

Hémoglobinopathies et paludisme : un exemple d'effet épistatique négatif

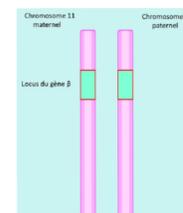
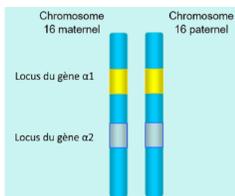
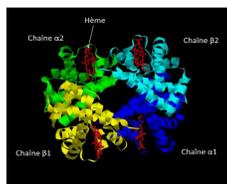
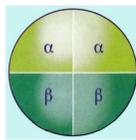
D'après l'article de Dominique Labie « Hémoglobinopathies et paludisme à *Plasmodium falciparum* : un exemple d'effet épistatique négatif ? », *Hématologie*, 12 : 146-147 (2006).

B. Godelle¹, L. Danjou², S-A Pécot², M. Tartière³, P. Cazes³

1. Institut des sciences de l'évolution, Université de Montpellier, CNRS, IRD, EPHE 2. Cité scolaire Paul Valéry, Sète 3. Lycée J. Vallot, Lodève

L'hémoglobine est une protéine présente dans les hématies

Elle est constituée chez l'adulte de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes α et deux chaînes β . Chaque chaîne porte un groupement hème permettant la fixation d'une molécule de dioxygène. Elle a donc un rôle essentiel dans le transport d'oxygène par le sang.

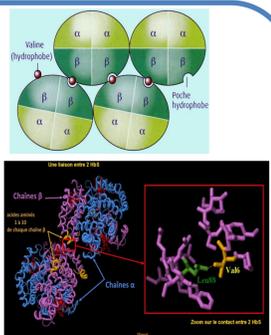


La synthèse des chaînes α est codée par les gènes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ localisés sur le **chromosome 16** alors que les deux chaînes β sont codées par un seul gène localisé sur le **chromosome 11**.

La drépanocytose ou anémie falciforme



Quand la concentration en oxygène du sang diminue, les β globines à valine (allèle S, porteur de la mutation) au sein des HbS (hémoglobine S) polymérisent entraînant la déformation des hématies qui prennent alors la forme de faucilles au lieu d'être biconcaves. Il en résulte plusieurs symptômes dont les plus courants sont une anémie chronique, des crises douloureuses vaso-occlusives et une sensibilité plus importante aux infections bactériennes.



L'alpha-thalassémie et ses conséquences

La plupart des alpha-thalassémies n'entraînent pas ou très peu de symptômes, elles sont dites silencieuses ou mineures. Ces alpha-thalassémies mineures se caractérisent par un manque de globules rouges et d'hémoglobine (anémie).

Tableau 1 : Les différents génotypes responsables d'alpha-thalassémies

Silencieuse	Thalassémies mineures		Hémoglobine H	Hydrops fœtal de Bart
Asymptomatique	Asymptomatique		Anémie hémolytique chronique	Anémie fœtale
α^+ - thalassémie hétérozygote	α^+ - thalassémie homozygote	α^0 - thalassémie hétérozygote	α^+ / α^0 - thalassémie hétérozygote	α^0 - homozygote
1 allèle déficient	2 allèles déficients	3 allèles déficients	3 allèles déficients	4 allèles déficients
$-\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha/-\alpha$	$-/\alpha\alpha$	$-/-\alpha$	$-/-$
$\alpha 1$	$\alpha 1$	$\alpha 1$	$\alpha 1$	$\alpha 1$
$\alpha 2$	$\alpha 2$	$\alpha 2$	$\alpha 2$	$\alpha 2$

Répartitions mondiales du paludisme et des hémoglobinopathies

Figure 1. Paludisme : carte de distribution mondiale en 2014 (A) et cycle parasitaire (B)

