

Apport de l'épidémiologie génétique pour l'étude de la susceptibilité/résistance au paludisme dans les populations humaines.

L. Abel

INSERM Unité 436, "Modélisation mathématique et statistique en biologie et en médecine", -CHU Pitié-Salpêtrière, 91 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France.
Tél:33 (0)1 40 77 96 15. Fax:33 (0)1 45 85 15 29. Email : abel@biomath.jussieu.fr

Journée SPE du 13 octobre 1999 à l'Institut Pasteur à Paris : "Génétique et maladies infectieuses dans l'environnement tropical".

Summary: Genetic Epidemiology in the Study of Susceptibility/Resistance to Malaria In Human Populations.

Key-words: Malaria -

The development of genetic epidemiology methods using recent human genetic map together with the growing availability of candidate genes have led to substantial advances in the identification of host genes in human malaria. Investigation of these genes has progressed along two complementary ways: 1) The search for genes influencing the severe malaria clinical phenotype by means of population based case-control studies which showed the protective role of several red cell genetic defects (sickle cell anemia, α -thalassaemia...) and that some polymorphisms of the TNF- promoter region could predispose to cerebral malaria; 2) The investigation of the genetic regulation of malaria-related biological phenotypes (infection levels, immune response) by means of familial studies which underlined the influence of the 5q31-q33 chromosomal region in the control of Plasmodium falciparum blood parasitemia and the role of major histocompatibility complex (MHC) and non-MHC genes in the regulation of humoral and cellular response to various malarial antigens. Ongoing studies will precise the role of these genes and probably reveal the existence of other genes not identified yet. The impact of these findings on the understanding of malaria pathogenesis and on the design of future preventive and therapeutic strategies should be considerable.

Plasmodium falciparum -
Genetic epidemiology -
Association study -
Linkage analysis -
Genetic polymorphism

Résumé :

Mots-clés : Paludisme -

Le développement des méthodes de génétique épidémiologique utilisant les cartes génétiques, ainsi que le nombre croissant de gènes candidats, ont conduit à des avancées substantielles dans l'identification des gènes humains impliqués dans le paludisme. Les études dans ce domaine ont progressé selon deux voies complémentaires : 1) La recherche de gènes influençant la survenue du phénotype clinique "paludisme sévère" par des études cas-témoins en population qui ont montré le rôle protecteur de plusieurs anomalies génétiques du globule rouge, et que certains polymorphismes du promoteur du TNF- pourraient prédisposer au neuropaludisme; 2) L'étude de la régulation génétique de phénotypes biologiques (niveaux d'infection, réponse immunitaire) par des analyses familiales qui ont souligné l'influence de la région chromosomique 5q31-q33 dans le contrôle des parasitémies à Plasmodium falciparum, et le rôle de gènes liés et non liés au complexe majeur d'histocompatibilité dans la régulation des réponses immunes à divers antigènes plasmodiaux. Les études en cours préciseront le rôle exact de ces gènes et montreront probablement l'existence d'autres gènes encore non identifiés. L'impact de ces découvertes sur la compréhension de la pathogénie du paludisme et sur le protocole des futures stratégies de prévention et de traitement sera considérable.

Plasmodium falciparum -
Épidémiologie génétique -
Analyse de liaison génétique -
Étude d'association -
Polymorphisme génétique

Le paludisme est la plus grande endémie parasitaire avec 300 à 500 millions de personnes infectées à travers le monde et une mortalité annuelle estimée entre 1,5 et 2,7 millions d'individus, surtout des enfants (7). La pathogénie de l'infection résulte des interactions entre le parasite et le système de défense de l'hôte (30), et il existe une très grande variabilité de réponse à l'infection entre des individus vivant dans les mêmes zones d'endémie. Le rôle de facteurs génétiques régulant, d'une part, la sévérité de l'infection paludéenne et, d'autre part, les niveaux d'immunisation par certains antigènes parasitaires a été démontré chez l'animal (39). Il a ainsi été récemment localisé chez la souris, en particulier sur le chromosome 8, des loci contrôlant la sévérité de l'infection par *Plasmodium (P.) chabaudi* (11, 12).

