



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Mémoire

## Consanguinité, schizophrénie et trouble bipolaire

### *Consanguinity, schizophrenia and bipolar disorder*

Aïcha Dahdouh-Guermouche, Mohammed Taleb \*, Philippe Courtet, Boualem Semaoune, Alain Malafosse

Pavillon Calmette, 5, rue du Dr Burnet, 27200 Vernon, France

#### INFO ARTICLE

##### Historique de l'article :

Reçu le 17 décembre 2012

Accepté le 18 janvier 2013

##### Mots clés :

Consanguinité

Génétique

Schizophrénie

Trouble bipolaire

#### R É S U M É

La consanguinité est une relation entre deux personnes qui partagent un ancêtre commun. Elle est habituellement définie comme le résultat d'une reproduction sexuée entre deux individus apparentés. En d'autres termes, les mariages consanguins se réfèrent à des unions contractées entre des individus biologiquement liés. Ces unions sont encore fréquentes et constituent des pratiques très répandues dans certaines régions du monde. La région la plus concernée s'étend de la rive sud de la mer méditerranée à travers le Moyen-Orient, la Mésopotamie, le Golfe persique et l'Inde subcontinentale jusqu'au sud-est de l'Asie. Sur la base des données disponibles, il apparaît que les couples apparentés au second degré ou plus et leur progéniture représentent 10,4 % de la population mondiale actuelle. Leurs conséquences sur la fréquence des maladies à déterminisme génétique sont importantes et notamment en ce qui concerne les maladies autosomales récessives. Les études de jumeaux et d'adoption et les estimations du risque de survenue de troubles mentaux chez les apparentés de sujets atteints dans les études familiales ont confirmé l'existence d'une composante génétique dans la vulnérabilité à de nombreuses affections psychiatriques. Les techniques récentes d'examen du génome entier ou étude d'association pangénomique, en anglais *genome-wide association study* (GWAS), permettent d'identifier de plus en plus de gènes impliqués dans les troubles mentaux majeurs tels que la schizophrénie, l'autisme et le trouble bipolaire. Les études d'épidémiologie génétique auprès de populations consanguines et/ou constituant un isolat géographique mettent en évidence une augmentation des taux de mortalité et de morbidité infantiles, de la fréquence des maladies monogéniques récessives et une concentration accrue de maladies communes multifactorielles comme les troubles psychotiques. Elles confirmeraient l'existence d'un lien significatif entre consanguinité et troubles mentaux et l'augmentation du risque au sein de la descendance des couples consanguins. Ces études sur les liens entre consanguinité et troubles psychotiques sont peu nombreuses. Les rares données dont nous disposons semblent pourtant en faveur d'une augmentation de la fréquence de la schizophrénie et des troubles bipolaires dans la descendance de parents consanguins. La découverte récente des variants génétiques rares et leurs implications dans les troubles psychotiques constituent un argument en faveur de l'hypothèse « maladie communautaire rare ». Dans ce cadre, l'étude de familles consanguines pourrait contribuer à tester les liens entre ces variants rares et quelques phénotypes et à établir des descriptions d'associations génotype/phénotype. Le développement de techniques nouvelles en génétique moléculaire devrait favoriser de telles études. L'ensemble de ces aspects mettent en évidence l'importance de l'étude des populations consanguines dans la compréhension du rôle des déterminants génétiques dans les pathologies psychiatriques et soulignent l'intérêt du conseil génétique pour ces communautés à hauts risques de troubles mentaux. Ils peuvent permettre également la mise en place de politiques de prévention et de sensibilisation sur les risques liés aux unions consanguines.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### A B S T R A C T

Consanguinity is a relationship between two people who share a common ancestor. It is usually defined as resulting from sexual reproduction between two related individuals. In other words, consanguineous marriages refer to unions which are contracted between two biologically linked individuals. These

##### Keywords:

Bipolar disorder

Consanguinity

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [mtaleb@orange.fr](mailto:mtaleb@orange.fr) (M. Taleb).

Genetic  
Inbreeding  
Psychosis  
Schizophrenia

unions remain frequent and are widely practiced in certain areas of the globe. The most frequently concerned regions extend from the southern shore of the Mediterranean Sea, across the Middle East, Mesopotamia, the Persian Gulf and sub continental India extending into Southeast Asia. Based on available data, it appears that couples who are second-degree relations or closer and their offspring represent 10.4% of the world's current population. The consequences on the rates of genetically determined diseases are significant, especially in autosomal recessive diseases. Twin and adoption studies as well as risk estimations for the occurrence of mental disorders in families of patients who suffer from mental disorders have confirmed the existence of a genetic component in the vulnerability to numerous psychiatric diseases. Recent techniques examining the entire genome or pan-genomic association studies (Genome-Wide Association Studies or GWAS), have enabled us to identify increasing numbers of genes that are implicated in major mental disorders such as schizophrenia, autism and bipolar disorders. Epidemiological genetic studies in consanguineous populations and/or within geographic isolates have shown an increased rate in infant mortality and morbidity, monogenetic recessive diseases and common multifactorial diseases such as psychotic disorders. These confirm the existence of a significant link between consanguinity, mental disorders and increased risk within the offspring of consanguineous couples. Studies concerning the links between consanguinity and psychotic disorders are few. Rare available data seem to plead in favour of an increased frequency of schizophrenia and bipolar disorder in the offspring of consanguineous parents. The recent discovery of rare genetic variants and their implications in psychotic disorders represents an argument in favour of the "common disease-rare variants" hypothesis. Within this framework, the study of consanguineous families could contribute to testing the links between these rare variants and certain phenotypes and to establish descriptive genotype-phenotype associations. The development of new techniques in molecular genetics should facilitate such studies. All of these aspects show the importance of studying consanguineous populations in order to better understand the role of genetic determinants in psychiatric pathologies and to highlight the interest of genetic counselling in communities with increased risks of mental disorders. This may also enable governments to enact prevention policies and to launch awareness campaigns concerning the risks of consanguineous marriages.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Les unions consanguines demeurent largement répandues, notamment au Moyen-Orient et au Maghreb où elles sont favorisées par les traditions et habitudes culturelles, plus particulièrement en milieu rural, et par des représentations sociales liées pour la plupart d'entre elles à des pratiques communautaires et religieuses.

Les rives sud et est du bassin méditerranéen possèdent les plus hauts niveaux de consanguinité dans le monde, la région la plus concernée s'étend de la rive sud de la mer Méditerranée à travers le Moyen-Orient, la Mésopotamie, le Golfe persique et l'Inde subcontinentale jusqu'au sud-est de l'Asie [9]. Sur la rive nord du bassin méditerranéen, les taux de consanguinité sont en revanche assez bas, même si de telles pratiques peuvent être observées au sein de communautés de migrants en rapport avec les traditions des pays d'origine.

Les premières hypothèses sur les conséquences biologiques des unions consanguines remontent aux observations de Charles Darwin. Les études d'épidémiologie génétique mettent en évidence une augmentation des taux de mortalité et de morbidité infantiles et de la fréquence des maladies mono-géniques récessives au sein de ces populations. L'importance du risque de malformations congénitales chez les enfants issus de mariages entre cousins germains [18] et l'excès de mortalité infantile et périnatale [6] sont déjà connus. Les hémoglobinopathies, le déficit en G6PD et la fièvre méditerranéenne familiale sont fréquents partout dans la région du bassin méditerranéen, comme la perte héréditaire de l'audition, le syndrome de Bardet-Biedl et le syndrome de Meckel-Gruber.

La consanguinité serait également à l'origine d'une concentration accrue de maladies communes multifactorielles comme les troubles psychotiques [6,41]. Il est en effet suggéré l'existence d'un lien significatif entre consanguinité et troubles mentaux et l'augmentation du risque au sein de la descendance des couples consanguins [6]. Dans ce contexte, les études menées auprès des populations consanguines peuvent constituer un moyen de mieux comprendre le rôle des déterminants génétiques dans les

pathologies psychiatriques tout en soulignant l'intérêt du conseil génétique pour ces communautés à hauts risques de troubles mentaux. Malheureusement, les travaux consacrés à la vérification de ces hypothèses et les résultats obtenus sont très rares, et ce en dépit de l'intérêt d'un tel sujet.

## 2. Concept de consanguinité et ses aspects socioculturels

La consanguinité est une relation entre deux personnes qui partagent un ancêtre commun [6]. Elle est habituellement définie comme le résultat d'une reproduction sexuée entre deux individus apparentés. En d'autres termes, les mariages consanguins se réfèrent à des unions contractées entre des individus biologiquement liés. La consanguinité peut également se référer aux groupes d'individus avec au moins un ancêtre commun, ou comme ceux qui vivent au sein d'isolats, aux populations de petites villes et de tribus avec des mariages endogames. On estime qu'environ 20 % de la population mondiale vit dans des communautés ayant une préférence pour les mariages consanguins [27].

Du point de vue de l'évolution humaine, il est généralement admis que la taille de la population fondatrice de l'Homo Sapiens était très faible [24,48] et qu'elle aurait conduit à une inévitable et importante endogamie. Ce phénomène aurait continué au cours de la lente croissance démographique ultérieure des groupes humains vivants dans des milieux ruraux dispersés, avec des réductions d'effectifs liées aux épidémies, à la famine et aux guerres [14,43]. Au XIX<sup>e</sup> siècle, en Europe et en Amérique du Nord, les mariages entre cousins germains au premier degré étaient socialement acceptés, voire largement soutenus, notamment dans les classes sociales les plus favorisées [7,30], mais sont devenus aujourd'hui source de préjugés et d'opinions négatives [6].

Jusqu'au début du XX<sup>e</sup> siècle, l'Église catholique autorisait les mariages entre cousins dans certaines conditions [7]. Dans les communautés juives sépharades, les mariages entre cousins germains demeurent très pratiqués, le bouddhisme permet le mariage entre cousins germains et l'hindouisme autorise les mariages oncle/niece.

La consanguinité est répandue dans les sociétés rurales, notamment d'Afrique subsaharienne et du Moyen-Orient. Un certain nombre de pays musulmans appartient à cette aire géographique où la préférence pour les mariages consanguins est liée à une tradition anté-islamique qui favorise le lien communautaire et le maintien des biens familiaux par la dot [4]. Pour l'Islam, les mariages entre cousins germains sont permis, mais contrairement aux croyances les plus répandues, cette religion n'encourage pas la consanguinité. Certaines règles de l'Islam concernant l'héritage renforcent cependant la tendance traditionnelle aux mariages consanguins [2]. Dans le monde arabe, les mariages consanguins au premier degré représenteraient jusqu'à 60 % de l'ensemble des unions [42]. Ces mariages sont favorisés dans certains cas par l'organisation tribale de populations vivant au sein d'aires géographiques limitées. Dans les pays du Maghreb, la pratique des mariages consanguins est également répandue. La population marocaine présente dans son ensemble un taux de consanguinité de 22,79 % [42]. En Tunisie, des taux encore plus élevés d'unions consanguines, surtout en milieu rural, sont rapportés allant de 24,81 % à 60 % [36]. En Algérie, les mariages consanguins représentent plus de 38 % de l'ensemble des mariages, selon les données de la Fondation Nationale pour la Promotion de la Santé et le Développement de la Recherche dans une étude menée en 2007.

De manière générale, les mariages consanguins sont perçus comme plus stables avec moins de divorces, ils permettent de meilleures relations familiales, réduisent les violences conjugales, sauvegardent et renforcent les liens sociaux au sein de la communauté [41]. Dans de nombreuses parties des régions concernées, 25 % environ des mariages se font actuellement entre cousins germains et ces taux sont la conséquence également de pratiques endogamiques. À l'époque actuelle, il apparaît que les couples apparentés au second degré ou plus et leur progéniture représentent 10,4 % de la population mondiale [9].

La migration à grande échelle, dans la seconde moitié du  $xx^e$  siècle, des pays où la consanguinité est pratiquée vers les pays européens et l'Amérique du Nord, a eu des conséquences juridiques pour les migrants. En effet, les mariages entre cousins germains sont illégaux et constituent une infraction pénale dans la plupart des États des États-Unis [29,33]. En Europe occidentale, il existe au moins dix millions de migrants provenant de pays où la consanguinité est pratiquée ; et il est probable que la descendance de ces couples apparentés soit porteuse de maladies génétiques. Plusieurs controverses ont déjà eu lieu à ce sujet au Royaume-Uni où les législateurs ont interdit les mariages consanguins au premier degré au sein de la communauté pakistanaise [11]. On considère qu'une diminution rapide de la tendance aux mariages entre apparentés dans les familles des migrants en Europe est peu probable [6].

### 3. Effets génétiques de la consanguinité

Pour un individu, la consanguinité constitue le fait que le père et la mère soient apparentés, c'est-à-dire qu'ils proviennent d'un ancêtre commun. Par ce lien familial, au niveau génétique, pour un certain nombre de locus, les allèles sont identiques par descendance. La consanguinité peut être mesurée par un coefficient de consanguinité ( $F$ ) obtenu par la formule de Malécot, et qui est la probabilité pour que deux allèles, que possède un individu en un locus donné, soient identiques par descendance [25]. Le nombre de loci concernés dépend du coefficient de consanguinité de l'individu. Ainsi, un individu consanguin avec un coefficient de consanguinité  $F$  présente  $F\%$  de son génome autozygote. Globalement, la forme la plus commune de l'union consanguine est contractée entre cousins germains, dans laquelle les conjoints partageraient un huitième de leurs gènes hérités d'un ancêtre

commun, et leurs progénitures sont homozygotes (ou plutôt autozygote) à un seizième de tous les loci [9]. Par conséquent, l'impact de la consanguinité sur le degré du polymorphisme du génome humain se caractérise par une augmentation du nombre d'homozygotes [47].

Les régions où les mariages consanguins et l'endogamie sont pratiqués depuis de nombreuses générations constituent des isolats géographiques dans lesquels le flux des gènes entre les communautés est réduit. La population dans ces isolats et dans les communautés voisines peut être exposée à différentes maladies génétiques reflétant l'existence d'un fondateur local de mutations et d'une dérive génétique [8]. Ces caractéristiques ont été démontrées en étudiant des maladies spécifiques à des tribus en Arabie saoudite [31,32,34], en Israël [49] et au Soudan [1]. Dans ces circonstances, les parents étant consanguins ou non, la mutation récessive ou *de novo* issue d'un fondateur augmente rapidement de fréquence au sein d'une communauté restreinte.

### 4. Épidémiologie génétique et consanguinité

Les études de jumeaux et d'adoption ont établi l'existence d'une composante génétique, avec une estimation de l'héritabilité à environ 80 % pour la schizophrénie et le trouble bipolaire [23]. Les études de liaison et d'association ont permis d'identifier des gènes ou des loci de susceptibilité dans certaines régions d'intérêt des chromosomes [5,22]. Le mode de transmission de ces gènes ne semble pas répondre au modèle mendélien classique et leur identification se heurte à de nombreuses difficultés, tant cliniques que génétiques. Pour ces raisons, le modèle le plus retenu actuellement dans la schizophrénie est celui d'une maladie polygénique et multifactorielle à effet seuil [22].

La consanguinité exerce une grande influence dans l'apparition des maladies complexes si des allèles autosomiques récessifs et rares sont en cause [6]. En revanche, si les allèles de la maladie sont communs et contenus dans le *pool* des gènes de la population, les mariages intrafamiliaux auraient un effet moindre sur l'incidence de la maladie. Des études de génétique des populations ont démontré que l'effet de la consanguinité réduit l'hétérogénéité allélique et augmente potentiellement le déséquilibre de liaison et donc la possibilité de détecter des associations entre maladies et marqueurs génétiques [39]. Dans les îles de Dalmatie en mer Adriatique, au sein d'une population ayant un niveau élevé d'endogamie, il a été montré une association positive entre consanguinité et un large éventail de maladies communes de l'adulte : hypertension artérielle, coronaropathies, cancer, troubles bipolaire et unipolaire [37]. Dans d'autres pays, plusieurs études ont rapporté une fréquence élevée de consanguinité chez les parents de patients schizophrènes. En Arabie saoudite, les enfants issus d'unions consanguines au premier ou second degré présentent une probabilité élevée d'avoir une histoire familiale de schizophrénie par rapport aux enfants issus de parents non apparentés. En Azerbaïdjan, une plus grande fréquence de consanguinité parentale parmi les patients schizophrènes par rapport aux contrôles a été observée [40], de même, les parents de patients schizophrènes d'origine arabe bédouine au sud d'Israël ont un taux faible mais significatif de mariages consanguins [10]. Des résultats semblables ont été obtenus en Egypte dans des études plus récentes qui mettent en évidence des taux élevés de consanguinité parentale chez des patients présentant un trouble bipolaire de type I ou schizophrénique par rapport aux contrôles. Les auteurs ont confirmé ces résultats par l'estimation du coefficient de consanguinité à partir de l'analyse de l'identité par descendance réalisée sur les échantillons d'ADN des patients [26]. En revanche, une étude semblable, menée au Soudan, ne retrouve pas de différence significative [1]. De manière générale, les études traitant de ces aspects restent encore très rares.

## 5. Évolutions des techniques en génétique et consanguinité

Les techniques récentes en génétique psychiatrique utilisées au sein de familles consanguines, les analyses pangénomiques de haute densité, en anglais *genome-wide association study* (GWAS), la cartographie par homozygoties, peuvent aider à tester les thèses qui suggèrent l'implication de multiples variants génétiques dans l'étiologie des maladies mentales avec forte héritabilité comme la schizophrénie et le trouble bipolaire, avec souvent un effet pleiotropique parmi ces mutations. Les données restent malheureusement encore trop peu nombreuses. Dans l'étude de ces variants génétiques dans les pathologies psychiatriques, les analyses pangénomiques indiquent la contribution potentielle de milliers d'allèles avec des effets de taille limités dans la schizophrénie et le trouble bipolaire et un chevauchement génétique important entre les deux pathologies [16]. D'autres stratégies ont été élaborées [12] et ce depuis la découverte récente des variations en nombre de copie (CNV), variantes génomiques structurelles comprenant des duplications, délétions ou inversions pouvant couvrir jusqu'à 12 % du génome [35], et leur implication dans l'étiologie des maladies multifactorielles. Les résultats montrent que ces variations rares sont très significativement associées à la schizophrénie et à d'autres pathologies neuro-développementales comme l'épilepsie, l'autisme et le retard mental. Certaines de ces CNV paraissent être *de novo* (mutation apparaissant chez un individu alors qu'aucun parent ne la possède dans son génome) mais il existe peu d'études familiales et aucune dans des pedigrees étendus les concernant. Leur implication dans les troubles mentaux remet principalement en question les modèles maladie commune/variants communs et renforce *a contrario* l'hypothèse maladie commune/variants rares [17,38,45].

Les études généalogiques et familiales de populations endogames présentent un intérêt particulier du fait de la faible stratification de la population et de la possibilité de réaliser des études à la fois de liaison et d'association. Parmi les études utilisant les analyses pangénomiques de liaison au sein de populations endogames, nous pouvons citer celle d'une population d'origine indienne, ethniquement homogène et résidant aux États-Unis [15], qui a permis de décrire pour la première fois la région chromosomique 1p31.1 associée à la schizophrénie. Une autre étude, réalisée auprès de familles arabes israéliennes consanguines avec plusieurs sujets atteints de schizophrénie et de trouble bipolaire, a mis en évidence, par analyse de liaison pangénomique, des loci de susceptibilité sur le chromosome 6q23.2–q24.1, ainsi que sur les chromosomes 10q22.3–26.3, 2q36.1–37.3 et 7p21.1–22.3. Sur une population plus large, de même origine ethnique et géographique, une analyse d'association pangénomique a mis en évidence une association significative de 8 SNP situés au niveau ou à proximité de gènes candidats de la schizophrénie [3].

La technique connue sous le nom de cartographie par homozygotie (ou autozygotie) vise à rechercher les blocs d'homozygoties ou *Regions Of Homozygosity* (ROHs) dans le génome humain. Ces ROHs ont été identifiés chez des individus sains [28] et leur association a également été établie dans des études cas-témoins pour des maladies complexes [13]. Les premières études de ROHs ont permis d'apprécier l'abondance de ces régions dans le génome avec la mise en évidence de peu de recombinaisons à travers les générations et cela en dehors même de toute consanguinité [46].

Dans le cas de couples consanguins, la présence de ROHs suppose que la progéniture affectée cohérite de deux copies d'un segment chromosomique lié à la maladie provenant d'un ancêtre commun. L'homozygotie pour des gènes récessifs au sein de familles avec des variants rares peut également fournir des informations précieuses sur la localisation et le type des facteurs génétiques impliqués dans les maladies communes ou ayant les

mêmes caractéristiques cliniques [20]. Les analyses par autozygotie, employées dans l'étude des troubles du spectre de la schizophrénie, montrent une implication significative d'allèles récessifs dans l'étiologie du trouble. À partir d'une étude portant sur 178 patients schizophrènes, une recherche pangénomique a permis d'identifier un total de 399 ROHs, neuf d'entre elles ont été retrouvées à une fréquence significative chez les patients schizophrènes par rapport aux témoins, et quatre d'entre elles renferment des gènes associés à la schizophrénie tels que : *NOS1AP*, *ATF2*, *NSF*, et *PIK3C3* [21]. Dans une autre étude menée au Pendjab, région où les mariages consanguins sont fréquents, cinq membres d'une fratrie de six présentent un trouble schizophrénique isolé ou associé à une épilepsie ou une surdité. La cartographie par homozygotie a révélé deux loci candidats au niveau du 22q12.3–q13.3 et 2p24.3. Le locus candidat pour les troubles du spectre de la schizophrénie serait situé dans une région de quatre/cinq centimètres sur le 22q13.1 [19]. Une autre étude portant sur l'association des ROHs aux troubles bipolaires chez 553 patients s'est révélée en revanche négative [44]. Il serait particulièrement intéressant d'envisager des études généalogiques sur des familles consanguines et/ou appartenant à un isolat géographique combinant cartographie par homozygotie et recherche de CNV, afin de permettre l'identification éventuelle de mutations, dont celles *de novo*, et leurs liens avec le phénotype.

## 6. Conclusion

Les unions consanguines demeurent encore fréquentes et constituent des pratiques très répandues dans certaines régions du monde. Leurs conséquences sur la fréquence des maladies à déterminisme génétique sont importantes et notamment en ce qui concerne les maladies autosomales récessives. Les populations consanguines présentent également un intérêt particulier dans l'exploration de la part génétique des maladies communes et plus particulièrement les affections psychiatriques. Il n'existe cependant que de très rares études consacrées aux liens entre consanguinité et troubles psychotiques. Le peu de données dont nous disposons semblent pourtant en faveur d'une augmentation de la fréquence de la schizophrénie et du trouble bipolaire dans la descendance de parents consanguins. Le développement de ces travaux contribuerait à une meilleure compréhension des mécanismes génétiques en cause et la mise en place de politiques de prévention et de sensibilisation sur les risques liés aux unions consanguines, ainsi que des consultations de conseil génétique. Les techniques nouvelles en génétique moléculaire devraient favoriser de telles approches et aider notamment à la mise en évidence du rôle des variants rares dans la genèse des troubles psychotiques et à une meilleure connaissance des associations génotype/phénotype.

Dans une perspective plus générale, les résultats obtenus jusque-là renforcent l'argument selon lequel toutes les études d'association sur les maladies complexes imposent au préalable une bonne connaissance de la structure démographique et génétique des communautés étudiées.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Ahmed AH. Consanguinity and schizophrenia in Sudan. *Br J Psychiatry* 1979;134:635–6.
- [2] Al-Gazali L, Hamamy H, Al-Arrayad S. Genetic disorders in the Arab world. *BMJ* 2006;333:831–4.

- [3] Alkelai A, Lupoli S, Greenbaum L, Giegling I, Kohn Y, Sarner-Kanyas K, et al. Identification of new schizophrenia susceptibility loci in an ethnically homogeneous, family-based, Arab-Israeli sample. *FASEB J* 2011;25:4011-23.
- [4] Amamy H, Bittles AH. Genetic clinics in Arab communities: meeting individual, family and community needs. *Public Health Genomics* 2009;12:30-40.
- [5] Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;4:405-11.
- [6] Bittles AH, Black ML. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Consanguinity, human evolution and complex diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:1779-86.
- [7] Bittles AH. The bases of western attitudes to consanguineous marriage. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:135-8.
- [8] Campbell H, Rudan I, Bittles AH, Wright AF. Human population structure, genome autozygosity and human health. *Genome Med* 2009;1:91.
- [9] Consanguinity/Endogamy Ressource. [www.consang.net](http://www.consang.net).
- [10] Dobrusin M, Weitzman D, Levine J, Kremer I, Rietschel M, Maier W, et al. The rate of consanguineous marriages among parents of schizophrenic patients in the Arab Bedouin population in Southern Israel. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:334-6.
- [11] Dyer O. MP is criticized for saying that marriage of first cousins is a health risk. *BMJ* 2005;331:1292.1.
- [12] Gershon ES, Alliey-Rodriguez N, Liu C. After GWAS: searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2011;168:253-6.
- [13] Gibson J, Morton NE, Collins A. Extended tracts of homozygosity in outbred human populations. *Hum Mol Genet* 2006;15:789-95.
- [14] Harpending HC, Batzer MA, Gurven M, Jorde LB, Rogers AR, Sherry ST. Genetic traces of ancient demography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:1961-7.
- [15] Holliday EG, Nyholt DR, Tirupati S, John S, Ramachandran P, Ramamurti M, et al. Strong evidence for a novel schizophrenia risk locus on chromosome 1p31.1 in homogeneous pedigrees from Tamil Nadu, India. *Am J Psychiatry* 2009;166:206-15.
- [16] International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-52.
- [17] International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008;455:237-41.
- [18] Jaber L, Halpern GJ, Shohat M. The impact of consanguinity worldwide. *Community Genet* 1998;1:12-7.
- [19] Knight HM, Maclean A, Irfan M, Naeem F, Cass S, Pickard BS, et al. Homozygosity mapping in a family presenting with schizophrenia, epilepsy and hearing impairment. *Eur J Hum Genet* 2008;16:750-8.
- [20] Lander ES, Botstein D. Homozygosity mapping: a way to map human recessive traits with the DNA of inbred children. *Science* 1987;236:1567-70.
- [21] Lencz T, Lambert C, De Rosse P, Burdick KE, Morgan TV, Kane JM, et al. Runs of homozygosity reveal highly penetrant recessive loci in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:19942.
- [22] Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, Delisi LE, Straub RE, Hovatta I, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003;73:34-48.
- [23] Lieberman JA. Neurobiology and the natural history of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:e14.
- [24] Liu H, Prugnolle F, Manica A, Balloux F. A geographically explicit genetic model of worldwide human-settlement history. *Am J Hum Genet* 2006;79:230-7.
- [25] Malécot G. Théorie mathématique de l'hérédité mendélienne généralisée. Thèses françaises de l'entre-deux-guerres; 1939. 99p. Numdam <http://www.numdam.org>.
- [26] Mansour H, Fathi W, Klei L, Wood J, Chowdari K, Watson A, et al. Consanguinity and increased risk for schizophrenia in Egypt. *Schizophr Res* 2010;120:108-12.
- [27] Modell B, Darr A. Science and society: genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nat Rev Genet* 2002;3:225-9.
- [28] Nothnagel M, Lu TT, Kayser M, Krawczak M. Genomic and geographic distribution of SNP-defined runs of homozygosity in Europeans. *Hum Mol Genet* 2010;19:2927-35.
- [29] Ottenheimer M. Forbidden relatives: the American myth of cousin marriage. Urbana: Univ Illinois Press; 1996.
- [30] Ottenheimer M. Lewis Henry Morgan and the prohibition of cousin marriage in the United States. *J Fam Hist* 1990;15:325-34.
- [31] Ozand PT, Devol EB, Gascon GG. Neurometabolic diseases at a national referral center: five years experience at the King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. *J Child Neurol* 1992;7:S4-11.
- [32] Ozand PT, Gascon G, al Aqeel A, Roberts G, Dhalla M, Subramanyam SB. Prevalence of different types of lysosomal storage diseases in Saudi Arabia. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:849-61.
- [33] Paul DB, Spencer HG. It's ok, we're not cousins by blood: the cousin marriage controversy in historical perspective. *PLoS Biol* 2008;6:2627-30.
- [34] Rashed M, Ozand PT, al Aqeel A, Gascon GG. Experience of King Faisal Specialist Hospital and Research Center with Saudi organic acid disorders. *Brain Dev* 1994;16:1-6.
- [35] Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006;444:444-54.
- [36] Romdhane L, Abdelhak S, Research Unit on Molecular Investigation of Genetic Orphan Diseases. Genetic diseases in the Tunisian population. *Am J Med Genet A* 2011;155:238-67.
- [37] Rudan I, Rudan D, Campbell H, Carothers A, Wright A, Smolej-Narancic N, et al. Inbreeding and risk of late onset complex disease. *J Med Genet* 2003;40:925-33.
- [38] Schork NJ, Murray SS, Frazer KA, Topol EJ. Common vs rare allele hypotheses for complex diseases. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19:212-9.
- [39] Sheffield VC, Stone EM, Carmi R. Use of isolated inbred human populations for identification of disease genes. *Trends Genet* 1998;14:391-6.
- [40] Skoblo GV. Inbreeding characteristics of the population and the distribution of schizophrenia in one of the rural regions of Azerbaijan. *Genetika* 1975;11:149-52.
- [41] Tadmouri GO, Nair P, Obeid T, Al Ali MT, Al Khaja N, Hamamy HA. Consanguinity and reproductive health among Arabs. *Reprod Health* 2009;6:17.
- [42] Talbi J, Khadmaoui A, Soulaymani A, Chafik A. Étude de la consanguinité dans la population marocaine. Impact sur le profil de la santé. *Antropo* 2007;15:1-11 [Revue électronique Antropo [www.didac.ehu.es/antropo/](http://www.didac.ehu.es/antropo/)].
- [43] Tenesa A, Navarro P, Hayes BJ, Duffy DL, Clarke GM, Goddard ME, et al. Recent human effective population size estimated from linkage disequilibrium. *Genome Res* 2007;17:520-6.
- [44] Vine AE, McQuillin A, Bass NJ, Pereira A, Kandaswamy R, Robinson M, et al. No evidence for excess runs of homozygosity in bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 2009;19:165-70.
- [45] Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 2008;320:539-43.
- [46] Wang K. Testing for genetic association in the presence of population stratification in genome-wide association studies. *Genet Epidemiol* 2009;33:637-45.
- [47] Woods CG, Cox J, Springell K, Hampshire DJ, Mohamed MD, McKibbin M, et al. Quantification of homozygosity in consanguineous individuals with autosomal recessive disease. *Am J Hum Genet* 2006;78:889-96.
- [48] Zhivotovsky LA, Rosenberg NA, Feldman MW. Features of evolution and expansion of modern humans, inferred from genomewide microsatellite markers. *Am J Hum Genet* 2003;72:1171-86.
- [49] Zlotogora J, Hujerat Y, Zalman L, Barges S, Filon D, Koren A, et al. Origin and expansion of four different beta globin mutations in a single Arab village. *Am J Hum Biol* 2005;17:659-61.