Génétique des populations

Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

Nicole Philip

Département de génétique médicale, Marseille

Date de création du document 2010-2011

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

Table des matières

I La loi de Hardy-Weinberg....3

I.1 Application de la loi de Hardy-Weinberg à l'estimation des fréquences des gènes autosomiques.... 5

I.2 Pour les maladies liées au chromosome X....5

I.3 Pour vérifier si la loi de Hardy -Weinberg s'applique à une population donnée pour un gène donné....6

I.3.1 On calcule les fréquences alléliques à partir des fréquences des génotypes 6

I.3.2 On compare les nombres attendus aux nombres observés 7

II Facteurs influençant les fréquences géniques.... 9

II.1 Mutations....9

II.2 Sélection 9

II.3 Dérive génétique....10

III Causes du maintien des maladies génétiques malgré la sélection dans les grandes populations.... 11

III.1 L'équilibre mutation-sélection.... 11

III.2 L'avantage sélectif des hétérozygotes.... 13

IV Fréquence élevée de certaines maladies très rares dans de petites populations : l'effet fondateur....14

V Consanguinité....14

V.1 Calcul du coefficient....14

V.2 Consanguinité et maladie récessive autosomique....15

V.3 Les conséquences de la consanguinité à l'échelle d'une population.... 16

VI Annexes....17

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

La génétique des populations a pour objectif l'étude de la fréquence des gènes et des génotypes, et des facteurs susceptibles de modifier ces fréquences au cours des générations successives. Certains de ces facteurs comme la sélection, les mutations, la dérive génétique et les migrations peuvent changer la fréquence des gènes et des génotypes. La consanguinité (union entre sujets apparentés) peut modifier la fréquence des génotypes sans influencer la fréquence des gènes.

La loi de Hardy-Weinberg décrit les relations entre les fréquences génotypiques et les fréquences alléliques. Elle permet l'estimation de la fréquence des hétérozygotes pour les maladies récessives autosomiques.

Fréquences alléliques et estimation de la fréquence des gènes à partir des génotypes

Pour parler de fréquences géniques (ou plutôt alléliques), on se réfère à la notion de « pool » de gènes d'une population. Pour un gène autosomique, dans une population de N individus, il y a 2 N locus.

Si l'on considère un locus avec deux allèles A et a, p définit la proportion d'allèles A et q la proportion d'allèles a.

L'estimation de la fréquence des gènes à partir des génotypes n'est possible que si tous les génotypes sont identifiables : les deux allèles sont codominants.

La meilleure estimation des la fréquence de ces allèles est :

p = f(AA) + 1/2 f(AB)

q = f(BB) + 1/2f f(AB)

I LA LOI DE HARDY-WEINBERG

Proposée en 1908 indépendamment par le mathématicien anglais Hardy et le médecin allemand Weinberg, la loi de Hardy-Weinberg se définit comme suit:
Dans une population de dimension infinie, où les unions se font au hasard (PANMIXIE), où il n'existe ni migration, ni sélection contre un phénotype particulier, et où le taux de mutations est constant, **les proportions des différents génotypes restent constantes d'une génération à l'autre**.

Prenons l'exemple d'un locus qui peut être occupé par deux allèles A et a, tels que la proportion de gènes A est p et la proportion de gènes a est q :

$$p+q=1$$

(q est en général utilisé pour désigner l'allèle récessif).

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

La loi de Hardy-Weinberg

	Gamètes mâles *A (p)* *a (q)*	
Gamètes A (p)	*AA (p2)*	*Aa (pq)*
Gamètes a (q)	*Aa (pq)*	*aa (q2)*

Fréquence du génotype **AA : p2**
Fréquence du génotype **aa : q2**
Fréquence du génotype **Aa : 2pq**

f (A) = p2 + pq = p (p+ q)= p
f (a) = q2 + pq = q (p + q)= q

Dans une population telle que définie précédemment, nous allons voir comment évolue la fréquence des gènes d'une génération à l'autre:

Unions possibles	*AA*	*Aa*	*aa*
AA	*p4*	*2p3q*	*p2q2*
Aa	*2p3q*	*4p2q2*	*2pq3*
aa	*p2q2*	*2pq3*	*q4*

