

# Les processus d'adaptation en génétique des populations.

## L'exemple des hémoglobinopathies : paludisme et drépanocytose.

---

**Marie-Hélène CAZES, Gil BELLIS**

Institut national d'études démographiques (INED)

Les maladies infectieuses, même si elles ont fortement diminué dans l'enfance depuis un demi-siècle dans les pays développés, restent une cause majeure de mortalité dans le monde. L'une des plus représentatives est le paludisme, également nommé malaria, qui reste la maladie infectieuse la plus importante et la plus répandue à travers le monde après le sida.

À côté de ces maladies largement répandues, les maladies dites « génétiques », c'est-à-dire liées à la présence d'un gène majeur muté sont généralement rares et frappent une minorité de personnes, étant en principe appelées à disparaître d'un point de vue évolutif.

Nous voudrions rappeler, dans cette séance consacrée à la dynamique des épidémies, un exemple classique, chez l'homme, de la sélection d'une maladie par une autre maladie, toutes deux d'étiologie très différente car il s'agit – dans le jargon génétique – d'un cas de « polymorphisme équilibré » qui illustre bien l'un des aspects démographiques de la dynamique des épidémies.

### 1. La drépanocytose

Cette maladie atteint la structure et la fonctionnalité de l'hémoglobine, molécule constitutive des globules rouges du sang qui lui confère sa couleur rouge. Il s'agit d'une maladie génétique monogénique, car elle est liée à la mutation d'un gène impliqué dans la synthèse de l'hémoglobine.

L'hémoglobine est une protéine qui a pour fonction de fixer et transporter dans le sang l'oxygène nécessaire aux différents tissus. Elle est formée, chez l'adulte, de 4 chaînes polypeptidiques : deux chaînes de type  $\alpha$  et deux chaînes de type  $\beta$ , codées par des gènes  $\alpha$  et  $\beta$  portés sur des chromosomes différents. De nombreuses mutations sont connues sur ces chaînes qui conduisent à un groupe de pathologies plus ou moins graves, appelées hémoglobinopathies. On connaît ainsi plus de 200 anomalies de structure de l'hémoglobine mais la forme la plus fréquente, appelée hémoglobine S, est liée à une mutation dans le gène  $\beta$  et correspond à la substitution d'une base Adénine en une base Thymines au niveau du sixième codon du gène. Cette forme mutée (ou *allèle*) est notée S. Elle se traduit, au niveau de la synthèse de la protéine, par le remplacement d'un acide aminé : l'Acide Glutamique par un autre : la Valine, en sixième position de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine. Elle est responsable de la maladie nommée « drépanocytose » encore appelée « anémie falciforme » du fait de la forme caractéristique, en forme de faucilles, qu'elle confère aux globules rouges.

La forme normale de l'hémoglobine étant notée AA, il existe deux formes cliniques de la drépanocytose selon que les individus sont homozygotes SS ou hétérozygotes AS.

Les premiers (SS) souffrent d'une anémie hémolytique chronique grave et meurent généralement tôt tandis que les seconds (AS), porteurs sains, n'ont ni anémie, ni symptôme.

Chez les premiers, homozygotes, les globules rouges contiennent essentiellement de l'hémoglobine S et prennent une forme de faucille lorsque le sang est désoxygéné car alors l'hémoglobine S cristallise. Cette anomalie conduit à une destruction précoce des hématies et provoque une augmentation de la viscosité du sang. Ce phénomène aboutit à des crises vaso-occlusives très douloureuses qui entraînent la lésion de différents organes.

Chez les seconds, hétérozygotes, les globules rouges contiennent un mélange d'hémoglobine A et S et les phénomènes de cristallisation de l'hémoglobine n'apparaissent pas.