Les méthodes expérimentales sont bien évidemment inapplicables chez l'homme et c'est à partir de l'observation de concentrations familiales et/ou de l'information apportée par les marqueurs génétiques que l'épidémiologie génétique cherche à déterminer la part respective des facteurs génétiques et de milieu (en particulier, les facteurs de contamination par l'agent infectieux) et à identifier la nature des facteurs génétiques en cause (4, 24). Les méthodes employées en épidémiologie génétique sont de nature statistique et vont combiner des informations de nature épidémiologique et génétique. Les données épidémiologiques concernent le recueuil de l'ensemble des facteurs de risque qui peuvent influencer la pathologie étudiée (facteurs d'exposition au parasite, âge...). Les informations

génétiqes sont représentées par la connaissance des liens familiaux (recueil de données familiales) et par le typage éventuel de marqueurs génétiques. Les cartes du génome humain établies récemment sur la base de marqueurs polymorphiques (8) sont un outil fondamental dans les études impliquant des marqueurs génétiques. Dans un tel contexte, deux stratégies peuvent être adoptées. La première, dite approche gène candidat, consiste à effectuer le typage de quelques marqueurs dans un nombre limité de régions chromosomiques où se trouvent des gènes ayant une relation avec la pathologie étudiée. La deuxième est une recherche aléatoire menée sur l'ensemble du génome (recherche sur le génome entier) afin de découvrir des régions chromosomiques susceptibles d'être impliquées dans le contrôle du phénotype.

Comme pour les autres maladies infectieuses, l'épidémiologie génétique du paludisme présente plusieurs spécificités tout à fait intéressantes (3). Tout d'abord, les facteurs environnementaux qui ont une influence sur le risque d'infection sont bien connus et peuvent être inclus dans l'analyse lorsqu'ils sont mesurés avec précision. Ensuite, le choix des gènes candidats est fortement orienté par la fonction du gène dans la réponse au parasite, ou par des homologies chromosomiques entre l'homme et la souris. Enfin, le contrôle génétique de la réponse à *P. falciparum* peut être étudié par l'intermédiaire de différents traits ou phénotypes. Il peut s'agir de phénotypes cliniques (malade/non malade) comme par exemple l'accès grave dû à *P. falciparum*. Il peut s'agir aussi de phénotypes biologiques (quantitatifs) reflétant soit les niveaux d'infection par le parasite (parasitémie sanguine due à *P. falciparum* mesurée à plusieurs reprises), soit la réponse immunitaire (taux d'anticorps ou de cytokines spécifiques ou non d'un certain antigène). Il peut enfin s'agir d'un phénotype mesurant la réponse à un candidat vaccin. Les analyses de ces différents phénotypes sont tout à fait complémentaires, permettant de déterminer par exemple si le contrôle génétique de telle réponse immunitaire permet d'expliquer le contrôle de l'expression de tel phénotype clinique. Il est à noter que, pour ces analyses, la mesure du phénotype doit être assez fiable et spécifique, ce qui peut poser un problème, par exemple pour le diagnostic de l'accès paludéen simple qui est parfois peu spécifique en zone endémique.

Les méthodes d'épidémiologie génétique qui peuvent être employées pour explorer l'influence de facteurs génétiques sur l'expression de ces phénotypes sont nombreuses, et peuvent schématiquement être distinguées en deux grandes classes : les analyses de liaison génétique (ou analyses de linkage) et les études d'association (4). Les analyses de liaison génétique cherchent à localiser une région chromosomique présentant dans des familles une ségrégation non indépendante avec le phénotype étudié, soit en se concentrant sur quelques régions candidates, soit par une recherche sur le génome entier. L'approche sur génome entier vise principalement à garantir l'identification des principaux locus impliqués dans le contrôle d'un phénotype et à permettre la découverte de nouveaux gènes majeurs (et par conséquent celle de nouvelles voies physiopathologiques) ayant une implication dans les réponses phénotypiques d'intérêt. Il existe deux grands types d'analyse de linkage. Les approches dites paramétriques représentées par la méthode classique du lod-score (33) nécessitent de spécifier explicitement la relation entre le phénotype étudié et un gène supposé influencer l'expression de ce phénotype (appelé modèle phénotype/génotype); elles sont les plus puissantes lorsque ce modèle phénotype/génotype peut être correctement spécifié à partir d'une analyse de ségrégation, comme cela a été montré sur un travail ayant permis la localisation d'un

