

> Il y a cinquante ans, la première identification d'une contribution génétique non mendélienne au développement d'une maladie infectieuse commune, l'association entre le paludisme et la drépanocytose, fut établie par une approche supervisée dont le principe consiste à tester des gènes candidats par hypothèse. Depuis, les quelques gènes associés de façon convaincante à une prédisposition aux maladies infectieuses humaines ont été identifiés en suivant la même stratégie. L'étude de la lèpre a fortement contribué à modifier ce mode de pensée. En effet, en raison de l'absence de modèle expérimental satisfaisant et de l'impossibilité de cultiver l'agent causal *in vitro*, l'approche par gène candidat s'est avérée d'un intérêt limité. À l'inverse, le criblage positionnel a permis d'identifier deux gènes majeurs impliqués dans le contrôle de la maladie, établissant pour la première fois le caractère oligogénique de la contribution génétique humaine à une maladie infectieuse. Il est probable que ces résultats décisifs obtenus dans la lèpre et l'explosion récente des outils de la génomique vont imposer les approches de criblage complet du génome (positionnel et/ou fonctionnel) comme la stratégie principale de dissection fine de la prédisposition génétique à de nombreuses maladies infectieuses communes. <

La lèpre Un paradigme pour l'étude de la prédisposition génétique aux maladies infectieuses

Brigitte Ranque, Andrea Alter, Erwin Schurr,
Laurent Abel, Alexandre Alcais



B. Ranque, L. Abel, A. Alcais :
 Laboratoire de génétique
 humaine des maladies
 infectieuses, Inserm U550,
 Paris, France.
 Université Paris Descartes,
 Faculté Necker-Enfants Malades,
 Paris, France.
 Service de médecine interne,
 Hôpital Européen
 Georges Pompidou
 20, rue de Vaugirard,
 75015 Paris, France.
brigitte.ranque@egp.aphp.fr

A. Alter, E. Schurr :
 McGill Centre for the Study
 of Host Resistance
 and Departments of Human
 Genetics and Medicine,
 McGill University, Montréal,
 Canada.

lioration des conditions
 sanitaires ? acquisition
 d'une immunité croisée
 avec la tuberculose ?).
 En revanche, elle per-
 siste encore dans de
 nombreux pays en voie
 de développement.

En effet, malgré une campagne d'élimination menée depuis plus de 15 ans par l'OMS, qui a permis de réduire considérablement la prévalence de la maladie par la mise à disposition gratuite d'une antibiothérapie efficace, l'incidence de la lèpre a peu diminué et environ 300 000 cas sont encore diagnostiqués chaque année dans le monde [2]. Les manifestations cliniques de la lèpre se distribuent suivant un spectre clinique qui va d'un pôle tuberculoïde (formes localisées à la peau et aux nerfs dont les lésions contiennent peu ou pas de bacilles, reflétant une immunité à médiation cellulaire spécifique efficace) à un pôle lépromateux (formes disséminées dont les lésions sont très riches en bacilles en raison d'une réponse immunitaire cellulaire déficiente envers *M. leprae*) [3]. Parmi les maladies transmissibles, la lèpre est la principale cause de handicap physique, et les difformités terribles dues à la forme avancée de la maladie ont largement contribué aux préjugés profonds à l'origine du rejet des malades et de leurs proches par la société.

La lèpre : une maladie à contribution génétique !

La lèpre, ou maladie de Hansen, est une maladie infectieuse chronique due à *Mycobacterium leprae*, une mycobactérie qui présente un tropisme particulier pour la peau et les nerfs humains [1], et dont la culture en milieu artificiel est aujourd'hui encore impossible. Endémique en Europe jusqu'au XVIII^e siècle, et même jusqu'au début du XX^e siècle en Norvège, la lèpre y a été éradiquée avant l'avènement de son traitement par les antibiotiques, pour des raisons encore obscures (amé-

À la suite de la découverte de *M. leprae* par Armauer Hansen en 1873, la lèpre fut considérée par la communauté scientifique comme une maladie exclusivement infectieuse, après des siècles de croyances diverses au sujet de son origine, parmi lesquelles la transmission héréditaire de la maladie. Au milieu du siècle dernier, l'idée d'une prédisposition génétique au développement de la maladie ressurgit peu à peu, suggérée notamment par la grande diversité des réponses cliniques à l'exposition par *M. leprae*. Il est certes observé que le risque de transmission de la lèpre après contact avec un patient atteint est plus élevé lorsque le patient index est porteur de lésions riches en bacilles (formes lépromateuses), mais les cohortes d'études vaccinales [4-6] montrent que, globalement, seuls 5 % des individus exposés à *M. leprae* développent une lèpre. De plus, chez les personnes développant la maladie, la présentation clinique est très hétérogène, certaines ne développant qu'une forme tuberculoïde et d'autres une forme disséminée. À ce jour, ni l'épidémiologie traditionnelle ni la microbiologie ne sont parvenues à expliquer cette hétérogénéité clinique. En particulier, aucune différence de virulence n'a jamais été mise en évidence entre les différentes souches de la mycobactérie, et les récentes avancées de la génétique moléculaire ont démontré que le génome de *M. leprae* était pratiquement invariant [7]. À l'inverse, il existe maintenant des éléments indiscutables (détaillés plus loin) en faveur d'une contribution génétique de l'hôte au contrôle de l'infection par *M. leprae*. Dans la mesure où il n'existe aucun modèle expérimental satisfaisant de l'infection par *M. leprae*, seuls les outils de la génétique épidémiologique ont permis ces avancées significatives dans la compréhension des mécanismes en jeu.

