

INTÉRÊT DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE APPLIQUÉE AUX MALADIES PARASITAIRES

COT M. ET GARCIA A.

De nombreuses maladies transmissibles, dont les maladies parasitaires, sont distribuées de manière hétérogène dans les populations exposées; on constate en particulier des concentrations familiales que les facteurs de milieu (expositions différentes aux parasites et aux vecteurs qui les transmettent, mesures de protection telles qu'utilisation de moustiquaires ou prise de prophylaxie dans le cas du paludisme) (1). n'expliquent qu'en partie. Comme dans l'exemple du paludisme, particulièrement étudié à l'OCEAC, des modèles expérimentaux animaux peuvent également avoir mis en évidence des facteurs génétiques intervenant dans la susceptibilité à la maladie (2). Toutes ces présomptions d'une modulation génétique de la prévalence, des charges parasitaires, ou de l'expression clinique d'une affection doivent être démontrées; pour cela, des modèles mathématiques ont été développés en épidémiologie génétique. Une telle analyse comporte schématiquement trois étapes :

1. ETABLIR LA NATURE FAMILIALE DU CARACTÈRE OBSERVÉ.

Pour cela, on peut étudier la distribution de la maladie chez des apparentés d'un échantillon de sujets malades et de témoins non malades. La comparaison se fait comme pour une enquête «cas-témoins» classique. Un excès de sujets malades parmi les apparentés des «cas» montre qu'il y a une concentration familiale des cas mais ne permet pas de trancher entre une composante environnementale ou héréditaire.

2. ANALYSE DE SÉGRÉGATION

Cette technique permet de tester si les distributions familiales d'un phénotype sont compatibles avec des modèles mathématiques correspondant à divers mécanismes de transmission génétique. Elle vise à rechercher l'existence d'un gène unique dit gène majeur parmi l'ensemble des facteurs génétiques et environnementaux intervenant dans le déterminisme du phénotype considéré, susceptible d'expliquer les distributions familiales observées.

En pratique, les données doivent être recueillies sur un échantillon de familles (par exemple nucléaires : couples parentaux et descendants directs) dont on connaît les phénotypes (malades - non malades) des parents et des enfants.

Deux modèles mathématiques de transmission génétique ont été développés : le modèle monogénique général (transmission mendélienne) et le modèle polygénique (susceptibilité à la maladie, sous la dépendance de plusieurs gènes et de facteurs du milieu). La vraisemblance des observations est calculée pour chacun des 2 modèles et comparée à la vraisemblance de divers modèles généraux (Elston, Morton, Lalouel) (3) qui les incluent. Les tests effectués permettent de conclure à l'existence d'un gène majeur, d'une composante polygénique, ou de rejeter l'hypothèse de l'effet d'un gène. Cette étape ne donne en revanche aucune idée de la localisation du ou des gènes responsables.

3. ANALYSE DE LINKAGE

Cette technique permet de confirmer et de localiser le gène mis en évidence par l'analyse de ségrégation. Elle étudie si les gènes déterminant respectivement le caractère étudié et un marqueur génétique dont la localisation chromosomique est connue, ségrègent ou non de manière indépendante au moment de la méiose (4). Cette méthode suppose un déterminisme monogénique du phénotype étudié et une connaissance des paramètres génétiques (fréquence génique et pénétrances) qui est fournie par l'analyse de ségrégation; elle nécessite également de pouvoir disposer d'un grand nombre de gènes marqueurs, ce qui est maintenant le cas grâce à la découverte des polymorphismes de l'ADN.

En pratique, si un marqueur génétique connu est situé à proximité du gène responsable (en cas d'effet d'un gène majeur), les 2 gènes (marqueur et gène de la maladie) vont se transmettre de manière non indépendante (le pourcentage de gamètes parentaux sera supérieur au pourcentage de gamètes recombinés). Si le taux de recombinaison q est défini

comme la proportion de gamètes recombinés sur l'ensemble des gamètes transmis, pour tester la liaison entre les 2 gènes, on testera l'hypothèse «absence de liaison» ($q = 1/2$) contre l'hypothèse «existence d'une liaison» ($q < 1/2$) (méthode des «lod scores») (5). On peut, en cas de non-rejet de la liaison, faire une estimation du taux de recombinaison, donc avoir une idée de la distance entre les deux gènes et de la localisation du gène de la maladie.

La localisation du gène responsable par analyse de linkage permet de guider la recherche au niveau moléculaire et de mieux comprendre le mécanisme causal.

Deux parasitoses ont jusqu'à présent fait l'objet d'études approfondies : la schistosomiase et le paludisme. Pour ces deux affections, la nature familiale de la maladie a été établie; si les recherches sur la susceptibilité génétique à la schistosomiase ont eu lieu au Brésil (6), l'existence d'un gène majeur gouvernant la susceptibilité individuelle au paludisme a été démontrée au Cameroun. Une première analyse de ségrégation a été faite sur une population de la ville d'Edéa (7); une deuxième analyse de ségrégation et une analyse de linkage sont en cours de réalisation à partir d'un échantillon de familles du village de Ngat (près de Mbalmayo).

BIBLIOGRAPHIE

1. COT M., ABEL L., BARRO D., YADA A., CARNEVALE P., ROISIN A. Risk factors of malaria infection during pregnancy in Burkina Faso : suggestion of a genetic influence. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993, 48, 358.
2. SAYLES P.C., WASSOM D.L. Immunoregulation in murine malaria. *Journal of Immunology*, 1988, 141 : 241-248.
3. LALOUEL J.M., RAO D.C., MORTON N.E., ELSTON R.C. *American Journal of Human Genetics*, 1983, 35, 816.
4. MORTON N.E. Sequential tests for detection of linkage. *American Journal of Human Genetics*, 1955, 7, 277-318.
5. CHOTAI J. On the lod score method in linkage analysis. *Annals of Human Genetics*, 1984, 48, 359-378.
6. ABEL L., DEMENAIIS F. P., PRATA A., DESSEIN A.J. Evidence for the segregation of a major gene in human susceptibility/resistance to infection by *Schistosoma mansoni*. *American Journal of Human Genetics*, 1991, 48, 959-970.
7. ABEL L., COT M., CARNEVALE P., MULDER L. Segregation analysis detects a major gene controlling blood infection levels in human malaria. *American Journal of Human Genetics*, 1992, 50, 1308.