

INFORMATION

Le contrôle génétique des maladies infectieuses : des lois de Mendel au séquençage de l'exome

MOTS-CLÉS : GÉNOME HUMAIN. POLYMORPHISME GÉNÉTIQUE. TRANSMISSION DE MALADIE INFECTIEUSE. ALLERGIE ET IMMUNOLOGIE. RÉSISTANCE AUX SUBSTANCES. SUSCEPTIBILITÉ À UNE MALADIE. PARASITES

Genetic control of infectious diseases: from Mendel's laws to exome sequencing

KEY-WORDS (Index medicus): GENOME, HUMAN. POLYMORPHISM, GENETIC. DISEASE TRANSMISSION, INFECTIOUS. ALLERGY AND IMMUNOLOGY. DRUG RESISTANCE. DISEASE SUSCEPTIBILITY. PARASITES

Patrice DEBRÉ * et Jean-Yves LE GALL ** (au nom de la Commission I *** (Biologie))

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine. AP HP, Université Pierre et Marie Curie, UMR-S INSERM 945 ; e-mail : patrice.debre@psl.aphp.fr

** Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : legall56@orange.fr

*** Constituée de :

Membres titulaires : M^{mes} ADOLPHE, MARCELLI, MM. ARDAILLOU, BAULIEU, CABANIS, CAZENAVE, DENIS, DREUX, GALIBERT, HAUW, LAUNOIS, LE GALL J.Y. (Président), MILGROM, MONTAGNIER, NETTER, NEZELOF, NICOLAS J.P., PARODI, PESSAC, RONCO, ROSSET, SRAER, TIOLLAIS, VINCENT.

Membres correspondants : M^{mes} DEJEAN-ASSEMAT, EVAIN-BRION, MOREL, MM. BASTIDE, BRICE, DEBRÉ (Secrétaire), DELMAS, DELPECH, DOUAY, DUSSAULE, FRIEDLANDER, JEANTEUR, LE BOUC, MAQUART, SOUBRIER, STOLTZ, SWYNGHEDAUF, VIGNERON.

Membres invités : M^{me} LECOMTE, MM. CAEN, CHOUARD, ROCHEFORT, Membres de la commission VII (Maladies infectieuses et Médecine tropicale).

Experts auditionnés : Professeur Laurent ABEL, Alain DESSEIN, Luis QUINTANA-MURCI, Xavier MONTAGUTELLI, Docteurs Capucine PICARD, Anne PUEL, Alexandre ALCAÏS, Emmanuelle JOUANGUY, Ioannis THEODOROU, Bruno BUCHETON.

Tirés à part : Professeur Patrice DEBRÉ, même adresse

Article reçu et accepté le 5 novembre 2012

RÉSUMÉ

Près d'un quart des décès dans le monde, soit près de treize millions par an, est encore directement lié aux maladies infectieuses. Depuis la fin du XX^e siècle de nombreuses infections nouvelles ont émergé et continueront de le faire, représentant pour l'homme un de ses principaux fléaux. Or les êtres humains, comme également les animaux, n'ont pas tous la même aptitude à développer une infection et/ou une maladie consécutive. À partir de 1930 de nombreuses études épidémiologiques ont montré que les facteurs génétiques de l'hôte jouent un rôle majeur dans la susceptibilité ou la résistance aux infections. Depuis lors, des études de génétique Mendélienne, et d'épidémiologie génétique reposant sur des études d'associations, aujourd'hui effectuées par typage à haut débit de marqueurs polymorphes anonymes, permettent de localiser des gènes ou loci influençant la réponse de l'homme à un germe particulier. Différents cas de susceptibilité ou de résistance à des infections virales, bactériennes, mycosiques et parasitaires sont rapportés pour montrer l'importance des facteurs génétiques dans le diagnostic des manifestations cliniques et leur prévention, la caractérisation des réponses immunitaires de l'hôte et leur influence sur la biologie évolutive. Avec la caractérisation de différents phénotypes liés au polymorphisme humain, et les nouvelles techniques d'études génomiques, la génétique des maladies infectieuses et d'une manière générale la génétique médicale, entrent dans une nouvelle ère qui légitime une réflexion sur la pratique médicale, l'éthique, ainsi que sur les politiques publiques et industrielles qui pourraient en découler.

SUMMARY

About one-quarter of deaths worldwide (nearly 13 million per year) are still directly related to infectious diseases. Many new infections have emerged since the end of the 20th century and others will continue to do so. Human beings, like other animals, are not all equal with respect to their susceptibility to infection. Since the 1930s, numerous epidemiological studies have shown that host genetic factors play a major role in susceptibility and resistance to infections. Studies of Mendelian genetics and genetic epidemiology based on association studies, now using high-speed typing of anonymous polymorphic markers, can detect genes or loci that influence an individual's response to a particular germ. Different cases of susceptibility or resistance to viral, bacterial, fungal and parasitic infections will be used to illustrate the importance of genetic factors in the diagnosis of clinical manifestations and their prevention, characterization of host immune responses, and their influence on evolutionary biology. With different phenotypes associated with genetic polymorphisms, and new genomic techniques, the genetics of infectious diseases is entering a new era, raising questions of medical practice, ethics, and public and industrial policies.

