

Gradient de distribution géographique de la mutation principale de la mucoviscidose en Europe

1. Boat TF, Welsh MJ, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In : Scriver D, et al. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6^e ed. New York : McGraw-Hill, 1991 : 2649-80.
2. Kerem B, Rommens JM, Buchanam JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene : genetic analysis. *Science* 1989 ; 245 : 1073-80.
3. Mc Intosh I, Lorenzo ML, Brock DJH. Frequency of $\Delta F508$ mutation on cystic fibrosis chromosomes in UK. *Lancet* 1989 ; i : 1404-5.
4. Estivill X, Chillon M, Casals T, et al. $\Delta F508$ gene deletion in cystic fibrosis in southern Europe. *Lancet* 1989 ; i, 1404.
5. Romeo G, Devoto M. Population analysis of the major mutation in cystic fibrosis *Hum Genet* 1990 ; 85 : 391-445.
6. The cystic fibrosis genetic consortium. World-wide survey of the $\Delta F508$ mutation. *Am J Hum Genet* 1990 ; 47 : 359-69.
7. The identification of the CF gene : recent progress and new research strategies. Workshop at Sestri Levante, 9-11 avril, 1990.
8. Lucotte G, Hazout S, Loirat F. North-west/south-east gradient in $\Delta F508$ frequency in Europe. *Lancet* 1991 ; i : 882-3.
9. Lucotte G, Hazout S. A NW-SE decreasing gradient of the $\Delta F508$ frequencies in Europe. *ECCFC Newsletter* 1990 ; 1 : 2-3.
10. European working group of CF genetics. Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype. *Hum Genet* 1990 ; 85 : 436-41.
11. Piazza A, Memozzi P, Cavalli-Sforza LL. The making and testing of geographic gene-frequency maps. *Biometrics* 1991 ; 37 : 635-59.
12. Wijsman EM, Cavalli-Sforza LL. Migration and genetic population structure with special reference to humans. *Ann Rev Ecol Syst* 1984 ; 15 : 279-301.
13. Sokal RR, Harding RM, Oden NL. Spatial pattern of human gene frequencies in Europe. *Am J Phys Anthropol* 1989 ; 80 : 267-94.
14. Menozzi P, Piazza A, Cavalli-Sforza LL. Synthetic maps of human gene frequencies in Europeans. *Science* 1978 ; 201 : 786-92.
15. Sokal RR, Oden NL, Wilson C. Genetics evidence for the spread of agriculture in Europe by demic diffusion. *Nature* 1991 ; 351 : 143-5.

La mucoviscidose est la plus fréquente en Europe des maladies héréditaires à déterminisme autosomique récessif [1], avec une incidence de l'ordre de 1/2 500 et une fréquence des porteurs dans la population voisine de 1/30. Le clonage du gène impliqué [2] a permis de montrer que la mutation la plus fréquente (la délétion $\Delta F508$) était présente à 68 % dans la collection initiale des familles de mucoviscidose de Toronto, *a priori* très hétérogène cependant du point de vue ethnique.

Deux publications préliminaires ont concerné la fréquence de la $\Delta F508$ parmi les chromosomes mucoviscidosiques en Europe : pour environ 100 familles de mucoviscidose en Écosse la fréquence de la $\Delta F508$ est de 74,4 % [3], alors qu'elle n'est que de 46,2 % pour 736 chromosomes dans des familles espagnoles et italiennes [4]. De nos jours, la fréquence de la mutation $\Delta F508$ est bien connue pour différents pays d'Europe [5, 6, 7] ; nous confirmons ici, et ce de façon détaillée, que la fréquence de la $\Delta F508$ parmi les chromosomes mucoviscidosiques varie selon les différentes populations européennes, étant plus élevée chez les Européens du nord que chez ceux localisés au sud de ce continent.

Le *Tableau 1* résume les résultats des travaux à ce sujet obtenus récemment dans 44 laboratoires différents. Ces fréquences ont été sélectionnées sur la base de leurs représentativités, pour des données non-chevauchantes réparties dans différents pays ou régions d'Europe. Y sont aussi indiqués, à titre de comparaison, des résultats partiels concernant l'URSS, ainsi que ceux pour certaines communautés arabes vivant en Israël et en Algérie.

La *figure 1* donne une représentation des lignes d'isofréquence de la $\Delta F508$, superposées sur la carte de l'Europe

[8], selon notre méthode originale de calcul [9]. Les données présentées montrent qu'il existe des variations considérables dans la fréquence de la $\Delta F508$, avec aux deux extrêmes des valeurs minimales de 0,26 en Yougoslavie du sud et maximales (0,88) au Danemark (les îles Féroé sont une dépendance du Danemark) ; des fréquences basses de la mutation sont observées dans les populations du Sud-Est, mais aussi pour une partie de l'Irlande (Nord-Ouest) ainsi qu'en Suède et en Finlande (Nord-Est). Cependant, la particularité la plus importante visible dans le dessin de répartition des fréquences est la **démonstration claire d'un gradient décroissant de ces valeurs selon l'axe nord-ouest - sud-est pour la partie continentale de l'Europe** ; cette singularité avait déjà été montrée précédemment [10] sur la base de données plus partielles que celles présentées ici, et par utilisation d'une autre méthode de construction de la carte [11] que celle que nous avons adoptée.

