

La drépanocytose : exemple de polymorphisme balance en génétique humaine*

M. DEMINATTI

La drépanocytose ou anémie à hémoglobine S est due à l'existence d'un gène autosomique récessif dont la fréquence est très élevée dans les populations africaines. Le maintien à un taux très élevé de la fréquence de ce gène délétère à travers les générations malgré la perte à chaque génération de la presque totalité des homozygotes, est attribué à un avantage sélectif des hétérozygotes par suite de l'augmentation de leur viabilité résultant de leur moindre sensibilité au paludisme.

La Drépanocytose ou Sicklémie, ou anémie hémolytique à hématies falciformes, ou encore anémie à hémoglobine S, est une hémoglobinose caractérisée par la présence dans les hématies d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S dont la fraction protéique diffère de l'hémoglobine A normale par la substitution d'un acide aminé par un autre acide aminé au niveau des chaînes polypeptidiques β .

La fraction protéique de l'Hb A ($\alpha_2^A \beta_2^A$) résulte de l'accolement de deux dimères : l'un α_2 comprend deux chaînes protéiques α , l'autre β_2 deux chaînes β . L'Hb S ($\alpha_2 \beta_2^{Valine}$) est constituée de deux chaînes α associées à deux chaînes β avec substitution de l'acide glutamique par la valine au niveau du 6^{ème} acide aminé.

A côté de cette Hb S on peut citer d'autres Hb anormales par modification des chaînes β : Hb C ($\alpha_2^A \beta_2^{Lysine}$), Hb D ($\alpha_2^A \beta_2^{1,21 \text{ glut. N}}$) etc... qui sont des mutations pathologiques.

GENOTYPES ET PHENOTYPES

La synthèse des chaînes protéiques de l'Hb se fait sous le contrôle de gènes (α et β) c'est-à-dire de

(*) Exposé d'initiation à la génétique des populations.

chaînes d'ADN spécifiques porteuses d'un code dont la traduction par le biais d'un ARN messager au contact des ribosomes est responsable de la spécificité de ces protéines. Ces gènes seraient localisés sur le chromosome n° 2.

Toute modification ou mutation de ces gènes entraîne la synthèse de chaînes protéiques anormales. Ainsi, les différentes chaînes β observées (βA , βS , βC etc...) résultent de mutations du gène β : gène βA , gène βS , gène βC etc... Tous ces gènes sont dits allèles parce qu'ils occupent toujours le même endroit ou locus sur le même type de chromosome, c'est-à-dire le chromosome n° 2. Autrement dit si nous pouvions rassembler dans une urne tous les chromosomes n° 2 d'une population donnée, nous aurions les informations suivantes :

1) certains chromosomes n° 2 porteraient le gène βA , d'autres le gène βS , d'autres le gène βC etc...

2) jamais nous ne trouverions un chromosome n° 2 porteur de plus d'un seul gène β ;

3) le décompte de différents types de chromosomes nous fournirait la fréquence des gènes βA , βS , βC etc... dans cette population. Ainsi la fréquence du gène βS (gène S) varie de 1 à 15 % et plus suivant les populations.

Considérons, pour simplifier l'exposé qui suit, une population théorique dans laquelle on ne rencontre que les allèles βA et βS (gènes A et gènes S), avec des fréquences obtenues en extrayant au hasard 100 chromosomes n° 2 de l'urne contenant tous les chromosomes n° 2 de cette population :

$$p = \text{fréquence du gène A} = \frac{85 \text{ gènes sur } 100}{100} = 0,85.$$

$$q = \text{fréquence du gène S} = \frac{15 \text{ gènes S sur } 100}{100} = 0,15.$$

d'où $p + q = 1,00$.