Les études d'épidémiologie génétique reposent sur l'utilisation conjointe d'informations de nature épidémiologique, telles que la mesure de facteurs de risque connus pour influencer l'expression de la maladie étudiée, et de nature génétique, comme les liens familiaux entre individus de l'échantillon ou encore le typage de marqueurs génétiques. On distingue schématiquement deux types d'approche selon qu'elles intègrent ou non l'étude de marqueurs génétiques (Tableau 1) [8]. Dans le cas de la lèpre, il est probable

que certains facteurs génétiques vont influencer le risque d'infection lors d'une exposition prolongée à *M. leprae* (hypothèse difficile à valider en l'absence de mesure suffisamment sensible de l'infection asymptomatique), d'autres la susceptibilité à la lèpre *per se* (c'est-à-dire la maladie indépendamment de sa forme clinique), et d'autres encore la polarisation vers une forme clinique particulière (Figure 1). Les études d'agrégation familiale ont observé une prévalence accrue de lèpre chez les individus apparentés à des patients lépreux [9] et des études de jumeaux ont retrouvé un taux de concordance pour la lèpre de 60 à 85 % chez les jumeaux monozygotes contre seulement 15-20 % chez les jumeaux dizygotes [10-12]. Plusieurs analyses de ségrégation ont ensuite mis en évidence une forte composante familiale influençant la lèpre *per se* et ses sous-types [13, 14]. Depuis, la majorité des études ont cherché à localiser et à identifier les gènes et les variants de ces gènes qui influencent la susceptibilité à la maladie selon différentes stratégies exposées dans la Figure 2. Si l'étude de gènes candidats par hypothèse s'est avérée décevante, l'identification de gènes candidats par expérience (en particulier par clonage positionnel) a ouvert des voies totalement nouvelles dans la compréhension de l'histoire naturelle de la maladie.

L'échec relatif des approches gènes candidats et l'apport des clonages positionnels dans une maladie infectieuse humaine commune

Les limites de l'analyse par gènes candidats

De nombreuses études ont d'abord porté sur des gènes candidats « par hypothèse ». En particulier les gènes HLA de classe I et II ont été abondamment étudiés en raison de leur importance dans la réponse immunitaire, et de la possibilité de discriminer leurs antigènes par des techniques sérologiques bien avant l'avènement des techniques de génotypage [15, 16]. Les résultats les plus convaincants ont été observés entre le sérotype HLA-DR2 et la survenue d'une forme paucibacillaire. Depuis l'avènement de la détermination des antigènes HLA par biologie moléculaire, de multiples associations positives ont été rapportées, la plus reproductible étant sans doute celle de DRB1*1502 (qui appartient au sérotype DR2) avec la forme paucibacillaire [17-19]. Plusieurs autres gènes candidats ont été testés dans le cadre de la lèpre

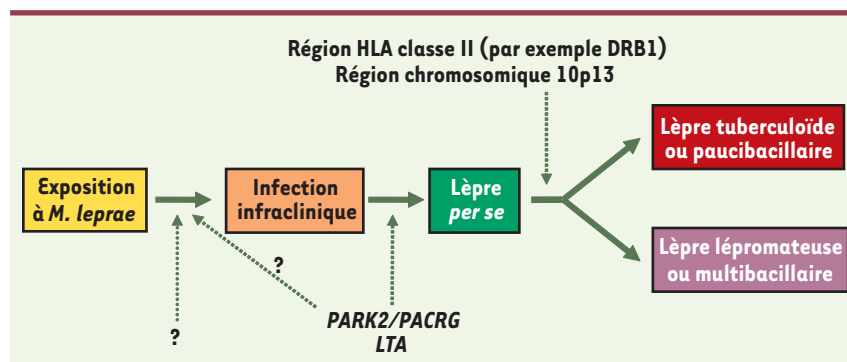


Figure 1. Facteurs génétiques influençant la lèpre *per se* et ses sous-types cliniques. Seuls sont représentés ici les gènes ou régions chromosomiques pour lesquels la liaison ou l'association à la lèpre ou à ses sous-types a fait l'objet d'au moins une réplique positive.

