

Génétique humaine des maladies infectieuses: un spectre continu du monogénique au complexe

Alexandre Alcais
INSERM U.550



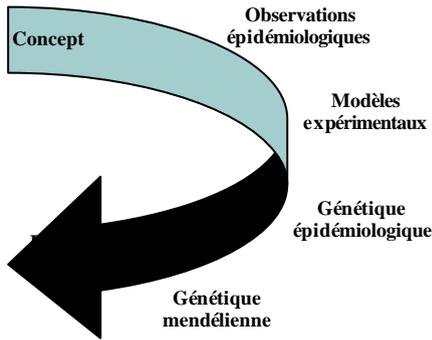
Pôle G génétique
Chorée de Huntington
Phénylcétonurie

Diabète
Schizophrénie
PMD

Pôle Environnemental
Lèpre
Varicelle

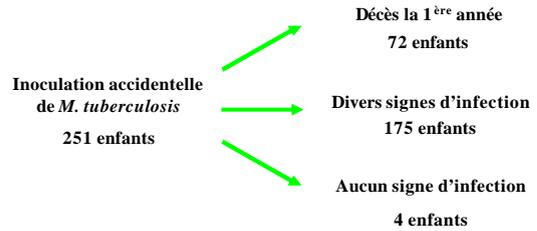
'Principes de génétique humaine' ; Hermann Eds; Paris, 1998

Génétique humaine des maladies infectieuses



Observations épidémiologiques

- Grande variabilité interindividuelle : le désastre de Lübeck



Observations épidémiologiques

- Concentration familiale des cas
- Etudes de jumeaux : concordance monozygotes vs. dizygotes

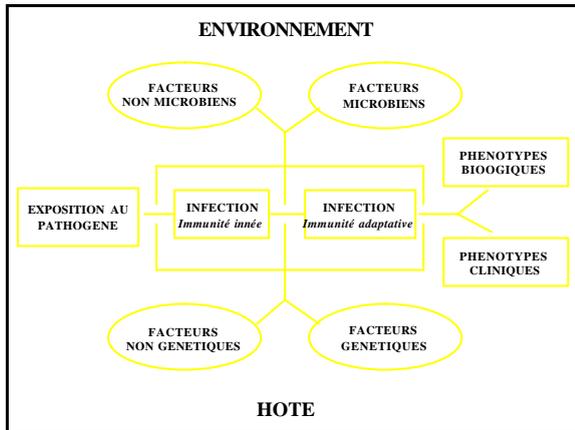
	Concordance		Discordance		
	G		E		
	MZ	DZ	MZ	DZ	
Lèpre	60%	20%			Chakravarti et Vogel, 1973
Tuberculose	35%	14%			Comstaeck 1978

Observations épidémiologiques

- Etudes d'adoptés :

Risque relatif que les adoptés meurent de la même cause que		
Les parents biologiques		Les parents adoptifs
5.81	Infection	~ 1
4.52	Cardiovasculaire	3.02
1.19	Cancer	5.16

Sorensen et al, N Engl J Med, 1988



Modèles expérimentaux chez la souris

- Contrôle agent pathogène / exposition / environnement
- Contrôle fond génétique (lignées congéniques, souris KO, ...)

Un gène unique sur le chr1 contrôle l'infection par de nombreux pathogènes intracellulaires

M. lepraemurium
M. bovis
S. typhimurium, L. donovani ...

Nramp1
 (Natural resistance associated macrophage protein)

Méthodes d'études chez l'Homme

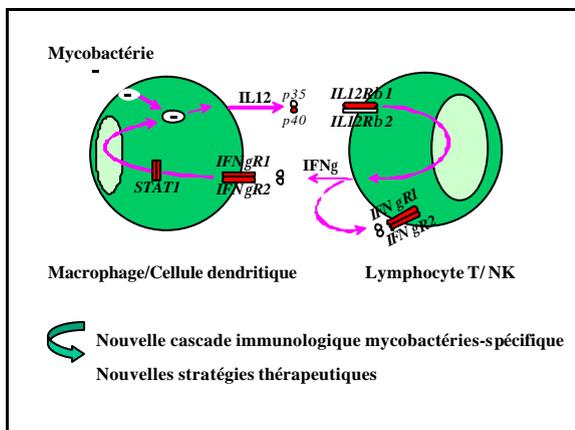
Phénotype	Rare (formes très sévères)	Commun (infectés / atteints)
Outils	Génétique mendélienne	Génétique épidémiologique
Echantillon	Petit	Grand

Mutation rare Effet fort
 Polymorphisme commun Effet modéré

Syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes

- Infections disséminées par MNT ou BCG
- Absence de déficit immunitaire caractérisé
- Très rare (10^{-5} – 10^{-6}) mais souvent familial (consanguinité)
- Transmission mendélienne (5 gènes identifiés)