Par ailleurs, le génôme de chaque individu, c'est-à-dire l'ensemble de ses gènes sont répartis sur 23 paires de chromosomes homologues dont l'une est d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle. Chaque individu possède donc deux chromosomes n° 2, ce qui permet, en ce qui concerne les gènes A et S, les combinaisons appelées **génotypes**, suivantes :

1) les individus homozygotes A auront leurs deux chromosomes n° 2 porteurs du gène A ;

2) les individus hétérozygotes AS auront leurs deux chromosomes n° 2 porteurs l'un du gène A, l'autre du gène S. Ils seront conducteurs du trait drépanocytaire ;

3) les individus homozygotes S auront leurs deux chromosomes n° 2 porteurs du gène S.

Biochimiquement, il est possible de préciser pour chaque individu, la nature de la ou des Hb qu'il peut synthétiser, c'est-à-dire de connaître son génotype : AA, AS ou SS. Par contre, si connaissant les génotypes, on utilise le critère clinique qui permet de définir les **phénotypes** des individus et de les classer en sujets sains, phénotype (A) ou sujets atteints de sicklémie, phénotype (S), on observe les correspondances suivantes :

Génotypes	Phénotypes
AA)	(A) : sujets non malades.
AS)	
SS	(S) : sujets malades.

Ainsi, seuls les sujets homozygotes S, dont le génôme contient deux gènes S, présentent tous les signes cliniques de la drépanocytose. Chez les sujets hétérozygotes AS à phénotype (A), on peut toutefois rechercher certains caractères liés à la présence d'environ 30 à 40 % d'Hb S tels que la falciformation des globules rouges. C'est sur la base de l'analyse des manifestations phénotypiques que se définit la récessivité du gène S : seuls les sujets porteurs du gène S à l'état de double dose, c'est-à-dire les homozygotes S, ont le phénotype sicklémique.

DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DU GENE S

La « ceinture sicklémique » avec des fréquences variables du gène S suivant les ethnies et dépassant parfois 30 % comprend l'Afrique médiane, Madagascar, Ceylan, le Sud de l'Inde.

A un taux moindre le gène S se rencontre aussi en Afrique du Nord, dans la vallée du Nil, dans tout le Proche-Orient, chez les Noirs américains, et en Amérique Centrale.

PROBLEME POSE PAR LA DREPANOCYTOSE

Comment expliquer le maintien du gène délétère S avec une fréquence aussi élevée (1 à 30 %) à travers les générations, malgré la perte à chaque génération de 4 à plus de 10 % des gènes S puisque la presque totalité des individus homozygotes S d'une génération donnée, ne participent pas à la procréation de la génération suivante par suite de la mortalité infantile élevée, qui touche ces homozygotes S ?

Pour tenter d'élucider ce problème, il faut tout d'abord nous familiariser avec les règles générales de la génétique de population qui reposent sur la loi de HARDY-WEINBERG. Puis, sur la base de ces normes, nous analyserons les hypothèses émises pour expliquer ce maintien d'une fréquence élevée du gène S malgré son caractère léthal. Nous n'analyserons pas ici les problèmes posés par les fluctuations géographiques locales de la fréquence de ce gène.

BASES DE L'ANALYSE DU PROBLEME : LA LOI DE HARDY-WEINBERG

Enoncé de la loi : « dans une population importante et panmictique c'est-à-dire dans laquelle tous les individus d'une même génération sont reproducteurs et les couples se forment au hasard, la proportion des gènes, donc des génotypes, reste constante d'une génération à l'autre s'il n'y a ni sélection, ni mutation ».

Soit une population panmictique composée de sujets homozygotes A, homozygotes S, et hétérozygotes AS, la génération F_0 de cette population est caractérisée par une fréquence du gène A égale à p et par une fréquence du gène S égal à q de sorte que la somme $p + q = 1$. Sachant que leurs gamètes

(ovules et spermatozoïdes) portent soit le gène A soit le gène S, les fréquences de ces deux types de gamètes sont respectivement égales à p et q. Il est possible de calculer la fréquence des génotypes en génération F1 c'est-à-dire des descendants de la génération Fo (tableau 1) :

Sperma- tozoïdes	p(A) = fréquence du gène A	q(S) = fréquence du gène S
Ovules		
p (A)	$p \times p = p^2$ descen- dants F1 de génotype AA	$p \times q = pq$ descen- dants F1 de génotype AS
q (S)	$p \times q = pq$ descen- dants F1 de génotype AS	$q \times q = q^2$ descen- dants F1 de génotype SS

