Published in final edited form as:

Pathol Biol (Paris). 2013 January ; 61(1): 11–16. doi:10.1016/j.patbio.2013.01.004.

Génétique humaine de la tuberculose

[Human genetics of tuberculosis]

J. El Baghdadi¹, A.V. Grant^{2,3}, A. Sabri¹, S. El Azbaoui¹, H. Zaidi¹, A. Cobat⁴, E. Schurr⁴, S. Boisson-Dupuis^{2,3,5}, J.L. Casanova^{2,3,5,6}, and L. Abel^{2,3,5}

¹Unité de Génétique, Hôpital Militaire Mohamed V, Hay Riad, Rabat, Maroc

²Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, branche Necker, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U980, Paris, France

³Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Institut Imagine, Paris, France

⁴McGill Centre for the Study of Host Resistance, The Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, PQ, Canada

⁵St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University, New York, NY, USA

⁶Unité d'Immuno-Hématologie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Necker, Paris, France

RESUME

La tuberculose, causée par *Mycobacterium tuberculosis*, demeure un problème majeur de santé publique avec plus de 8,7 millions de nouveaux cas et 1,4 millions de décès par an. Après exposition, la plupart des individus, mais pas la totalité, deviennent infectés par le bacille. Parmi les sujets infectés, seule une minorité (environ 10%) développera une tuberculose clinique, qui est typiquement soit une tuberculose primaire, extra-pulmonaire, chez l'enfant, soit une tuberculose de réactivation, pulmonaire, chez l'adulte. Il existe de très nombreuses observations montrant que cette variabilité dépend pour une large part de facteurs génétiques de l'hôte. Dans la tuberculose pulmonaire, des études d'association avec de multiples gènes candidats ont été réalisées mais avec des résultats peu convaincants. Les récentes études d'association génome entier n'ont retrouvé qu'un rôle très modeste de deux variants intergéniques. Néanmoins, un premier locus majeur de prédisposition à la tuberculose pulmonaire a été identifié dans la région du chromosome 8q12–q13 par analyse de liaison génétique dans une population marocaine. En utilisant cette même stratégie d'analyse de liaison, deux autres gènes majeurs contrôlant l'infection tuberculeuse (en particulier la résistance à l'infection) ont été identifiés. Alors que l'identification précise de ces gènes est en cours, l'autre observation fascinante de ces dernières années a été la découverte que la tuberculose pouvait également relever d'une prédisposition mendélienne, en particulier liée à un défaut complet d'un des récepteurs de l'IL-12, IL12Rβ1. Au total, l'ensemble de ces études fournissent la preuve du concept d'un spectre continu de prédisposition génétique à la tuberculose, allant d'un contrôle monogénique simple à une hérédité polygénique complexe en passant par des effets

Correspondance: Laurent Abel, Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, Inserm U980, Faculté de médecine Necker – Paris Descartes, 156 rue de Vaugirard, 75015 Paris, France, (laurent.abel@inserm.fr).

Publisher's Disclaimer: This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts en relation avec cet article.

intermédiaires de gène majeur. L'identification des facteurs génétiques prédisposant à la tuberculose est fondamentale pour comprendre la physiopathologie de cette maladie et permettre ainsi le développement de nouvelles stratégies vaccinales et thérapeutiques.

Mots clés: tuberculose, mycobactérie, variant génétique, polymorphisme, génétique humaine, susceptibilité/résistance, étude d'association, analyse de liaison génétique, prédisposition mendélienne

Abstract

Tuberculosis, caused by *Mycobacterium tuberculosis*, remains a major public health problem worldwide, resulting in 8.7 million new cases and 1.4 million deaths each year. One third of the world's population is exposed to *M. tuberculosis* and, after exposure, most, but not all, individuals become infected. Among infected subjects, only a minority (~10%) will eventually develop clinical disease, which is typically either a primary, often extra-pulmonary, tuberculosis in children, or a reactivation, pulmonary, tuberculosis in adults. Considerable genetic epidemiological evidence has accumulated to support a major role for human genetic factors in the development of tuberculosis. Numerous association studies with various candidate genes have been conducted in pulmonary tuberculosis, with very few consistent results. Recent genome-wide association studies revealed only a modest role for two inter-genic polymorphisms. However, a first major locus for pulmonary TB was mapped to chromosome 8q12–q13 in a Moroccan population after a genome-wide linkage screen. Using a similar strategy, two other major loci controlling tuberculosis infection were recently identified. While the precise identification of these major genes is ongoing, the other fascinating observation of these last years was the demonstration that tuberculosis can also reflect a Mendelian predisposition. Following the findings obtained in the syndrome of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases, several children with complete IL-12R β 1 deficiency, were found to have severe tuberculosis as their sole phenotype. Overall, these recent findings provide the proof of concept that the human genetics of tuberculosis involves a continuous spectrum from Mendelian to complex predisposition with intermediate major gene involvement. The understanding of the molecular genetic basis of tuberculosis will have fundamental immunological and medical implications, in particular for the development of new vaccines and treatments.