Les hommes, ainsi que les animaux et les plantes, sont exposés à de nombreux parasites, virus et bactéries qui ont été ou sont encore la cause de multiples maladies infectieuses, endémiques ou épidémiques. Au milieu du XIX^e siècle, plus de 60 % des décès étaient dus aux infections, et cette proportion était encore plus élevée au cours des siècles précédents. Les courbes de mortalité montrent que le fardeau des maladies infectieuses sur l'espérance de vie est resté très important depuis la période

paléolithique jusqu'à la révolution industrielle : l'espérance de vie à la naissance n'excédait pas 20-25 ans avant l'aire Pasteurienne, et le contrôle des infections par l'hygiène, les vaccins, et les antibiotiques [1].

L'Organisation Mondiale de la Santé estime que près d'un quart des décès dans le monde, soit près de treize millions par an, est encore directement lié aux maladies infectieuses. Depuis la fin du xx^e siècle de nombreuses infections nouvelles ont émergé, tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. La légionellose, la maladie de Lyme transmise par les tiques, le VIH qui a son origine chez les primates, le virus Nipah responsable d'encéphalites mortelles en Asie, les hantavirus, le SRAS, comme par ailleurs les nombreux exemples de résistance aux agents antibactériens et antiviraux, sont les témoins de la diversité des pathogènes et de leur évolution. Les contacts animaux et la transmission inter-espèces, 70 % des maladies infectieuses humaines étant des zoonoses, ainsi que les modifications de l'environnement domestique et climatique, ont tout à la fois permis le développement de mutations et favorisé leurs effets pathogènes.

En même temps qu'étaient constatées la multiplicité des microbes et leurs conséquences infectieuses, ainsi que la capacité des êtres humains à héberger de façon commensale de nombreux pathogènes, est apparue la notion que les individus n'avaient pas tous la même aptitude à développer une infection et/ou une maladie. La découverte par Charles NICOLLE entre 1921 et 1927, qu'une infection par un même germe pouvait être symptomatique ou non selon les cas, devait relancer les débats sur les causes de cette variabilité [2]. À partir de 1930, de nombreux travaux épidémiologiques allaient montrer que les facteurs génétiques humains jouaient un rôle majeur dans la susceptibilité aux infections. Le champ de la génétique des maladies infectieuses devait ainsi entrer dans une ère cellulaire et moléculaire au début des années 1950 avec une série d'études, dont notamment, la démonstration du rôle protecteur du trait drépanocytaire sur les formes sévères de paludisme à *Plasmodium Falciparum* [3]. Depuis lors différentes études familiales mendéliennes et plus récemment d'épidémiologie génétique ont démontré l'existence de gènes ou de loci associés à une prédisposition aux infections et/ou leurs complications. L'identification de ces gènes, souvent différents selon les populations et ethnies étudiées, et des germes en cause, est importante à trois égards :

- pour le diagnostic des manifestations cliniques et leurs préventions ;
- pour la caractérisation des réponses de l'hôte, notamment immunitaire ;
- pour la compréhension de la biologie évolutive.

La caractérisation de mutations ou de polymorphismes, affectant un ou plusieurs gènes, expliquant une susceptibilité ou une résistance particulière à des maladies infectieuses, revêt ainsi une double importance médicale et scientifique, et ouvre un nouveau champ d'investigation, susceptible de conduire à une réflexion éthique.

MÉTHODES D'ANALYSES GÉNÉTIQUES

La variabilité d'expression d'une maladie infectieuse dépend d'une part des propriétés de l'agent pathogène, en particulier de sa virulence, et d'autre part de celles de l'hôte (facteurs génétiques, état immunitaire, etc.). Le spectre des prédispositions génétiques (ou des résistances) aux maladies infectieuses est tout-à-fait semblable à celui de la pathologie héréditaire avec schématiquement trois groupes : prédispositions mendéliennes (mutations rares, à effets forts, s'exprimant surtout dans l'enfance et à transmission héréditaire classique) à de multiples infections ou à un agent pathogène particulier ; prédisposition génétique multifactorielle aux maladies infectieuses communes (dépendant d'un grand nombre de variants géniques chacun à effet faible) ; prédisposition à pénétrance forte vis-à-vis d'un pathogène donné et relevant de gènes dits majeurs [4].

Les stratégies et les outils techniques d'identification de tous ces facteurs sont ceux de la génétique classique et de la génétique moléculaire : études familiales, études de liaison, analyses de gènes candidats, analyses génomiques systématiques par puces ADN (*Genome Wide Association Studies* ou GWAS) et maintenant séquençage à haut débit. Les méthodes utilisées ont été abordées lors de précédents rapports de l'Académie [5, 6]. Enfin dans ce rapport ne sont pas prises en compte les mutations des voies majeures de l'immunité humorale, telle que l'agammaglobulinémie de Bruton, en raison de leur manque de spécificité.

CONTRÔLE GÉNÉTIQUE DES INFECTIONS

Seront rapportées ici les principales études ayant permis la description de gènes ou loci spécifiques impliqués dans le déterminisme d'infections virales ou bactériennes, de candidoses et de parasitoses (Tableau 1). La plupart des variants en cause, mais non tous, appartiennent à des gènes codant pour les différentes voies de l'immunité innée, sous le contrôle de récepteurs membranaires (PPR pour *Pattern Recognition Receptors*) des cellules de ce système. Par ailleurs, si ces études commencent à être relativement bien documentées en ce qui concerne les infections bactériennes et virales, elles restent ponctuelles et préliminaires dans le cas des parasitoses, à l'exception toutefois du paludisme. Enfin aucune d'entre-elles n'a pris en compte d'éventuelles variations des génomes microbiens.