Tableau 1
Fréquence des descendants de Fo

D'où la fréquence des génotypes des descendants en F1 :

génotypes F1	AA	AS	SS
Fréquence	p^2	$pq + pq = 2pq$	q^2

La somme des fréquences des génotypes en F1,

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1 \text{ ou } (p + q)^2 = 1.$$

Il s'agit maintenant d'analyser le passage à la génération suivante F2 et de vérifier par comparaison avec F1 la constance de la fréquence des génotypes.

Pour ce faire nous devons tout d'abord calculer la fréquence des types de mariages entre les sujets de F1 (tableau 2) puis préciser la fréquence et les types de descendants issus de chacun de ces six types de mariages (tableau 3). Enfin, ces données seront rassemblées dans un tableau 4.

Génotype des hommes → de F1	AA Fréquence p^2	AS Fréquence $2pq$	SS Fréquence q^2
Femmes ↓			
AA Fréquence p^2	AA-AA $p^2 \times p^2 = p^4$ mariage type 1	AA-AS $p^2 \times 2pq = 2p^2q$ mariage type 2	AA-SS $p^2 \times q^2 = p^2q^2$ mariage type 4
AS Fréquence $2pq$	AS-AA $2pq \times p^2 = 2p^2q$ mariage type 2	AS-AS $2pq \times 2pq = 4p^2q^2$ mariage type 3	AS-SS $2pq \times q^2 = 2pq^2$ mariage type 5
SS Fréquence q^2	SS-AA $q^2 \times p^2 = p^2q^2$ mariage type 4	SS-AS $q^2 \times 2pq = 2pq^2$ mariage type 5	SS-SS $q^2 \times q^2 = q^4$ mariage type 6

Tableau 2
Fréquence des mariages en F1

Génotypes des Hommes en F1 →			AA	AS		SS
Génotypes des Femmes en F1 ↓	Types de gamètes en F1 ↓	Génotypes des zygotes F2	A	A	S	S
			AA	A	AA	AA
AS	A	AA	AA	AS	AS	
	S	AS	AS	SS	SS	
SS	S	AS	AS	SS	SS	

Tableau 3

Génotypes et proportions des zygotes F2

Méthode d'utilisation du tableau : dans le cas des mariages type 3 (AS — AS) les gamètes sont A ou S et les trois types de zygotes obtenus ont les propor-

tions suivantes : $\frac{1}{4}$ AA, $\frac{1}{2}$ AS, $\frac{1}{4}$ SS.

F 1		F 2		
Types de mariages	Fréquences des mariages (d'après le tableau 2)	Fréquence des génotypes = fréquence des mariages × probabilité des types de zygotes (d'après le tableau 3)		
		AA	AS	SS
(1) AA-AA	p^4	$1 \times p^4 = p^4$		
(2) AA-AS	$4 p^3q$	$\frac{1}{2} \times 4 p^3q = 2 p^3q$	$\frac{1}{2} \times 4 p^3q = 2 p^3q$	
(3) AS-AS	$4 p^2q^2$	$\frac{1}{4} \times 4 p^2q^2 = p^2q^2$	$\frac{1}{2} \times 4 p^2q^2 = 2 p^2q^2$	$\frac{1}{4} \times 4 p^2q^2 = p^2q^2$
(4) AA-SS	$2 p^2q^2$		$1 \times 2 p^2q^2 = 2 p^2q^2$	
(5) AS-SS	$4 pq^3$		$\frac{1}{2} \times 4 pq^3 = 2 pq^3$	$\frac{1}{2} \times 4 pq^3 = 2 pq^3$
(6) SS-SS	q^4			$1 \times q^4 = q^4$

Tableau 4

Fréquence des génotypes en F2

A partir du tableau 4, la détermination des proportions respectives de chacun des génotypes en F2 se fait en additionnant les valeurs correspondant à chacun d'eux :

