

ÉTUDE DU LINKAGE PROBABLE ENTRE UNE GÉNODERMATOSE A TRANSMISSION AUTOSOMALE DOMINANTE ET LE SYSTÈME DE GROUPE SANGUIN MNS \bar{s}

M. DEMINATTI, Y. DELMAS-MARSALET,
M. MENNECIER, S. MARQUET, P. AGACHE
et Cl. HURIEZ

*Laboratoire de Cytogénétique, Faculté de Médecine de
Lille (Pr. Agr. DEMINATTI);*

*Laboratoire d'Immunohématologie du Centre Régional de
Transfusion Sanguine de Lille, Institut Pasteur (Directeur :
Pr. Ch. GERNEZ-RIEUX);*

et

*Clinique Dermatologique du Centre Hospitalo-Universitaire
(Pr. Cl. HURIEZ), 59-Lille.*

L'observation dans le Service de Dermatologie du C.H.U. de Lille (Pr. Cl. Huriez) d'une nouvelle entité, « la génodermatose scléro-atrophiante » (*) (5, 6, 7), caractérisée par une scléro-atrophie diffuse des mains, des altérations unguéales de type hypoplasique, une kératodermie généralement discrète plus importante aux paumes des mains qu'aux plantes des pieds et par son caractère familial, nous a conduit à rechercher la modalité de transmission de cette génodermatose ainsi que l'existence éventuelle d'une liaison génique entre cette affection et certains systèmes de groupes érythrocytaires.

Les sujets atteints appartiennent à deux familles, famille M (fig. 1) et famille V (fig. 2), résidant dans le Nord de la France (région de Valenciennes).

Malgré l'absence de noms communs mise en évidence lors de l'enquête longue et délicate réalisée d'après les relevés de l'Etat Civil, lesquels s'arrêtent aux alentours de la Révolution, et les Archives paroissiales antérieures à cette date, mais sont moins sûres, il persiste un doute quant à l'existence d'une ascendance commune de ces 2 familles étant donné la proximité des lieux de leur origine.

I. — ANALYSE DE LA MODALITÉ DE TRANSMISSION DE LA MALADIE

Le seul examen des 2 arbres généalogiques (fig. 1 et 2) permet d'admettre que cette maladie rare est transmise par un gène autosomal dominant à pénétrance complète et à expressivité invariable.

En effet, il existe plusieurs hommes atteints ayant une descendance mâle malade, ce qui élimine une localisation du gène sur le chromosome X. Par ailleurs, hommes et femmes étant également atteints, on peut exclure une localisation du gène sur le chromosome Y. De plus il n'y a pas de génération « sautée » et les sujets non atteints n'ont jamais de descendance présentant la maladie : la pénétrance du gène est donc complète et l'étude clinique a montré que son expression est invariable. Enfin, les caryotypes réalisés à partir de culture de sang, chez plusieurs sujets sains ou malades sont normaux (*).

L'étude statistique du mode de transmission de cette maladie a été réalisée en utilisant le test du X^2 de Pearson. Les enfants issus des parents con-

(*) McKusick propose d'appeler cette affection « sclerolyosis » communication personnelle).

(*) avec la collaboration technique de Mlle N. Jacquilot.