Infections virales ou bactériennes

Susceptibilité mendélienne

Susceptibilité mendélienne aux mycobactéries

Elles ont été décrites pour la première fois en 1951 à l'occasion de vaccination par le BCG [7], et sont étudiées sur le plan génétique depuis 1996. Les patients héritant ces

TABLEAU 1. — Résistance ou susceptibilité aux infections

Prédisposition Mendélienne	Phénotype Immunologique	Gène / Locus
Mycobacteria	IL12/23, IFN gamma	IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12B, IL12RB1, NEMO
Streptococcus Pneumoniae	Déficit IRAK-4, MYD88	IRAK-4, MYD88
HSV-1	Déficit production interferon	UNC93B, TLR3
HPV	Déficit en EVER1, EVER2	EVER1, EVER2
EBV	Déficit en SAP, XIAP	SAP, XIA
Neisseria	Déficit properdine	C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9
Candida	IL17, IL23	STAT3, CARD9
Trypanosomiasis	TNF	TNF-308 A1
Leishmania Donovanii	À déterminer	229, NRAMP1, IL24

Résistance Mendélienne	Phénotype Immunologique	Gène / Locus
HIV-1	Défaut récepteur CCR5	CCR5
Norovirus	Défaut récepteur virus	FUT2
Plasmodium Vivax	Défaut récepteur plasmodium	DARC / DUFFY
Trypanosomiasis	TNF alpha, IL6, IL8, IL10	IL-10(-592A)

Gènes majeurs	Phénotype Clinique	Gène / Locus
Mycobacterium Leprae	Lèpre per se	PARK2/PACRG
	Lèpre paucibacillaire	10p13,
Mycobacterium Tuberculosis	Tuberculose pulmonaire	8q12-8q13
Plasmodium Falciparum	Parasitémie	5q31-33
	Fréquence accès palustre	CMH-TNF
Schistosoma Mansoni	Contrôle infection	5q31-q33
	Fibrose hépatique	6q22-q23

gènes de susceptibilité sont hautement sensibles aux mycobactéries faiblement virulentes, mais sont résistants à d'autres agents infectieux, à l'exception des salmonelles. Les études génétiques ont montré que des mutations pouvant être responsables de cette susceptibilité sont localisés dans cinq gènes autosomiques (IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12B, IL12RB1) et sur un gène du chromosome X (gène NEMO). Ces gènes agissent en intervenant dans la voie IL-12/ IL23 et sur l'immunité médiée par l'interféron gamma. L'hétérogénéité allélique aux cinq loci correspond à douze déficits génétiques distincts. La mutation NEMO diminue la production d'IL12 monocytaire après stimulation par les lymphocytes T exprimant CD40 ligand [8].

Susceptibilité mendélienne à streptococciae pneumoniae

Les patients avec différents déficits immunitaires intéressant la phagocytose de bactéries opsonisées souffrent d'infections à pyogènes, en particulier à pneumocoques [9]. Ces individus ont un défaut de la kinase IRAK4 associée au récepteur IL1, ou un déficit de l'adaptateur MyD88. Le premier patient déficient en IRAK 4 a été décrit cliniquement en 1997 et l'anomalie génétique identifiée en 2003 [10]. Classiquement ces patients souffrent d'infections récurrentes à *S. pneumoniae* et *S. aureus*. Surtout grave chez l'enfant, le tableau clinique s'améliore avec l'âge. Les cellules de ces patients ne produisent pas de cytokines IL1bêta et IL18 lors de la stimulation des agonistes des Toll récepteurs. De fait, les voies de signalisation TLR et IL1R qui dépendent d'IRAK4 ou de MyD88 sont critiques pour l'immunité protectrice vis-à-vis d'un petit groupe de pathogènes dont les pneumocoques [8].

Susceptibilité mendélienne aux encéphalites à Herpès Simplex

L'encéphalite herpétique est un des exemples les plus clairs montrant qu'une prédisposition à un seul germe peut être associée à des anomalies d'un seul gène. Elle a été décrite pour la première fois lors de cas sporadiques d'encéphalites à HSV-1 [11]. Deux étiologies génétiques d'encéphalites HSV1 ont été caractérisées : le déficit en UNC93B à transmission autosomale récessive et le déficit en TLR3 autosomal dominant ; ces déficits ont pour conséquence une absence de production des interférons de types I et III par le système nerveux central (mais non par les autres organes) favorisant la prolifération virale.

Autres susceptibilités mendéliennes aux infections virales et bactériennes

Les exemples d'infections spécifiques dues à des mutations d'un gène sont de plus en plus nombreux :

- Épidermodysplasie verruciforme associé à une infection par un papillomavirus (HPV) [12]. Cette infection est liée à des mutations de deux gènes : EVER1 et EVER2.
- Prédisposition à l'infection mortelle par EBV. Celle-ci décrite en 1975 [13] est liée à une anomalie des gènes SAP ou XIAP.

- Méningites invasives à *Neisseria* par déficit en properdine (gène PFC) ou par déficits en facteurs du complément (gènes C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9) [14].