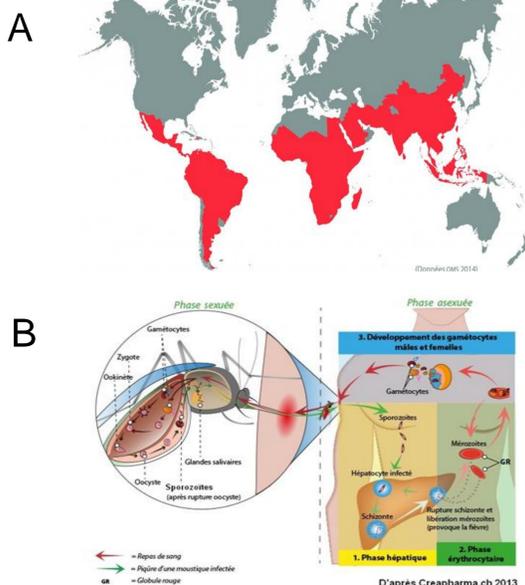


Figure 2. Carte de distribution de l'hémoglobine S

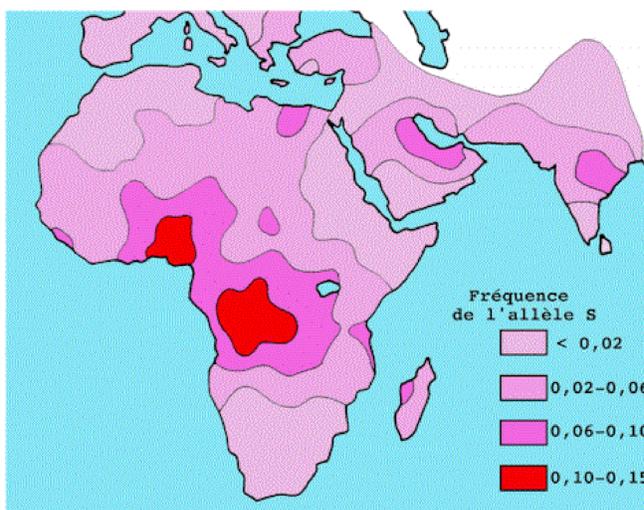
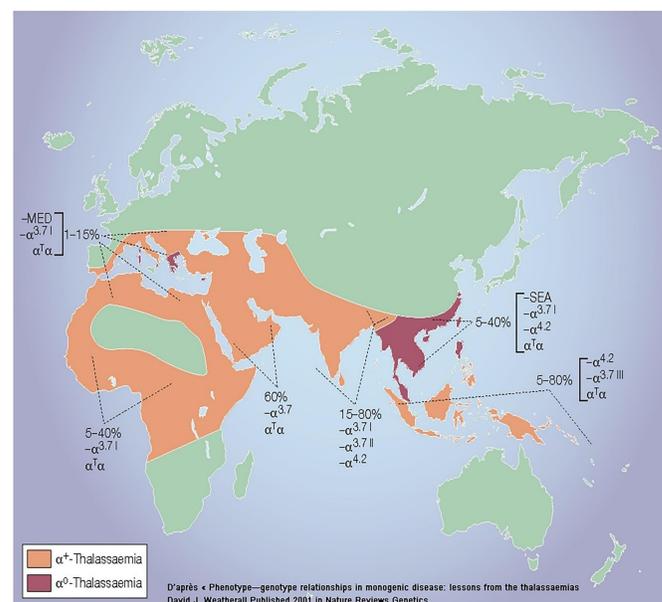


Figure 3. Carte de distribution mondiale des alpha-thalassémies



En Afrique, les zones de **paludisme sévère** coïncident avec celles des plus fortes fréquences de l'allèle S à l'origine de la **drépanocytose** (Figure 1A). Le *Plasmodium* (cycle, figure 1B) procure un avantage sélectif aux hétérozygotes AS par rapport aux homozygotes AA (les malades SS meurent de façon prématurée). Cet avantage explique la fréquence élevée de l'allèle S dans les zones impaludées (Figure 2). Les mécanismes moléculaires de la résistance des hétérozygotes aux parasites agents du paludisme impliquent notamment des microARN davantage présents dans les globules rouges (GR) des individus AS en présence du parasite. Les microARN fusionnent avec les ARN du parasite perturbant alors la traduction de ses ARN et par conséquent son cycle de développement (Figure 1B).

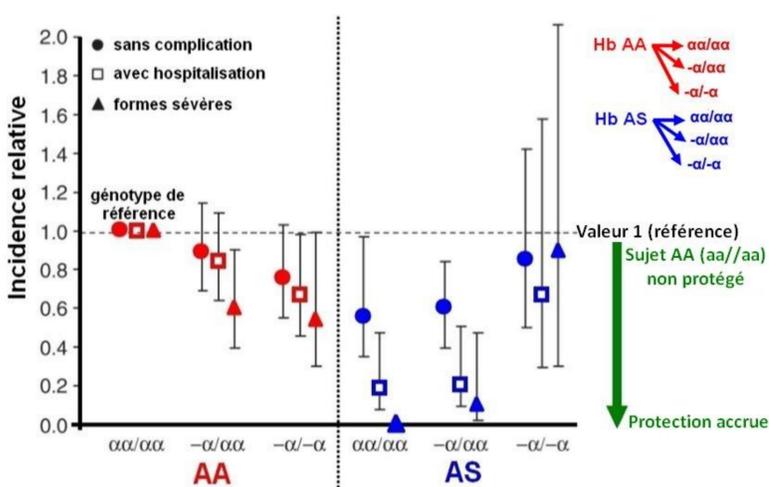
Les données épidémiologiques concernant les **alpha-thalassémies** montrent que les formes mineures (Tableau 1 et Figure 3), hétérozygotes ($-\alpha/\alpha\alpha$) et homozygotes ($-\alpha/-\alpha$) sont protectrices contre les formes graves de paludisme. En revanche, elles ne le sont pas vis-à-vis des formes plus bénignes. Cette protection est due à une taille réduite des GR, à une augmentation du nombre de GR et à une concentration plus basse en hémoglobine des GR.

Dans les deux cas, on observe une sélection positive des hémoglobinopathies due à la résistance au paludisme.

L'effet épistatique négatif des hémoglobinopathies

En génétique, l'**épistasie** désigne l'interaction existant entre deux ou plusieurs gènes, l'un d'entre eux (ou plusieurs) masquant ou empêchant l'expression des autres. L'épistasie négative réduit le bénéfice conféré par de nouvelles mutations bénéfiques, à mesure qu'elles apparaissent chez des individus de plus en plus adaptés.

Figure 4. Incidence des différents formes cliniques de paludisme en fonction du génotype



La protection par le génotype AS (aa/aa et $-a/a\alpha$) peut être supérieure à **80%** ; celle du génotype AA ($-a/a$) est entre **30 et 40%**. La présence simultanée des deux génotypes se traduit par une fréquence des épisodes cliniques, bénins ou graves, qui se rapproche de celle que l'on observe chez les individus AA et ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$), c'est-à-dire « non protégés » (Figure 4).

Le bénéfice, concernant la protection contre le paludisme, pour les individus à la fois AS et ($-\alpha/-\alpha$) étant moindre que pour les individus AS et ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) ou AA et ($-\alpha/-\alpha$), cela montre un **effet épistatique négatif** entre ces gènes.

La combinaison des deux hémoglobinopathies est défavorable pour la résistance au paludisme, d'où leurs distributions relativement disjointes : drépanocytose surtout africaine et alpha-thalassémie surtout eurasiatique (figures 2 et 3).