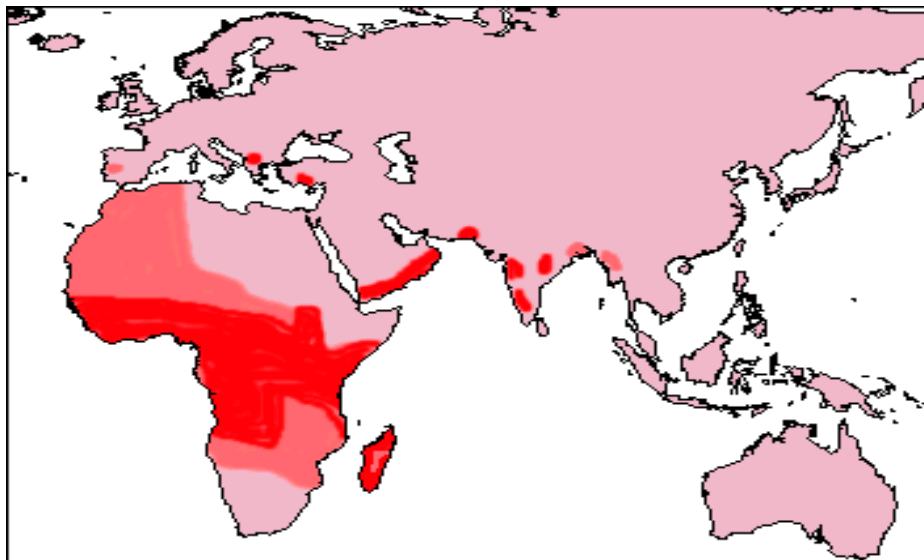
On peut donc considérer, en première approximation, que les individus ayant les génotypes AA et AS sont également viables tandis que les génotypes SS sont quasiment létaux.

L'allèle S du gène  $\beta$  de l'hémoglobine étant léthal pour ceux qui le portent en double exemplaire, aurait dû être progressivement éliminé au cours de l'évolution et sa fréquence devrait donc être très faible.

Pourtant, cette maladie atteint environ 50 millions de personnes dans le monde. Elle se répartit de manière particulière, concentrée surtout dans la zone péri-équatoriale de l'Afrique de l'Ouest où elle représente la pathologie héréditaire la plus fréquente (Figure 1). La fréquence de l'allèle S y atteint des valeurs de 0,10 à 0,14 (atteignant parfois 0,20-0,30 en Afrique Centrale). Les hétérozygotes sont également très nombreux, représentant 25 à 40% des individus selon les régions. On retrouve l'allèle S à des fréquences non négligeables sur le pourtour méditerranéen, notamment en Sicile, en Grèce et en Anatolie.

Comment expliquer une telle fréquence pour une maladie létale appelée à disparaître ?

FIGURE 1 : RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DE L'HÉMOGLOBINE S



## 2. Le paludisme

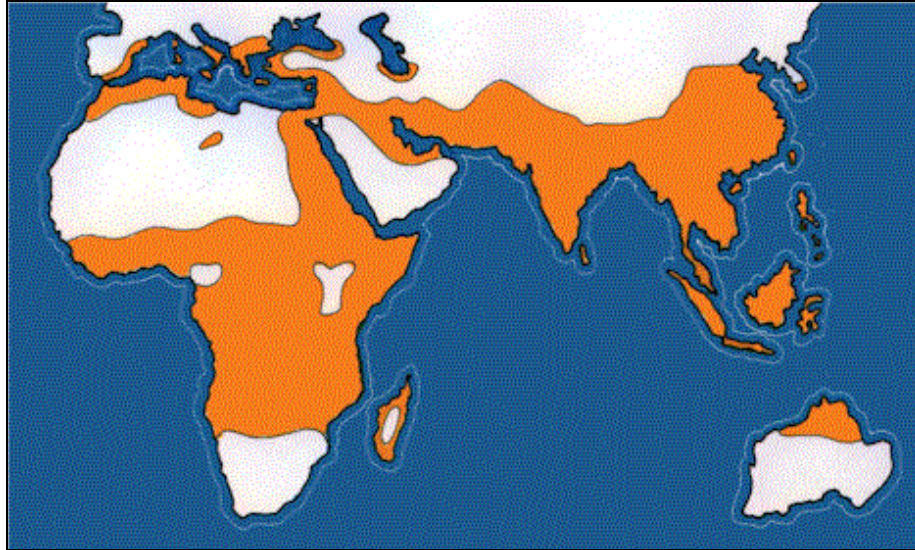
C'est une maladie parasitaire tropicale, due à quatre espèces différentes de parasites appartenant au genre *Plasmodium*. Ce parasite est un protozoaire transmis à l'homme par la piqûre du moustique femelle, l'anophèle, elle-même infectée après avoir piqué un homme impaludé.