Fréquence des mariages aa x Aa = 2pq3 + 2pq3 = 4 pq3

		Génotypes des enfants		
Type d'union	*fréquence*	*AA*	*Aa*	*aa*
AA X AA	*p4*	*p4*		
AA X Aa	*4p3q*	*2p3q*	*2p3q*	
Aa X Aa	*4p2q2*	*p2q2*	*2p2q2*	*p2q2*
aa X aa	*q4*			*q4*
aa X Aa	*4pq3*		*2pq3*	*2pq3*
AA x aa	*2p2q2*		*2p2q2*	

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

Total :

AA : p2 (p4 + 2p3q + p2q2) = p2 (p2 + 2pq + q2) = p2

Aa : 2pq (p4 + 2p3q + p2q2) = 2pq(p2 + 2pq + q2) = 2pq

Aa : q2 (p4 + 2p3q + p2q2) = q2 (p2 + 2pq + q2) = q2

La proportion des génotypes reste donc inchangée à la deuxième génération, c'est l'équilibre de Hardy-Weinberg.

I.1 APPLICATION DE LA LOI DE HARDY-WEINBERG À L'ESTIMATION DES FRÉQUENCES DES GÈNES AUTOSOMIQUES

Si les hétérozygote ne sont pas reconnaissables (dominance complète d'un allèle), dans l'hypothèse où les génotypes sont en équilibre, les fréquences géniques et les fréquences de génotypes peuvent être estimées si la fréquence de l'homozygote rare est connue.

Supposons une maladie récessive liée à des mutations homozygote d'un gène biallélique, A représentant l'allèle normal et a l'allèle muté.

Le phénotype des individus présentant les génotypes AA et Aa est identique.
Par contre, la proportion d'individus aa correspond à q2.
On peut donc en déduire q= √ q2 ; p= 1-q
La fréquence des hétérozygotes Aa correspond à 2pq et peut être calculée
2pq = 2 x √q2 x (1- √q2)
Si q est très petit, 1 - √q2 est très proche de 1, donc 2pq ~ √q2

Exemple: la phénylcétonurie est une maladie récessive autosomique qui atteint un enfant sur 10 000.

q = √1 / 10 000 = 1 / 100

2 pq = 2 x 1/100 x (1 – 1/100)

1 – 1/100 = 99/100 : très peu différent de 1 ; donc 2pq ~ 2 X 1/100 ~ 1/50

I.2 POUR LES MALADIES LIÉES AU CHROMOSOME X

La situation est plus simple. Les hommes ne possédant qu'un seul chromosome X, la fréquence de l'allèle morbide est égale à la proportion de garçons qui sont atteints.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

Maladie récessive liée au chromosome X

Maladie récessive liée au chromosome X					
	Garçon		Filles		
Phénotype	Sain	Malade	Sain	Saine	(Malade)
Génotype	A	A (I)	AA	Aa (H)	aa
Fréquence	p	q	p2	2pq	q2

On connait I, l'incidence de la maladie dans la population masculine = q
La fréquence des filles hétérozygotes, H est donc égale à :
2 X q X (1 –q)
Si q est très petit : H= 2I (il y a deux fois plus de femmes hétérozygotes que de garçon atteints).

I.3 POUR VÉRIFIER SI LA LOI DE HARDY -WEINBERG S'APPLIQUE À UNE POPULATION DONNÉE POUR UN GÈNE DONNÉ

I.3.1 On calcule les fréquences alléliques à partir des fréquences des génotypes

Population N ---> nombre d'allèles = 2N

Nombre d'individus AA= x
Nombre d'individus BB= y
Nombre d'individus AB= z

$$\text{Fréquence de l'allèle A : } p = \frac{2x+z}{2N}$$

$$\text{Fréquence de l'allèle B : } q = \frac{2y+z}{2N}$$

I.3.2 On compare les nombres attendus aux nombres observés

Nombres attendus= AA: p2 x N ,
AB: q2 x N,
BB: 2pq x N

Nombres observés= fréquence des phénotypes

On fait un test de X2

EXEMPLE

Genotypes associated with myocardial infarction risk are more common in African Americans than in European Americans.