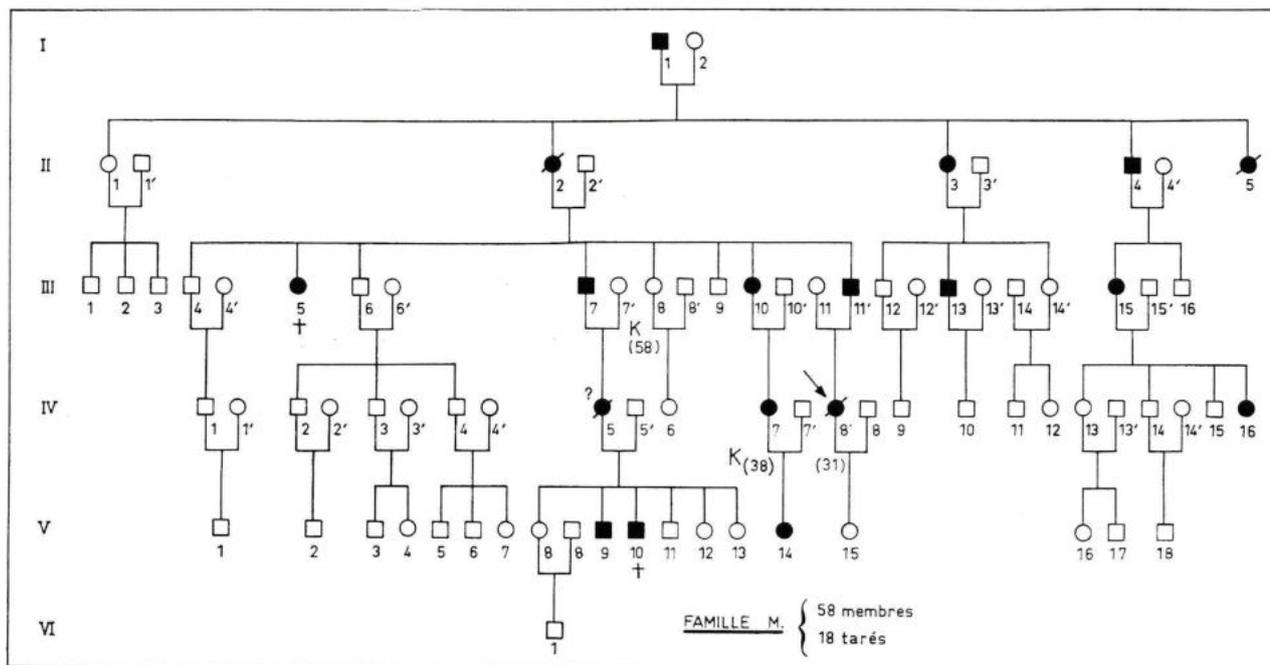


FIG. 1 et 2. — Légende commune :

□ ○ : Sujet masculin ou féminin normal.
 ■ ● : Sujet masculin ou féminin malade.
 ● (with dot) : Dégénérescence locale néoplasique sur génodermatose.
 ● (with cross) : Mort-né.

† : Mort dans l'enfance.
 → : Proposant.
 K : Cancer viscéral.
 (69) : Age du décès en cas de cancer.
 - - - : Relation de fraternité extérieure à la famille.

sanguins III₄ et IV₂₉ dans la famille V n'ont pas été comptés dans cette étude.

Si on accepte le risque α de 5 % et qu'on adopte l'intervalle le plus étroit, la probabilité (p) trouvée pour qu'un individu atteint engendre un sujet atteint est comprise entre 0,39 et 0,60 (tableau I). Si dans le cas d'une hypothèse donnée de transmission, la valeur théorique de « p », pour un risque donné, est comprise dans cet intervalle, nous ne rejeterons pas cette hypothèse.

Les valeurs de « p » obtenues dans les cas des hypothèses possibles de transmission (gène rare et dominant, gène rare et récessif) indiquent que seule l'hypothèse d'un gène rare et dominant est acceptable (p = 0,5). L'indépendance entre la maladie et le sexe ne peut être mathématiquement affirmée, mais nous avons vu que l'analyse de l'arbre généalogique le permettait.

II. — RECHERCHES D'UN LINKAGE

A — ETUDE DES GROUPES SANGUINS

La détermination des groupes sanguins érythrocytaires a été effectuée avec les réactifs et selon les méthodes (4) indiquées dans le tableau II.

Les phénotypes de groupes sanguins ont ainsi été réalisés chez 60 membres de la famille V. A partir de ces résultats (tableau III), la détermination des génotypes a été effectuée par étude de la transmission familiale des phénotypes. Dans deux cas seulement le génotype Rhésus n'a pu être précisé.