notamment les gènes *NRAMP1*, *VDR*, *LAMA2*, *TNF- α* et *IL-10*¹ (pour revues, voir [20, 21]). Les résultats obtenus sont cependant très hétérogènes et souvent contradictoires, de nombreuses associations étant par la suite soit établies avec un phénotype différent soit tout simplement infirmées au sein de populations parfois identiques. Plusieurs écueils méthodologiques peuvent expliquer en partie ces discordances [8, 22] : (1) échantillons de très petite taille ; (2) multiplicité des tests ; (3) choix des témoins discutable sans contrôle interne de stratification de la population ; et (4) absence d'étude du déséquilibre de liaison (même dans la région HLA où il est pourtant majeur). En amont même de ces problèmes méthodologiques, les études sur la lèpre se heurtent à la difficulté d'identifier des gènes candidats par hypothèse en raison d'une connaissance très incomplète de la physiopathologie de la maladie et de l'absence de modèle expérimental.

Les succès des analyses de liaison

À l'opposé des études de gènes candidats, les analyses de liaison par criblage du génome entier ont été fructueuses. Un premier criblage portant sur la lèpre paucibacillaire a été réalisé dans 224 familles *multiplex* (incluant au moins deux patients lépreux) du Sud de l'Inde [23]. Ce criblage a mis en évidence un pic de liaison significatif dans la région chromosomique 10p13, plus tard confirmé dans un échantillon vietnamien [24]. Cependant, le ou les gènes sous-tendant cette liaison avec la lèpre paucibacillaire n'ont pas encore été identifiés. Un autre criblage du génome a été entrepris sur la lèpre *per se* dans un échantillon de 86 familles vietnamiennes incluant plusieurs enfants atteints avec différents sous-types de lèpre [24]. Ce criblage a mis en évidence une liaison génétique très significative entre la lèpre *per se* et la région chromosomique 6q25. La région a été saturée en marqueurs dialléliques (SNP) dans un échantillon indépendant de 197 familles vietnamiennes *simplex* (deux parents et un enfant atteint) et une association a été retrouvée avec deux SNP de la région régulatrice commune au gène *PARK2* et au gène co-régulé *PACRG*. Ainsi, les 30 % d'individus possédant au moins un exemple de l'haplotype à risque formé par ces deux SNP (c'est-à-dire combinaison

des deux allèles à risque sur le même chromosome) avaient un risque cinq fois plus élevé de développer la maladie [25] (comme cela est illustré dans la figure 2 de la référence [26]). Ce résultat a été confirmé dans un échantillon brésilien [25] et dans un échantillon indien, pour l'un des deux SNP seulement [27]. Il s'agit ainsi du premier clonage positionnel d'un gène de susceptibilité à une maladie infectieuse commune chez l'homme. *PARK2*, dont des mutations perte de fonction sont responsables de certaines formes juvéniles de maladie de Parkinson [28] code pour la Parkine, une ubiquitine-ligase impliquée dans la cascade d'ubiquitinylation-protéolyse [29]. Des études récentes ont montré que certaines de ces ubiquitine-ligases jouaient un rôle important dans la réponse immunitaire innée, en régulant notamment certaines protéines impliquées dans la régulation des TLR (*toll like receptors*) et de la voie de signalisation NF- κ B [30].