gène contrôlant les niveaux d'infection par *Schistosoma mansoni* (2, 26). Les études de linkage non paramétriques (comme les méthodes de paires de germains) ne nécessitent pas de spécifier le modèle phénotype/génotype et sont donc fortement recommandées lorsque les connaissances concernant ce modèle sont limitées. Une fois que la liaison a été prouvée, l'étape suivante consiste à rechercher des polymorphismes au sein de gènes candidats se trouvant à l'intérieur de la région chromosomique identifiée. Le rôle éventuel de ces polymorphismes est alors testé par des études d'association qui s'intéressent à la distribution de ces polymorphismes entre des sujets atteints et des sujets sains non apparentés entre eux. Ces études d'association peuvent aussi être réalisées directement (en l'absence de toute analyse de linkage préalable) sur des gènes candidats déterminés sur les critères définis précédemment (par exemple du fait de leur fonction comme le système HLA-TNF). La puissance de ces études d'association est directement dépendante de l'importance du déséquilibre de liaison entre le polymorphisme testé et le vrai polymorphisme fonctionnel et de la fréquence respective de ces deux polymorphismes. Finalement, la mise en évidence d'une association doit être complétée par des études fonctionnelles qui testeront si le polymorphisme détecté modifie l'expression ou le produit du gène d'une façon qui peut influencer la susceptibilité à la maladie.

Dans le paludisme, les études d'épidémiologie génétique les plus nombreuses ont concerné la recherche des facteurs génétiques impliqués dans les formes graves observées dans les infections par *P. falciparum*. Ces formes graves regroupent en général les neuropaludismes avec coma et les anémies sévères (taux d'hémoglobine < 5 g/dl) dues au parasite. Compte tenu de la relative rareté et de la sévérité (une évolution fatale n'est pas rare) de ces manifestations, les études familiales du phénotype "paludisme sévère" sont extrêmement difficiles. En conséquence, tous les travaux de génétique humaine réalisés jusqu'à présent sur ce phénotype sont des études d'association comparant la fréquence de certains polymorphismes génétiques candidats entre des sujets ayant présenté un paludisme sévère et différents types de sujets témoins (population générale, sujets hospitalisés, sujets infectés par *P. falciparum* sans complication...).

Les premiers polymorphismes dont le rôle a été suggéré dans la survenue des paludismes sévères sont les anomalies génétiques touchant le globule rouge (revue dans 32, 40). Ainsi, les sujets hétérozygotes pour certaines hémoglobinopathies, en particulier la drépanocytose (hémoglobinose S), présentent une forte protection contre les formes graves de paludisme. Une étude récente a également confirmé l'effet protecteur de l' α -thalassémie à l'état homozygote chez des enfants vivant en Papouasie Nouvelle-Guinée, une région où l' α -thalassémie touche 90% de la population (5). Il est à noter que, dans la même région géographique, une étude précédente avait montré un résultat inattendu, à savoir une plus forte fréquence d'infections paludéennes (surtout dues à *P. vivax*) chez des enfants jeunes (< 30 mois) α -thalassémiques (41). L'interprétation qui en avait été donnée, à savoir que les infections élevées dues à *P. vivax* pourraient être expliquées par le taux élevé de réticulocytes chez ces jeunes enfants et pourrait de plus agir comme un vaccin naturel contre des infections ultérieures dues à *P. falciparum*, semble cohérente avec les observations du travail de ALLEN *et al.* (5). Parmi les déficits enzymatiques affectant le globule rouge, le plus fréquent est celui touchant la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) qui est lié au chromosome X, et dont le rôle dans les formes