Lanfear DE, et al J Am Coll Cardiol. 2004 Jul 7;44(1):165-7

Les auteurs ont étudié la fréquence des différents génotypes dans trois gènes dans deux groupes de population: 95 Afro-Américains (AA), et 95 américains d'origine européenne (EA)

Fréquence des différents génotypes

Polymorphisme	*GJA-4 (C10009T)*			*MMP-3 (–1171delA)*			*PAI-1 –668delG*
Genotype	*C/C*	*C/T*	*T/T*	*-/-*	*-/A*	*A/A*	*-/-*
AA nombre *%*	*24* *(25.3)*	*52* *(54.9)*	*19* *(19.8)*	*2* *(2.2)*	*19* *(19.8)*	*74* *(78)*	*7* *(7.6)*
EA nombre *%*	*46* *(48.4)*	*42* *(44.1)*	*7* *(7.5)*	*30* *(32.3)*	*42* *(44.1)*	*23* *(23.6)*	*37* *(38.7)*

Pour le polymorphisme GJA-4 (C10009T)

Dans la population AA : nombres observés

Fréquence de l'allèle C : (24 X 2) + 52 = 100 = 0,526

95 X 2 190

Fréquence de l'allèle T : (19 X 2) + 52 = 90 = 0,474

95 X 2 190

Nombres attendus :

- *génotype C/C : (0,526) 2 X 95 = 26,2*
- *génotype C/T : 2 X 0,526 X 0,474 X 95 = 47,3*
- *génotype T/T : (0,474)2 X 95 = 21,3*

x2 : Σ(o-e)2 = (24-26.2)2 + (52-47.3)2 + (19-21.3)2 = 0.185+ 0.47 + 0.25 = 0.9

e	*26.2*	*47.3*	*21.3*

(p entre 0.3 et 0.5 : non significatif)

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

II FACTEURS INFLUENÇANT LES FRÉQUENCES GÉNIQUES

Déviations à l'équilibre de Hardy-Weinberg

II.1 MUTATIONS

Les mutations non-récurrentes

Si une mutation est unique ou très rare, la probabilité qu'elle disparaisse est très grande du fait des fluctuations d'échantillonnage.

Une mutation unique qui n'entraine pas d'avantage sélectif pour le mutant ne peut pas produire d'effet permanent dans une population.

Les mutations récurrentes

Si une mutation est récurrente, on parle de pression de mutation.

Soit un gène A, avec deux allèles A1 et A2 de fréquence p0 et q0 à un instant t0

		μ		v	
	A1	---------->	A2	A2 ---------->	A1
Fréquence	p0		μp0	qo	vq0

La fraction de A1 transformée en A2 par mutation sera de μp

La fraction de A2 transformée en A1 par mutation sera de v q

En fait, v est habituellement beaucoup moins fréquent que μ.

Donc, l'allèle A1 devrait tendre à diminuer au profit de A2. Pour maintenir l'équilibre, il y a donc un autre mécanisme, la **sélection**.

II.2 SÉLECTION

On parle de sélection naturelle lorsque différents génotypes ne sont pas également viables et féconds.

A chaque génotype, on peut associer un coefficient **s ou coefficient de sélection** compris entre 0 et 1.

Dans une **maladie létale** ou génétiquement létale (les individus peuvent survivre mais ne se reproduisent pas) **s = 1**

La valeur adaptative (f) d'un génotype est définie comme son efficacité à produire des descendants.

Cette valeur adaptative est mesurée en valeur relative, **1** symbolisant la f du génotype optimum. **s = 1 - f**

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

II.3 DÉRIVE GÉNÉTIQUE

Dans les grandes populations, les variations (liées au hasard) du nombre d'enfants produits par des individus de génotypes différents, n'ont pas d'effet significatif sur la fréquence des gènes.

Dans les **petites populations**, ces variations peuvent avoir un effet considérable:
- si un gène particulier n'est retrouvé que chez un petit nombre d'individus, si ces individus n'ont pas d'enfants ou, que par chance (hasard), ces enfants n'héritent pas de ce gène, le gène en question va complètement disparaître de la population (éteint : fréquence = 0) et son allèle va devenir fixé (fréquence = 1).

La part de la **dérive génique aléatoire** dépend de la taille de la population. Elle est plus grande dans les petites populations où les variations dans la fréquence des gènes peuvent être considérables d'une génération à l'autre.