— proportion des génotypes :

$$\begin{aligned} \text{AA en F2} &= p^4 + 2 p^3q + p^2q^2 \\ &= p^2 (p^2 + 2 pq + q^2) \\ \text{Or } p^2 + 2 pq + q^2 &= 1 \\ &= p^2 \times 1 = p^2. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{AS en F2} &= 2 p^3q + 4 p^2q^2 + 2 pq^3 \\ &= 2 pq (p^2 + 2 pq + q^2) \\ &= 2 pq \times 1 \\ &= 2 pq. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{SS en F2} &= p^2q^2 + 2 pq^3 + q^4 \\ &= q^2 (p^2 + 2 pq + q^2) \\ &= q^2 \times 1 \\ &= q^2. \end{aligned}$$

Ainsi la génération F2, comme la précédente F1, est composée de sujets ayant les trois génotypes AA, AS, SS sans modification de leur fréquence : p^2 (AA), $2 pq$ (AS), q^2 (SS).

EXEMPLES D'APPLICATION DE LA LOI DE HARDY-WEINBERG

Examinons deux exemples d'application de la loi de HARDY-WEINBERG :

1^{er} exemple : $q = \frac{1}{100}$

Supposons une population dans laquelle la fréquence q du gène S est égale à $\frac{1}{100}$. La fréquence p du gène A a donc pour valeur $\frac{99}{100}$ puisque $p + q = 1$.

Il est possible de connaître la proportion des trois génotypes dans cette population.

généotypes	AA	AS	SS
fréquence	p^2	$2 pq$	q^2
	9801	198	1
	<u>10.000</u>	<u>10.000</u>	<u>10.000</u>
	+	+	+
			= 1
			= 1

Calculons la proportion des descendants SS issus des mariages entre hétérozygotes AS-AS, en utilisant le tableau 4.

$$\frac{1}{4} p^2 q^2 \simeq \frac{1}{10.000} \text{ donc pratiquement tous les sujets SS sont issus de mariages entre hétérozygotes.}$$

2^{ème} exemple : $q = \frac{40}{100}$

Faisons les mêmes calculs pour $q = \frac{40}{100}$ donc $p = \frac{60}{100}$.

généotypes	AA	AS	SS
fréquence	p^2	$2 pq$	q^2
	3600	4800	1600
	<u>10.000</u>	<u>10.000</u>	<u>10.000</u>
	+	+	+
			= 1
			= 1

Dans ce cas la proportion des descendants SS issus des mariages entre hétérozygotes AS-AS est

$$\text{de } \frac{1}{4} p^2 q^2 \simeq \frac{600}{10.000}$$

On voit que contrairement à la population précédente, une partie (600 sur 1600) des descendants SS sont issus de mariages entre hétérozygotes AS-AS. Il faut donc que les sujets SS participent à la procréation pour maintenir constante la fréquence des trois génotypes à chaque génération.

Cette conclusion est importante, car elle nous conduit directement au problème de la drépanocytose où les sujets SS ne participent qu'en très petit nombre à la procréation de la génération suivante malgré une fréquence du gène S élevée. Il apparaît que les sujets hétérozygotes AS porteurs du trait drépanocytaire sont, dans les conditions de la loi de HARDY-WEINBERG, c'est-à-dire sans sélection ni mutation etc..., incapables à eux seuls de maintenir le gène S à un taux constant et élevé à travers les générations Fo, F1, F2, etc...

HYPOTHESES EXPLIQUANT LE MAINTIEN DE LA FREQUENCE ELEVEE DU GENE S

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués pour tenter d'expliquer le maintien du gène S à un taux élevé :

- 1) le gène β serait le lieu de fréquentes mutations.
- 2) Il y aurait soit une sélection désavantageuse pour les homozygotes AA et SS, soit un avantage (hétérosis) pour les hétérozygotes AS, soit les deux phénomènes associés.

3) contribution possible d'autres phénomènes : migration, consanguinité, etc...