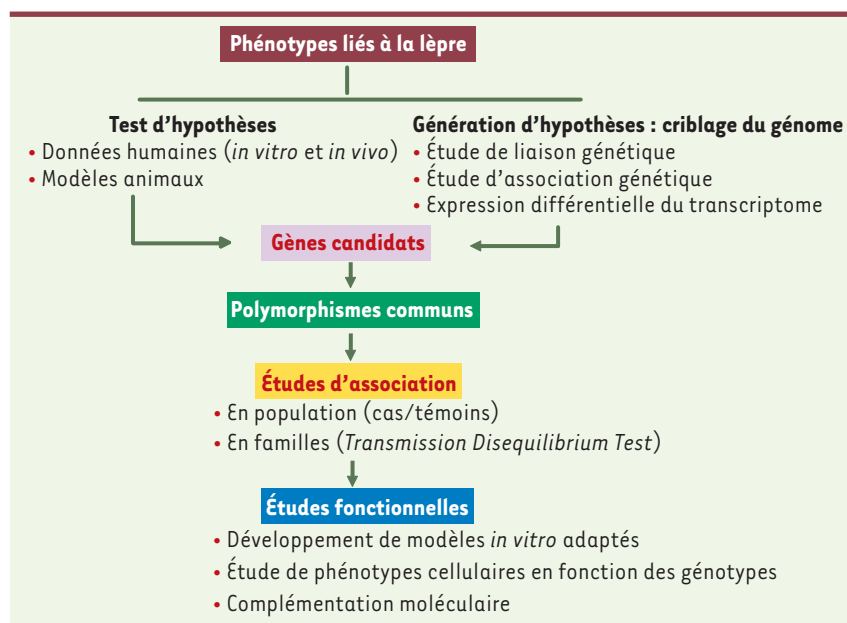


Figure 2. Stratégies d'identification de facteurs de susceptibilité génétique dans le cadre des maladies à hérédité complexe. L'approche « test d'hypothèse » consiste à sélectionner des gènes candidats *a priori* en se fondant sur des données issues d'études humaines *in vitro* ou *in vivo* ou de modèles animaux (peu contributifs dans le cas de la lèpre), de connaissances théoriques concernant la maladie ou des maladies proches (par exemple la tuberculose). L'approche « génération d'hypothèse » définit les gènes candidats sur la base des résultats d'une analyse de liaison génétique explorant le génome complet. Depuis peu, il est également possible de réaliser un criblage complet du génome par analyse d'association, ou d'utiliser l'analyse d'expression différentielle d'ARN messagers pour identifier des gènes d'intérêt. Le rôle des gènes candidats ainsi identifiés par l'une ou l'autre approche est ensuite étudié en testant l'association entre des polymorphismes communs de ces gènes et le phénotype d'intérêt, en utilisant des études d'association en population (cas-témoins) ou intrafamiliales (*transmission disequilibrium test*) [8]. Il est difficile de valider fonctionnellement les polymorphismes associés car l'effet attendu est subtil (comme dans toute autre maladie à déterminisme complexe) et le développement d'un modèle *in vitro* approprié difficile (*M. leprae* n'étant pas cultivable *in vitro*).

¹ *NRAMP1* : natural resistance-associated macrophage protein one ; *LAMA2* : laminine, chaîne $\alpha 2$; *VDR* : vitamin D receptor ; *TNF- α* : tumor necrosis factor α ; *IL-10* : interleukine-10.

Échantillon	But	Principe	Limitations
Analyses sans marqueurs génétiques			
Étude d'agrégation familiale	Mettre en évidence un excès de risque familial pour la maladie étudiée	Comparaison du risque de développer la maladie chez les apparentés de sujets atteints et de sujets sains	Ne permet pas de différencier le risque lié à des facteurs génétiques et le risque lié à un mode de vie et/ou un environnement communs
Étude de jumeaux	Distinguer la contribution relative de facteurs génétiques de celle d'autres facteurs familiaux pouvant participer à l'agrégation familiale	Comparaison des taux de concordance phénotypique chez les jumeaux dizygotes et monozygotes	<ul style="list-style-type: none"> • Rareté des cas • Distinction mono et dizygote incertaine dans les études les plus anciennes
Analyse de ségrégation	Déterminer l'origine des corrélations familiales, et en particulier rechercher l'effet d'un gène majeur ^a , parmi l'ensemble des facteurs de risque génétiques et environnementaux	Modélisation mathématique du risque d'être atteint en fonction de l'effet d'un gène majeur, de corrélations familiales et de facteurs environnementaux	<ul style="list-style-type: none"> • Grands échantillons • Modèles génétiques simples uniquement
Analyses avec marqueurs génétiques			
Analyse de liaison	Localiser sur le génome des régions chromosomiques contenant un ou plusieurs gène(s) de susceptibilité	Étudier la corrélation entre la ressemblance phénotypique entre deux apparentés et leur ressemblance génotypique. Par exemple, dans la méthode classique des paires de germains atteints, on teste si, pour un marqueur donné, 2 frères/sœurs malades partagent plus de 50 % d'allèles hérités de leurs parents	Dans le contexte d'un phénotype infectieux complexe, pas de localisation fine des gènes d'intérêt mais définition d'une région de l'ordre de 5 à 10 mégabases
Analyse d'association	Identifier au sein d'une région particulière un variant génétique responsable d'un risque accru de maladie ou en déséquilibre de liaison ^b avec le variant génétique fonctionnel	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cas-témoins</i> : comparer la fréquence des allèles ou des génotypes d'un marqueur donné chez des cas et des témoins non apparentés • <i>Intrafamiliale</i> : tester si chez les parents hétérozygotes pour le marqueur étudié il existe une transmission différentielle de leurs allèles aux enfants atteints 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cas-témoins</i> : choix des témoins délicat : associations factices causées par des structures génétiques particulières de population • <i>Intrafamiliale</i> : nécessite le génotypage des parents des patients

Tableau 1. Principaux types d'analyses utilisés en épidémiologie génétique. ^a Le terme « gène majeur » ne signifie pas qu'il s'agit du seul gène intervenant dans le phénotype étudié mais que, parmi l'ensemble des gènes impliqués, il en existe un dont l'effet est suffisamment important pour être distingué des autres. ^b Il existe un déséquilibre de liaison entre deux locus lorsqu'il existe à la fois une liaison génétique forte et une association allélique, c'est-à-dire que non seulement les locus coségrègent d'une génération à l'autre au sein de la famille, mais aussi leurs allèles s'associent préférentiellement au niveau de la population.

