

MORBIDITÉ, MORTALITÉ : problèmes de mesure, facteurs d'évolution, essai de prospective.

Colloque international de Sinaia (2-6 septembre 1996)



ASSOCIATION INTERNATIONALE DES DÉMOGRAPHES DE LANGUE FRANÇAISE

AIDELF

Les effets du hasard et de la sélection Dans les maladies d'origine génétique

Gil BELLIS

Institut National d'Études Démographiques, Paris, France

Parmi les facteurs génétiques qui sont à l'origine des maladies humaines, les effets que l'on peut attribuer au hasard et à la sélection sont particulièrement importants et contribuent en grande partie à l'apparition et au maintien des pathologies héréditaires.

Après quelques considérations générales, nous proposons de montrer, dans des contextes géographiques différents, la façon dont ces deux facteurs interviennent comme déterminants de maladies bien particulières puis en dégagerons quelques conclusions.

I - Hasard et sélection : aspects généraux

Lorsque le patrimoine génétique d'une population est transmis de génération en génération, le matériel héréditaire peut subir des modifications survenant de façon aléatoire. Selon que ces modifications portent sur le nombre et la structure des chromosomes ou bien sur les gènes, on parlera de mutations chromosomiques ou de mutations géniques. Événements rares, imprévisibles et spontanés, les mutations se produisent sous l'effet d'un certain nombre d'agents mutagènes de nature physique (divers rayonnements) ou chimique.

Considérons ici les seules mutations géniques, dont le taux est estimé à 10^{-6} environ par gène et par génération. Ce type de mutation modifie un gène de forme initiale A en un allèle a . Ce changement brusque $A \rightarrow a$ peut s'effectuer dans les cellules somatiques, mais également dans les cellules germinales; dans ce cas, le changement s'inscrira dans le patrimoine héréditaire et deviendra transmissible de parent à enfant⁽¹⁾.

Selon leur localisation à l'intérieur des séquences d'ADN - le constituant matériel des gènes - les mutations auront des effets plus ou moins marqués sur l'organisme : source de variations individuelles ne comportant pas de caractère de gravité, elles sont aussi, du fait des désordres fonctionnels qui peuvent être occasionnés, à l'origine de l'ensemble des maladies génétiques et d'un certain nombre de cancers. De plus, la manifestation du trait pathologique sera fonction de la situation génotypique des individus : si l'on prend l'exemple des mutations dites récessives, elles ne s'exprimeront que chez les homozygotes aa (ces individus ont reçu l'allèle récessif à la fois de leur père et de leur mère) alors que les hétérozygotes Aa (porteurs de l'allèle récessif en un seul exemplaire) ainsi que les homozygotes AA (non porteurs de la mutation) ne présenteront pas la maladie.

Bien que les mutations n'apparaissent qu'en de rares occasions et qu'elles se produisent au hasard, on considère cependant qu'elles jouent un rôle essentiel dans le processus de l'évolution; elles sont en effet à l'origine de la diversité génétique qui permet aux espèces de se transformer et de s'adapter progressivement sous l'effet de la sélection naturelle.

La sélection est un phénomène d'une grande complexité qui se traduit, pour une population particulière et dans des conditions de milieu définies, par la reproduction différentielle des individus selon leur constitution génétique. S'il apparaît bien que c'est au niveau des organismes et de la totalité de leurs caractères qu'opère la sélection, on ne parvient raisonnablement à quantifier ses effets que dans le cas simple d'un gène et de son allèle.

⁽¹⁾ C'est cette catégorie que l'on désigne usuellement par le mot de mutation.

Prenons un gène A ayant une fréquence p et l'allèle a de fréquence q ($p + q = 1$) ; si la population considérée a un effectif à la fois stable et élevé et que l'union des couples a lieu au hasard, s'il ne se produit pas de nouvelle mutation et que les trois génotypes AA , Aa et aa ont une viabilité et une fécondité égales, les fréquences des gènes pA et qa ainsi que celles des génotypes p^2AA , $2pqAa$ et q^2aa resteront constantes de génération en génération (loi de Hardy-Weinberg). Cependant, si la dernière condition n'est pas réalisée et que les trois génotypes induisent des caractéristiques physiologiques différentes affectant la survie et la fécondité des individus, les proportions attendues, fournies par le modèle de Hardy-Weinberg, ne seront pas vérifiées : tel génotype sera surreprésenté, tel autre sous-représenté.

Ainsi, pour exprimer la capacité de chacun des génotypes à contribuer à la formation de la génération suivante, on attribue respectivement à AA , Aa et aa les valeurs sélectives σ_1 , σ_2 et σ_3 . On fixe à 1 la valeur sélective du génotype représenté de façon préférentielle dans la population et c'est relativement à ce dernier que s'établissent les valeurs sélectives des deux autres génotypes. De même, on attribue les coefficients de sélection s_1 , s_2 et s_3 ($s_i = 1 - \sigma_i$) pour exprimer l'intensité de la sélection qui s'exerce contre chaque génotype.