graves de paludisme était assez controversé. Cependant, une étude cas/témoins récente, réalisée en Gambie et au Kenya, a montré que le polymorphisme G6PD A- (le plus fréquemment retrouvé dans les déficits en G6PD en Afrique) était associé à une réduction d'environ 50 % du risque de développer un paludisme sévère chez les femmes hétérozygotes et les hommes hémizygotés (36). Enfin, un dernier groupe d'anomalies génétiques du globule rouge concerne les récepteurs membranaires aux parasites (revue dans 30). L'exemple le plus célèbre concerne la résistance à l'infection par *P. vivax* des sujets porteurs du groupe sanguin Duffy – expliquée par le fait que ce parasite ne peut pas pénétrer les globules rouges de ces sujets; cependant, ce polymorphisme génétique n'a pas d'effet sur les infections dues à *P. falciparum*. Un autre exemple est l'ovalocytose mélanésienne où une mutation d'un gène codant une protéine de membrane érythrocytaire bloque partiellement l'entrée de *P. vivax* et *P. falciparum*, et a un certain effet protecteur dans les formes sévères de paludisme. Tous ces polymorphismes génétiques touchant le globule rouge ont certainement joué un rôle de sélection dans les populations particulièrement exposées à l'infection palustre, mais ne peuvent pas à eux seuls expliquer la variabilité de réponse à l'infection par le parasite observée entre les individus (40); il est ainsi possible d'estimer à partir de la fréquence de ces gènes (par exemple la fréquence du gène pour l'hémoglobine S) l'impact qu'a eu le paludisme sur ces populations en termes de mortalité (28).

Outre ceux qui sont liés à des anomalies génétiques du globule rouge, les polymorphismes qui ont été les plus étudiés dans la survenue des formes graves de paludisme sont situés au niveau du complexe HLA-TNF du chromosome 6p21. Il est à noter que la grande majorité des résultats obtenus avec des polymorphismes de ce complexe proviennent d'une seule étude cas/témoins réalisée en Gambie regroupant environ 600 enfants (< 10 ans) avec un paludisme grave (1/3 d'anémie sévère et 2/3 de neuropaludisme) et environ 1 400 témoins regroupant des enfants hospitalisés pour une cause autre que le paludisme, des enfants infectés par *P. falciparum* sans manifestations graves, et des adultes sains (18). Une première étude (18) a mis en évidence un effet protecteur d'un antigène de classe I, HLA-B-53 (et à un degré moindre d'un antigène de classe II, HLA-DRB1*1302), dont la fréquence était plus basse parmi les cas de paludisme sévère (15,7 %) que parmi les différents groupes de témoins (de 23 % à 25 %). Il est à noter que l'incidence des infections sanguines n'était pas réduite chez les sujets HLA-B-53, semblant indiquer que l'effet protecteur ne passerait pas l'intermédiaire de la diminution des taux d'infection (28). Le mécanisme immunologique de cette protection qui serait lié à la présentation d'un antigène spécifique du cycle hépatique du parasite aux cellules T cytotoxiques restreinte par HLA-B53 (19) a été discuté sur le plan parasitologique (9). De plus, les associations avec HLA-B53 et HLA-DRB1*1302 n'ont pas été retrouvées dans une étude réalisée par le même groupe au Kenya (17). Une explication potentielle pourrait résider dans des interactions entre HLA et des polymorphismes du parasite lui-même. Cette hypothèse a été confortée par une nouvelle étude montrant que les distributions des variants d'un épitope antigénique de *P. falciparum* qui induit une réponse T cytotoxique sont influencées par la présence de HLA-B35, l'antigène de classe I le plus fréquent de cette population gambienne (15), un résultat similaire ayant également été retrouvé au Kenya (38). Un deuxième groupe de travaux dans cette étude gambienne s'est intéressé à des polymorphismes situés au niveau du promoteur du gène codant le TNF- (qui est situé à quelques centaines de kilobases des gènes codant les antigènes HLA).