Implication d'un polymorphisme dans le gène de la lymphotoxine α

Le criblage du génome vietnamien [24] a également identifié un signal de liaison au niveau de la région chromosomique 6p21, chevauchant en partie la région HLA. Après densification de la région par des SNP supplémentaires, nous avons retrouvé une association très significative et indépendante des gènes HLA de classe I et II avec des marqueurs situés dans le gène codant pour la lymphotoxine- α (*LTA*, situé dans la région HLA de classe III) en particulier le polymorphisme A/C situé en *LTA* +80 [31]. Cette association a été reproduite dans un échantillon indépendant de 104 familles vietnamiennes, ainsi que dans une étude cas-témoins incluant plus de 700 personnes en Inde. Il est à noter que les patients vietnamiens, en raison du mode d'échantillonnage qui nécessitait d'inclure dans l'étude leurs deux parents vivants, étaient significativement plus jeunes que les patients indiens (40 % avaient moins de 15 ans contre seulement 10 % en Inde). De façon intéressante, cette association était particulièrement significative chez les individus de moins de 15 ans, avec un risque cinq fois plus élevé de développer la lèpre lorsque le sujet était porteur d'au moins une copie de l'allèle A ($p < 10^{-6}$). Ce polymorphisme *LTA* +80 est un facteur intéressant de susceptibilité à la lèpre *per se*. En effet, il est localisé au sein d'un motif de régulation de type *E2-box* (boîte E) (CAGCAG). L'allèle C en *LTA* +80 induit un décalage (CCGCAG) qui empêche la fixation du facteur de répression de la transcription ABF1 (*activated B cell factor-1*). En conséquence, la présence de l'allèle A en *LTA* +80 est associé à un faible niveau de production de *LTA* [32]. Nos travaux indiquent donc que des niveaux bas de *LTA* sont associés à un risque significativement augmenté de développer la lèpre. Cette observation est cohérente avec les études réalisées chez la souris puisque les animaux invalidés pour *LTA* présentent une susceptibilité accrue aux pathogènes intracellulaires, en particulier aux infections mycobactériennes [33]. Ainsi, les souris irradiées dont le système immunitaire est reconstitué à partir de moelle osseuse invalidée pour la *LTA* sont extrêmement susceptibles à l'infection par *M. tuberculosis* en raison d'un mauvais recrutement des lymphocytes T au niveau du site infectieux [34].

Un champ de recherche dynamique

En dehors de l'analyse de liaison, deux nouvelles méthodes d'analyse du génome entier ont récemment vu le jour grâce aux progrès technologiques de

la génomique. La première est le criblage du génome entier par étude d'association, analysant l'effet de 500 000 à un million de SNP choisis de façon à couvrir au mieux la variabilité de l'ensemble du génome dans la population étudiée [35]. Cette méthode a permis l'identification de nouveaux gènes de susceptibilité dans plusieurs maladies communes comme le diabète [36] ou la maladie de Crohn [37]. La deuxième méthode est l'analyse comparative du transcriptome (expression différentielle des ARN messagers ou « puce à ARN »). Cette approche a été utilisée avec succès dans une étude comparant des lésions cutanées de patients lépromateux et tuberculoïdes [38] qui a objectivé une nette différence de réponse immunitaire entre les deux sous-types de patients. Cependant, les extractions d'ARN ayant été réalisées à partir de lésions actives, il est impossible de différencier les expressions constitutionnellement élevées ou diminuées (qui seraient à l'origine de la polarisation de la lèpre), des expressions secondairement modifiées. Pour rechercher des facteurs de risque génétiques de lèpre, on pourrait par exemple comparer les niveaux d'expression génique de patients guéris et de témoins exposés n'ayant jamais développé la maladie. Bien évidemment, ces observations devraient être réalisées dans des cellules impliquées dans l'infection, comme les macrophages ou les cellules de Schwann, et après leur activation par un stimulus adapté.