Résistances mendéliennes aux infections virales

La mise en évidence moléculaire de résistance génétique à transmission mendélienne aux infections vient d'une série d'études concernant la porte d'entrée des virus.

Un des exemples les plus remarquables est celui de mutations de CCR5, récepteur de chimiokine mais aussi co-récepteur pour le VIH sur les lymphocytes CD4. Les sujets homozygotes pour une délétion des trente-deux paires de bases de ce récepteur (CCR5 Delta 32) sont résistants à l'infection VIH [15]. Les hétérozygotes ont une progression retardée du SIDA. La délétion semble avoir été due à une sélection positive secondaire à des épisodes infectieux épidémiques survenus il y a 2000 ou 3000 ans. L'étude de ce gène dans les populations montre une augmentation de la fréquence de cette délétion (10 %) en Europe de l'Ouest et Centrale.

D'autres gènes influencent l'infection VIH, notamment les gènes HLA. Les patients porteurs des gènes HLA B27 et HLA B57 luttent plus efficacement contre le virus par leurs lymphocytes cytotoxiques CD8, comme le montrent les cohortes de sujets élites contrôleurs, dont l'infection n'évolue pas ou peu [16]. De plus des variétés d'expression d'HLA C ralentissent la phase précoce de l'infection.

Un autre exemple de résistance virale à transmission mendélienne concerne celle à Norovirus, cause de gastroentérites. Des mutations inactivatrices du gène codant pour la fucosyl transférase 2 (FUT2), conditionnant l'expression des antigènes de groupes sanguins ABH, sont responsables de résistance à ce virus [17]. Par ailleurs, ces mutations sont responsables du phénotype non sécréteur (Se-).

Gènes majeurs prédisposant aux infections virales et bactériennes

Gènes majeurs pour la lèpre

Le développement de la lèpre après contact avec *Mycobacterium Leprae* est génétiquement déterminé [18]. Des études de jumeaux en 1960 ont démontré que l'expression de cette maladie est largement génétique, et les travaux menés notamment dans l'île de la Désirade, ont suggéré la présence de gènes majeurs. Deux régions ont été identifiées par GWAS. Un locus majeur a été retrouvé sur le bras court du chromosome 10 (10p13) chez les indiens à lèpre paucibacillaire. Un autre locus majeur a été trouvé sur le bras long du chromosome 6 (6q25) chez des patients vietnamiens. Un déséquilibre de liaison dans cette région a identifié le rôle d'un variant de susceptibilité dans la région partagée par PARK2 qui code pour la ligase E3, une ubiquitine appelée PARKIN, et PACRG, un gène co-régulé [19].

Gènes majeurs pour la tuberculose

En 1930 des études chez des jumeaux montrent l'existence d'une contribution génétique au développement de la tuberculose [20]. À partir de 1990 les études

d'association avec des gènes candidats ont caractérisé l'influence du complexe HLA de classe II et de la protéine codée par le gène *NRAMP1*. Les études GWAS ont localisé une région majeure de prédisposition en 8q12-q13 chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire au Maroc [21]. La sélection d'individus résistants a été potentiellement tenue responsable du déclin de la mortalité liée à la tuberculose en Europe durant le xx^e siècle.

Prédisposition aux candidoses cutanées ou muqueuses chroniques

La reconnaissance de *Candida albicans* par les cellules immunitaires s'effectue via les récepteurs de lectines de types C et les récepteurs Toll.

En dehors des immunosuppressions liées aux déficits immunitaires acquis (SIDA, stéroïdes, thymomes, myasthénie), les candidoses cutanées ou muqueuses à *Candida albicans* surviennent à l'occasion d'anomalies de la voie de l'IL17. *Candida albicans* entraîne la sécrétion d'IL1, IL6 et IL23 qui stimulent la production d'IL17A et d'IL22 par les lymphocytes T et les cellules NK via STAT3. L'IL17A stimule à son tour la production de défensines, de peptides antimicrobiens et d'autres cytokines, médiateurs d'une immunité entraînant la destruction de ce pathogène.

Les études effectuées chez l'homme par analyses de gènes candidats (cas sporadiques et études de famille multiplex), et par GWAS, ont permis la découverte de mutations de STAT3 entraînant des anomalies de différenciation des cellules TH17 (et donc de biosynthèse d'IL17) observées au cours de syndromes d'hypersecretion d'IgE (AD-HIES), de mutations de CARD9 également responsables d'une diminution de production d'IL17 (via un déficit en IL23), de mutations du récepteur de l'IL17, ainsi que la présence d'autoanticorps anti-IL17 au cours du syndrome polyglandulaire auto-immun (APS1) [22].

Prédisposition et résistance génétiques aux infections parasitaires

Paludisme

Deux séries de variants géniques sont impliquées dans la résistance au paludisme.

Les uns sont à transmission mendélienne, les autres appartiennent à des gènes dits majeurs. La mutation sur le groupe sanguin DUFFY, qui est un récepteur de chimiokine (DARC), et un corécepteur sur les érythrocytes de *Plasmodium Vivax*, entraîne une protection [23]. Le phénotype de résistance est récessif. Une simple mutation nucléotidique affecte le site de lésion GATA1 sur le promoteur du gène DARC inhibant ainsi son expression à la surface des érythrocytes. Du fait de l'importance de la virulence du pathogène, la mutation DARC a fait l'objet d'une sélection positive importante.