Ce gène apparaît comme un bon gène candidat puisque de forts niveaux sanguins de TNF sont souvent observés chez des enfants présentant un neuropaludisme, en particulier chez ceux dont l'évolution est fatale (23). Le premier polymorphisme étudié, TNF₋₃₀₈, est situé à 308 paires de bases avant le début du site de transcription et existe sous 2 formes alléliques TNF_{-308G/-308A} (l'allèle le plus rare, TNF_{-308A}, correspond à la substitution d'une guanine par une adénine). Bien que le rôle fonctionnel de TNF_{-308A} ait été discuté (16), il semble que la présence de cet allèle augmente les niveaux de transcription du gène du TNF- par rapport à l'allèle commun TNF_{-308G} (42). Une première analyse effectuée dans la population gambienne montrait que les homozygotes pour l'allèle TNF_{-308A} avaient un risque accru de neuropaludisme puisque la fréquence de ces homozygotes était de 4,5 % parmi les cas de neuropaludisme et de 8,1 % (8 sujets sur 99) parmi ceux ayant eu une évolution fatale comparée à une fréquence entre 1,2% et 1,8% parmi les différents groupes de témoins (27); l'effet de TNF_{-308A} était indépendant de celui précédemment retrouvé avec HLA-B53. Deux autres polymorphismes dialléliques du promoteur du gène du TNF- ont ensuite été étudiés, TNF_{-238G/-238A} et TNF_{-376G/-376A}. Le variant rare TNF_{-376A} augmente la production de TNF par recrutement du facteur de transcription OCT-1 (21), alors que le rôle fonctionnel de TNF_{-238A} n'est pas clairement établi. L'association de ces 3 polymorphismes avec le neuropaludisme a été étudiée dans la population gambienne et est compliquée par le fait qu'il existe de forts déséquilibres de liaison entre ces polymorphismes. En particulier, TNF_{-376A} et TNF_{-238A} sont en déséquilibre complet, c'est-à-dire que l'allèle le plus rare, TNF_{-376A} (environ 2% de fréquence dans la population gambienne), est toujours présent avec l'allèle le plus fréquent, TNF_{-238A} (environ 7 % de fréquence dans la population gambienne); il existe aussi un fort déséquilibre de liaison négatif entre TNF_{-376A} et TNF_{-308A}. Une analyse multivariée du rôle de ces différents polymorphismes a montré que TNF_{-376A} était associé à la survenue de neuropaludisme, alors que TNF_{-238A} n'avait pas d'action et que TNF_{-308A} à l'état homozygote gardait un effet faiblement significatif (21); l'effet de TNF_{-376A} n'était pas modifié par l'introduction de HLA-B53 dans le modèle. La même analyse dans l'échantillon d'origine kenyanne donnait des résultats plus difficiles à interpréter avec un effet protecteur de TNF_{-238A} qui semblait annulé par l'effet délétère de TNF_{-376A} chez les sujets porteurs de l'haplotype TNF_{-238A}-TNF_{-376A} (du fait du déséquilibre complet, l'haplotype TNF_{-238G}-TNF_{-376A} n'existe pas et il n'est pas possible d'évaluer l'effet de TNF_{-376A} indépendamment de TNF_{-238A}); de plus, le rôle de TNF_{-308A} n'était pas retrouvé dans l'échantillon kenyan (21). Au total, les effets de ces polymorphismes du promoteur du gène du TNF- apparaissent tout à fait intéressants, mais ils méritent d'être confirmés dans d'autres populations et il faut noter que, dans tous les cas, ils ne concernent qu'une proportion relativement faible de la population étudiée (de 1 à 5 %). Des associations ont également été rapportées avec des polymorphismes d'autres gènes candidats et nécessitent également d'être reproduites dans d'autres études. Le résultat le plus significatif concerne le risque accru de neuropaludisme conféré par un polymorphisme dans ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1), une molécule qui influence l'adhésion des globules rouges infectés à l'endothélium des petits vaisseaux (10). D'autres associations sur de plus faibles échantillons ont été décrites avec des polymorphismes du gène NOS2 (NO-synthase 2) (6, 22) et du gène MBL codant la Mannose-Binding Lectin (25).