En ce qui concerne la possibilité de compensation de la perte du gène S par une grande mutabilité du gène β A vers β S, cette hypothèse est à réfuter car même un taux maximum admissible de mutation n'explique qu'une faible partie (1/10^{me}) des gènes transmis.

Migration, consanguinité, servent plutôt de support à l'interprétation des fluctuations géographiques importantes du taux du gène.

LA SELECTION ET L'HETEROSIS *

La sélection, au sens large, procède d'un choix des reproducteurs : la sélection artificielle est de pratique courante en zootechnie, alors que la sélection naturelle est fonction des capacités reproductrices de chacun des individus et du milieu qui peut favoriser ou diminuer ces capacités. La sélection aura donc pour conséquence de défavoriser certains génotypes et d'en privilégier d'autres : on parle alors de désavantage sélectif ou d'avantage sélectif. L'hétérosis correspond à l'existence d'un avantage sélectif au profit du génotype hétérozygote.

Le coefficient de sélection (s) contre un génotype donné exprime la proportion des individus porteurs de ce génotype qui sont éliminés : ce coefficient varie de 0 à 1.

La valeur sélective (va. sec.) c'est-à-dire la proportion des individus non éliminés varie, comme s, de 0 à 1, mais en sens inverse.

SELECTION CONTRE LE GENOTYPE SS

Soit une population Fo avec p (A) = 0,6 et q (S) = 0,4.

1^{er} cas : s = 0.

généotypes en Fo	AA	AS	SS	
fréquences	(p) ²	+ 2 pq	+ (q) ²	= 1
va.sec. si s = 0 pour le génotype SS	1	1	1 - s = 1 - 0 = 1 c'est-à-dire pas de sélection	
proportion des procréateurs	1 × p ² 1 × 36 % 3600	1 × 2 pq 1 × 48 % 4800	1 × q ² 1 × 16 % 1600	= 1
	10.000	10.000	10.000	

* ou avantage purement phénotypique de l'hybride (lucerniers : phénotype supérieur à celui des parents) : alors l'avantage sélectif des hétérozygotes est un phéno. sélectif qui donne à l'hétérozygote une meilleure chance de vivre et une plus grande probabilité de descendance

2^e cas : $s = 1$.

génotypes en F_0	AA	AS	SS
fréquences	$(p)^2$	+ $2 pq$	+ $(q)^2 = 1$
va.sec. si $s = 1$ pour le génotype SS	1	1	$1 - s = 1 - 1 = 0$ c'est-à-dire sélection maximum
proportion des procréateurs	$1 \times p^2$ $1 \times 36 \%$	$1 \times 2 pq$ $1 \times 48 \%$	$0 \times q^2$ $0 \times 16 \% = 0$

Dans cette population reproductrice F_0 après élimination des individus SS, les fréquences géniques de A et S sont devenues p_1 et q_1 .

$$q_1 (S) = \frac{\text{proportion des sujets AS} = \text{proportion des gènes S} = 0,48}{\text{total des allèles A et S} = (2 \times 0,36) + (2 \times 0,48)} = \frac{0,48}{1,68} = 0,285$$

$$p_1 (A) = \frac{\text{sujets AA} \times 2 \text{ (car chacun a 2 gènes A)} + \text{sujets AS}}{\text{total des allèles A et S}} = \frac{1,2}{1,68} = 0,72 \rightarrow 0,714$$

Connaissant les nouvelles fréquences p_1 et q_1 des gènes A et S par suite de l'élimination des sujets SS, on peut calculer la fréquence des génotypes en F_1 c'est-à-dire à la génération suivante.

génotypes en F_1	AA	AS	SS
fréquences	$(p_1)^2$ $(0,72)^2$	+ $2 p_1 q_1$ $2 \times 0,72 \times 0,28$	+ $(q_1)^2$ $(0,28)^2$ = 1
proportion	$0,5184$ 5184 <hr/> 10.000	+ $0,4032$ 4032 <hr/> 10.000	+ $0,0784$ 784 <hr/> 10.000 = 1

Diminution de la fréquence du gène S à travers les générations. Cette constatation nous conduit à admettre un autre mécanisme, celui de l'hétérosis.

$$q_n = \frac{q_0}{1 + n q_0} \rightarrow q_{100} = \frac{0,4}{1 + 100 \times 0,4} = \frac{0,4}{41} = 0,0098 \text{ d'où } q_{100}^2 = \frac{1}{10.050}$$

De cet exemple nous pouvons conclure que l'élimination des sujets SS entraîne à la génération suivante une diminution des sujets SS, qui passent de 1600 à 784 individus sur 10.000. Cette élimination ayant lieu à chaque génération, cela entraîne après n générations la disparition du gène S dans cette population.