L'examen des résultats de groupe sanguin suggère une liaison entre la maladie et le gène N, comme le montre l'arbre généalogique (fig. 3) : tous les sujets malades (sauf un sur lequel nous reviendrons) ont ou ont pu hériter du gène N du parent atteint ;

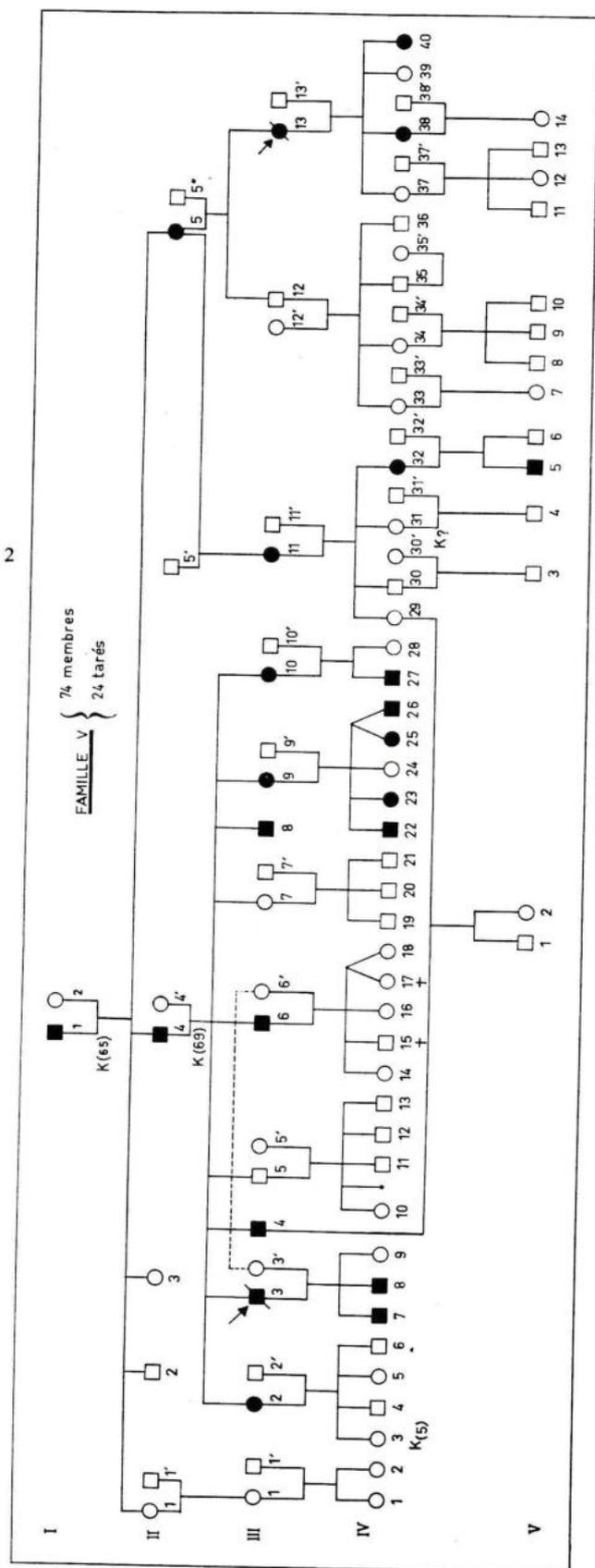


TABLEAU I

CALCUL DES PROBABILITÉS DANS L'HYPOTHÈSE DE TRANSMISSION DE LA MALADIE PAR UN GÈNE RARE ET DOMINANT

	Valeurs de p	ϵ^*
Famille V	$0,3528 \leq p \leq 0,6275$	3,84
Famille M	$0,3407 \leq p \leq 0,6593$	—
Familles V+M sans tenir compte des répartitions partielles ..	$0,3877 \leq p \leq 0,6005$	—
Familles V+M en tenant compte des répartitions partielles ..	$0,3631 \leq p \leq 0,6253$	5,99

ϵ^* = niveau de signification du test pour un risque choisi α .

inversement tous les sujets sains, issus d'un parent atteint, n'ont pas, ou peuvent ne pas avoir hérité du gène N de ce parent.

Bien que l'antigène \bar{s} n'ait pas été déterminé par son anticorps spécifique, il apparaît que dans la famille V le gène N est transmis par un chromosome qui porte à la fois les gènes N et s.

Nous donnerons plus loin quelques-uns des résultats détaillés de groupe dans les familles qui se prêtent à l'étude statistique du linkage.

B — RECHERCHE STATISTIQUE D'UN LINKAGE

Pour cette étude, plusieurs méthodes ont été utilisées. La méthode de Finney (2) est appliquée aux différents systèmes de groupes déterminés; d'autres méthodes ont été employées uniquement pour le système MNSs.