Démonstration : Influence de la dérive aléatoire sur les fréquences géniques

Soit Ne l'effectif de la population des reproducteurs. La nouvelle génération est formée à partir d'un d'un échantillon de 2Ne gamètes.
Soient p et q la proportion des 2 allèles à la première génération.
La loi de probabilité de p est une loi binomiale de variance

$$Vp = \frac{pq}{2Ne} \quad \text{et } \sigma \text{ (écart-type) = racine carrée de Vp}$$

Exemple: Ne= 50 et p= 0,5

$$\sigma^2 = \frac{0,5 \times 0,5}{100} = \frac{1}{400} \longrightarrow \sigma = \frac{1}{20} = 0,05$$

A la génération suivante, p sera compris entre 0,40 et 0,60 (+/- 2 écart-types) avec une probabilité de 95%.
A la génération suivante, si N=50 et p= 0,4

$$\sigma^2 = \frac{0,4 \times 0,6}{100} = \frac{0,24}{100} = \frac{1}{400} \quad \sigma \sim 0,05$$

p sera compris entre 0,3 et 0,5.
Dans un tel système, il n'y a que 2 états stables: p=0 et p=1.
Sous l'influence de la dérive, une population évoluera vers l'un de ces deux états

Dans une petite population, lorsqu'une mutation apporte un nouvel allèle, le destin ultime de celui-ci est:

$$\text{-soit de disparaitre: probabilité} = 1 - \frac{1}{2Ne}$$

$$\text{-soit d'éliminer les autres: probabilité} = \frac{1}{2Ne}$$

Dans une population de 500 individus, un nouvel allèle a 1 chance sur 1000 d'éliminer les autres et 999 chances sur 1000 d'être éliminé.

La durée moyenne est de :

2 log(2N) génération pour la disparition

4 N générations pour la fixation.

III CAUSES DU MAINTIEN DES MALADIES GÉNÉTIQUES MALGRÉ LA SÉLECTION DANS LES GRANDES POPULATIONS

Dans les maladies génétiques soumises à la sélection, un nombre significatif d'allèles ne sont pas transmis à la génération suivante et disparaissent donc du « pool » d'allèles. Malgré ceci, les maladies génétiques se maintiennent à une fréquence stable dans la population. Deux phénomènes peuvent expliquer ceci :

III.1 L'ÉQUILIBRE MUTATION-SÉLECTION

A chaque génération, les mutations survenues « de novo» vont compenser la perte des allèles liés à la sélection.

a) Dans une maladie dominante génétiquement létale (dans laquelle les individus ont une fertilité nulle quelle que soit la durée de leur vie, tous les cas sont liés à des mutations de novo (par exemple les chondrodysplasies létales comme le nanisme tanathophore, les encéphalopathies liées à des mutations de gènes comme *MEF2C, EHMT1*….)

b) Dans certaines maladies dominantes , la fertilité est diminuée soit parce que les individus ont une durée de vie moyenne réduite (neurofibromatose), soit parce qu'en dépit d'une fécondité normale, ils ont moins d'enfants que la population générale (achondroplasie). Le pourcentage de cas lié à des mutations de novo est donc d'autant plus élevé que la fertilité des individus atteints est faible. On estime 80% des enfants achondroplases naissent de parents normaux.

c) Dans une maladie récessive liée au chromosome X

Dans une maladie génétiquement létale, s=1 pour les individus atteints.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

Comme nous avons vus que H (fréquence des femmes hétérozygotes) = 2 I (incidence des individus malades), à chaque génération un tiers du « pool » d'allèles mutés est éliminé. Comme la plupart de ces maladies se maintiennent à une fréquence constante dans la population, ceci veut dire qu'à chaque génération, 1/3 des cas sont liés à des mutations *de novo*. C'est le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Démonstration *: (H : fréquence des femmes hétérozygotes ; I = incidence des homes malades ; μ = taux de mutations)*

H = 2μ + H/2 + I (1-s) ou H =2μ+ H/2+ If

I = μ + H/2

Dans une maladie génétiquement létale : s = 1 et f = 0

H= 2μ+ H/2

I = μ + H/2

D'où : H = 4μ et I = μ + 2μ -> ***μ = I/3***

Dans certaines maladies liées au chromosome X (hémophilie, dystrophie musculaire de Becker) les hommes atteints ont une fertilité réduite mais peuvent avoir des enfants et transmettront donc la mutation à toutes leurs filles. La proportion de mutation *de novo* est donc inférieure et la mère d'un cas sporadique a plus de risque d'être hétérozygote.

