

## Éditorial

G. Charmot

Un simple coup d'il sur la table des matières de n'importe quelle revue médicale montre la part croissante de la génétique dans les publications. Les médias également lui donnent de plus en plus d'espace avec des discussions sur les rôles de l'inné et de l'environnement dans lesquelles le passionnel ou le philosophique l'emportent souvent sur le rationnel.

L'étude de l'hérédité est née, il y a un siècle et demi, des expériences de Mendel sur la transmission de caractères qualitatifs chez le pois. Redécouverte par plusieurs auteurs simultanément au tournant du siècle, baptisée "génétique", ses bases (les fameuses "lois" de Mendel) ont été clairement posées par Morgan et son équipe. Le développement ultérieur de cette discipline n'a pas cessé, tout particulièrement dans le domaine de la génétique humaine et médicale. Là, cette branche couvre des aspects multiples, de l'embryogenèse au vieillissement, incluant l'identification des facteurs de prédisposition à des maladies héréditaires complexes, l'inventaire des maladies monogéniques et polygéniques, le recensement des bases génétiques de nombreux cancers, sans oublier le décryptage en cours du génome humain ni les débuts de la thérapie génique. Le catalogue des composantes du champ d'action de la génétique en médecine est imposant. En infectiologie, la génétique a la particularité de s'intéresser aux interactions entre deux génomes tout à fait distincts: celui du pathogène et celui du malade, l'étude de l'un étant incomplète sans l'étude de l'autre. Elle essaie d'identifier les gènes contrôlant d'une part la virulence de l'agresseur souvent variable d'un clone à l'autre, et d'autre part la résistance ou la sensibilité à l'infection de l'agressé, caractères en rapport, principalement mais non exclusivement, avec les particularités de son système immunitaire. Pour ce deuxième point qui traite des réponses immunitaires innées et adaptatives, on conçoit la difficulté de la tâche si l'on songe au nombre possible de gènes impliqués, chacun pouvant présenter un polymorphisme important, interagissant au sein de boucles de régulation complexes et intriquées. Sans doute pour une infection donnée, certains allèles à plusieurs loci peuvent-ils expliquer la variabilité de la gravité de l'infection, encore que dans plusieurs situations, il semble bien qu'un allèle d'un gène majeur en soit le principal facteur. On verra, avec l'exemple du paludisme, l'utilisation de plusieurs méthodes différentes visant à identifier ces gènes chez l'homme: l'approche du gène candidat, l'analyse de ségrégation, l'utilisation d'un modèle murin, chacune avec ses avantages et ses limites dans les informations apportées. On sait que l'identification d'un gène doit comporter sa localisation et la détermination de sa séquence; mais plus difficile est la démonstration formelle, dans l'espèce humaine, de la causalité du gène nouvellement identifié dans la pathologie étudiée. De plus, la notion de maladie strictement monogénique vacille, en raison de la mise en évidence des interactions géniques multiples déjà mentionnées, ainsi que de la redondance largement documentée de nombreux gènes. De son côté, l'identification moléculaire de l'agent infectieux permettra de suivre une éventuelle diffusion épidémique, locale ou à distance, dans un certain contexte humain et géographique, et de repérer des caractéristiques de cette diffusion.

Or, les maladies transmissibles des régions tropicales présentent pour le généticien un intérêt particulier en raison même du nombre, de la biodiversité et de la complexité des écosystèmes pathogènes qui les conditionnent, chacun évoluant dans un environnement propre, mais cependant en interactions permanentes.

Les milieux tropicaux offrent une grande variété de types de climats et de paysages, qui vont des régions équatoriales avec leurs forêts semperviventes aux zones arides plus ou moins désertifiées. Ils abritent essentiellement, dans les zones humides, une biomasse considérable et très diversifiée. Aux nombreux biotopes, se sont adaptées des populations végétales et animales avec leurs prédateurs et leurs parasites, plus ou moins inféodées à leur environnement, en perpétuelle compétition et co-évolution. On conçoit que le nombre des espèces animales (entre autres rongeurs et primates) hébergeant d'une manière asymptomatique et persistante (adaptation ancienne) des microorganismes susceptibles d'infecter l'espèce humaine soit plus élevé que sous nos climats, et explique

donc la grande fréquence des anthroozoonoses parmi lesquelles prédominent les viroses, d'autant que les contacts homme animaux y sont plus étroits. Il faut ajouter l'importance particulière de la transmission vectorielle, d'homme à homme ou d'animal à homme, sans omettre des hôtes intermédiaires comme les mollusques chez lesquels se développent les cercaires des schistosomes.

La génétique, avec son arsenal d'approches méthodologiques, constitue une approche pour, peut-être, déchiffrer les bases de ces "co-fonctionnements" entre un agent infectieux, un animal-réservoir, un vecteur, un homme, mais aussi de ce qui assure la souplesse de l'ajustement fonctionnel entre les différents partenaires. En effet, la pression sélective de l'environnement dans lequel vivent ces différents acteurs est sujette à des variations continues, naturelles ou anthropiques. Ainsi, la génétique tire parti de ces expériences "naturelles" pour déboucher sur l'étude des mécanismes sous-tendant le polymorphisme des espèces animales en jeu, la co-évolution des agents infectieux et de leurs hôtes depuis leurs apparitions respectives au cours de l'évolution, pour traiter de génétique des populations, et développer cette discipline prometteuse qu'est l'épidémiologie génétique.

Telles sont, brièvement, les pôles d'intérêt de la génétique, et la complexité de l'analyse mise en œuvre, dans l'abord de nombreuses maladies infectieuses et parasitaires des milieux tropicaux.

Bien entendu, l'espoir des cliniciens et des responsables de la santé publique est que les travaux des généticiens contribuent à améliorer les méthodes de diagnostic, de prévention et de traitement. Nous sommes à l'aube de la médecine moléculaire.

Il faut souhaiter que cette première réunion, que le Professeur François Jacob nous fait le très grand honneur de présider, serve d'exemple et ne reste pas sans suite.