Lorsque des facteurs sélectifs entrent ainsi en jeu, les indices donnés ci-dessus fournissent le modèle élémentaire permettant de caractériser le mode d'évolution d'une population. Si l'on considère par exemple l'allèle a , la différence des fréquences Δq entre deux générations successives sera égale à (Fisher, 1930, Emery, 1986) :

$$pq \frac{(\sigma_3 - \sigma_2)q + (\sigma_2 - \sigma_1)p}{\sigma_1 p^2 + 2\sigma_2 pq + \sigma_3 q^2}, \text{ cette expression étant équivalente à :}$$

$$pq \frac{(s_2 - s_3)q + (s_1 - s_2)p}{(1 - s_1)p^2 + 2(1 - s_2)pq + (1 - s_3)q^2} \quad (1).$$

Selon les rapports existant entre les trois valeurs sélectives σ_i (ou les coefficients de sélection s_i), Δq peut être négatif ou positif. Ceci indique le sens dans lequel évolue la population considérée, c'est-à-dire la possibilité que peut avoir la mutation a d'être progressivement éliminée ou, au contraire, de remplacer le gène A .

Il existe une situation particulière lorsque la sélection s'exerce contre les deux homozygotes et que seul l'hétérozygote est avantage. Dans ce cas, $s_2 = 0$ et l'expression (1) s'écrit :

$$\Delta q = pq \frac{s_1 p - s_3 q}{1 - s_1 p^2 - s_3 q^2} \quad (2).$$

Cette valeur peut s'annuler et l'on obtient $\Delta q = 0$ lorsque $s_1 p = s_3 q$; cela signifie dans ce cas que la fréquence (notée \hat{q}) de l'allèle a est parvenue à un point d'équilibre stable avec la fréquence (\hat{p}) du gène A . Les fréquences $\hat{q}a$ et $\hat{p}A$ à ce point d'équilibre sont déterminées uniquement par les coefficients de sélection des homozygotes :

$$\hat{q} = \frac{s_1}{s_1 + s_3} \quad (3),$$

$$\hat{p} = \frac{s_3}{s_1 + s_3}.$$

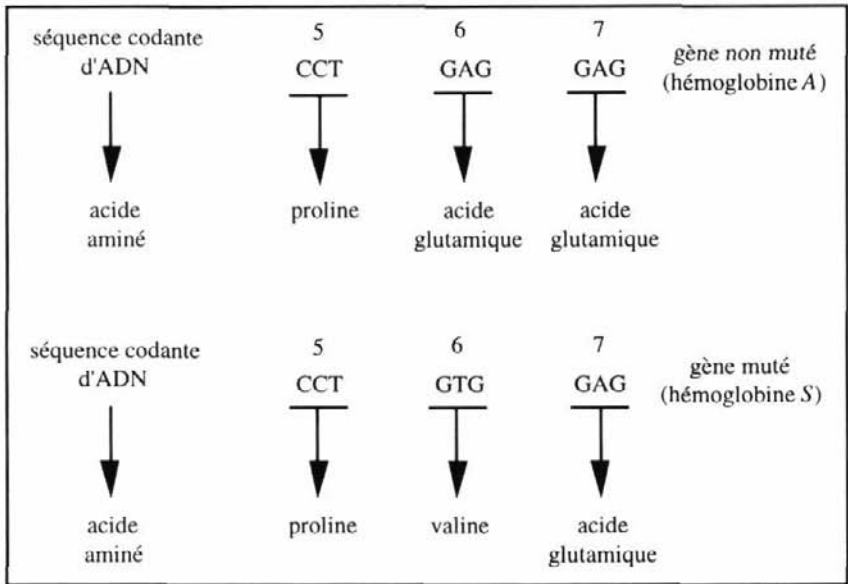
II - L'exemple de deux maladies génétiques

On peut utilement illustrer les notions précédentes avec deux maladies génétiques situées en des lieux géographiques différents et qui sont particulièrement graves : l'anémie à hématies falciformes et la mucoviscidose.

L'anémie à hématies falciformes, encore appelée drépanocytose, est située dans la zone intertropicale et atteint ses fréquences les plus élevées en Afrique de l'Ouest, en Afrique Centrale, au Moyen-Orient et en Inde.

Cette maladie est due à une mutation récessive présente sur le gène de structure d'une des deux chaînes constitutives de l'hémoglobine, la chaîne $\beta^{(2)}$. Sur cette chaîne, formée d'une suite de 146 acides aminés, seul l'un d'entre eux, situé en sixième position, est modifié du fait de la mutation (figure 1).