Elle est retrouvée avec une fréquence atteignant 80 % dans les zones endémiques à *Plasmodium vivax*, parasite plus virulent qu'il n'a été signalé, alors que cette mutation est absente en Europe. L'effet n'est cependant pas total, car certains

patients présentent des cas de paludisme à *Plasmodium vivax* malgré des mutations de DARC, impliquant donc la possibilité d'autres récepteurs pour ce parasite. Son rôle précis dans la résistance reste d'ailleurs à démontrer.

Des gènes majeurs confèrent également une résistance au paludisme : l'hémoglobine S, correspondant à une mutation du gène de la chaîne bêta de la globine (glu6val), protège du paludisme grave (neuropaludisme) à *Plasmodium falciparum* à l'état hétérozygote et à l'état homozygote, par ailleurs responsable de drépanocytose. Le trait HBS peut être considéré comme l'un des premiers traits majeurs identifiés dans une maladie infectieuse. Son impact sur la sélection naturelle est d'importance puisque dans certaines populations africaines la fréquence des hétérozygotes peut atteindre 15 à 25 %. Par ailleurs l'allèle C (autre mutation de la chaîne bêta de la globine) (glu6lys) confère également une résistance contre le *Plasmodium falciparum*, expliquant la diffusion de cet allèle en Afrique de l'Ouest. Plusieurs études démontrent que la protection serait le fait d'une *clearance* augmentée des érythrocytes. D'autres anomalies des globules rouges tel que le déficit en G6PDH et l'ovalocytose par anomalie du gène SLC4A1 à l'état hétérozygote, ont également été montrées protectrices contre le paludisme. Le déficit en G6PD pourrait avoir un effet de sélection positive soit du fait d'une diminution de la réplication du parasite soit par une destruction plus rapide des globules rouges. D'autres gènes ont également un effet sur le paludisme tels les gènes HLA de classe I (B53) et de classe II (DRQB1), le polymorphisme du promoteur du TNF IL4, une NO synthétase de type 2, l'interféron gamma récepteur ; d'une façon générale ces travaux montrent le contrôle de la parasitémie par la région 5q31-33 tandis que la région CMH/TNF intervient dans la maîtrise des accès palustres [24].

Bilharziose intestinale

La schistosomiase est la seconde maladie parasitaire la plus importante dans le monde après le paludisme. L'infection entraîne une réaction inflammatoire due aux œufs des parasites et conduit à une fibrose hépatique responsable d'une hypertension portale. Deux séries de gènes influençant respectivement l'infection et/ou la maladie (cirrhose) sont potentiellement en cause [8, 25]. Les études par GWAS ont montré un gène majeur contrôlant l'infection gastro-intestinale par le nématode *Schistosoma mansoni* (SM1) sur le chromosome 5 (en 5q31-33) dans une population brésilienne [25] ; ce gène a également été retrouvé par la suite dans une population sénégalaise. Une autre étude a montré une association à un second locus, localisé sur le chromosome 6 (en 6q23), prédisposant les individus infectés par *Schistosoma mansoni* à une fibrose hépatique sévère (locus SM2) [24]. Ce résultat obtenu dans une population soudanaise a été retrouvé dans une population égyptienne et confirmé également dans les infections à *S. Japonicum*. Cet effet « cirrhogène » serait lié à deux séries de facteurs :

- l'action de la voie du TGF bêta/CTGF qui module la fibrose hépatique via la différenciation des cellules stellaires et des hépatocytes en myofibroblastes ;
- l'action de la voie de l'IL22 qui limite la fibrose en favorisant la cicatrisation.

Trypanosomiase

Cette infection peut prendre deux formes différentes dépendantes du parasite, forme chronique en Afrique centrale et de l'Ouest (T.Gambiense), forme aiguë en Afrique de l'Est et du Sud (T.Rhodesiense). Les trypanosomiasés évoluent classiquement en deux phases : une première période (quelques mois ou années) presque asymptomatique mais caractérisée par une séro-positivité avec présence du parasite dans le sang et la lymphe, puis une seconde période marquée par l'apparition des signes neurologiques et du parasite dans le LCR. Cependant l'existence de cas non conformes à cette évolution, en particulier de guérisons spontanées, est connue ; ainsi en Côte d'Ivoire sur cinquante-trois sujets séropositifs non traités, il y a eu huit cas de guérison spontanée. Ces différences n'étant pas dues à une variabilité en particulier génomique du parasite, il apparaît ainsi globalement deux grands groupes de sujets : susceptibles et résistants aux trypanosomes. D'après quelques études sérologiques les sujets susceptibles développeraient une réponse cellulaire T (immunité acquise) avec augmentation des interleukines 2, 4 et 10, tandis que les sujets séropositifs trypanorésistants mettraient en œuvre une réaction inflammatoire (immunité innée) avec augmentation du TNF alpha et des interleukines 6 et 8. Dans d'autres études de patients comparés à leurs contrôles les résultats ont montré une association entre l'allèle IL10-592A et un faible risque de développer une symptomatologie après infection, tandis que les individus homozygotes pour le TNF-308A1 présentaient un risque accru de maladies [25, 26].

Leishmaniose

Une étude GWAS dans un village soudanais a montré un locus majeur de susceptibilité en 22q12. D'autres gènes ont également été reportés tel le polymorphisme du gène NRAMP1 et du gène de l'IL4 [24].