Dans le cas de la drépanocytose, les homozygotes malades sont, comme dans l'exemple ci-dessus, éliminés en grande partie mais on n'observe pas pour au-

tant de diminution de la fréquence du gène S à travers les générations. Cette constatation nous conduit à admettre un autre mécanisme, celui de l'hétérosis.

SELECTION CONTRE LES GENOTYPES SS et AA

Admettons en effet des sélections désavantageuses contre les génotypes AA et SS, ce qui revient à dire que le génotype AS est favorisé (hétérosis) : $s_1 = 0,5$ pour le génotype AA ; $s_2 = 1$ pour le géno-

type SS. En partant comme dans l'exemple précédent de la génération Fo avec $p(A) = 0,6$ et $q(S) = 0,4$, à la génération suivante F1, les fréquences géniques seront $p_1(A)$ et $q_1(S)$:

généotypes en Fo	AA	AS	SS
fréquences	36 %	48 %	16 %
coefficient de sélection	$s_1 = 0,5$	0	$s^2 = 1$
valeur sélective	$1 - s_1 = 0,5$	1	$1 - s^2 = 0$
proportion des procréateurs	$0,36 \times 0,5 = 18 \%$	$0,48 \times 1 = 48 \%$	$0,16 \times 0 = 0 \%$

$$q_1(S) = \frac{0,48}{(0,18 \times 2) + (0,48 \times 2)} = \frac{0,48}{1,32} = 0,37$$

$$p_1(A) = \frac{(0,18 \times 2) + 0,48}{(0,18 \times 2) + (0,48 \times 2)} = \frac{0,84}{1,32} = 0,63$$

Ces nouvelles valeurs de p_1 et q_1 résultant d'une élimination en tant que procréateurs de la totalité des homozygotes SS et de la moitié des homozygotes AA conduisent à la génération suivante F1 aux trois génotypes avec les fréquences suivantes :

généotypes en F1	AA	AS	SS
fréquences	$(p_1)^2$ $(0,63)^2$ 0,3969	$2 p_1 q_1$ $2 \times 0,63 \times 0,37$ 0,4662	$(q_1)^2$ $(0,37)^2$ 0,1369
proportions	39 %	46 %	13 %

on attend dans ce cas l'équilibre q_e quand $q_e = \frac{s_1}{s_1 + s_2} = 0,333$. d'où $p_e = 0,667$ à partir de cette valeur de p et q ont une stabilisation des fréquences des génotypes et de p et q .

L'existence d'une sélection contre les homozygotes AA et SS ne provoque pas une chute importante du pourcentage des sujets SS en F1 comme dans le cas d'une sélection spécifique contre les sujets SS analysée dans l'exemple précédent. Au contraire la proportion des trois génotypes varie peu d'une génération à l'autre. Si l'on compare Fo et F1 on trouve pour le gène S une différence $\Delta q = q_0 - q_1$ qui va

tendre progressivement vers 0. En effet la valeur de q va se stabiliser quand $s_1 \times p = s^2 \times q$. La fréquence d'équilibre de q est liée aux coefficients de sélection s_1 et s^2 des génotypes AA et SS par la relation suivante :

$$q_e \text{ équilibre} = \frac{s_1}{s_1 + s^2}$$

$s_1 = 0,2$ } $q_e = \frac{0,2}{0,2+1} = 0,167$

Illustrons ces conclusions par l'exemple suivant avec $s_1 = 0,2$ et $s^2 = 0,9$.