L'autre grand groupe de travaux en épidémiologie génétique du paludisme a concerné l'étude de phénotypes biologiques (quantitatifs) reflétant soit les niveaux d'infection par le parasite, soit la réponse immunitaire (taux d'anticorps ou de cytokines spécifiques ou non d'un certain antigène). Ces études sont tout à fait complémentaires des précédentes car les processus conduisant de l'infection aux phénomènes pathologiques peuvent être tout à fait différents de ceux qui régulent les niveaux d'infection. De nombreux arguments suggèrent le rôle de facteurs génétiques dans le contrôle de ces phénotypes biologiques comme, par exemple, une récente étude au Burkina Faso qui montre de fortes différences interethniques dans les charges parasitaires dues à *P. falciparum* et dans les taux d'anticorps spécifiques de certains antigènes plasmodiaux (31). Plusieurs analyses familiales, de type analyse de ségrégation, ont été effectuées sur les niveaux d'infection dans des villages entiers au Cameroun (1, 13) et au Burkina Faso (34). Les niveaux d'infection étaient évalués par des parasitemies sanguines dues à *P. falciparum* mesurées à plusieurs reprises et ajustées sur les différents facteurs connus pour influencer ces parasitemies, tels que la saison du prélèvement, le lieu d'habitation (plus ou moins proche des marigots), ou l'âge du sujet. Toutes les études ont montré une grande variabilité interindividuelle des niveaux d'infection mais avec une forte corrélation familiale, en particulier entre germains. Il est à noter que, dans ces différentes populations, les niveaux d'infection étaient indépendants de la présence d'hémoglobinoopathies (en particulier l'hémoglobinosose S) chez les individus. Alors que les résultats de l'analyse de ségrégation réalisée dans la première population camerounaise étaient en faveur d'un gène majeur récessif contrôlant les niveaux d'infection paludéenne (1), les deux autres analyses retrouvaient un modèle génétique plus complexe, incompatible avec la présence d'un seul gène majeur (13, 34). Compte tenu de ces résultats et du fait que la première population camerounaise n'a pas pu être explorée par typage de marqueurs génétiques, les deux autres études se sont poursuivies par des analyses de linkage, en utilisant une méthode non paramétrique par paires de germains, puisqu'aucun modèle génétique n'avait pu être clairement identifié par l'analyse de ségrégation. L'analyse de liaison réalisée dans la deuxième population camerounaise a recherché le rôle de quelques régions chromosomiques contenant des gènes candidats et a mis en évidence l'intérêt de la région 5q31-q33 (14) où avait été localisé précédemment le gène contrôlant les niveaux d'infection par *S. mansoni* (26). L'étude menée au Burkina Faso dans un échantillon de familles beaucoup plus important a confirmé le rôle de la région 5q31-q33 dans le contrôle des niveaux d'infection par *P. falciparum* (35). Cette région contient plusieurs gènes codant des molécules immunologiques telles que l'interleukine 4 (IL-4) et l'IL-12 qui régulent la balance des lymphocytes T auxiliaires, Th1 et Th2, et le rôle direct de polymorphismes situés dans certains de ces gènes est en cours d'exploration.

L'implication de facteurs génétiques dans le contrôle génétique des réponses immunitaires à différents antigènes plasmodiaux a été montrée par des études de jumeaux qui ont mis en évidence une plus grande concordance de taux d'anticorps chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes (20, 37). Dans l'étude de JEPSON *et al.* (20) réalisée en Gambie, la comparaison entre jumeaux dizygotes en fonction de leur ressemblance au niveau de la région HLA a également mis en évidence que la réponse immunitaire à différents antigènes de *P. falciparum* dépendait de gènes qui étaient à la fois dans la région HLA et en dehors de cette région, avec une contribution plus importante des gènes non liés à la région HLA.

Ces travaux d'épidémiologie génétique dans le paludisme ne sont qu'à leur début, et il est vraisemblable, comme le souligne MILLER (29) qu'une minorité seulement des gènes impliqués dans la pathogénie de cette infection a déjà été identifié. Il est clair que ces études bénéficient pleinement des progrès majeurs réalisés dans les domaines de la génétique moléculaire et de l'immunologie et auront beaucoup à gagner de l'approche complémentaire portant à la fois sur les phénotypes cliniques et sur les phénotypes biologiques d'infection et de réponse immunitaire. Il est néanmoins probable qu'avec la multiplication du nombre de polymorphismes intragéniques qui sont régulièrement mis en évidence, on se retrouve assez fréquemment dans des situations assez complexes comme celle ébauchée par l'étude du promoteur du gène codant le TNF- α (21) qui nécessiteront le développement de nouvelles méthodes d'analyse pour identifier le ou les polymorphismes réellement fonctionnels. Cependant, ces études sont passionnantes et absolument fondamentales pour l'avenir, compte tenu de leurs implications potentielles pour la lutte contre le paludisme. Elles contribueront certainement à la compréhension des mécanismes complexes intervenant dans la pathogénie de cette infection et à une meilleure appréciation de la part respective des différents facteurs impliqués. Elles permettront également de souligner la nécessité de prendre en compte une variabilité génétique (identification de sujets à risque) dans le développement et l'évaluation des programmes de contrôle de la maladie et dans l'élaboration de nouvelles stratégies vaccinales. Enfin, la recherche de l'effet biologique de(s) gène(s) identifié(s) par ces méthodes pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques visant à restaurer une réponse immunitaire partiellement déficiente.

