboratoires européens* [9] ?

— Pourquoi ne sont-elles toujours pas publiées ?

— La fréquence rapportée ici [1] par G. Lucotte est erronée puisque le rapport $91/162$ est égal à 0,56 et non 0,77.

Cet échantillon serait-il plus proche d'un échantillon italien ou espagnol que d'un échantillon français ? Sans doute pas puisque, dans les données du *consortium (fax du 15.10.91)*, G. Lucotte publie une fréquence $f = 98/122$

$= 0,80$, ce qui donnerait à son échantillon une allure nettement plus nordique.

Ce n'est pas la première fois que les données de G. Lucotte étonnent la communauté des biologistes moléculaires et il convient de rappeler que dans une note à l'*American Journal of Human Genetics* [11], il a publié une observation incroyable, au sens propre du terme, puisqu'elle avait une probabilité infime d'être faite.

En effet, les dix enfants nord-africains étudiés sont tous typés comme homozygotes pour l'haplotype B des marqueurs RFLP (XV2C et KM19) en déséquilibre de liaison avec la mutation morbide de la mucoviscidose.

Or cet haplotype B est présent sur 78 % des chromosomes CF en France, mais sur 70 % des chromosomes CF dans les populations du Sud. La fréquence des homozygotes B/B est donc égale à $0,78^2 = 0,61$ en France et $0,70^2 = 0,49$ dans le bassin méditerranéen ; la probabilité d'observer 10 enfants B/B est alors de $0,61^{10} = 7$ pour 1 000 en France et de $0,49^{10} = 8$ pour 10 000 dans le bassin méditerranéen.

Son étude de la mutation $\Delta F508$ en Algérie est encore plus problématique. Dans un premier temps G. Lucotte a publié un résultat surprenant [12] : ses dix enfants d'Afrique du Nord sont tous homozygotes pour cette mutation ce qui, d'après l'estimation de la fréquence de $\Delta F508$ par lui-même [1], aboutit, si elle est exacte, à la conclusion que son observation avait une probabilité de $(0,43^2)^{10} = 1$ chance sur 20 millions d'être faite. Ce résultat aberrant n'a évidemment pas été corrigé par l'observation d'un groupe supplémentaire de 14 enfants (dont 13

apparaissent cette fois-ci non porteurs de $\Delta F508$ et un quatorzième est hétérozygote pour cette mutation) car un simple test d'homogénéité entre les deux échantillons successifs donne un χ^2 d'une valeur de 23,97, ce qui revient à dire qu'il y avait moins d'une chance sur un million d'observer, par hasard, ces données. Il faut donc en conclure que cet échantillon algérien ne peut pas être le produit du hasard.

G. Lucotte écrit [1] que ses « fréquences ont été sélectionnées sur la base de leurs représentativités... » et que, par cette étude, il peut « confirmer ici, et ce de façon détaillée » ... ce que d'autres [9] ont obtenu « sur la base de données plus partielles » : « sélectionnées » est en effet le mot qui semble convenir et qui nous rend pour le moins perplexes ■

A. Boué (Inserm U. 73, Paris)

D. Bozon (CHR/CHU Lyon)

J. Feingold (Inserm U. 155, Paris)

M. Goossens (CHR/CHU Créteil)

1. Lucotte G. Gradient de distribution géographique de la mutation principale de la mucoviscidose en Europe. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 86-8.

2. European Working Group on CF Genetics (EWGCFG). Gradient of distribution in Europe of $\Delta F508$ and of its associated haplotypes. Congrès de Sestri Levante, 9-11 avril 1990.

3. EWGCFG. Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype. *Hum Genet* 1990 ; 85 : 436-41.

4. Serre JL, et al. Geographic origin of CF mutation : an hypothesis. 16th meeting of the European Working Group on Cystic Fibrosis. (présentations orale et affichée). Prague, 6-9 juin 1989.

5. Serre JL, Simon-Bouy B, Mornet E, et al. Studies on RFLP closely linked to the cystic fibrosis locus throughout Europe leads to new considerations in population genetics. *Hum Genet* 1990 ; 84 : 449-54.

6. Serre JL. Les origines de la mucoviscidose. *La Recherche* 1990 ; 21 : 1296-8.

7. Lucotte G, Hazout S. A NW/SE decreasing gradient of the $\Delta F508$ frequencies in Europe. *ECCEF Newsletter* 1990 ; 1 : 2-3.

8. Lucotte G, Hazout S, Loirat F. North-West/South-East gradient in $\Delta F508$ frequency in Europe (letter). *Lancet* 1991 ; 338 : 882-3.

9. Population analysis of the major mutation in cystic fibrosis. *Hum Genet* 1990 ; 85 : 391-453.

10. Abeliiovitch D, Lerer I, Lavin I, et al. Cystic fibrosis mutations in jewish ashkenazi patients. Annual Meeting of European Society of Human Genetics, Louvain, 13-16 juillet 1991.

11. Lucotte G, Barré E, David F. Linkage disequilibrium between cystic fibrosis and linked polymorphisms at two DNA markers, XV2C and KM19, in North African families. *Am J Hum Genet* 1989 ; 45 : 635-7.

12. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Worldwide survey of the $\Delta F508$ mutation-report from the cystic fibrosis genetic analysis consortium. *Am J Hum Genet* 1990 ; 47 : 354-9.

J.C. Kaplan (Inserm U. 129/CHU Cochin-Paris)

J. Lunardi (CHR/CHU Grenoble)

J.P. Moisan (CHR/CHU Nantes)

Y. Morel (Inserm U. 329, Lyon)

J.L. Serre (Inserm U. 155/U. 73, Paris)

AVIS AUX AUTEURS DE TRAVAUX IMPORTANTS

m/s propose aux auteurs de travaux importants, publiés dans des revues d'audience internationale et de premier niveau, de présenter leurs résultats sous forme de *brève*, de *nouvelle*, voire de *mini-synthèse*, au mieux publiés dans *médecine/sciences* parallèlement à l'article princeps.

LA RÉDACTION

Les manuscrits doivent être adressés à :
médecine/sciences, 6, rue Blanche,
92120 Montrouge, France.
Tél. : (1) 47.35.85.52
Fax : 46.57.10.09

ERRATUM.

Des problèmes techniques ont rendu complètement faux et ininterprétable le *Tableau IV* de l'article de H. Sancho-Garnier paru dans le numéro de janvier 1992 de *m/s* (page 13). Nous reproduisons donc ici la version exacte de ce *Tableau*.

	Sein		Col utérus	
	Population	Mammo./an	Population	Frottis/an
Allemagne (ex-RFA)	5 739 000	1 195 600	19 135 000	3 543 500
Belgique	900 000	187 500	2 997 000	549 400
Danemark	402 000	83 700	1 507 000	279 200
Espagne	3 333 000	694 400	11 098 000	2 055 200
France	4 652 000	969 200	16 210 000	3 001 800
Grèce	939 000	195 700	2 941 000	544 700
Hollande	1 096 000	228 400	4 369 000	809 000
Irlande	217 000	45 300	893 000	165 400
Italie	5 363 000	1 117 300	17 470 000	3 235 100
Luxembourg	34 000	7 100	115 000	21 200
Portugal	886 000	184 500	2 989 000	553 600
Royaume-Uni	4 712 000	981 600	16 380 000	3 033 300
Total	28 273 000 (17 %)*		96 104 000 (58 %)*	

* 17 % et 58 % de la population générale.