Autres infections parasitaires

D'autres infections parasitaires ont montré l'importance jouée par le complexe HLA notamment sur la filariose lymphatique (HLA B, DQ5, DR3), l'onchocercose (HLA-DQ), la maladie de Chagas (HLA DRD). Ces anomalies liées au système HLA confirment le rôle essentiel que joue ce complexe majeur qui a par ailleurs une influence sur les leishmanies (HLA classe 1 et 2) et sur le paludisme (HLA B53 et DRB1) [24] (Tableau 2).

RETOMBÉES CLINIQUES, BIOLOGIQUES, ET SUR LA COÉVOLUTION HOMME/PATHOGÈNES

Le champ de la génétique humaine tente de définir les gènes et allèles qui, à l'échelle des individus (génétique clinique), ou des populations (épidémiologie génétique),

TABLEAU 2. — Influence des gènes du complexe HLA sur les infections parasitaires

Maladie	Phénotype	Gène
Filariose lymphatique	Elephantiasis	HLAB15, DQ5, DR3
Onchocercose	Protection	HLA DQA1 0501- DQB 0301
Maladie de Chagas	Résistance	HLA DR bêta 1
	Maladie sévère	autres haplotypes HLA
Paludisme	Protection contre paludisme sévère	HLA B53, HLA DR bêta 1

rendent les individus sensibles ou résistants aux infections, et tente de caractériser ceux qui ont été sélectionnés par les épidémies au cours de l'histoire de l'humanité (génétique évolutive). L'identification de ces gènes conduit à appréhender leur impact en matière de biologie cellulaire et à envisager les pressions de sélection sur la réponse de l'hôte, notamment sur les différentes voies empruntées par le système immunitaire pour lutter contre les microbes.

Reliant les manifestations cliniques à la microbiologie et l'immunologie, la découverte que certaines infections secondaires à des microbes particuliers mettent en cause certaines des voies de réponse immunitaire permet de mieux comprendre les interactions hôtes/microbes. Les études génétiques chez l'homme ont également permis d'appréhender les différentes voies empruntées par les réponses immunitaires et leurs régulations, en complément des études effectuées par l'expérimentation animale. Elles ont confirmé le rôle majeur du système HLA dans le contrôle des réponses immunes, notamment contre les épitopes des agents infectieux. Elles ont indiqué les principales voies empruntées par le système immunitaire pour lutter contre les microbes. Il fut ainsi montré, chez l'homme comme chez l'animal, que les cellules Th1 qui sécrétaient IL-12 et interféron gamma sont essentielles dans la lutte contre les pathogènes intracellulaires et notamment critiques pour l'immunité protectrice contre les mycobactéries, et à un degré moindre les salmonelles. D'autres exemples qui rapprochent manifestations cliniques et anomalies génétiques responsables d'infections spécifiques confirment l'importance des récepteurs de type Toll (TLR) qui répondent aux produits microbiens. L'existence de mutations montre notamment le rôle de certains TLR dans la prédisposition aux maladies bactériennes, parasitaires, ou virales. La caractérisation de ces différentes anomalies génétiques démontre d'un côté la redondance des réponses immunitaires contre les microbes, et de l'autre que certaines voies sont empruntées plus spécifiquement dans la réponse à certains pathogènes. Il y a ainsi des gènes publics et d'autres privés.

La génétique humaine à travers les études de prédisposition mendélienne caractérise des variants alléliques qui rendent des individus vulnérables à des infections sévères, ces facteurs ont un impact profond à l'échelle de l'individu tout en ayant une faible

influence sur l'ensemble des populations. Il est ainsi possible que ces mutations soient apparues relativement récemment dans l'histoire des pathologies infectieuses. D'un point de vue clinique la détection de ces mutations est importante notamment dans le cadre d'une médecine personnalisée, afin de donner aux familles des conseils de prévention des affections en cause et éventuellement des conseils génétiques.

D'un autre côté les études de populations fondées sur de larges cohortes identifient les allèles qui ont des conséquences plus modestes sur des fonctions de gènes, permettant ainsi d'être transmis à travers un plus grand nombre d'individus. Elles montrent également que ces conséquences peuvent concerner cliniquement aussi bien l'infection que la maladie qui en résulte, indiquant la complexité des maladies infectieuses et de leurs symptômes. Plus globalement, l'étude de ces gènes, outre leurs intérêts physiopathologiques, doit conduire à de nouvelles recherches thérapeutiques pour permettre un meilleur contrôle des agents infectieux.

Dans l'ensemble les études génétiques montrent les conséquences que peuvent avoir les infections du passé sur le patrimoine génomique des populations humaines. La résistance au paludisme conférée par l'allèle HbS, dont la fréquence est très élevée dans certaines régions d'Afrique, et la délétion delta 32 de CCR5 en Europe, témoignent par exemple de la sélection positive qui s'est exercée en réponse aux infections du passé. De même le remarquable polymorphisme des gènes de classe I et II du complexe HLA et celui des gènes KIR, témoignent de la pression de sélection qu'a exercée la diversité des pathogènes sur les réponses immunitaires naturelles et adaptatives de l'homme. Les gènes HLA concernent de fait la présentation des peptides antigéniques pour une réponse anticorps par les molécules de classe 2, pour une réponse cytotoxique par les molécules de classe 1. Les récepteurs KIR modulent la cytotoxicité des cellules NK. Le polymorphisme de ces gènes est très vraisemblablement pour une grande part la conséquence de la pression de sélection exercée par les antigènes étrangers, dont ceux des pathogènes. Hommes et microbes ont co-évolué ensemble.

