

Sélection par les agents infectieux et variabilité génétique ?

La notion d'un équilibre entre maladies infectieuses et maladies génétiques a donné lieu à de nombreux travaux. On considère ainsi que la fréquence de la mucoviscidose dans les populations de l'Europe du Nord serait liée à la sélection exercée chez les hétérozygotes vis-à-vis d'une infection intestinale de type cholériforme (*m/s* n° 5, vol. 10, p. 599). De même, la fréquence de la maladie de Tay-Sachs dans certaines communautés juives semble liée à une résistance des hétérozygotes vis-à-vis de la tuberculose dans les ghettos d'Europe centrale [1]. La maladie la plus étudiée, cependant, a sûrement été le paludisme: sa coexistence avec un état endémique de lésions génétiques du globule rouge avait permis à Haldane de formuler dès 1948 l'hypothèse d'un « polymorphisme équilibré » [2], hypothèse qu'a vérifiée l'évolution des connaissances concernant les maladies de la chaîne β de l'hémoglobine, thalassémies et drépanocytose, qui semble vraie aussi pour d'autres maladies du globule rouge, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou elliptocytose des Mélanésiens [3, 4]. Dans tous ces cas, un mécanisme moléculaire a pu être démontré ou suggéré. La situation est plus complexe en ce qui concerne le rôle des α -thalassémies. L'inter-relation entre α -thalassémie et paludisme à *Plasmodium falciparum* a été établie sur des arguments épidémiologiques: coïncidence des cartes de fréquence, démonstration précise dans des ethnies limitées [5]. L'organisation génomique, deux gènes α -globine par génome haploïde ($\alpha\alpha$), explique l'ambiguïté d'interprétation: l' α -thalassémie, délétion ou non-expression

d'un seul gène n'a pas de traduction phénotypique, la forme homozygote elle-même, $-\alpha/-\alpha$ la plus fréquente, n'est pas une maladie: la compensation est quasi complète par les gènes exprimés, et le mécanisme d'interaction entre les deux affections reste inconnu. On note aussi que, dans les différentes parties du monde où paludisme et α -thalassémies coexistent, les mutations thalassémiques sont apparues dans des contextes génétiques chaque fois variables, ce qui suggère fortement une survenue locale, et une mutation chaque fois sélectionnée. Plutôt que d'un polymorphisme équilibré, il s'agirait donc d'une situation transitoire évolutive, ce que confirme une fréquence supérieure à celle de toute autre hémoglobinopathie, ainsi que l'existence de populations dans lesquelles l'haplotype $-\alpha/$ a évolué vers la fixation [6]. D'autres observations, apparemment paradoxales, compliquent encore l'interprétation. Si l'enfant α -thalassémique semble protégé contre les formes graves du paludisme à *P. falciparum*, on a constaté, par ailleurs, chez le petit enfant, une fréquence accrue de formes plus bénignes de paludisme à *P. falciparum* ou à *P. vivax*. L'hypothèse interprétative a été la sélection par l' α -thalassémie d'une susceptibilité accrue à l'infection par *P. vivax*, protégeant faiblement par immunité croisée contre *P. falciparum*, qui agirait alors comme une sorte de vaccination naturelle vis-à-vis des formes graves [7].

C'est le désir de raffiner ces études épidémiologiques qui a conduit le groupe de Weatherhall (Oxford, GB), déjà responsable des travaux précédents, à étudier comparative-