FIGURE 1 - SEGMENT DU GÈNE DE LA β -GLOBINE. POSITION DE LA MUTATION RESPONSABLE DE LA DRÉPANOCYTOSE



Cette modification du sixième acide aminé se traduit, au niveau cellulaire, par une déformation importante des globules rouges qui ont, dans des conditions d'oxygénation particulières, un aspect en faucille caractéristique (falciformation).

Pour le gène normal, dénommé A et sa mutation, appelée $S^{(3)}$, trois situations génotypiques sont possibles, autant chez les hommes que chez les femmes :

- l'homozygotie SS (la drépanocytose homozygote) : dans ce cas, les sujets présentent une anémie sévère, des crises vaso-occlusives provoquées par la falciformation des hématies qui se compliquent d'infections bactériennes répétées. La mortalité est sévère puisque 25 à 50 % des sujets meurent avant l'âge de 2 ans; 5 % environ des homozygotes SS parviennent à l'âge adulte;

⁽²⁾ Le gène codant pour la chaîne β de l'hémoglobine est situé sur le chromosome 11.

⁽³⁾ L'appellation S provient de l'abréviation du terme anglais Sick cell anemia.

- l'hétérozygotie AS (la drépanocytose hétérozygote) : elle est très généralement asymptomatique ; l'hémoglobine A , à un taux habituellement supérieur à 50 %, compense la présence d'hémoglobine S et permet ainsi d'éviter l'anémie;
- l'homozygotie AA : les sujets ont dans ce cas une hémoglobine parfaitement normale.

On remarque par ailleurs que cette pathologie héréditaire, caractéristique du monde tropical, correspond assez nettement à la répartition géographique d'une tout autre maladie, le paludisme ; les fréquences les plus élevées du gène responsable de la drépanocytose se rencontrent en particulier dans les régions où le paludisme sévit à l'état endémique (Bernard et Ruffié, 1966). Ceci s'explique par le fait que l'hétérozygotie AS procure une forme d'immunité contre le paludisme : le parasite vecteur de cette maladie - le *Plasmodium* - qui détruit les globules rouges, ne parvient pas à se développer en présence d'hématies falciformées. Ainsi, dans les régions impaludées, les hétérozygotes AS présentent, du fait de l'anomalie génétique de leur hémoglobine, un avantage adaptatif que n'ont pas les homozygotes AA .

A titre d'exemple, des études menées dans certaines régions de l'Afrique tropicale et utilisant des techniques permettant d'identifier, chez tous les individus, les gènes normaux et mutés de l'hémoglobine⁽⁴⁾, ont relevé que la drépanocytose atteignait 40 % de la population des adultes dont 3 % présentaient la forme homozygote (Allison, 1954, 1964). Ceci permet de calculer la fréquence de l'allèle responsable de la maladie, $q(S) = 0,206$ ainsi que celle du gène non muté, $p(A) = 0,794$ ⁽⁵⁾; on établit ainsi les fréquences attendues des différents génotypes sous le modèle de Hardy-Weinberg : $p^2AA = 0,6304$, $2pqAS = 0,3271$ et $q^2SS = 0,0424$.

Il est possible, à partir de ces éléments, d'obtenir les valeurs sélectives et les coefficients de sélection de chaque génotype (tableau 1).

On voit dans ce contexte que c'est le génotype hétérozygote AS qui est surreprésenté, celui-ci étant avantagé ($s_2 = 0$) par rapport aux deux homozygotes contre qui s'exerce une sélection : en premier lieu les individus SS ($s_3 = 0,761$) qui sont soumis à la mortalité due à l'anémie hémolytique, ensuite les individus AA ($s_1 = 0,197$) exposés quant à eux au paludisme.

TABLEAU 1 - FRÉQUENCES GÉNOTYPIQUES, VALEURS SÉLECTIVES ET COEFFICIENTS DE SÉLECTION DANS LE CAS D'UNE POPULATION DRÉPANOCYTAIRE OÙ $p(A) = 0,794$ ET $q(S) = 0,206$