Le cycle du parasite *Plasmodium* est complexe, il comporte deux étapes essentielles : une phase asexuée chez l'homme, puis une phase sexuée chez le moustique. Ce parasite s'installe et se multiplie chez l'homme dans les globules rouges et a pour effet notamment de provoquer de fortes fièvres intermittentes entraînant des tremblements et des sueurs. L'« accès palustre » peut prendre une forme particulièrement grave quand il est associé à l'espèce *Plasmodium Falciparum*, surtout présente en Afrique, et peut conduire au décès.

Cette maladie a un impact mondial très important. Endémique dans les climats tropicaux, c'est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. On considère qu'environ 40% de la population mondiale, essentiellement dans les pays les plus pauvres du monde, y sont exposés. Chaque année, plus de 500 millions de personnes en sont gravement atteintes et elle provoquerait 1,5 à 2,7 millions de décès annuels. La plupart des cas et des décès surviennent en

Afrique subsaharienne et concernent principalement les nourrissons, les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes (Rapport mondial sur le paludisme 2005, OMS/UNICEF). Néanmoins, l'Asie, l'Amérique latine, le Moyen-Orient et certaines parties de l'Europe sont également touchées.

FIGURE 2 : RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DU PALUDISME



La distribution géographique du paludisme présente une concordance frappante avec celle de la drépanocytose (Figure 2) et l'idée a germé, vers le milieu du XX<sup>ème</sup> siècle, que la forte fréquence de la drépanocytose, – anormale pour une maladie létale appelée à disparaître – s'expliquait peut-être par la présence du paludisme. C'est ainsi que dès 1949, le généticien Haldane suggéra que la drépanocytose pouvait être maintenue par une survie plus élevée des hétérozygotes dans les régions impaludées.

De fait, l'évaluation du nombre de parasites chez les enfants atteints de paludisme, montre des pourcentages nettement plus élevés chez les individus porteurs de l'hémoglobine A que chez les porteurs de l'hémoglobine S. Cette dernière constituerait donc une protection naturelle contre le paludisme.

FIGURE 3 : ÉTAT CLINIQUE DES INDIVIDUS DANS UNE ZONE IMPALUDÉE, SELON LEUR GÉNOTYPE HB

		Génotype des individus (hémoglobine)		
		AA	AS	SS
par rapport à la drépanocytose :		Individus non malades		Drépanocytose
par rapport au paludisme :		Paludisme	Individus non malades	

Au final, si l'on considère la situation dans une zone impaludée où sévissent simultanément paludisme et drépanocytose, on observe que les individus de génotype SS meurent de drépanocytose, que les individus de génotype AA meurent de paludisme. Seuls, les individus hétérozygotes sont épargnés à la fois par l'une et l'autre maladie (Figure 3).

Plusieurs enquêtes épidémiologiques ont permis, dans les années 1950-1960, de vérifier concrètement cette hypothèse de l'avantage de l'hétérozygote.

Nous en donnons un exemple dans le tableau 1.

Après avoir procédé à l'analyse de l'hémoglobine dans une population de plus de 12 000 habitants, au Nigéria, les habitants ont été répartis selon les trois types de génotypes obtenus : AA, AS ou SS. À partir de là, on calcule la fréquence de l'allèle S observée : elle atteint 0,12 dans cette population. En supposant que la population est en état d'équilibre évolutif, il est facile de calculer, en utilisant des équations de base de la génétique de population (loi de Hardy-Weinberg) les fréquences attendues de chaque génotype dans l'hypothèse, notamment, d'une absence de sélection (3<sup>ème</sup> ligne du tableau 1). Le rapport des fréquences observées aux fréquences attendues mettent en évidence la survie différentielle des trois types de génotypes. Et en normalisant ces rapports pour ramener la survie des hétérozygotes à 1, on obtient les valeurs sélectives relatives (5<sup>ème</sup> ligne du tableau 1).