L'utilisation de la méthode de Finney (2) dérivée des statistiques « u » de Fisher (3) n'est possible que dans le cas où le parent malade de la fratrie étudiée est un double hétérozygote pour le gène de la maladie (ce qui est toujours le cas puisqu'il s'agit d'un gène rare) et pour les gènes du système étudié. Dans ce cas, deux types d'unions sont possibles :

— l'une, dite en double back-cross, où le conjoint est homozygote pour les 2 gènes, soit $Tt Aa \times tt aa$ (T : gène de la maladie; t : allèle normal récessif; A : gène érythrocytaire; a : allèle de A).

— l'autre, dite en simple back-cross, où le conjoint est homozygote pour le gène de la maladie seulement, soit : $Tt Aa \times tt Aa$.

Pour chaque type d'union possible et selon le nombre d'enfants les tables de Finney donnent un score λ et une variance k.

TABEAU II

RÉACTIFS ET MÉTHODES UTILISÉES POUR LES DÉTERMINATIONS DE GROUPE SANGUIN

	RÉACTIFS	MÉTHODES
Système ABO	Anti A, Anti B, Anti A+B Anti A ₁ d'origine humaine Anti H de Ulex Europeus	Agglutination en milieu salin, en tube et sur plaque
Système Rhésus	Anti D, Anti c, Anti E Anti D, Anti C	Agglutination en milieux albumineux sur plaque chauffante Réaction de Coombs indirecte
Système MNSs	Anti M, Anti N d'origine animale (lapin) Anti S	Agglutination en milieu salin sur plaque Agglutination en milieu salin en tube
Système Kell	Anti K	Réaction de Coombs indirecte
Système Duffy	Anti Fy ^a	Réaction de Coombs indirecte

La somme des λ dans plusieurs rameaux familiaux ou $\Sigma (\lambda)$ permet l'évaluation de la possibilité du linkage. Lorsque $\Sigma (\lambda)$ est négatif, on peut conclure à l'absence de linkage. Si le linkage est démontré, le taux de recombinaison est donné par la formule :

$$c = 1/2 \left[1 - \frac{\sqrt{\Sigma (\lambda)}}{\sqrt{\Sigma (K)}} \right]$$

1°) Systèmes ABO, Rhésus, Kell et Duffy

Deux familles utilisables dans le système ABO (III 9 et III 10, cf fig. 2) pour l'application de la méthode de Finney ont donné un $\Sigma (\lambda) = -1$ qui correspond à l'absence de linkage.

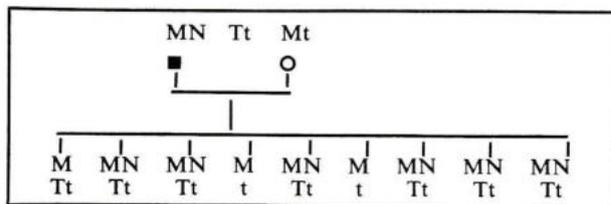
De même, dans le système Rhésus où cinq familles ont une union de type back-cross (familles II 4, III 2, III 6, III 9 et III 10) $\Sigma (\lambda) = -7$, ce qui élimine le linkage.

En raison de l'absence d'union de type back-cross dans les systèmes Kell et Ducey, dont l'étude a été fragmentaire, aucune analyse statistique n'a été possible.

2°) Système MNSs (fig. 2)

Pour le système MN quatre familles de V sont utilisables :

— Famille II - 4 =



Soit : $\lambda = 20$
 $k = 36$

FIG. 3. — Tableau généalogique illustré de la famille V.

- ● : Sujets atteints possédant le gène N et la tare du parent atteint.
- ◻ ⊙ : Sujets atteints pouvant posséder le gène N du parent atteint.
- ↗ ○ : Sujet atteint ne possédant pas de gène N du parent atteint.
- ○ : Sujets non atteints ne possédant pas de gène N du parent atteint.
- ◻ ⊙ : Sujets non atteints pouvant ne pas posséder de gène N du parent atteint.
- ● : Sujets atteints non typés dans les groupes MN.
- ◻ ⊙ : Sujets non atteints non typés dans les groupes MN.