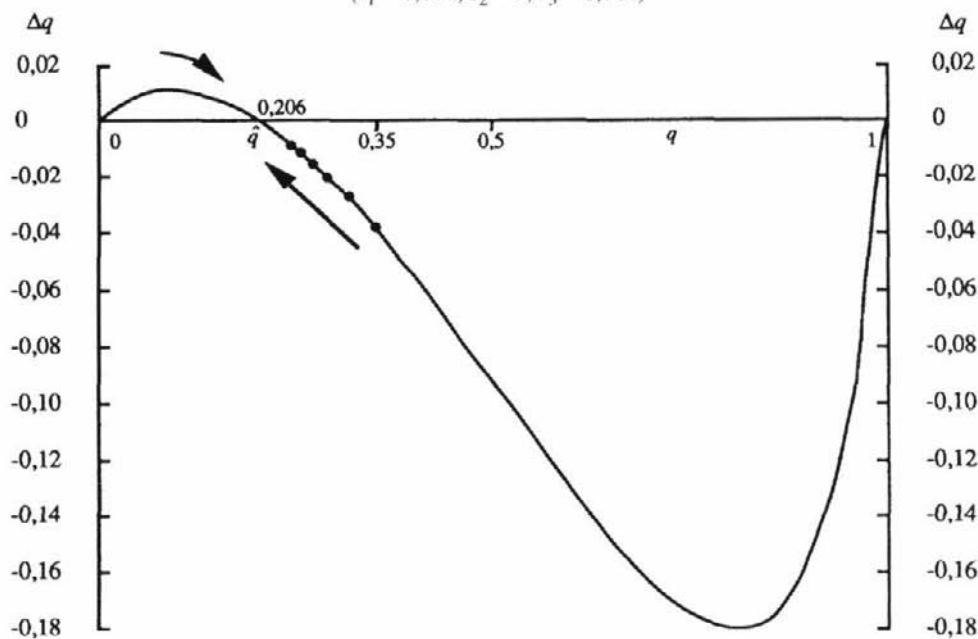
génotypes	fréquences observées	fréquences attendues	fréq. obs. fréq. att.	valeurs sélectives	coefficients de sélection
AA	0,6	0,6304	0,952	$s_1 = 0,803$	$s_1 = 0,197$
AS	0,4 $\begin{cases} 0,388 \\ 0,012 \end{cases}$	0,3271	1,186	$s_2 = 1$	$s_2 = 0$
SS		0,0424	0,283	$s_3 = 0,239$	$s_3 = 0,761$

⁽⁴⁾ La technique, d'utilisation simple, est celle de l'électrophorèse de l'hémoglobine; ceci représente le diagnostic courant des hémoglobinopathies.

⁽⁵⁾ La fréquence q de l'allèle S est en effet égale à $SS + \left(\frac{1}{2}\right)AS$ soit, d'après les fréquences observées données dans le tableau 1 : $0,012 + \left(\frac{1}{2}\right)0,388 = 0,206$; de même, $p(A) = AA + \left(\frac{1}{2}\right)AS$ soit $0,6 + \left(\frac{1}{2}\right)0,388 = 0,794$.

On constate d'autre part que s_1p est pratiquement égal à s_3q ($0,1564 \approx 0,1568$); en conséquence, la fréquence de l'allèle S - 0,206 - est parvenue à un équilibre stable \hat{q} par rapport à celle du gène non muté A . On peut rendre compte de cette situation en schématisant l'expression que nous donnions en (2) : prenons dans ces populations une fréquence quelconque de l'allèle S , par exemple 0,35; après une génération de reproduction, Δq prend une valeur négative ($-0,038$), ce qui fait passer $q(S)$ de 0,35 à 0,312; à la génération suivante, Δq sera encore négatif ($-0,026$), ce qui situera $q(S)$ à 0,286. Au fil des générations, ces fréquences, quelles que soient leurs valeurs initiales, seront ainsi progressivement amenées vers la fréquence d'équilibre \hat{q} et s'y maintiendront tant que les coefficients de sélection des différents génotypes demeureront inchangés (figure 2).

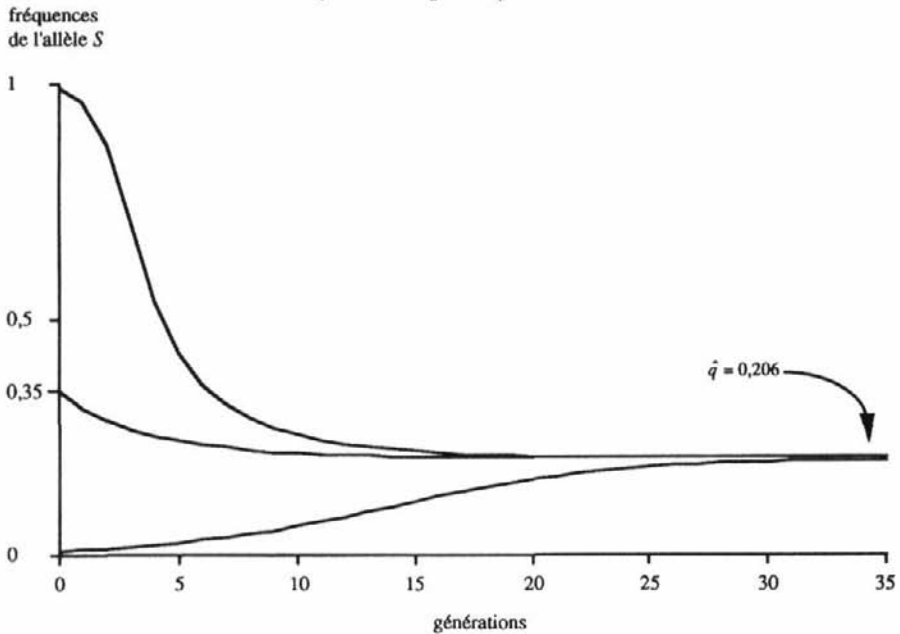
FIGURE 2 - EFFETS DE LA SÉLECTION SUR LA FRÉQUENCE q DE L'ALLÈLE RESPONSABLE DE LA DRÉPANOCYTOSE LORSQU'IL Y A AVANTAGE DU GÉNOTYPE HÉTÉROZYGOTE AS
($s_1 = 0,197$; $s_2 = 0$; $s_3 = 0,761$)