$$q_e = \frac{0,2}{0,9 + 0,2} = 0,182 \text{ d'où } p_e = 0,820$$

Par ailleurs q_e est la valeur d'équilibre quand : $s_1 \times p_e = s^2 \times q_e$

$$0,2 \times 0,82 = 0,9 \times 0,18 = 0,164$$

$$0,164 = 0,164$$

donc $p_e = \frac{s_2 \times q_e}{s_1}$

En pratique si $s_2 = 1$ donc tous les SS sont éliminés comme procréateurs. $s_2 \times q_e = 1 \times q_e$

on calcule q_e en dénombrant les homozygotes SS qui on calcule p_e en dénombrant les hétérozygotes AA et ou AS. d'où on a p

$$s_2 \times q = s_1 \times p \rightarrow 1 \times q = s_1 \times p_e \rightarrow s_1 = \frac{1 \times q}{p_e}$$

ou $s_1 = \frac{p_e}{q_e}$

$p_e = 0,82$
 $q_e = 0,18$

génotypes génération Fn+1	AA	AS	SS
fréquence des génotypes	p_e^2 0,672	$2 p_e q_e$ 0,30 (0,298)	q_e^2 0,03
coefficient de sélection	$sl = 0,2$	0	$s^2 = 0,9^2$
valeur sélective	$1 - sl = 0,8$	1	$1 - s^2 = 0,1$
proportion des procréateurs de la génération Fn + 1	$0,67 \times 0,8 = 0,54$ $0,672 \times 0,8 = 0,538$	$0,30 \times 1 = 0,30$	$0,03 \times 0,1 = 0,003$

ne pas les procréateurs

à la génération
 Fn+1 les fréquences
 p et q sont
 p_e, q_e

$$d'où p_2 = \frac{(0,54 \times 2) + 0,30}{(0,54 \times 2) + (0,30 \times 2) + (0,003 \times 2)} = 0,82 \text{ en fait } 0,821$$

$$q_2 = \frac{(0,003 \times 2) + 0,30}{(0,54 \times 2) + (0,30 \times 2) + (0,003 \times 2)} = 0,18 \text{ en fait } 0,179$$
 donc stabilisation des fréquences aux valeurs $p_e = 0,821$
 $q_e = 0,179$

Les valeurs d'équilibre de p et q dépendent uniquement des coefficients de sélection sl et s². Si ces coefficients de sélection ne changent pas, à chaque génération la fréquence du gène S est stabilisée à la valeur de 0,18. Cette stabilisation entraîne celle des trois génotypes AA, AS et SS.

L'existence d'une fécondité supérieure des sujets AS, conséquence de l'hétérosis, ne semble pas démontrée (ROBERTS et BOYO 1960). En fait il semble que l'avantage des hétérozygotes AS repose essentiellement sur leur viabilité accrue.

En conclusion l'hypothèse du rôle de l'avantage sélectif en faveur du génotype hétérozygote pour expliquer le maintien à un taux constant, même élevé, de la fréquence d'un gène délétère à travers les générations pourrait s'appliquer à la drépanocytose.

Une preuve indirecte du rôle du paludisme peut être fournie par l'étude de populations vivant dans des zones dépourvues de paludisme, mais dérivant de populations où la fréquence du gène est élevée : c'est le cas des Noirs américains, étudié par NEEL (1953), par WORKMAN et Col. (1963). Ces auteurs constatent en effet une diminution de la fréquence du gène S, qui étant initialement de 0,10, serait ensuite de 0,02, confirmant ainsi le rôle du paludisme.

PREUVES DE L'HETEROSIS DANS LA DREPANOCYTOSE

PROBLEMES PROSPECTIFS

L'avantage sélectif du génotype AS peut être dû à l'action d'un ou de plusieurs facteurs ayant pour effet d'entraîner une viabilité accrue ou une fécondité supérieure des hétérozygotes. HALDANE en 1948 a avancé l'hypothèse selon laquelle le facteur responsable de cet avantage était le paludisme. De nombreux travaux ont confirmé cette hypothèse.

