

Usages et enjeux en génétique humaine

Estimer l'héritabilité ; interpréter l'héritabilité ; l'héritabilité du QI

Estimer l'héritabilité

Corrélations intra-familiales et environnement partagé

Dans le modèle de Fisher, le phénotype P est la somme des effets génétiques G , et des effets environnementaux E , supposés indépendants :

$$P = G + E.$$

Si les environnements des apparentés sont indépendants, alors seuls les termes G participent à la corrélation entre les phénotypes ; par exemple, pour une paire parent-enfant,

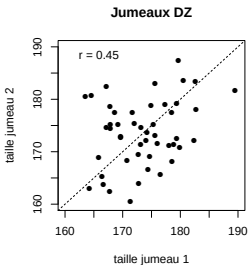
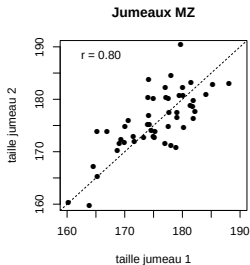
$$\text{cor}(P^p, P^e) = \frac{\text{cov}(G^p, G^e)}{\text{var}(G) + \text{var}(E)} = \frac{1}{2}h^2.$$

Mais la présence d'environnement partagé dans les familles (alimentation, tabac, etc) augmente la corrélation entre les phénotypes.

Dans ce cas, en estimant l'héritabilité à partir des corrélations entre apparentés, on va la surestimer.

Études de jumeaux

Les études de jumeaux (ou *twin studies*) sont la solution classique à ce problème. On recrute des jumeaux monozygotes, et on calcule r_{MZ} la corrélation entre leurs phénotypes ; et des jumeaux dizygotes, pour lesquels on calcule r_{DZ} .



Études de jumeaux

Les études de jumeaux (ou *twin studies*) sont la solution classique à ce problème. On recrute des jumeaux monozygotes, et on calcule r_{MZ} la corrélation entre leurs phénotypes ; et des jumeaux dizygotes, pour lesquels on calcule r_{DZ} .

Intuitivement, $r_{MZ} > r_{DZ}$ est en faveur d'un rôle du génome dans la valeur du phénotype. En effet

- si les corrélations environnementales sont les mêmes pour jumeaux MZ et DZ ;
- si $h^2 = H^2$, alors :

$$h^2 = 2(r_{MZ} - r_{DZ}).$$

C'est la *formule de Falconer*.

Si $H^2 > h^2$ (par exemple à cause de la dominance) cette quantité est $> H^2$.

Limites des études de jumeaux

On a déjà mentionné l'hypothèse $h^2 = H^2$: on se place dans un modèle purement additif. On fait également l'hypothèse d'absence homogamie.

Les études de jumeaux ne remédient qu'à un des écarts possibles au modèle additif : la présence d'environnement partagé.

Mais y parviennent-elles ?

L'hypothèse cruciale est que les corrélations environnementales sont les mêmes pour les jumeaux monozygotes et pour les jumeaux dizygotes.

C'est contestable d'un point de vue biologique, encore plus quand le culturel s'en mêle...

Une étude de jumeaux : dog person ?

The New York Times

Dog Person? It May Be in Your Genes

Scientists calculated that genetics is responsible for 57 percent of dog ownership in women and 51 percent in men.

SCIENTIFIC REPORTS

**Evidence of large genetic influences
on dog ownership in the Swedish
Twin Registry has implications for
understanding domestication and
health associations**

Tove Fall¹, Ralf Kuja-Halkola², Keith Dobney³, Carri Westgarth^{4,5} &
Patrik K. E. Magnusson²

Une étude de jumeaux : dog person ?

	No. complete pairs	No. pairs discordant dog owner	No. pairs concordant dog owner	Tetrachoric correlation
MZ female	6,660	935	306	0.58 (0.54–0.62)
MZ male	5,178	501	100	0.52 (0.45–0.58)
DZ female	6,801	1,135	193	0.35 (0.29–0.40)
DZ male	5,957	691	74	0.30 (0.23–0.38)
DZ opposite-sex	10,439	1,731	171	0.20 (0.15–0.25)

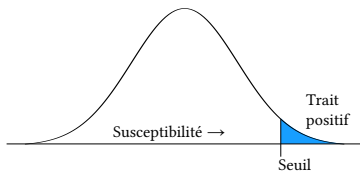
Table 2. Observed concordances and tetrachoric correlations for dog ownership within 35,035 twin pairs.