De nouvelles idées peuvent également être générées, en faisant varier non plus les méthodes d'analyse mais les phénotypes d'intérêt. Une première possibilité est d'affiner l'analyse des phénotypes « lèpre *per se* » et « forme de lèpre » en stratifiant les patients étudiés selon les caractéristiques non génétiques, à la recherche d'interactions entre les facteurs génétiques de susceptibilité et d'autres facteurs comme le sexe, l'âge (comme dans l'étude du gène *LTA*), l'ethnie ou encore des expositions environnementales. Une deuxième possibilité est d'étudier des phénotypes dits intermédiaires, reflétant les mécanismes immunologiques préalables à l'expression clinique de la maladie, comme le test de Mitsuda, ou intradermoréaction à la lépromine (*M. leprae* tués par la chaleur). Ce test mesure la capacité de l'hôte humain à développer un granulome inflammatoire capable de contenir la multiplication de *M. leprae*. Récemment, nous avons montré par analyse de ségrégation l'effet d'un gène majeur influençant la réponse au test de Mitsuda [39] et deux régions chromosomiques liées à la réaction de Mitsuda ont été identifiées par criblage positionnel du génome en 2q35 et en 17q21-q24 [40]. Enfin, d'autres phénotypes liés à la lèpre peuvent également faire l'objet d'études d'épidémiologie génétique comme, par exemple, les réactions de réversions. Ces réactions sont des manifestations immunitaires aiguës cutanées et nerveuses qui surviennent chez ~25 % des patients lépreux et qui représentent actuellement la première cause de séquelles neurologiques au décours de la lèpre. Certains facteurs de risque non génétiques ont été identifiés mais ils n'expliquent qu'une faible partie du risque de survenue de ces réactions [41]. Les nouvelles approches méthodologiques que nous avons évoquées devraient permettre la recherche à grande échelle de facteurs génétiques favorisant la survenue de ces réactions.

Conclusion

Les maladies infectieuses sont souvent encore considérées comme des exemples de pathologie d'origine purement environnementale et la lèpre ne fait pas exception. Sans remettre en cause la condition *sine qua non* d'exposition à l'agent pathogène *M. leprae*, ainsi que l'importance de l'intensité de cette exposition, les études d'épidémiologie génétique ont apporté des éléments indiscutables en faveur d'une susceptibilité génétique complexe de l'hôte humain à la survenue d'une lèpre *per se* et à sa polarisation clinique. Si les études fondées sur les gènes candidats par hypothèse se sont avérées décevantes, les approches par clonage positionnel ont donné lieu à des découvertes importantes. En particulier, l'identification du gène *PARKIN* dans la susceptibilité à la lèpre *per se* a ouvert de toutes nouvelles perspectives de recherche sur le rôle de la cascade d'ubiquitinylation-protéolyse dans le domaine des maladies infectieuses [42-44]. De plus, l'identification d'un second gène dans le même échantillon familial constitue la première preuve *in natura* d'une susceptibilité oligogénique à une maladie infectieuse commune humaine [45], et démontre ainsi l'intérêt des méthodes reposant sur l'analyse du génome entier pour la recherche des déterminants génétiques de ce type de maladie. Il ne fait aucun doute que la dissection génétique progressive de l'immunité humaine influençant le développement de la lèpre et des phénotypes qui lui sont liés, permettra encore de grandes avancées dans la compréhension des rapports complexes qui lient depuis des millénaires *M. leprae* et son hôte. Ces nouvelles connaissances permettront à leur tour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques fondées sur la restauration d'une immunité naturelle déficiente chez l'individu infecté (dans le cadre d'une prophylaxie primaire ou secondaire), ou encore d'envisager un traitement préventif des réactions de réversions survenant au cours de la maladie. ♦

SUMMARY

Leprosy: a paradigm for the study of human genetic susceptibility to infectious diseases

Fifty years ago, the first identification of a non Mendelian genetic contribution to the development of a common infectious disease, i.e. the association between malaria and sickle-cell trait, was shown using a supervised approach which tests a limited number of candidate genes selected by hypothesis. Since then, the few genes that were convincingly associated with susceptibility to human infectious diseases were identified following the same strategy. The study of leprosy has contributed to modifying this way of thinking. In the absence of a satisfying experimental model and because of the impossibility to grow the causative agent *in vitro*, the candidate gene approach has turned out to be of limited interest. Conversely, positional cloning led to the identification of two major genes involved in the control of the disease, establishing for the first time the oligogenic nature of a human genetic contribution to an infectious disease. It is likely that these major results obtained in leprosy and the recent burst of genomic tools will make the genome-wide screening (functional or positional) the main strategy of dissection of the genetic susceptibility to many common infectious diseases. ♦