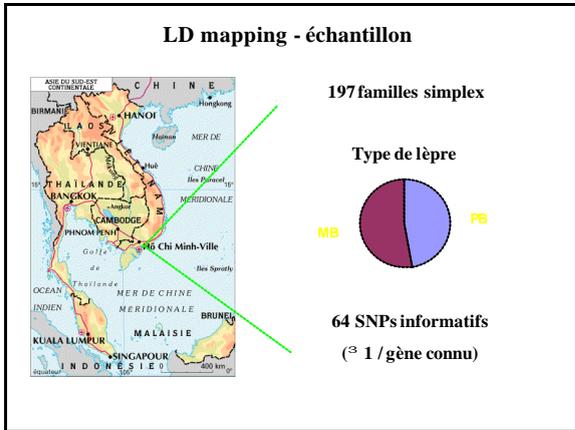
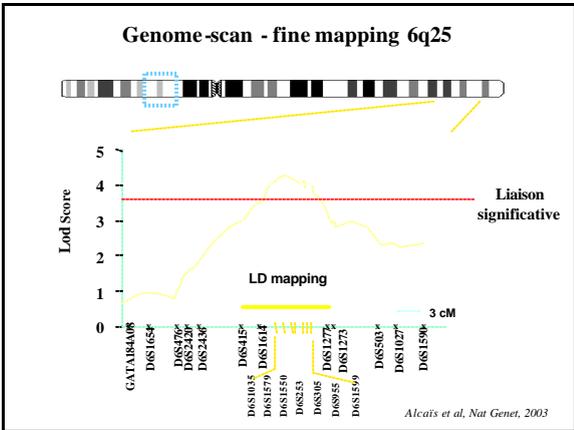
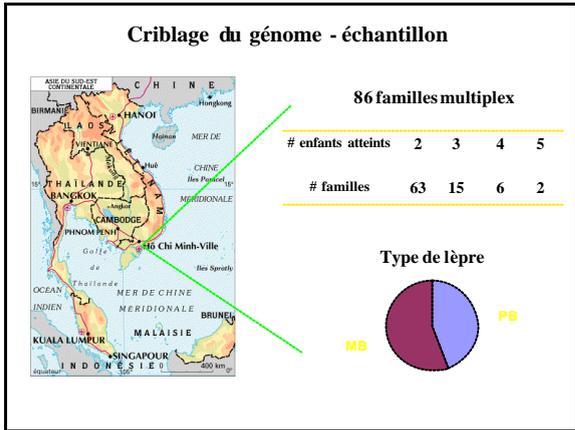
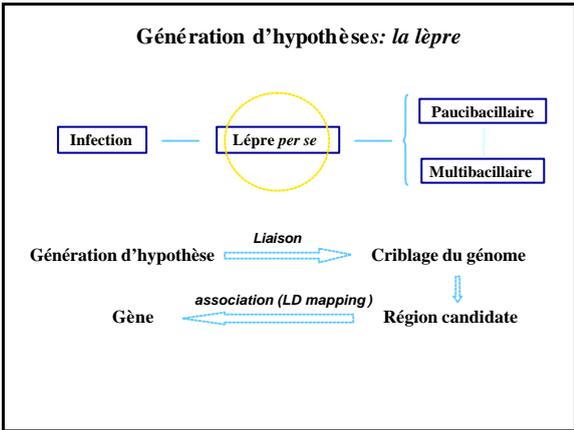
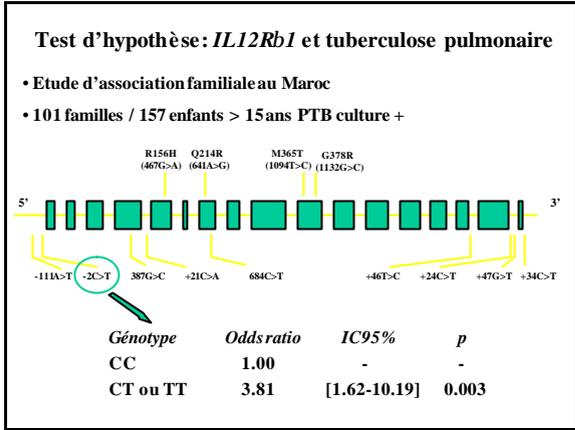
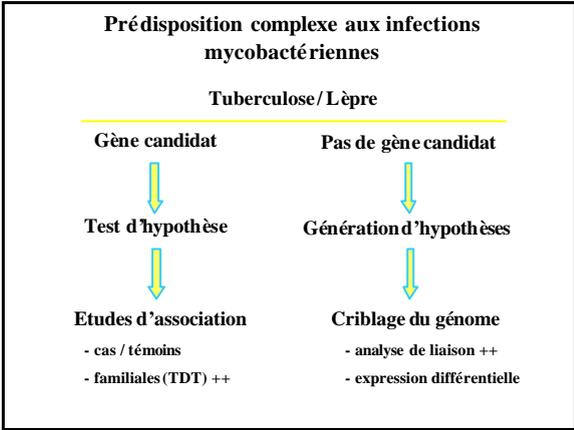
Jouanguy et al. *N Engl J Med*, 1996
 Altare et al. *Science*, 1998
 Dupuis et al. *Science*, 2001
 Dupuis et al. *Nat Genet*, 2003