En 1973 l'évolutionniste américain Leigh VAN HALEN (1935-2010) propose une théorie de la coévolution à partir d'une métaphore empruntée à Lewis CAROLL dans *Alice à travers le miroir*, celle de la reine rouge. L'évolution d'une espèce est nécessaire pour maintenir son aptitude face aux évolutions des espèces avec lesquelles elle co-évolue. « Il faut courir de toutes ses forces pour rester au même endroit » dit la reine rouge. VAN HALEN part de la constatation que la probabilité d'extension d'un groupe d'êtres vivants est constante autour des temps géologiques.

Se basant sur les courbes de survie d'une cinquantaine de groupes d'organismes vivants tels que protistes, plantes et animaux, il propose que la biodiversité d'une espèce est sans relation avec son ancienneté, mais dépend de sa coévolution avec les autres espèces. De la sorte, si des sélections favorisent les prédateurs les plus rapides, elles sélectionnent aussi les proies les plus rapides. Le rapport de force entre les deux espèces est ainsi inchangé. Face à celui-ci les espèces n'ont pas évolué. Paradoxe de l'évolution, cette théorie de la reine rouge met en exergue l'influence d'une espèce sur

une autre. De nombreux aspects de coévolution existent ainsi dans la nature, tels ceux entre l'homme et ses parasites. Par analogie avec les tensions du *xx^e* siècle, notamment la guerre froide entre les États-Unis et l'URSS, les théoriciens de l'évolution biologique parlent à cette occasion de course aux armements. De fait, les stratégies évolutives des pathogènes répondent aux stratégies de leurs hôtes pour y échapper, grâce à de nombreux subterfuges, et à des mécanismes de résistance et d'attaques de plus en plus sophistiqués. D'une certaine manière les pathogènes sont ainsi à l'origine de la complexité du vivant. En conduisant l'homme à évoluer pour répondre aux infections, la sélection darwinienne est responsable des multiples voies que le système immunitaire a dû construire pour s'adapter à la lutte contre les parasites. De nombreux autres exemples, comme le fait qu'une grande partie de notre génome contient des rétrovirus ou l'hypothèse suggérant que les mitochondries sont des bactéries symbiotiques, montre que l'homme est le produit d'une coévolution avec les microbes. La découverte des gènes de susceptibilité et de résistance aux infections, et la pression de sélection exercée par les agents infectieux sur le polymorphisme de notre génome, va dans ce sens.

CONCLUSIONS

L'identification de ces gènes de susceptibilité et de résistance est sans doute loin d'être terminée, mais elle devrait être rapidement complétée, notamment grâce aux avancées du séquençage génomique à haut débit. Cependant, elle a d'ores et déjà apporté de nombreuses connaissances sur le mode d'évolution des populations humaines et un éclairage en biologie cellulaire, en particulier sur les mécanismes de l'immunité innée et sur les interactions hôtes/parasites. De plus, elle a permis de mieux comprendre ce qui différencie l'infection de la maladie, le commensalisme de la pathogénicité. À ces gènes, qui témoignent de la pression de sélection naturelle par les microbes, s'opposent maintenant de nouveaux variants infectieux dus à la résistance aux antibiotiques et antiviraux.

L'influence de ces découvertes sur la santé publique reste cependant faible, comparée à celle des différents vaccins. En pratique l'intérêt de la génétique pour le diagnostic et la prévention, est essentiellement limitée aux infections de l'enfance et aux déficits immunitaires qui y prédisposent. Cependant l'identification des voies de susceptibilité et de résistance devrait permettre d'apporter de nouvelles pistes thérapeutiques, comme le montre la guérison d'un patient HIV+ après greffe de cellules souches mutées pour le gène CCR5.

L'apparition et l'amélioration continue depuis 2001 des techniques de séquençage à haut débit ont ouvert théoriquement de remarquables perspectives médicales, mais qui nécessitent également un certain nombre d'adaptations : définition d'un nouveau métier associant médecine génétique et bioinformatique, créations de plateformes hospitalières dotées de très gros moyens de séquençage et d'informatique, regroupement avec ces plateformes des disciplines biologiques concernées, encou-

ragements au développement des biotechnologies correspondantes et si possible à la prise de brevets industriels, définition des règles éthiques sur l'utilisation des informations individuelles obtenues.