Quel est l'avenir de la drépanocytose si l'on considère les deux aspects suivants : d'un côté on devrait assister à une diminution progressive de la fréquence du gène S en fonction de l'éradication du paludisme. Mais d'un autre côté la possibilité de traitement par le cyanate de sodium des homozygotes S (CERAMI A, PETERSON C., 1975), devrait aussi perturber l'équilibre génique en réduisant l'avantage sélectif de l'hétérozygote.

La viabilité accrue des hétérozygotes repose sur leur moindre sensibilité au paludisme que les homozygotes AA et SS : ceci a été démontré par inoculation expérimentale (ALLISON 1954) et par dosage de la parasitémie (ALLISON 1964). Un autre argument est, comme le souligne ALLISON (1954), la corrélation positive entre la fréquence du gène S et l'intensité locale de l'endémie paludéenne. L'étude comparative de la mortalité entre les trois génotypes conduit à la même conclusion d'hétérosis.

CONCLUSION

Cette analyse de la drépanocytose nous a permis de faire connaissance avec la méthodologie et l'intérêt de la génétique des populations.

selon OMS au Togo en 1966 : taux hbs = 23%

L'absence de thérapeutique radicale en génétique, c'est-à-dire de moyens susceptibles de modifier ou de supprimer les agents pathogènes particuliers que sont les gènes pathologiques, conduit le médecin à chercher des armes adaptées à ces agents en essayant de réduire leurs effets par une action indirecte sur le milieu. C'est dans cette dernière perspective que le médecin va attacher plus d'importance à la prévention, laquelle repose sur des données individuelles,

mais surtout sur des analyses épidémiologiques permettant d'adapter la nature des actes médicaux aux besoins de la société concernée.

Laboratoire de Génétique
Faculté de Médecine - 1, place de Verdun
59045 - LILLE (France).

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

- X ALLISON A.C. — Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malaria. *Brit. Med.*, 1954, 1, 290.
- ALLISON A.C. — Polymorphism and natural selection in human populations. *Cold. Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.*, 1964, 29, 137.
- X BERNARD J. et RUFFIE J. — Hématologie géographique. Masson et C^{ie} éd. 1966, 436 p.
- X CERAMI A., PETERSON C.M. — Cyanate and sickle-cell disease. *Scientific american*, 1975, 232, 44.
- DOBZHANSKY T. — L'homme et l'évolution. Flammarion éd. 1966, 432 p.
- X FREZAL J., FEINGOLD S., TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Génétique. Flammarion éd. 1971, 167 p.
- GENERMONT J. — Recueil d'exercices de génétique des populations. Masson et Cie éd. 1970, 144 p.
- HALDANE J.B.S. — The rate of mutation of human genes. in 8^{me} Congrès Intern. Genet., Stockholm. (Berlinska, Lund 1949). 267.
- Human gene mapping 2 - Rotterdam Conference 1974. *Cytogenetics and cell genetics*, 1975, 14, 173.
- JACQUART A. — Structures génétiques des populations. Masson et C^{ie} éd. 1970, 399 p.
- X LALOUEL J.M. — Concentrations locales d'affections héréditaires rares. L'expansion éd. 1970, 191 p.
- NEEL J.V. — Data pertaining to the population dynamics of sickle-cell disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 1953, 5, 154.
- ROBERTS D.F., BOYO A.E. — On the stability of haemoglobin gene frequency in West Africa. *Ann. Hum. Genet.*, 1960, 24, 375.
- ROUSSAL C., VIAUD P. — Exercices et problèmes de Génétique. Flammarion éd. 1970, 216 p.
- SABOURDY M. — L'animal de laboratoire. PUF, 1967, 238 p.
- STERN C. — Principles of human genetics. (3^{me} édition). Freeman and Co ed. San Francisco.
- WORKMAN P.L., BLUMBERG B.S., COOPER A.J. — Selection, gene migration and polymorphic stability in a U.S. white and negro population. *Am. J. Hum. Genet.*, 1963, 15, 429.