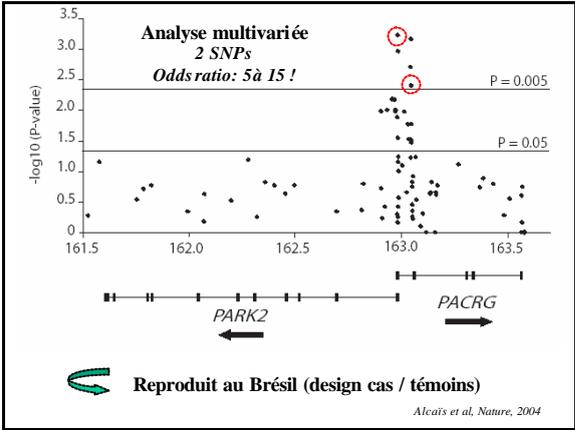
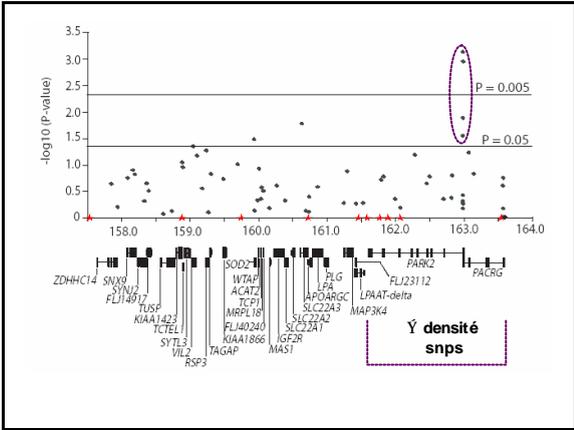


Déficit complet en IL12Rb 1

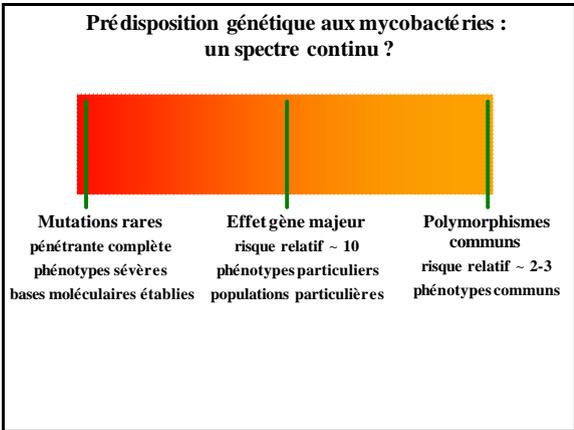
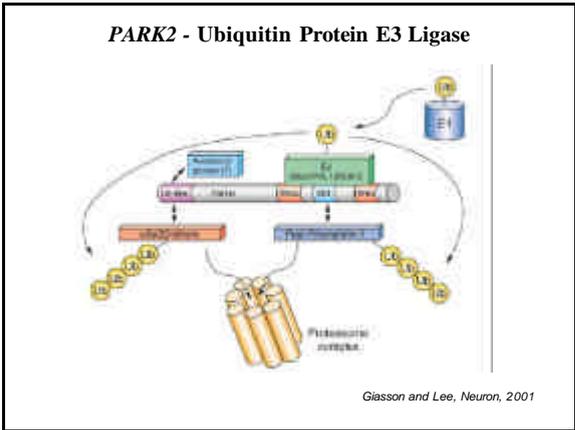
Variabilité de l'expression phénotypique
Cas de tuberculose mendélienne !

Fieschi et al. *J Exp Med*, 2003





PARK2 / PACRG	
PARK2	PACRG
1.4 Mb - 12 exons - 465 AA	0.5 Mb - 6 exons - 257 AA
Promoteur bi-directionnel	
Ubiquitin Protein E3 Ligase	UFD1-like
(Synphilin 1 / Pael-R / a-synuclein/ CyclinE / <i>TLR8</i> ...)	
Parkinson juvénile AR	?



Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, INSERM U550, Paris, France
 Alexandre Alcaïs Claire Fieschi
 Natascha Remus Emmanuelle Jouanguy
 Laurent Abel Jean-Laurent Casanova

McGill University, Montreal, Canada
 Marcello Mira
 Tom Hudson
 Erwin Schurr

Hôpital de Dermato-Vénérologie, Ho Chi Minh Ville, Vietnam
 Nguyen Thuc
 Nguyen Thai

Oswaldo Cruz Institute, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brésil
 Milton Moraes

Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Militaire de Rabat, Maroc
 Djamila El Baghdadi
 Abdellah Benslimane