TABLEAU 1 : L'AVANTAGE DE L'HÉTÉROZYGOTE,  
MISE EN ÉVIDENCE PAR UNE ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE AU NIGÉRIA

	Génotype			Total
	AA	AS	SS	
Nb d'adultes observés	9365	2993	29	12387
Fréquence observées	0,7560	0,2416	0,0023	1
Fréquence attendues sans sélection	0,7688	0,2160	0,0152	1
Survie différentielle	0,98	1,12	0,15	
Valeurs sélectives relatives	0,88	1	0,13	

Source : université de Tours, GENET.

On remarque ainsi que les hétérozygotes AS ont la valeur sélective la plus élevée et que le génotype SS n'est pas tout à fait létal.

### 3. L'avantage de l'hétérozygote

L'avantage de l'hétérozygote mis en évidence sur l'exemple précédent est l'une des formes possibles de sélection naturelle. Il permet le maintien d'un polymorphisme génétique (ici de l'hémoglobine) stable.

Plusieurs mutations conduisant à des hémoglobines anormales répondent à ce même modèle de sélection par le paludisme : on peut citer l'hémoglobine C en Afrique de l'ouest, l'hémoglobine O en Arabie, l'hémoglobine E dans le sud-ouest asiatique, l'hémoglobine D en Inde, mais aussi les  $\alpha$  et  $\beta$  thalassémies<sup>1</sup> dans les régions méditerranéennes.

Le déficit en G6PD, autre anomalie génétique, est également sélectionné par le paludisme.

D'autres maladies ont suivi le même modèle de sélection, bien que celui-ci n'ait probablement pas tenu un rôle dominant dans le processus évolutif. On peut citer par exemple, la mucoviscidose par rapport au choléra, l'hémochromatose par rapport à la carence en fer, la phénylcétonurie par rapport à la consommation d'une mycotoxine (l'ochratoxine A, pouvant être présente dans la farine du pain).

<sup>1</sup> Caractérisées par la diminution ou l'absence de production des chaînes de globine  $\alpha$  ou  $\beta$  normales : la modification du ratio  $\alpha / \beta$  est responsable de la physiopathologie.

Pour conclure, on peut résumer le processus sélectif de l'avantage de l'hétérozygote comme suit :

- À chaque fois, une maladie génétique, due à la mutation d'un gène récessif, se maintient à une fréquence relativement élevée car elle est « sélectionnée » par la présence d'une autre maladie, infectieuse ou parasitaire.
- À chaque génération, un faible pourcentage d'enfants meurent de la maladie génétique avant d'avoir atteint la puberté. Mais cette perte, ce coût démographique (appelé aussi « fardeau génétique ») est compensé par une meilleure survie des hétérozygotes face à la maladie infectieuse, de sorte que l'allèle responsable de la maladie génétique se maintient tout de même, à une fréquence basse mais stable.

Dans le jargon génétique, on parle de *polymorphisme génétique balancé*.

Cet exemple très classique met en évidence les liens qui peuvent s'établir entre deux dynamiques différentes :

- celle d'une maladie génétique létale appelée normalement à disparaître,
- et celle d'une épidémie endémique qui « sélectionne » la maladie génétique et l'appelle à se maintenir malgré son caractère léthal.

Cet exemple relativise aussi l'impact du facteur génétique au niveau des populations. Celui-ci doit toujours s'analyser dans un environnement donné :

- en Afrique, la drépanocytose est fréquente parce qu'elle est sélectionnée par le paludisme ; la fréquence de l'allèle S y présente des valeurs allant de 0,10 à 0,20.
- aux États-Unis, où l'allèle S a été transplanté d'Afrique au cours des 17<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> siècles, la drépanocytose est beaucoup moins fréquente parmi les populations noires américaines, car le paludisme en est absent. La fréquence de l'allèle S y est tombée à 0,04 environ aujourd'hui.