Dans une maladie non létale, par exemple la dystrophie musculaire de Becker dans laquelle f = 0,7

H =2μ+ H/2+1(0.7)

I =μ + H/2

H =2μ + H/2 + (μ+ H/2) (0.7)

H/2 – 0,7 H/2 = 2,7μ donc 0,3 H/2 = 2,7μ donc H = 18μ

Comme I =μ+H/2 I = 10μ ***μ = I/10***

d) Dans les maladies récessives très rares , la sélection s'exerce à l'encontre des homozygote alors que l'immense majorité des allèles mutés sont portés par des individus hétérozygotes, ce qui permet le maintien des fréquences géniques. Dans une maladie de fréquence q2, le nombre d'allèles éliminés à chaque génération est 2q2 (chaque individu atteint ayant deux allèles) alors que 2pq (c'est-à-dire à peu près 2q) sont transmis par les hétérozygotes à la génération suivantes. Si q2= 1/90 000, la proportion d'allèles éliminés est de 1/300. On estime que le taux de mutation *de novo* est très faible (mais non nul)

Age paternel et mutations

L'influence de l'âge paternel sur la survenue de mutations dominantes de *novo* est démontrée. Certaines mutations *de novo* ont une origine paternelle exclusive. Pour beaucoup d'entre elles, notamment celles conduisant à la neurofibromatose de type I, le syndromes d'Apert, l'achondroplasie, le nanisme tanathophore, le syndrome de Marfan,

l'âge moyen des pères à la naissance est significativement plus élevé que l'âge paternel moyen dans la population générale. L'âge paternel avancé favorise aussi la survenue de certaines mutations sur des gènes liés au chromosome X. Dans certaines maladies (maladie de Lesch-Nyhan, hémophilie) l'origine des mutations est exclusivement paternelle (donc grand-paternelle) et l'âge des grands-pères maternels à la naissance de leur fille hétérozygote était significativement plus élevé.

Cette influence a longtemps été attribuée au fait que, contrairement à la méiose féminine où le stock d'ovocytes est fixé à la naissance, les cellules souches donnant naissance aux spermatozoïdes continuent à se diviser toute la vie, favorisant ainsi l'accumulation progressive d'erreurs de réplication dans les gonades masculines.

Des travaux récents ont montré que ceci était lié au fait que certaines mutations conféraient aux spermatogonies un avantage sélectif, favorisant la sélection clonale (Goriely). Ceci a notamment été démontré pour les mutations des gènes FGFR (responsables de pathologies telles que les syndromes d'Apert et de Crouzon, l'achondroplasie…), mutations retrouvées dans certains cancers.

III.2 L'AVANTAGE SÉLECTIF DES HÉTÉROZYGOTES

Dans les maladies récessives fréquentes, intervient un autre phénomène, l'avantage sélectif des hétérozygotes : les hétérozygotes ont une fertilité supérieure celle des homozygotes normaux et transmettent donc à la génération suivante un excès d'allèles mutés, ce qui permet le maintien de la fréquence de la maladie malgré une sélection totale contre les homozygotes. C'est le cas de la drépanocytose et du déficit en G6PD deux maladies du globule rouge particulièrement répandues en Afrique car les hétérozygotes sont résistants au paludisme, facteur de mortalité majeur dans ces régions. La même théorie a été avancée pour la mucoviscidose ; les porteurs hétérozygotes de la mutation ΔF508 auraient une résistance accrue au cholera et autres maladies infectieuses intestinales dont les épidémies ont décimé les populations jusqu'au moyen-âge. Ceci est souvent appelé "**overdominance**". (Permet de compenser la perte des gènes liée à l'infertilité des homozygotes)

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

IV FRÉQUENCE ÉLEVÉE DE CERTAINES MALADIES TRÈS RARES DANS DE PETITES POPULATIONS : L'EFFET FONDATEUR

Lorsqu'une population est fondée à partir d'un petit groupe d'individu, si parmi les fondateurs se trouve un allèle très rare, celui-ci peut, sous l'influence de la dérive génétique (voir plus haut) et en l'espace de quelques générations, être fixé. On trouve plusieurs maladies récessives liées à un effet fondateur dans la population finlandaise. Dans la population Amish de Pennsylvanie, le syndrome d'Ellis van Creveld est relativement fréquent (q= 0.07) alors qu'il est exceptionnel dans le reste du monde. Dans toutes les familles Amish étudiées la mutation est la même et il a pu être démontré que toutes ces familles descendaient d'un même couple d'immigrants.

