

## L'effet fondateur de l'anémie de Fanconi en Afrique du Sud est dû à la révocation de l'édit de Nantes

Maladie autosomique récessive due à une instabilité chromosomique, l'anémie de Fanconi (FA) est marquée par une grande hétérogénéité phénotypique qui inclut une insuffisance médullaire, un syndrome malformatif variable et une propension à développer des cancers variés. Des expériences d'hybridation cellulaire ont permis de différencier sept groupes de complémentation (A-G), et cinq gènes différents ont déjà été clonés, dont *FANCA*, gène le plus fréquemment muté, environ 65 % des défauts identifiés [1]. L'anémie de Fanconi est une maladie à la fois largement répandue et rare, dont les mutations analysées sont particulièrement hétérogènes. La maladie a été retrouvée avec une fréquence plus élevée dans deux groupes ethniques, les Juifs Ashkénazes et la population blanche Afrikaner, les Boers d'Afrique du Sud, populations qui se sont toutes deux développées dans un contexte d'isolement social. Les cas observés chez les Ashkénazes sont presque tous dus à la même mutation d'épissage du gène *FANCC*. En Afrique du Sud, la maladie, liée à *FANCA*, est fréquente dans l'état d'Orange et dans la région du Cap : l'incidence des formes homozygotes est de 1/22 000 naissances et reflète une fréquence allélique d'environ 1/77 (contre 1/300 dans la population générale), soulevant l'hypothèse d'un effet fondateur suivi d'une dérive génétique [2]. L'exemple le mieux connu d'effet fondateur dans cette population dont l'expansion en 300 ans a été d'environ 2 500 fois, est celui de la porphyrie variegata, les sujets malades étant tous les descendants d'un immigrant hollandais du XVII<sup>e</sup> siècle. Un travail récent, mené

en collaboration à Londres, à Amsterdam, à Paris, et dans les universités Sud-Africaines de Bloemfontein et de Johannesburg a repris et prouvé cette hypothèse d'un effet fondateur par une vaste étude moléculaire et généalogique [3]. Les auteurs ont d'abord procédé à un recrutement familial très précis : au moins un sujet de diagnostic indubitable, au moins deux grands-parents – un d'origine maternelle, l'autre paternel – définis comme Afrikaners. L'étude génotypique a alors porté sur 46 malades provenant de 26 familles chez lesquels ont été déterminés les haplotypes et les mutations correspondantes. Dans une première étape, cinq haplotypes ont été définis à l'aide de quatre marqueurs microsatellites répartis sur une région de 2-cM au niveau du locus *FANCA*, puis affinés par la mise en évidence dans l'intron 31 du gène *FANCA* de six mutations ponctuelles polymorphes définissant deux haplotypes. Le criblage des mutations a retrouvé majoritairement (59,8 %) une délétion d'environ 40 kb du gène, entre les exons 12 et 31. Les points de cassure étaient localisés au niveau de deux régions de séquences très homologues dans l'intron 11 et l'intron 31, séquences également très homologues avec une séquence *Alu*. Tous les sujets homozygotes pour la délétion l'étaient aussi pour l'ensemble des polymorphismes (haplotype I). Parmi les autres mutations, on a trouvé une autre délétion reliant les exons 12 et 17 (haplotype II), la microdélétion d'un nucléotide (haplotype III). Outre ces mutations qui représentent environ 80 % des 92 chromosomes étudiés, quatre mutations étaient uniques ou incom-

plètement précisées, et seize n'ont pu être identifiées.

Retrouver l'origine d'une mutation fondatrice a alors exigé l'exploration du génotype de patients appartenant à des populations d'où est issue l'émigration, Afrikaner, Français, Allemands et Hollandais. Parmi 52 sujets européens, la délétion des exons 12-31 n'a été retrouvée qu'une fois chez un sujet allemand de la Ruhr et dans sa famille, et était associée à l'haplotype I, comme pour les patients d'Afrique du Sud. Cette mutation, par ailleurs, n'a jamais été décrite chez aucun autre malade d'Europe, d'Asie, d'Afrique ou du Moyen-Orient. Une étude généalogique a simultanément été entreprise sur douze familles de malades du Transvaal et de l'état d'Orange, pour lesquelles les données généalogiques étaient accessibles sur quatre ou cinq générations par les souvenirs familiaux ou les registres d'état civil. Un arbre généalogique impressionnant révèle que 19 des 24 parents de ces douze patients ont un ancêtre commun : un couple de huguenots français qui furent expulsés par la révocation de l'édit de Nantes en 1685, émigrèrent d'Amsterdam vers le Cap en 1688, et eurent dix enfants. Enfin, l'étude génétique de ces familles révèle que tous les porteurs de la mutation de type I (délétion des exons 12-31) dont on est sûr de la généalogie sont des descendants de ce couple. Le départ simultané vers l'Allemagne d'un autre membre de la même famille est une hypothèse tout à fait logique qui pourrait expliquer la détection de cette mutation chez le patient allemand.

Si un effet fondateur a ainsi été prouvé pour la mutation majeure, il

est vraisemblable pour les deux autres mutations qui ont été retrouvées avec une fréquence non négligeable. Une situation comparable a déjà été évoquée en Afrique du Sud où l'hypercholestérolémie familiale est cinq fois plus fréquente qu'en Europe ou en Amérique. L'existence de deux mutations fréquentes du gène codant pour le récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDL) a fait formuler l'hypothèse d'un effet fondateur double [4]. Ce phénomène d'effets fondateurs multiples serait bien en accord avec l'histoire de la formation de la population Afrikaner, goulot d'étranglement au moment de l'émigration initiale, puis amplification importante avec dérive génétique.

Le travail présent s'avère en tous cas d'une grande utilité car, pour chaque mutation identifiée, des amorces de PCR spécifiques ont permis la mise au point d'un test de diagnostic génotypique. En effet, parmi

les mutations de *FANCA*, la prévalence des grandes délétions (deux cas sur trois dans la série présente) est exceptionnellement élevée [5]. Ceci pourrait s'expliquer par la fréquence élevée de séquences *Alu*, sites potentiels de recombinaison à l'origine de délétions exoniques variées. Le risque est alors, chez les hétérozygotes, que l'allèle muté ne soit pas amplifié par les PCR employées et échappe ainsi au diagnostic. La caractérisation moléculaire des délétions responsables d'anémie de Fanconi en Afrique du Sud permettra donc d'établir un diagnostic dans la grande majorité des cas, et ceci même chez les hétérozygotes.

---

1. Lo Ten Foe JR, Rooimans MA, Bosnoyan-Colins L, *et al.* Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, *FAA*. *Nat Genet* 1996 ; 14: 324-8.

2. Rosendorff J, Bernstein R, Macdougall L, Jenkins T. Fanconi anemia disease of unusually high prevalence in the Afrikaans population of South Africa. *Am J Med Genet* 1987; 27: 793-7.

3. Tipping AJ, Pearson T, Morgan NV, *et al.* Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5734-9.

4. Leitersdorf E, Van der Westhuyzen DR, Coetzee GA, Hobbs HH. Two common low density lipoprotein receptor gene mutations cause familial hypercholesterolemia in Afrikaners. *J Clin Invest* 1989; 84: 954-61.

5. Morgan NV, Tipping AJ, Joenje H, Mathew CG. High frequency of large intragenic deletions in the Fanconi anemia group A gene. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1330-41.

---

### Dominique Labie

*Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75674 Paris Cedex 14, France.*

---

TYPON