La durée nécessaire pour que la fréquence d'équilibre \hat{q} soit atteinte peut être très longue. Elle dépend des rapports existant entre les coefficients de sélection et, naturellement, de la fréquence initiale de l'allèle récessif. Ainsi, avec les données de l'exemple précédent, on passe de 0,35 à 0,206 en 17 générations, ce qui représente environ 6 siècles (figure 3).

La lenteur de ce processus n'est pas en contradiction avec les hypothèses actuellement admises concernant le paludisme. On pense en effet que l'un des principaux agents de cette maladie - le *Plasmodium falciparum* - existe en Afrique depuis la révolution néolithique, le défrichage des forêts ou des savanes nécessaire à la pratique de l'agriculture et de l'élevage ayant créé des conditions favorables à l'essor de ce parasite (Ruffié et Sournia, 1984).

FIGURE 3 - DURÉES NÉCESSAIRES À L'ATTEINTE DE L'ÉQUILIBRE \hat{q} POUR 3 FRÉQUENCES INITIALES DE L'ALLÈLE RESPONSABLE DE LA DRÉPANOCYTOSE : 0,99, 0,35 ET 0,01 ($s_1 = 0,197$; $s_2 = 0$; $s_3 = 0,761$)



A l'inverse, on pourrait imaginer que le paludisme soit totalement éradiqué dans ces régions. Admettons dans ce cas que les homozygotes AA , au même titre que les hétérozygotes AS , ne subissent plus de sélection ($s_1 = s_2 = 0$) et que la totalité des homozygotes SS meurent de la drépanocytose avant l'âge adulte ($s_3 = 1$); admettons également que n'apparaisse aucune nouvelle mutation S dans la population; d'après l'équation (1), on verrait ainsi la fréquence de la mutation récessive diminuer de la façon suivante (figure 4) : 5 générations seraient nécessaires pour que la fréquence initiale de l'allèle S soit diminuée de moitié et il faudrait 10 générations supplémentaires pour qu'une nouvelle diminution par 2 soit obtenue. La fréquence de la mutation diminuerait ensuite très lentement sans disparaître totalement : après plus de 35 générations de reproduction, $q(S)$ resterait égal à 0,022, la quasi-totalité des individus porteurs de cet allèle étant hétérozygotes et représentant moins de 5 % de la population⁽⁶⁾.

Décrivons, à présent plus brièvement, la mutation impliquée dans la mucoviscidose et les effets produits dans ce cas par la sélection.

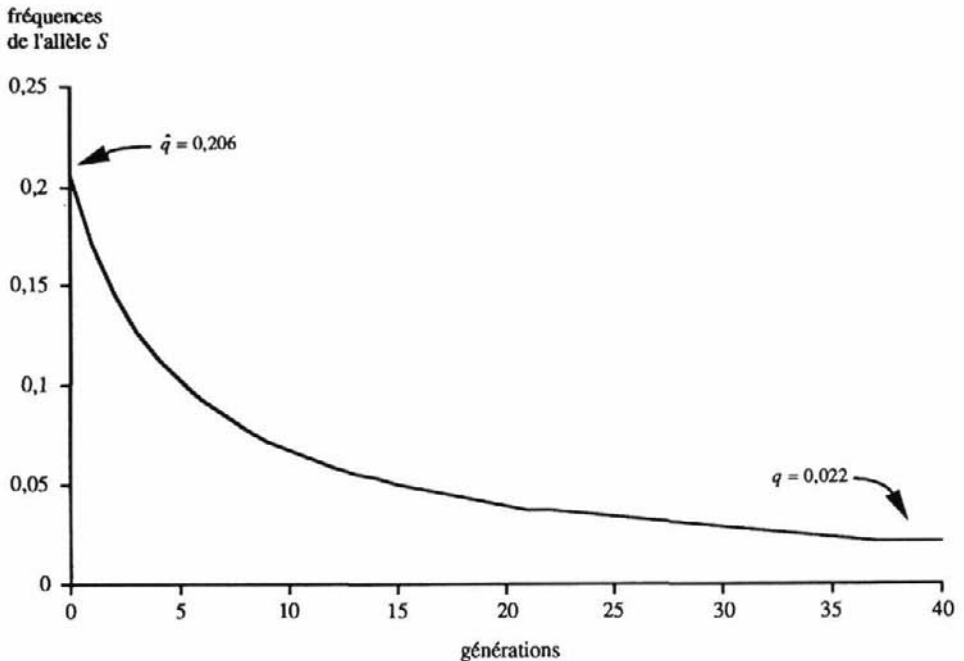
Il s'agit là d'une maladie héréditaire que l'on rencontre principalement en Europe, en Amérique du Nord, en Nouvelle-Zélande et en Australie. Le gène concerné ici est celui qui permet la formation d'une longue protéine membranaire, dite $CFTR$ ⁽⁷⁾, formée d'un