A l'évidence, cette variation clinale de fréquence décroissante selon le plus grand axe de l'Europe (si l'on inclut l'Islande et la Turquie et en constatant que les données relatives à l'URSS sont très peu représentées) indique **un foyer nordique de la $\Delta F508$ et une diffusion par flux génique de la mutation vers les contrées plus sudistes**. Il existe, en génétique des populations, un modèle dit « d'isolement par distance » qui peut rendre compte de cet aspect singulier observé, en particulier la modalité de la diffusion interdémique persistante sur de longues durées [12] à partir d'une population d'origine, sous l'influence d'un flux directionnel de gène sur tout ou partie d'un continent. Encore faudrait-il démontrer sur une base

Tableau I

DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DE LA FRÉQUENCE DE LA MUTATION $\Delta F508$
DANS DIFFÉRENTES POPULATIONS D'EUROPE (LES DONNÉES CONCERNENT 24 PAYS ÉCHANTILLONNÉS)

	Pays	Villes ou régions	N	n	f	Investigateur principal
1	Finlande	Helsinki	40	18	0,45	de La Chapelle
2	Suède	Stockholm	154	81	0,52	Anvret
3	Danemark	Copenhague	423	373	0,88	Schwartz
		Iles Féroé	24	24	1	Sorensen
4	Irlande	Belfast	204	111	0,54	Graham
		Dublin	120	91	0,76	Humphries
5	Angleterre	Edimbourg	238	175	0,74	McIntosh
		Manchester	600	479	0,80	Super
		Londres	87	75	0,86	Williamson
6	Pologne	Varsovie	22	12	0,55	Maciejko
7	Allemagne	Est	314	194	0,62	Coutelle
		Berlin	662	492	0,74	Schmidtke
		Bonn	204	164	0,80	Olek
8	Hollande	Groningen	166	125	0,75	Scheffer
		Rotterdam	235	185	0,79	Oostra
9	Belgique	Bruxelles	150	116	0,77	Lissens
		Louvain	124	80	0,65	Cassiman
		Liège	214	166	0,78	Vassart
10	Tchécoslovaquie	Prague	354	240	0,68	Macek
		Bratislava	46	29	0,63	Ferak
11	Autriche	Vienne	120	94	0,78	Spoňha
12	Suisse	Zürich	394	232	0,69	Malik
13	France	Paris	162	91	0,77	Lucotte
		Brest	224	181	0,81	Ferec
		Lyon	332	261	0,79	Bozon
		Grenoble	90	62	0,69	Lunardi
		Montpellier	129	81	0,63	Claustres
14	Portugal	Lisbonne	84	45	0,54	Duarte
15	Espagne	Barcelonne	466	239	0,51	Estivill
		Palma	15	11	0,73	Joame-Roig
16	Italie	Milan	286	156	0,55	Ferrari
		Turin	40	20	0,50	Carbonara
		Vérone	250	90	0,36	Pignati
		Gênes	122	57	0,47	Romeo
		Rome	350	157	0,45	Novelli
		Naples	102	55	0,53	Catiglione
		Sardaigne	42	24	0,57	Rostelli
17	Yougoslavie	Nord	39	15	0,38	Efremov
		Sud	34	9	0,26	Komel
18	Bulgarie	Sofia	110	64	0,58	Kalaydjieva
19	Albanie	Tirana	39	15	0,38	Simova
20	Russie	Odessa	58	26	0,44	Romeo
21	Grèce	Athènes	194	105	0,54	Balassopoulos
22	Turquie	Istanbul	38	8	0,26	Tummler
23	Israël	Tel-Aviv	23	5	0,21	Lerer
24	Algérie	Alger	48	21	0,43	Lucotte

N : nombres de chromosomes mucoviscidiques testés ; *n* : nombres de ceux d'entre eux portant la mutation $\Delta F508$; *f* : fréquences.

quantitative tangible que la différenciation à longue distance observée est réellement d'allure clinale (ce qui est difficile, étant donné que les principaux effectifs dont on dispose concernent les villes, et même des capitales, considérées comme représentant des valeurs moyennes dans les pays correspondants). Une telle modalité de cline nord-ouest - sud-est a d'ailleurs été déjà démontrée pour un nombre relativement important de variants génétiques en Europe [13]. L'interprétation générale que l'on en donne habituellement (bien que, dans le cas de la $\Delta F508$, il soit inversé) est en relation avec la progression des techniques de l'agriculture au néolithique, par expansion démographique à partir du Moyen-Orient [14, 15].

