

DRÉPANOCYTOSE ET -THALASSÉMIE

La drépanocytose et les thalassémies : exemples d'une approche darwinienne des maladies ?

G. Charmot

Société de pathologie exotique, 25 rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

Allocution d'ouverture. Journée "Drépanocytose et -thalassémie", Société de pathologie exotique, mercredi 13 décembre 2000, Paris

Parmi ces maladies que l'on nomme, peut-être à la légère, monogéniques, la drépanocytose et les thalassémies, les premières décrites, présentent le double intérêt d'être à la fois les plus fréquentes et les plus exemplaires.

Pour ma part, en tant que clinicien, j'ai vu quelques cas de thalassémie mineure à l'hôpital des armées de Marseille. Mais j'ai surtout été intéressé par la maladie drépanocytaire à l'hôpital général de Brazzaville, de 1956 à 1959. Je n'évoquerai, brièvement, que trois souvenirs.

Tout d'abord, les ostéomyélites étaient les complications les plus redoutables. Avec mes collaborateurs, nous les avons qualifiées de graves, multifocales et extensives. Je me souviens d'un enfant avec une quadruple localisation, des deux carpes et des deux tarse, dû à *Salmonella* Saint-Paul.

Ensuite, nous avons plusieurs fois été frappés par la différence de gravité d'un enfant à l'autre, malgré des génotypes d'hémoglobine identiques, en particulier pour le taux de l'hémoglobine F. À l'époque, nous étions incapables d'en imaginer la moindre explication.

Enfin, sur une centaine d'observations d'homozygotes, un seul était adulte. Tous les autres, sans exception, avaient moins de sept ans. Il faut dire qu'il n'y avait pas encore de centre de transfusion à Brazzaville. Or le pourcentage d'hétérozygotes AS était d'environ 25 %. Il ne nous était pas venu à l'esprit qu'une fréquence génique se maintenant à environ 14 %, malgré la mort des homozygotes avant l'âge de la procréation, signifiait que les hétérozygotes bénéficiaient nécessairement d'un avantage sélectif important. En effet, les travaux tant de HALDANE (1948) que de ALLISON (1954) sur la protection conférée par la thalassémie et la drépanocytose vis-à-vis du paludisme dû à *P. falciparum* à la forte mortalité infantile n'avaient pas encore atteint les rives du Congo. Ainsi, sont illustrés deux faits : le résultat d'une mutation dépend du contexte dans lequel elle s'exprime et la sélection retient volontiers les gènes pour leurs avantages chez les jeunes.

On sait maintenant que les deux hémoglobinoses précitées sont des exemples typiques du rôle de la sélection naturelle dans le maintien, au sein d'une population, d'un allèle avantageux chez les hétérozygotes et létal chez les homozygotes, d'où la notion classique du polymorphisme équilibré avec ses modèles mathématiques. Sous nos climats, la mucoviscidose, l'hémochromatose, la maladie de TAY-SACHS pourraient être d'autres exemples, montrant également que l'acquisition de résistance à un facteur d'agression a souvent un coût dont la raison se conçoit. Dans la drépanocytose, par exemple, la protection contre le paludisme est due à une altération d'une pro-

téine, la globine, essentielle à la fois pour l'homme et pour la nutrition du parasite.

On peut encore remarquer que les allèles responsables de la drépanocytose et des thalassémies sont devenus défavorables chez les populations qui étaient autrefois exposées au paludisme et qui ne le sont plus maintenant. Il en est ainsi pour le vaste ensemble des peuples méditerranéens et pour les 11 millions d'Africains américains. Cette remarque, banale, d'une mutation bénéfique à une époque donnée, puis défavorable ultérieurement, a une portée générale et illustre un thème d'actualité, à savoir la place de la sélection et de l'évolution dans la genèse de plusieurs maladies. NESSE et WILLIAMS¹ ont souligné l'intérêt de cette approche darwinienne de la médecine. L'idée de base est que notre génome a été peu à peu façonné par les pressions sélectives d'environnements très différents de celui d'aujourd'hui et qui ont subi de nombreuses variations au cours des âges. Or, notre environnement et nos comportements se transforment de plus en plus vite, alors que notre génome, avec sa complexité, ne peut évoluer que très lentement. Ainsi, on cite souvent le rôle des diverses maladies infectieuses dans le maintien du polymorphisme des gènes de la réponse immune, innée ou adaptative, et on essaye d'évaluer la part de ce polymorphisme dans les différences de l'expression clinique d'une maladie donnée, aux deux niveaux des individus et des populations.