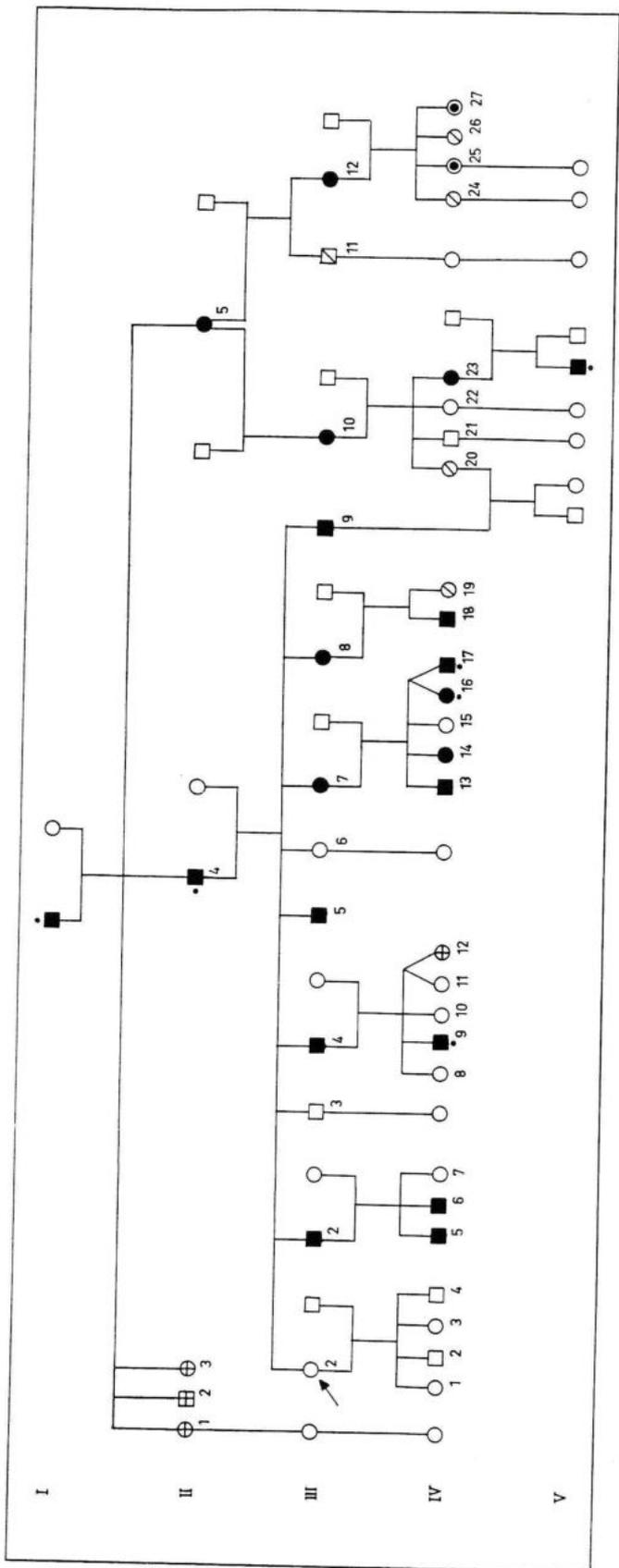
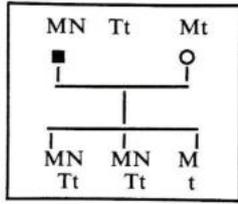


TABLEAU III

GROUPES SANGUINS DE LA FAMILLE V... (PHÉNOTYPES OBSERVÉS)