⁽⁶⁾ Avec $q(S) = 0,022$, on a $p(A) = 1 - q = 0,978$. On en déduit les fréquences des trois génotypes : $p^2(AA) = 0,9565$; $2pq(AS) = 0,043$; $q^2(SS) = 0,0005$. Au total, les génotypes AS et SS atteignent une fréquence de 0,0435 soit 4,35 %.

⁽⁷⁾ Le gène codant pour la protéine $CFTR$ (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) est situé sur le chromosome 7.

enchaînement de 1480 acides aminés et dont la fonction n'est pas encore totalement comprise aujourd'hui. On sait cependant que sur ce gène, un nombre élevé de mutations, situées en des endroits différents et toutes récessives, sont à l'origine de la mucoviscidose (Férec et al., 1994). La plus fréquente d'entre elles - on la rencontre dans près de 70 % des cas - se traduit par la disparition du 508^{ème} acide aminé de la protéine (figure 5).

FIGURE 4 - ÉVOLUTION DE LA FRÉQUENCE q DE L'ALLÈLE RESPONSABLE DE LA DRÉPANOCYTOSE LORSQU'IL Y A SÉLECTION CONTRE LE GÉNOTYPE HOMOZYGOTE SS ($s_1 = 0$; $s_2 = 0$; $s_3 = 1$)



Dans ce cas, si l'on désigne par M le gène normal et par m l'ensemble des mutations, dont la plus fréquente est $\Delta F508$ décrite précédemment⁽⁸⁾, on sera en présence de trois génotypes, et ceci sans distinction de sexes :

- les homozygotes mm , qui représentent les individus atteints de mucoviscidose. Les manifestations de la maladie, du fait de dysfonctions membranaires, sont habituellement sévères : infections pulmonaires, insuffisances respiratoires et pancréatiques conduisent au décès avant l'âge de 30 ans. On constate par ailleurs que dans la plupart des cas, les personnes atteintes de mucoviscidose restent sans descendance⁽⁹⁾;
- les hétérozygotes Mm et
- les homozygotes MM , qui sont dans les deux cas des sujets sains.

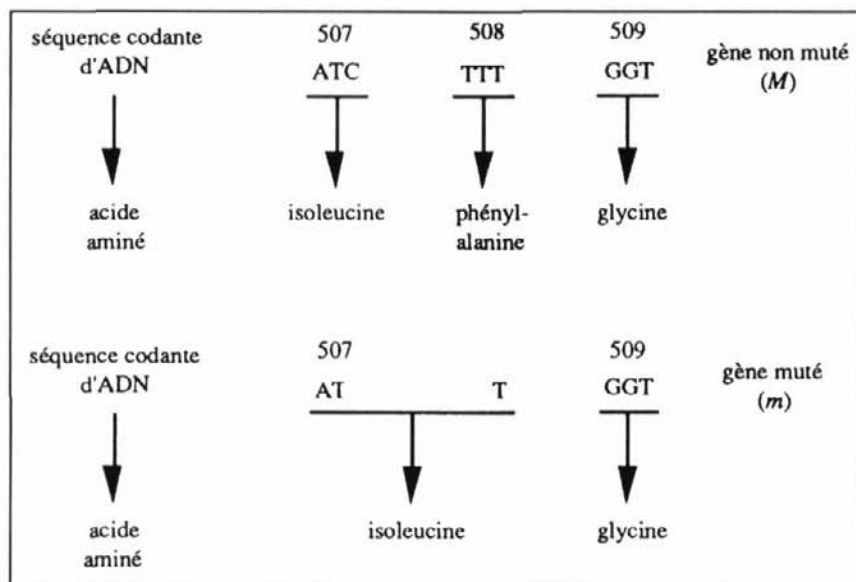
⁽⁸⁾ On a préféré utiliser les lettres M et m par souci de simplification. Précisons cependant que la disparition du 508^{ème} acide aminé du gène CFTR correspond à la mutation appelée $\Delta F508$ et que ceci n'affecte pas la nature de l'acide aminé produit par la 507^{ème} séquence codante de l'ADN; en effet, le code génétique est tel qu'une isoleucine peut être produite indifféremment par la base moléculaire ATC ou ATT.

⁽⁹⁾ La stérilité masculine est en effet quasi constante; les femmes souffrent quant à elles d'hypofécondité.

Contrairement à ce que nous présentions dans le cas de la drépanocytose pour le calcul des coefficients de sélection, il n'existe pas, pour les formes M et m du gène CFTR, de procédé simple et courant permettant de relever la totalité des génotypes rencontrés dans une population. On ne dispose habituellement que de la fréquence de la mucoviscidose, ce qui correspond à la fréquence des génotypes mm seulement. Ainsi, en Europe, cette fréquence est-elle de $\frac{1}{2500}$. Cette donnée est cependant suffisante pour connaître la fréquence q de la mutation m : $q(m) = \sqrt{\frac{1}{2500}} = 0,02$ d'où l'on déduit $p(M) = 1 - q = 0,98$.

Pour expliquer le maintien à une telle fréquence d'une maladie aussi sévère que la mucoviscidose, de nombreuses hypothèses ont été proposées sur l'avantage sélectif que pourraient avoir les sujets hétérozygotes. Certains auteurs en particulier ont suggéré une possible protection contre le choléra : la protéine membranaire CFTR empêcherait, chez les hétérozygotes, une déshydratation importante en présence de l'agent pathogène qu'est le vibron cholérique (Baxter et al., 1988, Gabriel et al., 1994).

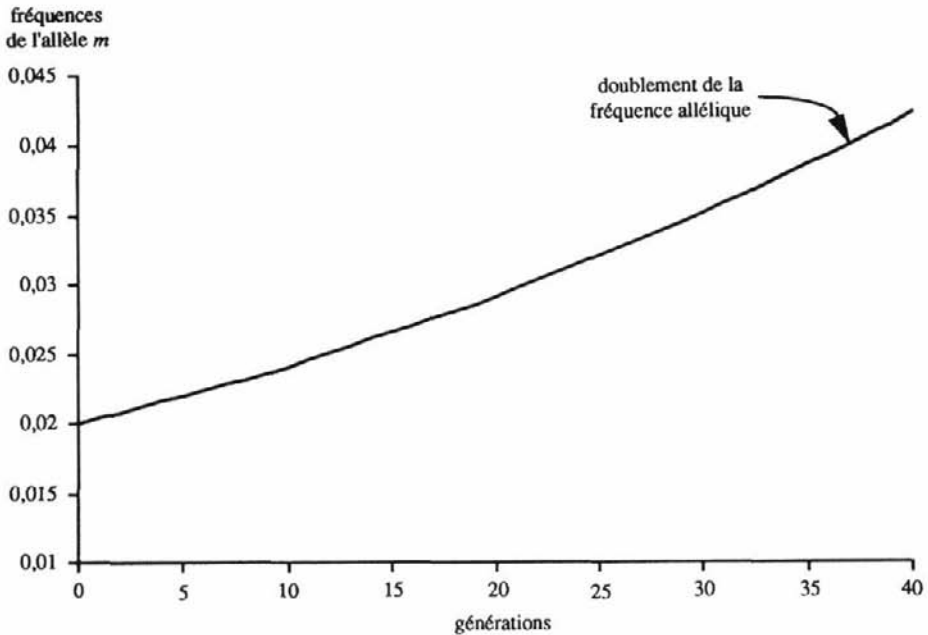
FIGURE 5 - SEGMENT DU GÈNE CFTR. POSITION D'UNE MUTATION RESPONSABLE DE LA MUCOVISCIDOSE



En admettant cette hypothèse, on attribue à s_2 la valeur 0 et on considère que 0,02 représente la fréquence d'équilibre stable \hat{q} de l'allèle récessif m . Dans la mesure où la sélection est maximale contre les homozygotes mm , on donne également $s_3 = 1$; enfin, on a d'après l'équation (3) $s_1 = \frac{\hat{q}s_3}{1-\hat{q}} = 0,0204$. On voit que la différence entre s_1 et s_2 est très faible : la valeur sélective des hétérozygotes Mm par rapport aux homozygotes sains MM est égale à $\frac{1-s_2}{1-s_1} = 1,021$; cela signifie ici que, s'agissant des capacités qu'ont les individus à

transmettre leur patrimoine génétique à la génération suivante, les hétérozygotes ont un avantage de l'ordre de 2 % sur les homozygotes.