Le cas des maladies non-transmissibles est peut-être plus intéressant à l'heure actuelle. Un des exemples le plus souvent cités est celui de l'obésité dont on connaît le caractère épidémique récent. L'hypothèse est qu'un génotype d'épargne des lipides était jadis favorable en augmentant les chances de survie et sans doute aussi la fécondité pendant les périodes de famine, mais ne l'est plus dans un contexte actuel de nourriture abondante et de sédentarité. L'héritabilité, c'est-à-dire la part de la maladie expliquée par la génétique, difficile à évaluer, serait de l'ordre de 40 % pour les formes communes, faisant intervenir plusieurs gènes situés sur des chromosomes différents. Ce système polygénique explique la distribution quantitative des phénotypes.

Cette idée qu'un ou plusieurs allèles, retenus autrefois par la sélection parce qu'alors favorables, peuvent augmenter les risques de maladies liées à des comportements nouveaux s'applique à diverses affections, complexes, polygéniques et multifactorielles, dont la fréquence augmente dans les pays développés. On peut citer : le diabète de type 2, l'athéromatose, l'atopie, des maladies auto-immunes, voire certains désordres liés au vieillissement. Pour donner un autre exemple,

1. *Pour la Science*, janvier 1999, n° 255, p.50-57.

l'hérabilité serait d'environ 50 % dans l'athéromatose, avec l'implication d'une douzaine de gènes, ce qui souligne la complexité des interactions entre les divers facteurs de risque, innés et acquis.

Le point commun de ces maladies disparates est d'être en somme une maladaptation du génome à certains aspects de la vie moderne, selon l'expression de D. BENSIMON (Luminy-Marseille, communication personnelle), mais qui n'entrave ni la survie pendant l'âge de la reproduction, ni la fécondité.

Dans cette recherche des causes de plusieurs maladies à la lumière de l'évolution, il faut certes se garder aussi bien du "tout génétique" et d'un déterminisme excessif que du "zéro génétique".

La drépanocytose et les thalassémies ont sans doute été les premières maladies à être envisagées avec cette optique de la médecine vue sous l'angle de l'évolution, comme le proposait DOBZANSKY pour la biologie. C'est un de leurs intérêts, parmi bien d'autres qui vont être exposés.

Drépanocytose et -thalassémie

Séance de la Société de pathologie exotique

mercredi 13 décembre 2000,

Amphithéâtre Duclaux, Institut Pasteur, Paris

sous la présidence de **Guy Charmot**,
ancien président de la SPE

8 h 30 : accueil des participants

9 h : allocution d'ouverture. - Guy CHARMOT

9 h 15 - 9 h 40 : Physiopathologie et actualités thérapeutiques. - Frédéric GALACTEROS
Discussion : 10 mn

9 h 50 - 10 h 20 : L'apport du laboratoire et l'étude de l'hémoglobine. - Henri WAJCMAN
Discussion : 10 mn

10 h 30 - 10 h 50 : Pause

10 h 50 - 11 h 30 : Prise en charge de l'enfant : pays développés, pays d'Afrique et voyages.
- Pierre BEGUE
Discussion : 10 mn

11 h 40 - 12 h 20 : Prise en charge de l'adulte : le point de vue de l'interniste.
- Bertrand GODEAU
Discussion : 10 mn

12 h 30 - 14 h 30 : repas

14 h 30 - 17 h

1. β -thalassémie - manifestations cliniques - H. PERRIMOND

2. Prise en charge thérapeutique de la -thalassémie - I. THURET

3. Prévention de la -thalassémie dans les pays non-endémiques - C. BADENS

Discussion : 30 mn