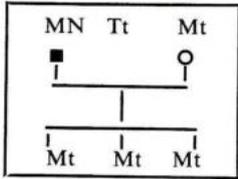
Sujet N° (cf. fig. 2)	ABO	Rhésus	MNSs	K	Fy ^a
II 4'	A	CcDe	MMs̄	-	-
III 2	O	ccDE	MMs̄	-	+
III 2'	O	CcDe	MMS	-	-
III 3	O	CCDe	MNs̄	-	+
III 3'	A	ccDE	MMS	-	+
III 4	O	CCDe	MNs̄	-	+
III 5	O	CCDe	MMs̄	-	+
III 6	O	ccDE	MNs̄	-	+
III 6'	O	CcDE	MMs̄	-	+
III 7	O	CcDE	MMs̄	-	+
III 7'	B	CcDe	MMS	-	-
III 8	O	CcDe	MNs̄	-	+
III 9	A	ccDE	MNs̄	-	+
III 9'	O	ccde	MMS	-	+
III 10	A	CcDE	MNs̄	-	+
III 10'	O	CcDe	MNS	-	-
III 11	A	CcDE	MNs̄	-	+
III 12	A	CcDE	MNS	-	+
III 12'	B	CcDe	MNS	-	+
III 13	O	ccDE	MNs̄	-	+
III 13'	O	ccde	MMS	-	+
IV 4	O	CcDE	MMS	-	+
IV 5	O	ccDe	MMS	-	-
IV 6	O	CcDe	MMS	-	+
IV 7	O	CcDE	MNS	-	+
IV 8	A	CcDE	MNs̄	-	+
IV 9	A	CcDE	MMs̄	-	+
IV 11	O	CcDe	MMs̄	-	-
IV 14	O	CcDe	MMS	-	+
IV 16	O	CcDE	MMs̄	-	+
IV 18	O	ccDE	MMS	-	+
IV 19	O	CCDe	MMs̄	-	-
IV 20	O	CcDe	MMS	-	-
IV 21	O	CcDe	MMS	-	-
IV 22	A	ccde	MNS	-	+
IV 23	A	ccde	MNS	-	+
IV 24	A	ccde	MMS	-	-
IV 25	A	ccDE	MMS	-	-
IV 26	O	ccDE	MMS	-	-
IV 27	A	ccDE	MNs̄	-	-
IV 28	O	CcDe	MNs̄	-	-
IV 29	A	CcDe	MNS	-	+
IV 30	O	ccDE	MNS	-	+
IV 30'	O	CCDe	MNS	-	-
IV 32	AB	ccDE	MNS	-	+
IV 34	A	ccDE	MNS	-	+
IV 34'	A	CcDe	MNs̄	-	-
IV 35	AB	CcDE	MNS	-	+
IV 36	A	CcDe	MNS	-	+
IV 37	O	ccDE	MNS	-	+
IV 37'	B	CCDe	MNS	-	+
IV 39	O	ccde	MNS	-	+
IV 40	O	ccde	MNS	-	+
V 2	A	CcDe	MMS	-	+
V 3	O	CcDE	MNS	-	-
V 8	A	ccDE	MMS	-	-
V 9	A	ccde	MNs̄	-	-
V 11	O	CcDE	MNs̄	-	+
V 12	B	CcDE	MNs̄	-	+
V 13	B	CcDE	MNs̄	-	+

— Famille III - 3



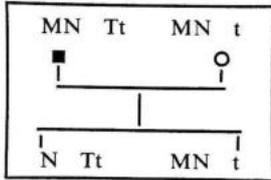
Soit : $\lambda = 3$
 $k = 3$

— Famille III - 6



Soit : $\lambda = 3$
 $k = 3$

— Famille III - 10



Soit : $\lambda = 0$
 $k = 0$

La dernière famille ne fournissant aucune information les calculs sont rapportés aux trois premières pour lesquelles nous obtenons :

$$\Sigma (\lambda) = 26$$

$$\Sigma (k) = 42$$

Dans ce cas l'existence d'un linkage entre la maladie et le système MN peut être admis avec un risque inférieur à $6,25 \times 10^{-3}$.

Le taux de recombinaison est alors :

$$c = 1/2 \left(1 - \sqrt{\frac{26}{42}} \right) = 10,66 \pm 3,4 \%$$

Ce qui indiquerait que le gène de cette génodermatose est assez proche de celui du système MN.

Dans la famille V, le sujet III₂ représente alors un exemple de crossing-over ; il apparaît, en effet, nettement dans cette fratrie que les gènes N et T sont liés sur le même chromosome, alors que, seul dans la famille, le sujet III₂ est de phénotype MT.