RÉFÉRENCES

1. Maridonneau-Parini I, Daffé M. Tropisme tissulaire des mycobactéries. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 388-93.
2. WHO. Global leprosy situation. *Wkly Epidemiol Rec* 2006 ; 81 : 309-16.
3. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet* 2004 ; 363 : 1209-19.
4. Convit J, Sampson C, Zuniga M, et al. Immunoprophylactic trial with combined *Mycobacterium leprae*/BCG vaccine against leprosy : preliminary results. *Lancet* 1992 ; 339 : 446-50.
5. Chaudhury S, Hazra SK, Saha B, et al. An eight-year field trial on antileprosy vaccines among high-risk household contacts in the Calcutta metropolis. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994 ; 62 : 389-94.
6. Gupte MD, Vallishayee RS, Anantharaman DS, et al. Comparative leprosy vaccine trial in south India. *Indian J Lepr* 1998 ; 70 : 369-88.
7. Monot M, Honore N, Garnier T, et al. On the origin of leprosy. *Science* 2005 ; 308 : 1040-2.
8. Alcais A, Abel L. Application of genetic epidemiology to dissecting host susceptibility/resistance to infection illustrated with the study of common mycobacterial infections. In : Bellamy RE, ed. *Susceptibility to infectious diseases : the importance of host genetics*. Cambridge, UK : Cambridge University Press, 2004 : 7-44.
9. Shields ED, Russell DA, Pericak-Vance MA. Genetic epidemiology of the susceptibility to leprosy. *J Clin Invest* 1987 ; 79 : 1139-43.
10. Spickett S. Genetics and the epidemiology of leprosy. II. The form of leprosy. *Lepr Rev* 1962 ; 33 : 173-781.
11. Mohamed-Ali P, Ramanujam K. Leprosy in twins. *Int J Lepr* 1966 ; 34 : 405-7.
12. Chakravarti M, Vogel F. A twin study on leprosy. In : Becker PE, ed. *Topics in human genetics*. Stuttgart : Georg Thieme, 1973 : 1-123.
13. Abel L, Demenais F. Detection of major genes for susceptibility to leprosy and its subtypes in a Caribbean island : Desirade island. *Am J Hum Genet* 1988 ; 42 : 256-66.
14. Abel L, Lap VD, Oberti J, et al. Complex segregation analysis of leprosy in Southern Vietnam. *Genet Epidemiol* 1995 ; 12 : 63-82.
15. Meyer CG, May J, Stark K. Human leukocyte antigens in tuberculosis and leprosy. *Trends Microbiol* 1998 ; 6 : 148-54.
16. Mira MT, Alcais A, Di Pietrantonio T, et al. Segregation of HLA/TNF region is linked to leprosy clinical spectrum in families displaying mixed leprosy subtypes. *Genes Immun* 2003 ; 4 : 67-73.
17. Mehra NK, Verduijn W, Taneja V, et al. Analysis of HLA-DR2-associated polymorphisms by oligonucleotide hybridization in an Asian Indian population. *Hum Immunol* 1991 ; 32 : 246-53.
18. Mehra NK, Rajalingam R, Mitra DK, et al. Variants of HLA-DR2/DR51 group haplotypes and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis in Asian Indians. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995 ; 63 : 241-8.
19. Zerva L, Cizman B, Mehra NK, et al. Arginine at positions 13 or 70-71 in pocket 4 of HLA-DRB1 alleles is associated with susceptibility to tuberculoid leprosy. *J Exp Med* 1996 ; 183 : 829-36.
20. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria : the human model. *Annu Rev Immunol* 2002 ; 20 : 581-620.
21. Alcais A, Mira M, Casanova JL, et al. Genetic dissection of immunity in leprosy. *Curr Opin Immunol* 2005 ; 17 : 44-8.
22. Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, et al. Replicating genotype-phenotype associations. *Nature* 2007 ; 447 : 655-60.
23. Siddiqui MR, Meisner S, Tosh K, et al. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 439-41.
24. Mira MT, Alcais A, Van Thuc N, et al. Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 412-5.
25. Mira MT, Alcais A, Nguyen VT, et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature* 2004 ; 427 : 636-40.
26. Alcais A, Abel L. Identification d'un nouveau gène de susceptibilité à la lèpre par clonage positionnel. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 729-32.
27. Malhotra D, Darvishi K, Lohra M, et al. Association study of major risk single nucleotide polymorphisms in the common regulatory region of PARK2 and PACRG genes with leprosy in an Indian population. *Eur J Hum Genet* 2006 ; 14 : 438-42.
28. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998 ; 392 : 605-8.