FIGURE 6 - ÉVOLUTION DE LA FRÉQUENCE q DE L'ALLÈLE RESPONSABLE DE LA MUCOVISCIDOSE LORSQUE LES COEFFICIENTS DE SÉLECTION DES HOMOZYGOTES MM ET mm SONT ÉQUIVALENTS ($s_1 = 0,0204$; $s_2 = 0$; $s_3 = 0,0204$)



Revenons à présent sur les individus souffrant de mucoviscidose. Nous avons vu que, par absence de descendance, une sélection extrême s'exerçait contre eux. On pourrait cependant envisager qu'avec l'évolution des progrès médicaux, ces individus soient en mesure de participer au renouvellement des générations. Dans ce cas, si les coefficients de sélection des homozygotes MM et mm deviennent équivalents ($s_1 = s_3 = 0,0204$) et que celui des hétérozygotes Mm reste inchangé ($s_2 = 0$); si, d'autre part, il ne se produit pas de nouvelles mutations, la fréquence de l'allèle récessif m augmenterait, d'après l'expression (1), progressivement de génération en génération (figure 6).

On passerait, après un premier cycle de reproduction, de 2 % à 2,04 % puis de 2,04 % à 2,08 %; à ce rythme, le doublement de la fréquence allélique serait obtenu après plus de 35 générations, ce qui représenterait 12 siècles environ. A l'issue de cette période, la fréquence de la mucoviscidose serait en conséquence passée de $\frac{1}{2500}$ à $\frac{1}{625}$, soit une multiplication par 4 du nombre des malades ⁽¹⁰⁾.

⁽¹⁰⁾ Avec $q(m) = 0,04$, on a $p(M) = 0,96$. Ceci nous donne pour les trois génotypes : $p^2(MM) = 0,9216$; $2pq(Mm) = 0,0768$; $q^2(mm) = 0,0016$ ou $\frac{1}{625}$.

Conclusions

Nous n'avons donné ici que deux exemples de maladies génétiques pour lesquelles intervenaient des facteurs sélectifs. Des effets du même ordre ont été établis pour d'autres pathologies telles que la phénylcétonurie, l'hémochromatose, les thalassémies, certains déficits enzymatiques (la glucose-6-phosphate-déshydrogénase en particulier).

Quelle que soit la maladie, la mutation qui en est à l'origine et qui a pu apparaître par le fait du hasard (une mutation pourrait aussi "apparaître" avec l'arrivée d'un groupe de migrants) doit être considérée, non pas seule, mais en tant qu'elle s'exprime par l'intermédiaire d'un génotype. Ainsi, un allèle muté peut être très défavorable lorsqu'il se présente à l'état homozygote ou, inversement, être hautement favorable à l'état hétérozygote. C'est parce qu'il y a, face à certaines contraintes de l'environnement (nous avons parlé à ce titre de l'existence d'une maladie parasitaire, le paludisme, et d'une maladie bactérienne, le choléra), adaptation, survie et reproduction des hétérozygotes, que des mutations létales se maintiennent dans des populations. On peut voir dans ce processus un certain paradoxe : l'apparition de formes alléliques et, en définitive, la diversité génétique, représente un gage de survie pour une population mais a une contrepartie, l'existence d'un fardeau de maladies héréditaires.

Autre point enfin qu'il nous paraît utile de souligner : toute action visant à modifier les effets de la sélection (nous avons vu quels étaient les procédés pouvant faire diminuer la drépanocytose ou, au contraire, augmenter la mucoviscidose) se traduirait, certes, par une modification de la fréquence de telle ou telle mutation, mais ceci s'effectuerait toujours avec une extrême lenteur.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLISON A.C., 1954, "Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malarial infection", *Brit. Med. J.*, 1, pp. 290-294.
- ALLISON A.C., 1964, "Polymorphism and natural selection in human populations", *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 29, pp. 137-149.
- BAXTER P.S., GOLDHILL J., HARDCASTLE J., HARDCASTLE P.T., TAYLOR C.J., 1988, "Accounting for cystic fibrosis", *Nature*, 335, 211 p.
- BERNARD J., RUFFIE J., 1966, *Hématologie géographique*, Paris, Masson, 436 p.
- EMERY A.E.H., 1986, *Methodology in medical genetics*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 197 p.
- FEREC C., MERCIER B., AUDREZET M.-P., 1994, "Les mutations de la mucoviscidose : du génotype au phénotype", *Médecine/Sciences*, 10, pp. 631-639.
- FISHER R.A., 1930, *The genetical theory of natural selection*, Oxford, Clarendon Press, 272 p.
- GABRIEL S.E., BRINGMAN K.N., KOLLER B.H., BOUCHER R.C., STUTTS M.J., "Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model", *Science*, 266, pp. 107-109.
- RUFFIE J., SOURNIA J.-C., 1984, *Les épidémies dans l'histoire de l'homme*, Paris, Flammarion, 297 p.