Une étude de jumeaux : dog person ?

	No. complete pairs	No. pairs discordant dog owner	No. pairs concordant dog owner	Tetrachoric correlation
MZ female	6,660	935	306	0.58 (0.54–0.62)
MZ male	5,178	501	100	0.52 (0.45–0.58)
DZ female	6,801	1,135	193	0.35 (0.29–0.40)
DZ male	5,957	691	74	0.30 (0.23–0.38)
DZ opposite-sex	10,439	1,731	171	0.20 (0.15–0.25)

Table 2. Observed concordances and tetrachoric correlations for dog ownership within 35,035 twin pairs.

C'est un trait binaire (chien ou pas de chien) : on utilise le modèle de la *liability* (susceptibilité), qui suppose l'existence d'une variable latente gaussienne, avec un seuil au-delà duquel le trait est positif.



Une étude de jumeaux : dog person ?

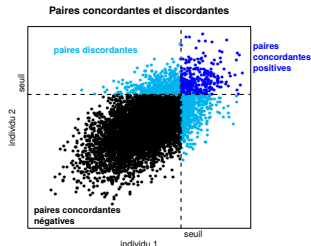
	No. complete pairs	No. pairs discordant dog owner	No. pairs concordant dog owner	Tetrachoric correlation
MZ female	6,660	935	306	0.58 (0.54–0.62)
MZ male	5,178	501	100	0.52 (0.45–0.58)
DZ female	6,801	1,135	193	0.35 (0.29–0.40)
DZ male	5,957	691	74	0.30 (0.23–0.38)
DZ opposite-sex	10,439	1,731	171	0.20 (0.15–0.25)

Table 2. Observed concordances and tetrachoric correlations for dog ownership within 35,035 twin pairs.

C'est un trait binaire (chien ou pas de chien) : on utilise le modèle de la *liability* (susceptibilité), qui suppose l'existence d'une variable latente gaussienne, avec un seuil au-delà duquel le trait est positif.

On calcule la corrélation entre la susceptibilité (d'avoir un chien) des jumeaux MZ : 0,58, et pour les jumeaux DZ : 0,35.

On en déduit $h^2 = 2 \times (0,58 - 0,35) = 0,46$.



Héritabilité génomique

Les études de jumeaux restent susceptibles d'être biaisées si les corrélations environnementales chez les jumeaux monozygotes sont plus importantes que chez les jumeaux dizygotes.

C'est vrai en particulier pour les traits comportementaux – mais pas seulement.

En 2010, Peter Visscher a proposé une méthode d'estimation de l'héritabilité basée sur des individus non-apparentés (ou très peu apparentés...).

Cette méthode a été présentée comme permettant de s'affranchir des biais dus à l'environnement partagé.

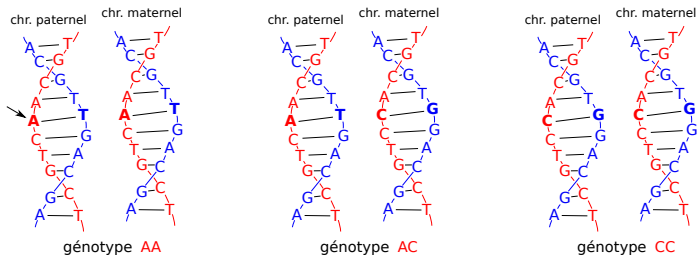
Héritabilité génomique

Contexte

Depuis une dizaine d'années les GWAS : *Genome-Wide Association Studies*, études d'association avec le génome entier, tiennent le devant de la scène.

- Génotypage haut-débit : les « puces à ADN » (*SNP arrays*) permettent le génotypage en des centaines de milliers ou des millions de sites polymorphes sur le génome

SNP : *Single Nucleotide Polymorphism*, polymorphisme d'un seul nucléotide



Héritabilité génomique

Contexte

Depuis une dizaine d'années les GWAS : *Genome-Wide Association Studies*, études d'association avec le génome entier, tiennent le devant de la scène.