Références bibliographiques

- ABEL L, COT M, MULDER L, CARNEVALE P & FEINGOLD J - Segregation analysis detects a major gene controlling blood infection levels in human malaria. *Am J Hum Genet*, 1992, **50**, 1308-1317.
- ABEL L, DEMENAI S, PRATA A, SOUZA AE & DESSEIN A. Evidence for the segregation of a major gene controlling human susceptibility/resistance to infection by *Schistosoma mansoni*. *Am J Hum Genet*, 1991, **48**, 959-970.
- ABEL L & DESSEIN A - The impact of host genetics on susceptibility to human infectious diseases. *Curr Opin Immunol*, 1997, **9**, 509-516.
- ABEL L & DESSEIN A - Genetic epidemiology of infectious diseases in humans, with special reference to design of human population studies. *Emerg Infect Dis*, 1998, **4**, 593-603.
- ALLEN SJ, O'DONNELL A, ALEXANDER NDE, ALPERS MP, PETO TEA *et al.* - α -Thalassemia protects children against disease caused by other infections as well as malaria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**, 14736-14741.
- BURGNER D, XU W, ROCKETT K, GRAVENOR M, CHARLES IG *et al.* - Inducible nitric oxide synthase polymorphism and fatal cerebral malaria. *Lancet*, 1998, **352**, 1193-1194.
- BUTLER D - Time to put malaria control on the global agenda. *Nature*, 1997, **386**, 535-536.
- DIB C, FAURÉ S, FIZAMES C *et al.* - A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature*, 1996, **380**, 152-154.
- DIEYE A, ROGIER C, TRAPE JF, SARTHOU JL & DRUILHE P - HLA class I-associated resistance to severe malaria: a parasitological re-assessment. *Parasitol today*, 1997, **13**, 48-49.
- FERNANDEZ-REYES D, CRAIG AG, KYES SA, PESHU N, SNOW RW *et al.* - A high frequency African coding polymorphism in the N-terminal domain of ICAM-1 predisposing to cerebral malaria in Kenya. *Hum Mol Genet*, 1997, **6**, 1357-60.
- FOOTE SJ, BURT RA, BALDWIN TA, PRESENTE A, ROBERTS AW *et al.* - Mouse loci for malaria-induced mortality and the control of parasitaemia. *Nat Genet*, 1997, **17**, 380-381.