ment, en Papouasie-Nouvelle-Guinée, l'impact de divers états infectieux chez des enfants α -thalassémiques [8]. Dans cette population, l'haplotype $-\alpha/$ est retrouvé chez plus de 90 % des individus (homozygotes 55 %, hétérozygotes 37 %), et 11 % des décès d'enfants ont été globalement attribués au paludisme. Au cours d'une étude prospective très stricte menée pendant trois ans, les auteurs ont eu la surprise de constater que l'effet protecteur de l' α -thalassémie s'étendait en fait, au-delà du paludisme, à d'autres maladies infectieuses graves (infections respiratoires, gastro-entérites, méningites). Quatre séries de maladies ont été définies: paludisme sévère et maladies infectieuses vues dans un cadre hospitalier, deux séries de maladie moins sévère vues dans le cadre des dispensaires. Les témoins ont comporté une grande série d'individus sans état infectieux, mais aussi, le plus souvent possible, un témoin index de chaque cas, de même âge, même ethnie, même environnement écologique. Chez tous ont été déterminés le génotype α -globine (formes délétionnelles et non délétionnelles), et aussi l'existence d'autres affections génétiques, déficit en G6PD ou β -thalassémie, très rares dans cette population, délétion de la protéine bande 3, dont l'incidence (6,9 %) est indépendante de l' α -thalassémie. L'analyse statistique de cette étude, qui reste épidémiologique, a permis certaines conclusions. L' α -thalassémie protège contre les formes sévères de paludisme, formes fulminantes, formes avec acidose et hyperlactémie, qui sont les plus prédictives de mortalité, mais n'empêche pas l'évolution de formes atténuées, ce qui confirme les résultats précé-

dents [7]. Chez les petits enfants, une susceptibilité accrue, surtout au *P. vivax*, dont le réticulocyte est le seul hôte, pourrait être liée à l'hyper-réticulocytose; elle s'atténue vers trois ans. C'est à leur surprise, enfin, que les auteurs ont constaté, dans une étude initialement centrée sur le paludisme, que le mécanisme protecteur de l' α -thalassémie s'étendait aux formes les plus graves d'autres maladies infectieuses potentiellement mortelles. Une corrélation est-elle possible entre la protection contre le paludisme et une moindre susceptibilité à d'autres agressions infectieuses? Sans être une certitude, l'hypothèse la plus probable est celle d'une composante immunologique non spécifique, contrôlant l'immunité cellulaire ou la réaction aux cytokines pro-inflammatoires, liée aux agressions précoces par le *P. vivax* qu'a subies l'enfant α -thalassémique. On conférerait ainsi au génotype $-\alpha/un$

rôle global de survie des enfants en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Ce qu'on pourrait rapprocher des observations faites en Afrique concernant l'interaction entre drépanocytose, paludisme et groupes HLA (*m/s n° 8-9, vol. 10, p. 905*). Nous ne sommes sans doute qu'au début de l'inventaire des sélections opérées par les agents infectieux et de la diversité génétique qui en résulte. L'intérêt est grand, cependant, devant des maladies débordant les possibilités thérapeutiques, d'identifier les causes d'environnement susceptibles d'exercer un effet modulateur: une meilleure compréhension de la maladie, une action préventive mieux cernée.

D.L.

1. O'Brien SJ. Ghetto legacy. *Curr Biol* 1991; 1: 209-11.
2. Haldane JBS. The rate of mutation of human genes. *Proceedings of the Eighth International*

Congress of Genetics and Heredity. *Hereditas (suppl)* 1948; 35: 267-73.

3. Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, Yates SRN, Kwiatkowski D, et al. Natural selection of hemi-and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature* 1995; 376: 246-9.

4. Jarolim P, Palek J, Amato D, Hassan K, Sapak P, Nurse GT, Rubin HL, Zhai S, Sahr KE, Liu SC. Deletion in erythrocyte band 3 gene in malaria-resistant Southeast Asian ovalocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11022-26.

5. Flint J, Hill AVS, Bowden DK, Oppenheimer SJ, Sill PR, et al. High frequencies of α -thalassaemia are the result of natural selection by malaria. *Nature* 1986; 321: 744-50.

6. Modiano G, Morpurgo G, Terrenato L, Novelletto A, Di Rienzo A, et al. Protection against malaria morbidity: near-fixation of the alpha-thalassaemia gene in a Nepalese population. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 390-7.

7. Williams TN, Maitland K, Bennett S, Gangzawski M, Peto TEA, Newbold CI, Bowden DK, Weatherall DJ, Clegg JB. High incidence of malaria in α -thalassaemic children. *Nature* 1996; 383: 522-5.

8. Allen SJ, O'Donnell A, Alexander NDE, Alpers MP, Peto TEA, Clegg JB, Weatherall DJ. α -Thalassaemia protects children against disease caused by other infections as well as malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14736-41.