- Génotypage haut-débit : les « puces à ADN » (*SNP arrays*) permettent le génotypage en des centaines de milliers ou des millions de sites polymorphes sur le génome
- Trois génotypes possibles, comme un facteur mendélien
- Les SNPs ne sont (généralement) pas causaux, mais ils permettent de détecter les variants causaux qui leurs sont corrélés

Ces études ont produit d'énormes quantités de données. Récemment, la constitution d'immenses biobanques permet de disposer du génotype de centaines de milliers d'individus (UKBB).

Héritabilité génomique

Principe (modèle mixte)

L'héritabilité génomique est estimée à partir d'un grand échantillon d'individus (quelques milliers au minimum) pour lesquels des données de SNPs sont disponibles (typiquement, quelques centaines de milliers de SNP).

L'estimation se fait dans un modèle additif, en supposant que *tous* les SNPs du génome ont un petit effet sur le phénotype ; tous ces effets sont supposés avoir des ordres de grandeur comparables. Cet ordre de grandeur est mesuré par la variance des effets.

On estime cette variance, on en déduit la variance totale τ de l'effet du génome ; l'héritabilité est estimée comme le rapport entre τ et la variance du phénotype.

Il y a un « glissement » de modèle qui n'est généralement pas commenté.

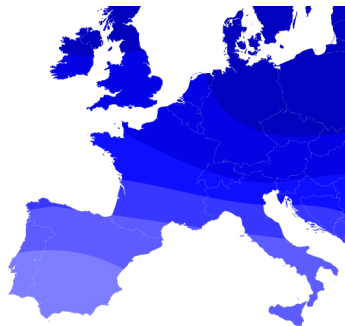
Héritabilité génomique

Solution au problème de l'environnement partagé ?

Les gradients de fréquence allélique sur le génome corréleront avec des facteurs environnementaux.

Cette corrélation gènes – environnement a pour résultat une valeur artificiellement élevée de l'héritabilité génomique.

Ce problème est reconnu et des méthodes de correction existent ; sont-elles parfaites ?



Interpréter l'héritabilité

De la difficulté d'interpréter l'héritabilité

Exemple de la tuberculose

L'héritabilité de la réponse positive à un test de dépistage de la tuberculose dans une population exposée a été estimée à $h^2 = 0,71$.

Sur la base de 62 paires de jumeaux MZ et 155 DZ (Jepson et al, 2001).

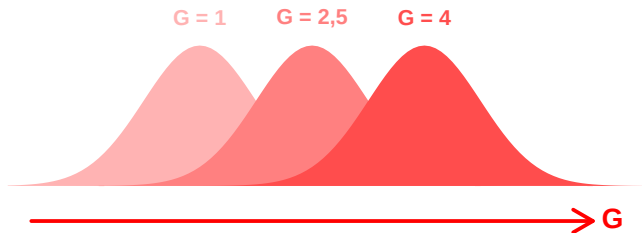
Ce résultat est très utile pour contribuer à montrer le rôle du génome dans les différences de réponse à l'exposition à *M. Tuberculosis*...

...mais doit-on conclure que la tuberculose est une « maladie génétique » ?

Un calcul d'héritabilité ne nous informe pas sur le rôle relatif des gènes et de l'environnement, ni sur la possibilité de modifier un phénotype en modifiant l'environnement.

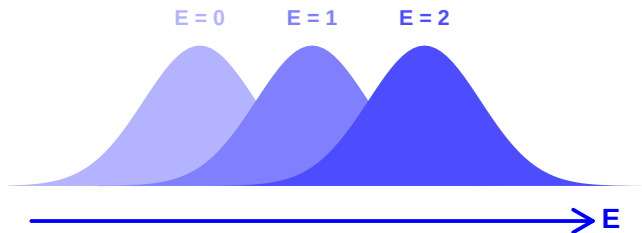
De la difficulté d'interpréter l'héritabilité

Le modèle additif, $P = G + E$, permet de prévoir – à distribution de E constante – les conséquences d'une modification de la distribution de G (sélection).