V CONSANGUINITÉ

Deux personnes sont apparentées lorsqu'ils ont **au moins un ancêtre commun vérifiable**. Les individus nés d'une union entre apparentés sont dits consanguins. Par extension l'épithète peut concerner une union.

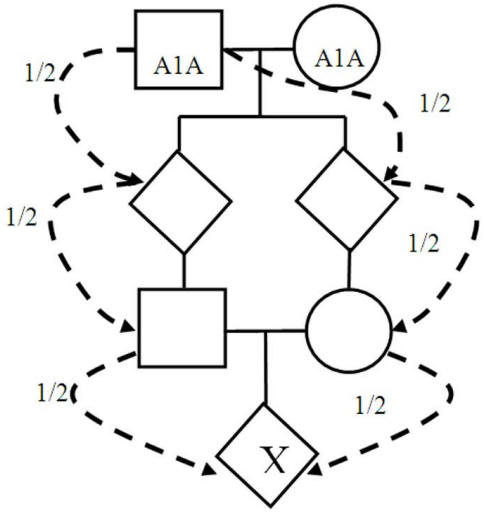
On peut définir le coefficient de consanguinité comme la probabilité que, chez un individu, en un locus autosomique donné, les **deux allèles soient identiques par descendance mendélienne** c'est-à-dire proviennent de la réplication d'un allèle que possédait un ancêtre commun à son père et à sa mère. L'individu consanguin homozygote à un locus du fait de sa consanguinité peut être dit « autozygote »; le coefficient de consanguinité est donc la probabilité qu'à un locus donné le sujet soit autozygote.

V.1 CALCUL DU COEFFICIENT

L'individu X, est issu d'un couple de cousins germains :
Soit le locus A. Les deux ancêtres communs sont porteurs respectivement des allèles A1 et A2 et A3 et A4.
Calculons la probabilité que l'individu X soit homozygote au locus A par réplication d'un des ces 4 allèles ancestraux

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

Calcul du coefficient



L'individu X a :

Une probabilité de ½ X ½ X ½ = **1/8** d'avoir reçu l'allèle A1 au locus paternel
Une probabilité de ½ X ½ X ½ = 1/8 d'avoir reçu l'allèle A1 au locus maternel
Une probabilité de 1/8 X 1/8 = 1/64 d'être homozygote pour cet allèle A1

Selon le même raisonnement, il a une probabilité de 1/64 d'être homozygote pour A2, pour A3 ou pour A4

La probabilité qu'il soit homozygote pour l'un des 4 allèles ancestraux est donc de **1/64 X4 = 1/16**

1/16 = coefficient de consanguinité d'un individu issu de parents cousins germains
Pour chaque allèle, X a (1/2) m+p+2 chances d'être homozygote,
m= nombre de chaînons qui relient la mère à l'ancêtre commun
p= nombre de chaînons qui relient le père à l'ancêtre commun
Pour chaque ancêtre, X a 1/2 (m+p+1) (= 2x 1/2 (m+p+2)) chances d'être homozygote.
Coefficient de consanguinité F **F = Σ 1/2 (m+p+1)**
∑ = somme (on calcule 1/2 (m+p+1) pour chaque ancêtre)

V.2 CONSANGUINITÉ ET MALADIE RÉCESSIVE AUTOSOMIQUE

A l'échelle d'un individu

Soit une maladie de fréquence q2 (un individu pris au hasard dans la population générale a un risque q2 d'être atteint de cette maladie).
Pour un individu consanguin (coefficient F) :

- La probabilité que cet individu soit homozygote du fait de sa consanguinité est Fq.
- La probabilité qu'il soit homozygote du fait du hasard et de (1-F)q2
- Le risque qu'il soit homozygote, au total est

Fq +(1-F)q2
soit = q2 - F q2 + Fq
soit = q2 + Fq (1-q)
soit = **q2 + Fq** (car 1-q = p, et p est très proche de 1)

La probabilité d'avoir un enfant homozygote pour un allèle muté, donc atteint, dans le cas d'une maladie autosomique récessive dont la fréquence est **q2** , dans un mariage consanguin où le coefficient de parenté est F, est égal à **q2+ Fq**

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

On trouve une plus grande proportion d'individus apparentés parmi les parents d'enfants atteints de maladies récessives.