12. FORTIN A, BELOUCHI A, TAM MF, CARDON L, SKAMENE E *et al.*- Genetic control of blood parasitaemia in mouse malaria maps to chromosome 8. *Nat Genet*, 1997, **17**, 382-383.
13. GARCIA A, COT M, CHIPPAUX JP, RANQUE S, FEINGOLD J *et al.*- Genetic control of blood infection levels in human malaria: evidence for a complex genetic model. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **58**, 480-488.
14. GARCIA A, MARQUET S, BUCHETON B, HILLAIRE D, COT M *et al.*- Linkage analysis of blood *Plasmodium falciparum* levels: interest of the 5q31-q33 region. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **58**, 705-709.
15. GILBERT SC, PLEBANSKI M, GUPTA S, MORRIS J, COX M *et al.*- Association of malaria parasite population structure, HLA, and immunological antagonism. *Science*, 1998, **279**, 1173-1177.
16. GOLDFELD AE & TSAI EY. TNF- and genetic susceptibility to parasitic disease. *Exp Parasitol*, 1996, **84**, 300-303.
17. HILL AVS - The immunogenetics of human infectious diseases. *Annu Rev Immunol*, 1998, **16**, 593-617.
18. HILL AVS, ALLSOPP CEM, KWIATKOWSKI D, ANSTEY NM, TWUMASI P *et al.*- Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature*, 1991, **352**, 595-600.
19. HILL AVS, ELVIN J, WILLIS AC, AIDOO M, ALLSOPP CEM *et al.*- Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. *Nature*, 1992, **360**, 434-439.
20. JEPSON A, BANYA W, SISAY-JOOF F, HASSAN-KING M, NUNES C *et al.*- Quantification of the relative contribution of major histocompatibility complex (MHC) and non-MHC genes to human immune response to foreign antigens. *Infect Immun*, 1997, **65**, 872-876.
21. KNIGHT JC, UDALOVA I, HILL AVS, GREENWOOD BM, PESHU N *et al.*- A polymorphism that affects OCT-1 binding to the TNF promoter region is associated with severe malaria. *Nat Genet*, 1999, **22**, 145-150.
22. KUN JFJ, MORDMÜLLER B, LELL B, LEHMAN LG, LUCKNER D & KREMSNER PG - Polymorphism in promoter region of inducible nitric oxide synthase gene and protection against malaria. *Lancet*, 1998, **351**, 265-266.
23. KWIATKOWSKI D, HILL AVS, SAMBOU I, CASTRACANE J, MANOGUE KR *et al.*- TNF concentration in fatal cerebral, non-fatal cerebral, and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet*, 1990, **336**, 1201-1204.
24. LANDER ES & SCHORK NJ- Genetic dissection of complex traits. *Science*, 1994, **265**, 2037-2048.
25. LUTY AJF, KUN JFJ & KREMSNER PG - Mannose-Binding Lectin plasma levels and gene polymorphisms in *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis*, 1998, **178**, 1221-1224.
26. MARQUET S, ABEL L, HILLAIRE D, DESSEIN H, KALIL J *et al.*- Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection by *Schistosoma mansoni* on chromosome 5q31-q33. *Nat Genet*, 1996, **14**, 181-184.
27. MCGUIRE W, HILL AVS, ALLSOPP CEM, GREENWOOD BM & KWIATKOWSKI D - Variation in the TNF- α promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature*, 1994, **371**, 508-511.
28. MILLER LH - Impact of malaria on genetic polymorphism and genetic diseases in Africans and African Americans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**, 2415-2419.
29. MILLER LH - Protective selective pressure. *Nature*, 1996, **383**, 480-481.
30. MILLER LH, GOOD MF & MILLON G - Malaria pathogenesis. *Science*, 1994, **264**, 1878-1883.
31. MODIANO D, PETRARCA V, SIRIMA BS, NEBIE I, DIALLO D *et al.*- Different responses to *Plasmodium falciparum* malaria in West African sympatric ethnic groups. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **93**, 13206-13211.
32. NAGEL RL & ROTH EF - Malaria and red cell genetic defects. *Blood*, 1989, **74**, 1213-1221.
33. OTT J - *Analysis of human genetic linkage*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1991.
34. RIHET P, ABEL L, TRAORE Y, TRAORE-LEROUX T, AUCAN C & FUMOUX F - Human malaria: Segregation analysis of blood infection levels in a suburban area and a rural area in Burkina Faso. *Genet Epidemiol*, 1998, **15**, 435-450.
35. RIHET P, TRAORE Y, ABEL L, AUCAN C, TRAORE-LEROUX T & FUMOUX F - Human malaria: *Plasmodium falciparum* blood infection levels are linked to chromosome 5q31-q33. *Am J Hum Genet*, 1998, **63**, 498-505.
36. RUWENDE C, FHOO SC, SNOW RW, YATES SNR, KWIATKOWSKI D *et al.*- Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature*, 1995, **376**, 246-249.
37. SJOBERG K, LEPERS JP, RAHARIMALALA L, LARSSON A, OLERUP O *et al.*- Genetic regulation of human antimalarial antibodies in twins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89**, 2101-2104.
38. UDHAYAKUMAR V, ONGECHA JM, SHI YP, AIDOO M, ORAGO ASS *et al.*- Cytotoxic T cell reactivity and HLA-B35 binding of the variant *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein CD8⁺ CTL epitope in naturally exposed Kenyan adults. *Eur J Immunol*, 1997, **27**, 1952-1957.
39. WAKELIN DM & BLACKWELL JM - *Genetics of resistance to bacterial and parasitic infection*. Taylor and Francis, London, 1988, pp 138-144.
40. WEATHERALL DJ - Common genetic disorders of the red cell and the "malaria hypothesis". *Ann Trop Med Parasitol*, 1987, **81**, 539-548.
41. WILLIAMS TN, MAITLAND K, BENNETT S, GANCZAKOWSKI M, PETO TEA *et al.*- High incidence of malaria in α -thalassaemic children. *Nature*, 1996, **383**, 522-525.
42. WILSON AG, SYMONS JA, MCDOWELL TL, MCDEVITT HO & DUFF GW - Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**, 3195-3199.