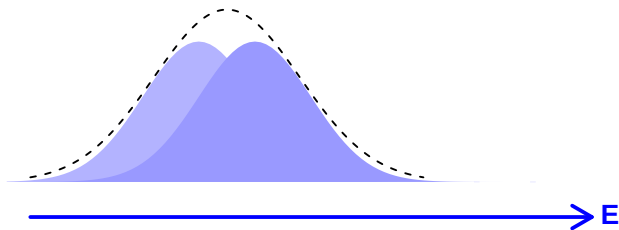
De la difficulté d'interpréter l'héritabilité

Mais le modèle n'a pas été pensé pour le cas où la distribution de G est fixée.



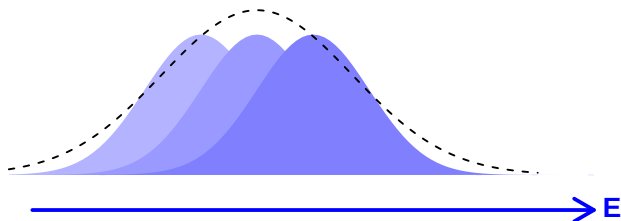
De la difficulté d'interpréter l'héritabilité

Petite variance environnementale : hérabilité élevée.



De la difficulté d'interpréter l'héritabilité

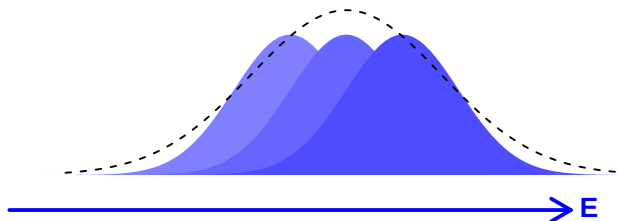
Si la variance environnementale augmente, l'héritabilité diminue.



De la difficulté d'interpréter l'héritabilité

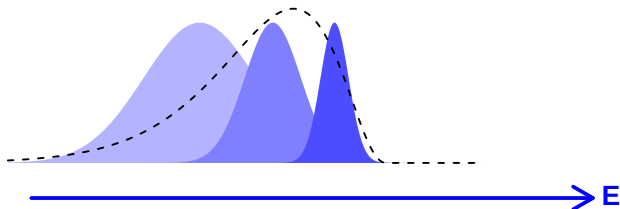
Peu importe l'héritabilité, si l'environnement change, la distribution du phénotype peut changer.

Cela peut-il expliquer l'évolution de la stature ?



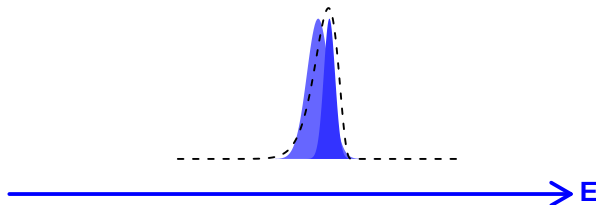
De la difficulté d'interpréter l'héritabilité

En présence d'interaction gène-environnement, une modification de la distribution de E peut par exemple mener à un phénotype P (presque) constant...



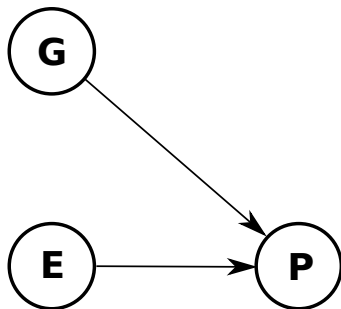
De la difficulté d'interpréter l'héritabilité

En présence d'interaction gène-environnement, une modification de la distribution de E peut par exemple mener à un phénotype P (presque) constant...



De la difficulté d'interpréter l'héritabilité

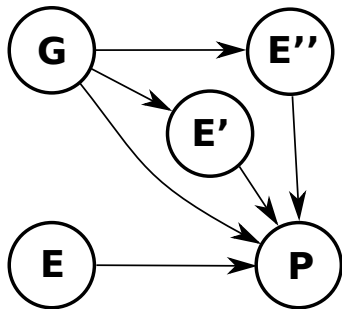
En restant dans le modèle additif, l'action de G sur P peut passer par l'intermédiaire de variables environnementales.