Risque relatif d'avoir un enfant atteint d'une maladie autosomique récessive (de fréquence q2) dans un couple consanguin par rapport à la population générale

$$RR = \frac{Fq + (1-F)q2}{q2}$$

On montre que plus la maladie est rare, plus le risque relatif pour les unions consanguines est important

Exemple : risque d'avoir un enfant atteint de Phénylcétonurie pour un couple de cousins germains.

Fréquence de la phénylcétonurie dans la population générale : q2 = 1/10000

R (risque lié à la consanguinité) = 1 / 10000 + (1/16 x 1/100)
= 1 / 10000 + 1/1600
= **1/1600**

RR = risque lié à la consanguinité / risque de la population générale
1/1600 / 1/10 000 = 6
Le risque est 6 fois plus élevé pour des cousins germains que pour un couple non apparenté.
Le risque est d'autant plus élevé que la maladie est rare : **Exemples**:
Mucoviscidose (q2 = 1/3000) : RR =3.5
Galactosémie (q2 = 1/40000) : RR =12
Ataxie télangiectasie (q2 = 1/100000) : RR =20

V.3 LES CONSÉQUENCES DE LA CONSANGUINITÉ À L'ÉCHELLE D'UNE POPULATION

Dans des populations fortement consanguines, quel est le retentissement sur les fréquences alléliques et génotypiques?

On peut définir Fi = coefficient moyen de parenté dans une population non panmictique
Fi = moyenne des coefficients de parenté des différents couples de la génération i
Soit un locus di-allélique : allèles A1 et A2, de fréquences respectives p et q chez les parents.
Soit F le coefficient moyen de parenté à la génération des parents.

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -

A la génération suivante :

f(A1A1) = Fp + (1-F)p2

f(A2A2) = Fq + (1-F)q2

f(A1A2) = Fpq + (1-F)2pq

Soit:

f(A1A1) = p2 + Fp (1-p)

f(A2A2) = q2 + Fq (1-q)

f(A1A2) = 2pq – 2Fpq

Il y a donc un accroissement de la fréquence des homozygotes, et une diminution de la fréquence des hétérozygotes. (**fréquences génotypiques**)
En revanche, les fréquences **alléliques** restent inchangées
Ex: f(A1) = (p2 + Fp (1-p)) + (1/2 (2pq – 2Fpq)) = p2 + Fpq + pq –Fpq = p2 + pq = p (p+q) = p

Donc: la consanguinité ne s'accompagne pas de détérioration du stock génique dans une grande population, mais d'une augmentation de la morbidité pour les maladies autosomiques récessives.

VI ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Alfonso-Sánchez MA, Pérez-Miranda AM, García-Obregón S, Peña JA. : An evolutionary approach to the high frequency of the Delta F508 CFTR mutation in European populations. Med Hypotheses. 2010 Jun;74(6):989-92.
- Goriely A, McVean GA, Röjmyr M, Ingemarsson B, Wilkie AO. : Evidence for selective advantage of pathogenic FGFR2 mutations in the male germ line. Science. 2003 Aug 1;301(5633):643-6.
- Risch N, Tang H, Katzenstein H, Ekstein J. : Geographic distribution of disease mutations in the Ashkenazi Jewish population supports genetic drift over selection. Am J Hum Genet. 2003 Apr;72(4):812-22
- Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, Yates SN, Kwiatkowski D, Gupta S, Warn P, Allsopp CE, Gilbert SC, Peschu N et al. : Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. Nature. 1995 Jul 20;376(6537):246-9
- Zlotogora J. : High frequencies of human genetic diseases: founder effect with genetic drift or selection? Am J Med Genet. 1994 Jan 1;49(1):10-3

- © Université Médicale Virtuelle Francophone -