En définitive les vaccins, les méthodes d'asepsie et d'antisepsie, les antibiotiques ont modifié l'évolution naturelle de l'humanité, sans que les conséquences à long terme sur notre environnement microbien, et la pression de sélection qu'ils exercent sur l'homme, puissent être réellement estimées. Quoiqu'il en soit, le polymorphisme de nos gènes ne devrait ainsi cesser d'évoluer, et offrir ainsi à la génomique, de l'homme comme des microbes, de nouvelles perspectives.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CASANOVA J.L., ABEL L. — Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than exception. *J. Exp. Med.*, 2005, 2002, 197-201.
- [2] NICOLLE C. — Destin des maladies infectieuses. 1937, Alcan, Paris — p. 301.
- [3] ALLISON A.C. — Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malarian infection. *Br. Med. J.*, 1954, 1, 209-294.
- [4] ALCAÏS A., ABEL L., CASANOVA J.L. — Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J. Clin. Invest.*, 2009, 119, 2506-2514.
- [5] LE GALL J.Y., ARDAILLOU R. — Diffusion et validation des tests génétiques en France. *Bull. Acad. Natl. Méd.*, 2009, 193, 2093-2119.
- [6] LE GALL J.Y. — Techniques d'analyse du génome et de son expression : applications médicales. *Bull. Acad. Natl. Méd.*, 2012, 196, 151-171.
- [7] MIMOUNI J. — Notre expérience de trois années de vaccination à Constantine : Étude de 25 cas de complications. *Alger Médical.*, 1951, 55, 1138-1147.
- [8] CASANOVA J.L., ABEL L. — Human genetics of infectious diseases: a unified theory. *Embo. J.*, 2007, 26, 915-922.
- [9] PICARD C., PUEL A., KU C.L., CASANOVA J.L. — Primary Immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Cur. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, 3, 451-459.
- [10] MEDVEDEV A.E., LENTSTAT A., KUHN D.B., BLANCO J.C., SALKOWSKY C., ZHANG S., *et al* — Distinct mutations in Irak-4 confer hypo responsiveness to lipopolysaccharide and interleukin - 1 in a patient with recurrent bacterial infections. *J. exp. Med.*, 2003, 198, 521-531.
- [11] SMITH M.G., LENETTE E.U., REAMES H.R. — Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis. *Am. J.*, 1941, 17, 55-68.
- [12] ORTH G. — Host defenses against human papilloma viruses : lessons from epidermodysplasia verruciformis. *Cur. Top. Immunol.*, 2008, 321, 59-83.
- [13] PUTILO D.T., CASSEL C.K., YANG J.P., HARPER R.Y. — Linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). *Lancet*, 1975, 1, 935-940.
- [14] PICARD C., CASANOVA J.L., ABAL L. — Mendelian traits that confer predisposition or resistance to specific infections in humans. *Cur. Opin. Immunol.*, 2006, 18, 383-390.
- [15] DEAN M., CARRINGTON M., WINKLER C., HURTLEY G.A., SMITH M.W., GOODERT J.J., *et al.* — Genetic restriction of HIV infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5

- structural gene. Hemophilic growth and development study. San Francisco City cohort. Alive study. *Science*, 1996, 273, 1856-1862.
- [16] KOSMRL J.A., READ E.L., QU Y., ALLEN M., ALTFELD M., DEEKS S.G., *et al.* — Effects of thymic selection on HLA class I associated control of HIV infection. *Nature*, 2010, 465, 350-354.
- [17] THORVEN M., GRAHN A., HEDLUND K.O., JOHANSSON H., WAGKFRID C., LARSON G., *et al.* — A homozygous non sens mutation (428G-A) in the human secretor (FUT2) gene provides resistance to symptomatic norovirus (GGII) — infectious. *J. Virol.*, 2005, 79, 351-355.
- [18] ABEL L., DÉMENAIS F. — Detection of major genes for susceptibility to leprosy and its subtypes. *Am. J. Human Genet.*, 1988, 42, 256-266.
- [19] MIRA M.T., ALCAÏS V.T., NGUYEN M.O., MORAES C., DI FLUMERI C., VU H.T., *et al.* — Susceptibility to leprosy is associated to PARK2 and PACRG. *Nature*, 2004, 427, 636-640.
- [20] PUFFER R. — Familial susceptibility to tuberculosis: its importance as a public health problem. *Harvard university Press Cambridge MA.*, 1944.
- [21] BAGHDADI J.E., ORLAVA M., ALTER A., RANQUE B., CHENDOUI M., LARRAK F., *et al.* — An autosomal dominant major gene confer predisposition to pulmonary tuberculosis in adults. *J. Exp. Med.*, 2006, 203, 1679-1684.
- [22] PUEL A., CYPOWUJ S., BUSTAMANTE J., WRIGHT J.F., LU L., LIM H.K., *et al.* — Chronic mucocutaneous Candidiasis in humans with inborn errors of Interleukin 17 Immunity. *Science*, 2011, 132, 65-68.
- [23] MILLER L.H., MASON S.J., CYDE D.F., MC GINNIS M.H. — The resistance factor to plasmodium vivac in blacks, the Duffy blood group genotype. *N. Eng. J. Med.*, 1976, 295, 302-304.
- [24] CAMPINO S., KWIATKOWSKY D., DESSEIN A. — Mendelian and complex genetics of susceptibility and resistance to parasitic infections. *Seminar in immunology*, 2006, 28, 411-412.
- [25] MARQUET S., ABEL L., HILLAIRE D., DESSEIN H., KALIL J., FEINGOLD J., WEISSENBAACH J., DESSEIN A. — Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection by Schistosoma Mansonii on chromosome 5q31-q33. *Nat. Genet.*, 1996, 14, 181-184.
- [26] COURTIN D., ARGIRO L., JAMMONEAU V., N'DRI L., N'GUESSAN P., ABEL L., *et al.* — Interest of tumor necrosis factor —alpha 308 G/A and interleukin 10 – 592 C/P polymorphisms in humans African trypanosomiasis. *Infect. Genet. Evol.*, 2006, 6, 123-129.