De la difficulté d'interpréter l'héritabilité

En restant dans le modèle additif, l'action de G sur P peut passer par l'intermédiaire de variables environnementales.

Les variables E' et E'' peuvent être sujettes à intervention, avec pour conséquence une modification de l'effet de G .



L'héritabilité du QI

Galton (Hereditary Genius, 1869)

Besoin d'améliorer l'humain face à un monde nouveau :

The needs of centralization, communication, and culture, call for more brains and mental stamina than the average of our race possess. We are in crying want for a greater fund of ability in all stations of life ; for neither the classes of statesmen, philosophers, artisans, nor labourers are up to the modern complexity of their several professions. An extended civilization like ours comprises more interests than the ordinary statesmen or philosophers of our present race are capable of dealing with, and it exacts more intelligent work than our ordinary artisans and labourers are capable of performing. Our race is overweighted, and appears likely to be drudged into degeneracy by demands that exceed its powers.

Galton (Hereditary Genius, 1869)

Fécondité différentielle des classes sociales :

Again, there is a constant tendency of the best men in the country, to settle in the great cities, where marriages are less prolific and children are less likely to live. Owing to these several causes, there is a steady check in an old civilization upon the fertility of the abler classes; the improvident and unambitious are those who chiefly keep up the breed. So the race gradually deteriorates, becoming

Galton (Hereditary Genius, 1869)

Nécessité de préserver la pureté raciale :

In a small sea-bordered country, where emigration and immigration are constantly going on, and where the manners are as dissolute as were those of Greece in the period of which I speak, the purity of a race would necessarily fail.

Jacques Monod (1970)

Comme chacun sait, les statistiques révèlent une corrélation négative entre le quotient d'intelligence (ou le niveau de culture) et le nombre moyen d'enfants des couples. Ces mêmes statistiques démontrent en revanche qu'il existe pour le quotient d'intelligence une forte corrélation positive entre époux. Situation dangereuse, qui risque de drainer peu à peu vers une élite qui tendrait en valeur relative à se restreindre, le potentiel génétique le plus élevé.

Jacques Monod (1970) *Le hasard et la nécessité*.

Controverses

Parution en 1969 de *How can we boost IQ and scholastic achievement ?*, d'Arthur Jensen.

- Sur l'héritabilité du QI :

I applied this heritability formula to all the correlations for monozygotic and dizygotic (half their genes in common) twins reported in the literature and found an average heritability of .80 for intelligence test scores.

- Sur l'« éducation compensatoire » :

Compensatory education has been tried and it apparently has failed.

- Sur les différences raciales :

These genetic differences are manifested in virtually every anatomical, physiological, and biochemical comparison one can make between representative samples of identifiable racial groups. There is no reason to suppose that the brain should be exempt from this generalization.

L'article de Jensen suscite de nombreuses réponses, en particulier de Lewontin, ou en France de Jacquard (entre autres!).

Au milieu des années 1970, l'« Affaire Burt » est un coup dur pour les « hérédabilistes » : les études de jumeaux de Cyril Burt, une des principales sources de Jenses, étaient falsifiées.

En 1994, parution de *The Bell curve* de Herrnstein et Murray (reprise des thèses de Jensen).

(Le retour du débat a-t-il une période connue?)

Un nouveau souffle

L'« Educational Achievement » est une variable collectée dans la plupart des études GWAS ; elle est utilisée comme un ersatz de QI.

Cela permet de disposer (dans des méta-analyses principalement) d'échantillons gigantesques.

L'héritabilité génomique y est estimée à 0,20 - 0,30 ; et on construit des scores de prédiction (GPS)...

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0147-3>

nature
genetics

Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals

Un nouveau souffle

L'« Educational Achievement » est une variable collectée dans la plupart des études GWAS ; elle est utilisée comme un ersatz de QI.

Cela permet de disposer (dans des méta-analyses principalement) d'échantillons gigantesques.

L'héritabilité génomique y est estimée à 0,20 - 0,30 ; et on construit des scores de prédiction (GPS)...

The new genetics of intelligence

Robert Plomin¹ and Sophie von Stumm²

Abstract | Intelligence — the ability to learn, reason and solve problems — is at the forefront of behavioural genetic research. Intelligence is highly heritable and predicts important educational, occupational and health outcomes better than any other trait. Recent genome-wide association studies have successfully identified inherited genome sequence differences that account for 20% of the 50% heritability of intelligence. These findings open new avenues for research into the causes and consequences of intelligence using genome-wide polygenic scores that aggregate the effects of thousands of genetic variants.

Le groupe DeCode (Islande) contribue avec des données uniques, et depuis peu avec une des rares propositions méthodologiques élégantes.

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0178-9>

nature
genetics

Relatedness disequilibrium regression estimates heritability without environmental bias

Alexander I. Young ^{1,2,3*}, Michael L. Frigge ¹, Daniel F. Gudbjartsson ^{1,4}, Gudmar Thorleifsson¹, Gyda Bjornsdottir¹, Patrick Sulem ¹, Gisli Masson¹, Unnur Thorsteinsdottir^{1,5}, Kari Stefansson^{1,5} and Augustine Kong ^{1,3,4*}

The nature of nurture

Le groupe DeCode (Islande) contribue avec des données uniques, et depuis peu avec une des rares propositions méthodologiques élégantes.

The nature of nurture: Effects of parental genotypes

Augustine Kong,^{1,2,3*} Gudmar Thorleifsson,¹ Michael L. Frigge,¹
Bjarni J. Vilhjalmsen,^{4,5} Alexander I. Young,^{1,2,6} Thorgeir E. Thorgeirsson,¹
Stefania Benonisdottir,¹ Asmundur Oddsson,¹ Bjarni V. Halldorsson,¹ Gisli Masson,¹
Daniel F. Gudbjartsson,^{1,3} Agnar Helgason,^{1,7} Gyda Bjornsdottir,¹
Unnur Thorsteinsdottir,^{1,8} Kari Stefansson^{1,8*}



DEMAIN SERA VERTIGINEUX, PAR

LAURENT ALEXANDRE

À partir de 2020, le QI minimum pour avoir un emploi va augmenter de l'ordre de 5 à 10 points par décennie. Il faut entamer la modernisation de l'école, pour permettre aux enfants de rester compétitifs face à l'IA.

Le Figaro, 2 juin 2017



DEMAIN SERA VERTIGINEUX, PAR
LAURENT ALEXANDRE

LES PROFS TOMBENT DANS LE PIÈGE DE L'ADN

L'école et l'environnement familial pèsent malheureusement peu face à la génétique, qui explique de 50 à 80 % de nos différences intellectuelles, selon les travaux notamment de Robert Plomin du King's College de Londres.

En niant le déterminisme génétique, on laisse croire que l'école peut transformer un âne en cheval de course et une 2CV en Ferrari.

L'Express, 18 juin 2019



DEMAIN SERA VERTIGINEUX, PAR

LAURENT ALEXANDRE

Les femmes douées ont moins d'enfants

Le
QI moyen des Français a baissé de 4 points en à peine
vingt ans, ce qui est énorme.

Le projet UK Biobank, qui a collecté l'ADN
de 500 000 Britanniques, a permis de montrer une
corrélation fortement négative entre les caractères
génétiques conférant un haut QI et la probabilité de
faire des bébés. Autrement dit, plus une Anglaise est
douée, moins elle a d'enfants ; moins elle est dotée de
bonnes capacités cognitives, plus elle se reproduit.

Des crèches dans les
centres de recherche, des garanties en matière de
carrière pour les ingénieures prenant des congés
maternité permettraient d'augmenter la fécondité
des femmes intelligentes. La Sécurité sociale devrait
rembourser à 100 % la congélation d'ovules chez les
femmes scientifiques pour leur permettre de faire des
bébés tardifs après leur PhD, comme Apple et Face-
book l'offrent déjà à leurs ingénieures.

L'Express, 31 janvier 2018