L'information génétique de la famille V ne permet pas d'étudier statistiquement le linkage avec le

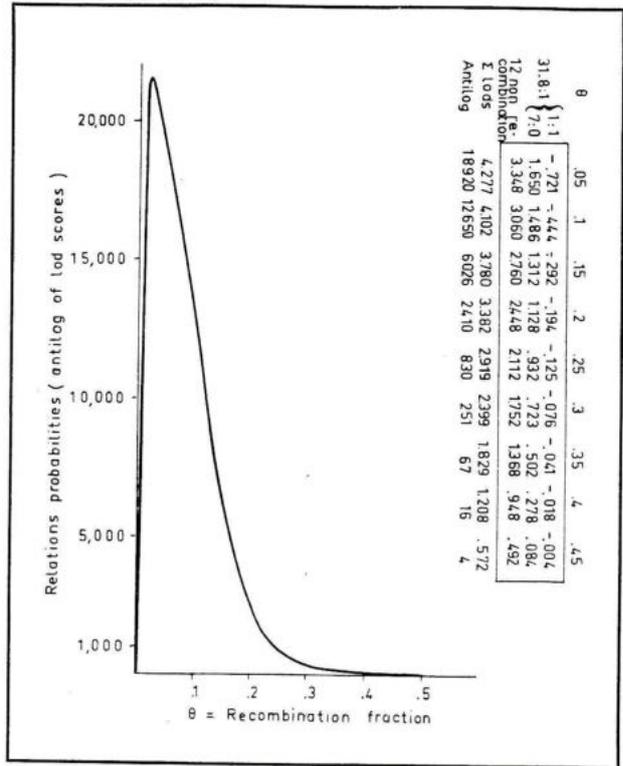


FIG. 4. — Etude du linkage selon Race et Sanger.

système Ss lié au système MN. Nous avons cependant vu que les différents phénotypes observés permettent de considérer que le gène s se transmet avec le gène N chez les sujets malades.

3° Nous avons aussi appliqué la méthode 2×2 de Penrose ou « sib-pair method » (8, 9) qui est rendue plus précise par la connaissance des génotypes parentaux (Smith) (14, 15) : c'est le cas de notre analyse. Smith considère que l'existence d'un linkage est démontré si le « score » total est positif et excède 3 fois la racine carrée de la variance :

$$\Sigma (\lambda) > 3 \times \sqrt{\Sigma (k)}$$

Nous obtenons avec l'échantillon des 4 familles sus-citées un « score » total de 26 et une variance de 42,25. Ainsi cette méthode confirme aussi l'existence d'un linkage entre le gène de cette génodermatose et le système MN.

4° R.R. Race et R. Sanger (communication personnelle) confirment ce linkage par la méthode du maximum de vraisemblance en utilisant les recombinés et non recombinés connus (fig. 4) et obtiennent un taux de recombinaison de 2 %.

5° Les résultats de J.H. Renwick (communication personnelle, tableau IV) avec la même méthode appliquée à l'ensemble de nos données (« computer analysis ») sont aussi en faveur de ce linkage, avec un taux de recombinaison d'environ 4,5 %.

TABLEAU IV
RÉSULTATS DE J.H. RENWICK

θ^*	Lod.
0,5	0
0,45	0,5551
0,4	1,1935
0,35	1,8231
0,3	2,4112
0,25	2,9509
0,2	3,4395
0,15	3,8699
0,1	4,2219
0,09	4,2788
0,08	4,3292
0,07	4,3719
0,06	4,4047
0,05	4,4244
0,04	4,4254 ← **
0,03	4,3975
0,02	4,3176
0,01	4,1119

θ^* = taux de recombinaison

** = résultat obtenu dans la présente étude

∴

CONCLUSIONS

L'étude des groupes sanguins ABO, Rhésus, MNSs, Kell et Duffy d'une famille atteinte d'une dermatose à transmission autosomale dominante nous a permis de rechercher un linkage éventuel entre cette génodermatose et ces systèmes érythrocytaires.

L'étude statistique, selon la méthode de Finney est en faveur d'un linkage entre la maladie et le système MN avec une probabilité de 0,994 et un taux de recombinaison de 10,66 %. L'un des membres de la famille donne un exemple de crossing-over entre les deux gènes.

Les autres études statistiques selon des méthodes différentes, confirment ce linkage mais donnent des taux de recombinaison de 2 % et 4,5 %.

