

Réponse de G. Lucotte au sujet du gradient de distribution géographique de la mutation principale de la mucoviscidose en Europe (m/s n° 2, vol. 8, février 1992)

A la suite de notre publication dans *Lancet* [1] sur le gradient nord-ouest/sud-est de la mutation $\Delta F508$ en Europe, j'ai, comme c'est la coutume dans ce journal pour les auteurs de travaux importants, rédigé pour *médecine/sciences* [2] un résumé français de ce travail. C'est ce dernier texte qui a fait l'objet dans *m/s* du mois suivant d'un certain nombre de remarques [3] de la part des biologistes (principalement parisiens) de la mucoviscidose, et auxquels je réponds ici point par point.

Je signalerai tout d'abord que notre étude, initiée dans le cadre de l'*European Concerted Action on Cystic Fibrosis* [4], a porté pour les données fréquentielles hors de France sur les résultats émanant des chercheurs les plus en vue sur le sujet dans les différents pays d'Europe, et que ces valeurs ne peuvent donc être contestables. Nous n'avons cité les faibles effectifs qu'à titre indicatif, et l'ensemble des données est soumis à des révisions périodiques tous les ans (déjà deux versions successives de notre carte [1, 4], et ce principalement pour ce qui concerne les résultats obtenus pour de nouvelles contrées géographiquement importantes (qui nous sont en général adressées par les auteurs originaux avant publication).

Nos résultats sur l'Afrique du Nord n'ont été inclus dans l'étude que parce qu'ils étaient (tout comme pour Israël et l'URSS) les seuls disponibles pour des contrées proches d'Europe. Il y a d'ailleurs confusion dans l'utilisation qui en est donnée dans [3] : notre première publication les concernant [5] rapportait les haplotypes de onze familles, où la mutation $\Delta F508$ s'est révélée par la suite être présente chez dix enfants testés ultérieurement [6]. Cependant, comme il s'agissait de familles résidant en France et vraisemblablement quelque peu métissées pour la plupart d'entre

elles, nous avons recommencé cette étude sur un nombre plus élevé de familles autochtones [7], où la fréquence alors obtenue est de 0,43 ; c'est cette dernière valeur, plus représentative et concernant une population géographiquement mieux ciblée, qui a été prise en considération lors de l'établissement de la carte.

Pour toutes les capitales ou grandes villes (comme Paris, Londres, Berlin...), nous avons été amené effectivement à procéder à une sélection des laboratoires choisis dans notre étude, de façon à éviter les chevauchements entre données, d'ailleurs le plus souvent assez concordantes. Et pour Paris, j'ai choisi les résultats de mon propre laboratoire : avec plus de 270 familles parisiennes étudiées à ce jour, notre groupe a acquis en effet une notable expérience en la matière. Pratiquées à présent de façon routinière à l'aide d'une microtechnique originale simplifiée de détection de la $\Delta F508$ semi-automatisable [8, 9], pour des patients d'origine ethnique ou d'ascendance régionale bien caractérisées, la plupart du temps fidélisés à la même grande consultation parisienne de pédiatrie ; contrairement à ce qui est affirmé [3], nos propres données fréquentielles (de 0,75 à 0,80) ont été régulièrement consignées dans la littérature, et ce tout particulièrement lors du colloque de Sestri Levante, où nos résultats ont même été les seuls parmi les fréquences en France à être publiés de façon individuelle [10]. Le terme de « principal investigateur » dans le *Tableau I* de [2] indique simplement, à l'instar de la convention adoptée par le *Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium* dont je fais nommément partie, le patronyme de celui qui dirige le laboratoire dont les fréquences sont rapportées dans la publication en question.

Les véritables « initiateurs de la problématique » [3] du gradient euro-

péen de la fréquence de $\Delta F508$ ont toujours été, en tant que tels, cités dans nos deux articles sur le sujet [2, 4]. A la suite de la publication des résultats de l'*European Working Group*, nous avons estimé utile de construire, sur la base d'une méthodologie originale [4], une carte de l'Europe plus précise que celle rapportée initialement (31 points [4], 43 [1], puis 51 dans la nouvelle carte que nous préparons, contre seulement 29 pour l'*European Group*, en excluant les données chevauchantes), car il est évident que plus la carte sera précise, plus il sera possible de donner une interprétation crédible (et c'est cela qui me semble essentiel) de la nature du gradient, sur une base réaliste de génétique des populations ■

G. Lucotte

Laboratoire d'anthropologie moléculaire, UER de Cochîn - Port-Royal, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

1. Lucotte G, Hazout S, Loirat F. North-west/south-east gradient in $\Delta F508$ frequency in Europe. *Lancet* 1991 ; 338 : 882-3.
2. Lucotte G. Gradient de distribution géographique de la mutation principale de la mucoviscidose en Europe. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 86-8.
3. Boué A, Bozon D, Feingold J, et al. A propos du « gradient de distribution géographique de la mutation principale de la mucoviscidose en Europe », par G. Lucotte. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 192-3.
4. Lucotte G, Hazout S. A NW/SE decreasing gradient of the $\Delta F508$ frequencies in Europe. *ECCAFC Newsletter* 1990 ; 1 : 2-3.
5. Lucotte G, Barré E, David F. Linkage disequilibrium between cystic fibrosis and linked DNA polymorphisms at two DNA markers XV-2c and KM.19 in North African families. *Am J Hum Genet* 1989 ; 45 : 635-7.
6. Worldwide survey of the $\Delta F508$ mutation. Report from the cystic fibrosis genetic analysis consortium. *Am J Hum Genet* 1990 ; 47 : 354-9.
7. Lucotte G, Barré E, Berriche S. Frequency of the cystic fibrosis mutation $\Delta F508$ in Algeria. *Hum Genet* 1991 ; 87 : 759.
8. Lucotte F, David F, Pérignon JL. Méthode de détection directe simplifiée par PCR sur tache de sang séché de la mutation principale responsable de la mucoviscidose. *Immunoanal Biol Spec* 1991 ; 28 : 29-31.
9. Lucotte G, Pérignon JL, Lenoir G. Transient neonatal hypertrypsinaemia as test for $\Delta F508$ heterozygosity. *Lancet* 1991 ; 337 : 988.
10. Lucotte G, Barré E. Cystic fibrosis $\Delta F508$ mutation in a French population. In : Tsui LC, et al., eds. *The Identification of the Cystic Fibrosis Gene*. New York : Plenum Press, 1991 : 371-2.

COURRIER



S E T T E M