G.L.

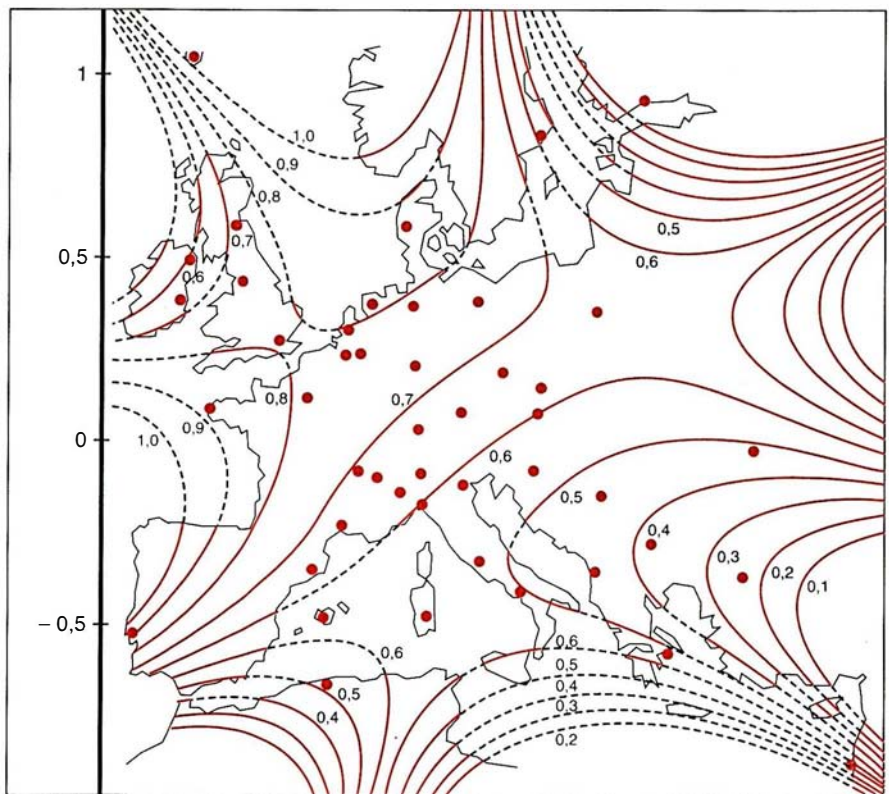


Figure 1. **Carte de fréquences de la mutation $\Delta F508$ en Europe.** Les points indiquent les villes échantillonnées, et les lignes, les niveaux d'isofréquences ; la régression des fréquences de $\Delta F508$ (pondérées selon les effectifs) a été calculée en fonction des coordonnées géographiques normalisées (la carte est centrée, dans un système d'axes arbitraire, sur la ville de Berne), sous la forme d'un polynôme du 4^e degré décrit dans [9] et qui est de la forme : $P(XY) = 0,654 - 0,380 X + 0,473 Y - 0,379 X^2 + 0,140 XY + 0,151 Y^2 + 0,376 X^3 - 0,605 X^2Y + 0,456 XY^2 - 0,432 Y^3 + 1,406 X^4 + 1,298 X^3Y - 2,694 X^2Y^2 - 2,408 XY^3 + 0,751 Y^4$.

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

Nous republions ici la figure 1 de la *mini-synthèse* : « les circuits de la mémorisation sous le scalpel des dissecteurs » (*m/s* n° 10, vol. 7, p. 1069), dans laquelle les flèches se trouvaient mal positionnées.

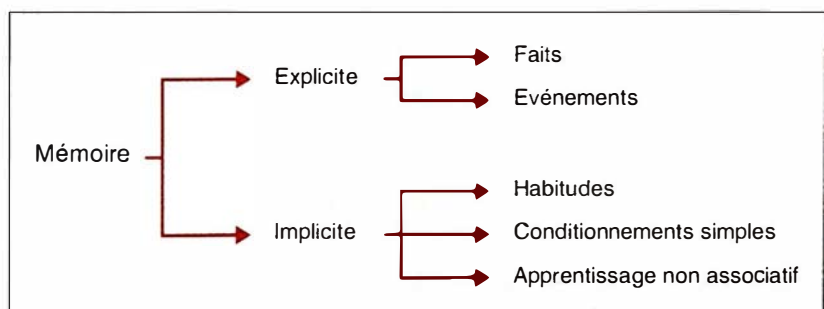


Figure 1. **Schéma présentant la classification des diverses formes de « mémoire ».** La mémoire explicite (ou « déclarative ») qui concerne les faits et les événements que l'on peut rappeler consciemment est opposée à la mémoire implicite (ou « non-déclarative ») qui renvoie à l'ensemble des éléments mémorisés dans le cadre d'apprentissages comportementaux, éléments que l'on ne peut rappeler de façon consciente mais qui se révèlent dans l'utilisation des capacités acquises.