29. Corti O, Brice A. La maladie de Parkinson : que nous apprennent les genes responsables des formes familiales ? *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 613-9.
30. Schurr E, Alcais A, de Leseleuc L, Abel L. Genetic predisposition to leprosy : a major gene reveals novel pathways of immunity to *Mycobacterium leprae*. *Semin Immunol* 2006 ; 18 : 404-10.
31. Alcais A, Alter A, Antoni G, et al. Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 517-22.
32. Knight JC, Keating BJ, Kwiatkowski DP. Allele-specific repression of lymphotoxin-alpha by activated B cell factor-1. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 394-9.
33. Ware CF. Network communications : lymphotoxins, LIGHT, and TNF. *Annu Rev Immunol* 2005 ; 23 : 787-819.
34. Roach DR, Briscoe H, Saunders B, France MP, Riminton S, Britton WJ. Secreted lymphotoxin-alpha is essential for the control of an intracellular bacterial infection. *J Exp Med* 2001 ; 193 : 239-46.
35. Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007 ; 449 : 851-61.
36. Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet* 2007 ; 8 : 657-62.
37. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006 ; 314 : 1461-3.
38. Bleharski JR, Li H, Meinken C, et al. Use of genetic profiling in leprosy to discriminate clinical forms of the disease. *Science* 2003 ; 301 : 1527-30.
39. Ranque B, Alcais A, Thuc NV, et al. A recessive major gene controls the mitsuda reaction in a region endemic for leprosy. *J Infect Dis* 2005 ; 192 : 1475-82.
40. Ranque B, Alter A, Mira M, et al. Genomewide linkage analysis of the granulomatous mitsuda reaction implicates chromosomal regions 2q35 and 17q21. *J Infect Dis* 2007 ; 196 : 1248-52.
41. Ranque B, Thuc NV, Thai VH, et al. Age is an important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese leprosy patients. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : 33-40.
42. Alonso S, Pethe K, Russell DG, Purdy GE. Lysosomal killing of *Mycobacterium* mediated by ubiquitin-derived peptides is enhanced by autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 6031-6.
43. Fulco TO, Lopes UG, Sarno EN, et al. The proteasome function is required for *Mycobacterium leprae*-induced apoptosis and cytokine secretion. *Immunol Lett* 2007 ; 110 : 82-5.
44. Ali S, Volvaard AM, Widjaja S, et al. PARK2/PACRG polymorphisms and susceptibility to typhoid and paratyphoid fever. *Clin Exp Immunol* 2006 ; 144 : 425-31.
45. Quintana-Murci L, Alcais A, Abel L, Casanova JL. Immunology in natura : clinical, epidemiological and evolutionary genetics of infectious diseases. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 1165-71.

TIRÉS À PART

B. Ranque



CNRS Formation Entreprises

du 6 au 10 octobre 2008 **Atelier de microscopie confocale**
à GIF SUR YVETTE (91)

du 20 au 24 octobre 2008 **Formation de la Personne Compétente en Radioprotection (PCR)**
à CLERMONT FERRAND (63) **Module théorique relatif aux principes de la radioprotection et à la réglementation en matière de radioprotection dans le secteur "médical"**

du 3 au 7 novembre 2008 **Formation de la Personne Compétente en Radioprotection (PCR)**
à CLERMONT FERRAND (63) **Module pratique relatif à la détention ou la gestion de sources radioactives scellées ET à la détention ou la gestion de sources radioactives non scellées, d'appareils électriques émettant des rayons X et d'accélérateurs de particules, dans le secteur "médical"**

du 24 au 28 novembre 2008 **PCR quantitative en temps réel**
à ORSAY (91)

du 24 au 26 novembre 2008 **Le risque chimique : connaissance et prévention niveau II**
à GIF SUR YVETTE (91)

du 8 au 9 décembre 2008 **Bioinformatique : perfectionnement dans la recherche de similitudes entre séquences et identification de caractéristiques biologiques**
à PARIS (75)

Centre de ressources en formation

Un problème de formation particulier ? N'hésitez pas à nous consulter :

- par mail à ressources@cf.cnrs-gif.fr
- par téléphone au 01.69.82.44.96

Catalogue, programmes et inscriptions : **CNRS Formation Entreprises** Bât. 31 - Av. de la Terrasse 91198 Gif-sur-Yvette Cedex
Tél. : 01 69 82 44 55 - Fax : 01 69 82 44 89 Internet : <http://cnrsformation.cnrs-gif.fr>



MARS 2008
Hors série n° 2
p 1 > 216
volume 24

> www.medecinesciences.org

Les Femmes et le sida en France

Enjeux sociaux
et de santé publique.

SEROPOSITIVITÉ
PRÉVENTION
DROGUES VIE QUOTIDIENNE
PROSTITUTION
VIOLENCES
VULNÉRABILITÉ
STIGMATISATION
EMPLOI
MATERNITÉ
DÉPRESSION
SEXUALITÉ SANTÉ
COUPLE
MIGRANTES



L'Anrs (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales) publie « Les femmes et le sida en France - Enjeux sociaux et de santé publique ». Un numéro indispensable pour comprendre les nouveaux enjeux de prévention dans le contexte de féminisation et de précarisation de l'épidémie et au moment où se pose la question des conditions de vie des femmes atteintes par l'infection du VIH en France. Un ouvrage précieux, destiné aux chercheurs, élus, décideurs en santé et représentants associatifs.

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir le hors série n° 2 de M/S Les femmes et le Sida en France : 18 € + 3 € de port = 21 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | |