

## Comment s'est opérée la sélection du déficit en G6PD par le paludisme ou de l'intérêt d'être déficient

La notion d'une sélection de la déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) par le paludisme à *Plasmodium falciparum* est largement admise. Comme pour d'autres maladies génétiques du globule rouge, elle a reposé d'abord sur des données épidémiologiques, la superposition de la distribution mondiale du déficit en G6PD avec celle des régions d'endémie palustre passée et présente, constatation encore renforcée par le fait que, dans les différentes parties du monde, les allèles mutés sont différents. Il ne s'agit donc pas simplement d'un phénomène migratoire, mais d'une convergence des réponses à des pressions évolutives similaires. L'avantage sélectif des sujets hémi- ou hétérozygotes pour un déficit en G6PD a été confirmé par des études de populations (*m/s* 1995, n° 10, p. 1498) [1, 2]. Les essais de culture *in vitro*, recherchant une inhibition de la croissance du parasite, ont, cependant, fourni des résultats discordants ne permettant pas de conclure quant aux mécanismes en cause. Ces mécanismes viennent sans doute d'être précisés par un travail récent auquel ont collaboré des équipes de Turin et de Londres [3]. Les auteurs ont, dans une première étape, montré que l'invasion et la maturation du parasite pendant les deux premiers cycles de sa croissance étaient quantitativement identiques dans l'érythrocyte normal ou déficient, à la condition qu'il s'agisse d'un prélèvement frais. Ils ont ensuite vérifié l'expression du *Plasmodium* en dosant ses ARNm, et n'ont observé aucune différence significative. La contribution possible d'un déficit de la G6PD de l'hôte au métabolisme du parasite a été mesurée par la production de  $^{14}\text{C-CO}_2$ , à partir de D-glucose marqué ; elle était la même dans les érythrocytes intacts normaux ou déficients. Pouvait-on faire l'hypothèse

d'une autodestruction suicide de l'érythrocyte infesté chez l'hétérozygote déficient? Après séparation sur gradient de percoll-mannitol des globules rouges infestés par le parasite à ses différents stades, cette hypothèse a été explorée par une mesure quantitative de la phagocytose par les monocytes du sang périphérique. On a constaté alors que les érythrocytes parasités par les formes précoces, en anneaux (RPE pour *ring parasitized erythrocyte*), du *Plasmodium* sont phagocytés 2,3 fois plus chez les sujets déficients que chez les témoins ( $p = 0,001$ ) ; cette différence majeure s'atténue ensuite, et n'est plus significative au stade de trophozoïte. Cette susceptibilité à la phagocytose est confirmée par la présence à la surface de l'érythrocyte de marqueurs spécifiques : IgG autologues et fragments C3 du complément.

C'est sur la base de ces données que les auteurs proposent une explication de la protection exercée par le déficit en G6PD vis-à-vis du paludisme. La phagocytose serait, en effet, la conséquence ultime du déficit de l'activité G6PD du parasite au stade RPE, dont témoigne un taux particulièrement bas du glutathion réduit dans les érythrocytes déficients. Dans des globules rouges normaux, le parasite utilise alors l'enzyme de l'hôte. L'existence d'un déficit enzymatique chez cet hôte rend l'érythrocyte, à ce stade précis de l'infestation, particulièrement susceptible à des lésions oxydatives de la membrane, suivies d'opsonisation et de phagocytose. Cette tendance s'atténue aux étapes ultérieures, l'hémoglobine abondante dans les formes mûres du parasite n'étant pas assimilable par les monocytes. La vulnérabilité des érythrocytes déficients, leur phagocytose quand ils contiennent des formes en anneaux s'avèrent au total bénéfiques, puisqu'elles

diminuent globalement le taux de parasitose et le nombre de parasites qui parviennent à maturité [4].

Peut-on généraliser ce raisonnement en l'étendant à d'autres affections génétiques du globule rouge, sélectionnées aussi par le *Plasmodium falciparum*? Deux autres affections majeures entrent dans cette définition, la drépanocytose et les thalassémies, caractérisées par la production accrue de radicaux oxygénés délétères [5, 6], alors que le déficit en G6PD est une incapacité à contrer un dommage oxydatif. Le parasite, dont les besoins métaboliques augmentent massivement pendant une période de temps limitée, impose de ce fait, un stress oxydatif supplémentaire, dont on peut concevoir qu'il entraîne dans tous les cas des modifications membranaires et une phagocytose accrue. Cette explication n'est naturellement pas exclusive de phénomènes conjoints qui opéreraient *in vivo* et qui ont fait l'objet de nombreux travaux portant sur l'une ou l'autre des affections mentionnées.

D.L.

1. Bienze U, Ayeni O, Lucas AO, Luzzatto L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and malaria. Greater resistance of females heterozygous for enzyme deficiency and of males with non-deficient variant. *Lancet* 1972 ; i : 107-10.
2. Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, et al. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature* 1995 ; 376 : 246-9.
3. Cappadoro M, Giribaldi G, O'Brien E, et al. Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood* 1998 ; 92 : 2527-34.
4. Luzzatto L, Usanga EA, Reddy S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient red cells: resistance to infection by malarial parasites. *Science* 1969 ; 164 : 839-42.
5. Schrier SL. Thalassaemia: pathophysiology of red cell changes. *Ann Rev Med* 1994 ; 45 : 211-8.
6. Hebbel RP. The sickle erythrocyte in double jeopardy: autooxidation and iron decompartmentalization. *Semin Hematol* 1990 ; 27 : 51-69.