Le linkage entre le système MN et la génodermatose scléro-atrophiante et kératodermique des extrémités constituerait le quatrième exemple démontré de linkage autosomal entre un système de groupe sanguin érythrocytaire et une maladie. Les trois autres cas concernent :

- l'elliptocytose et le système Rhésus (1),
- l'onycharthrose et le système ABO (11),
- une variété de cataracte zonulaire et le système Duffy (12).

Jusqu'à présent cependant aucune information chromosomique n'a permis de préciser la place de ces différents gènes dans la carte chromosomique humaine (13).

RÉSUMÉ

L'étude des groupes sanguins ABO, Rhésus, MNSs, Kell et Duffy d'une famille atteinte d'une dermatose à transmission autosomale dominante nous a permis de rechercher un linkage éventuel entre cette génodermatose et ces systèmes érythrocytaires.

L'étude statistique, selon la méthode de Finney est en faveur d'un linkage entre la maladie et le système MN

avec une probabilité de 0,994 et un taux de recombinaison de $10,66 \pm 3,4$ %. L'un des membres de la famille constitue un exemple de crossing-over entre les deux gènes.

Les autres études statistiques, utilisant des méthodes différentes confirment ce linkage mais donnent des taux de recombinaison de 2 % et 4,5 %.

SUMMARY

Linkage studies in a family with an autosomal dominant dermatosis, accordingly to the method of Finney, are in favour of a linkage between this disease and the MN system, with a probability of 0,994, and a recombination of 10,66 %. One member of the family is an example of a crossing-over between both genes.

Other statistical methods confirm this linkage but yield recombination frequencies of 2 % and 4,5 %.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHALMERS J.N.M., HAWLER S.D., 1953. — Date on linkage in man : elliptocytosis and blood groups. I : families 1-2 *Ann. Eugen. (Lond.)*, 17, 267.
2. FINNEY D.J., 1940. — The detection of linkage *Ann. Eugen. (Lond.)*, 10, 171.
3. FISHER R.A., 1935. — The detection of linkage with « dominant » abnormalities *Ann. Eugen. (Lond.)*, 6, 187.
4. GOUEMAND M., DELMAS-MARSALET Y., 1967. — Eléments d'Immuno-Hématologie *Flammarion Ed., Paris*.
5. HURIEZ Cl., DEMINATTI M., AGACHE P., MENNECIER M., 1968. — Une dénodysplasie non encore individualisée : la gènodermatose scléro-atrophiante et kératodermique des extrémités fréquemment dégénérative *Sem. Hôp. Paris*, 44, 481.
6. HURIEZ Cl., DEMINATTI M., AGACHE P., DELMAS-MARSALET Y., MENNECIER M., 1968. — Gènodermatose scléro-atrophiante et kératodermique des extrémités *Ann. Derm. Syph. (Paris)* (sous presse).
7. MENNECIER M., 1967. — Individualisation d'une nouvelle entité : la gènodermatose scléro-atrophiante et kératodermique des extrémités fréquemment dégénérative *Thèse Médecine, Lille*.
8. PENROSE L.S., 1935. — The detection of autosomal linkage in data which consist of pairs of brothers and sisters of unspecified parentage *Ann. Eugen. (Lond.)*, 6, 133.
9. PENROSE L.S., 1946. — A further note on the sib-pair linkage method *Ann. Eugen. (Lond.)*, 13, 25.
10. RACE R.R., SANGER R., 1962. — Blood groups in man *Blackwell Scientific Publ., Oxford*.
11. RENWICK J.H., LAWLER S.D., 1955. — Linkage between the ABO and nail patella loci *Ann. hum. Genet.*, 19, 312.
12. RENWICK J.H., LAWLER S.D., 1964. — Probable linkage between a congenital cataract locus and the Duffy blood group locus *Ann. hum. Genet.*, 27, 319.
13. SALMON Ch., ROPARTZ C., DE GROUCHY J., LEJEUNE J., SALMON D., RIVAT L., ROUSSEAU P.Y., LIBERGE G., DELARUE F., 1966. — Exclusion de certaines localisations autosomiques des gènes de groupes sanguins et sériques *Ann. Génét.*, 9, 9.
14. SMITH C.A.B., 1953. — The détection of linkage in human genetics *J. Roy. Stat. Soc.*, 15, 153.
15. SMITH C.A.B., 1965. — Linkage in blood group genetics *Bibl. haemat. (Basel)*, 23, 263.