Keywords

tuberculosis; mycobacteria; genetic variant; polymorphism; human genetics susceptibility/resistance; association studies; linkage analysis; Mendelian predisposition

1. Introduction

La tuberculose, causée par *Mycobacterium tuberculosis*, connaît actuellement une résurgence inquiétante, et un rapport de l'OMS estimait à 8–9 millions, le nombre de nouveaux cas cliniques en 2011 avec environ 1,4 millions de décès dus à la maladie [1, 2]. Environ un tiers de la population mondiale est exposée à *M. tuberculosis*, et après exposition, la plupart des individus, mais pas la totalité, deviennent infectés par le bacille [3]. Chez les sujets infectés, l'expression de la maladie résulte d'interactions complexes entre le bacille, des facteurs de milieu, et des facteurs propres à l'hôte [4, 5]. Il est assez remarquable de noter que la grande majorité (~90%) de ces individus infectés ne présentera jamais de symptomatologie clinique [6]. Parmi les 10% qui développent la maladie, environ la moitié le fera dans les deux années suivant l'infection, ce qui est en général considéré comme une forme primaire de tuberculose ; il s'agit typiquement des formes pédiatriques qui sont souvent extra-pulmonaires [7]. Les autres patients présenteront leur maladie à distance de l'infection primaire (parfois plusieurs dizaines d'années), et sont souvent définis

comme des formes de réactivation ; il s'agit classiquement des formes pulmonaires de l'adulte [7]. La distinction entre ces deux formes est parfois difficile, mais il est clair que cette grande variabilité de réponse à l'infection par *M. tuberculosis*, et, en particulier, le fait que la majorité des individus peut être considérée comme résistant au développement de la tuberculose maladie, est un argument très fort en faveur du rôle de facteurs génétiques de l'hôte dans cette maladie infectieuse [4, 7, 8].

Le rôle de facteurs génétiques dans la prédisposition à la tuberculose a été suggéré par plusieurs études épidémiologiques comme la mise en évidence de fortes différences interethniques montrant, en particulier, une prévalence de la maladie plus forte dans les populations d'origine africaine que dans celles d'origine caucasienne [9]. De même, une incidence particulièrement élevée de la tuberculose a été observée lors d'épidémies dans des populations n'ayant pas une longue histoire d'exposition au bacille, comme les populations amérindiennes [10]. Une autre illustration dramatique de l'importance des facteurs d'hôte dans la variabilité de réponse à l'infection a été fournie par l'administration accidentelle d'une souche virulente de *M. tuberculosis* en 1930 à Lübeck contaminant le vaccin BCG produit localement [11]. Sur les 251 enfants qui en furent les victimes, 77 décédèrent, 173 eurent des signes variables de la maladie (incluant 17 enfants qui convertirent leurs tests cutanés mais restèrent asymptomatiques), tandis qu'un enfant garda un test cutané négatif avec un doute sur le fait qu'il ait reçu le vaccin contaminé par la souche virulente. Les études de jumeaux ont souligné l'importance des facteurs génétiques en montrant un taux de concordance pour la maladie plus grand chez les jumeaux monozygotes (~60%) que chez les dizygotes (~35%) [12]. Les études dans les modèles animaux ont également montré le rôle majeur des facteurs génétiques de l'hôte dans la réponse aux infections mycobactériennes [13], avec en particulier l'identification du gène *Nramp1* (natural resistance associated macrophage protein 1) contrôlant la résistance naturelle de la souris à différents agents infectieux intracellulaires dont le bacille de Calmette et Guérin (BCG) et *M. lepraemurium* [13, 14]. Chez l'homme, le rôle de ces facteurs génétiques a été maintenant démontré dans le développement d'une tuberculose clinique, à la fois la tuberculose pulmonaire de l'adulte et les formes plus disséminées de l'enfant, et aussi dans le contrôle de l'infection tuberculeuse.

2. Tuberculose pulmonaire de l'adulte

Chez l'homme, la grande majorité des recherches génétiques réalisées dans la tuberculose pulmonaire ont été des études d'association avec certains gènes candidats 'par hypothèse'. Globalement, très peu d'études ont donné des résultats qui ont pu être reproduits de façon convaincante. Parmi les études les plus intéressantes, il faut citer celles réalisées avec le gène *NRAMP1*, qui est l'orthologue humain du gène murin *Nramp1* déjà mentionné [14]. Après une première association rapportée dans une population gambienne [15], une méta-analyse a montré que plusieurs polymorphismes de *NRAMP1* étaient associés à la tuberculose pulmonaire dans des populations africaines et asiatiques mais pas dans des populations européennes [16]. Les polymorphismes du système HLA ont également fait l'objet de multiples études, et les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec certains antigènes de classe II comme HLA-DR2 en typage sérologique, et certains variants de HLA-DQB1 en typage moléculaire [4, 17]. De très nombreux autres gènes candidats potentiels ont été testés par des études d'association [18], comme ceux impliqués dans l'immunité, en particulier ceux codant pour l'IFN γ (*IFNG*), DC-SIGN (*CD209*), ou encore les récepteurs Toll-like 1 (*TLR1*) et 2 (*TLR2*), mais l'interprétation globale en reste difficile, car les résultats sont parfois contradictoires [18, 19]. Parmi ceux-ci, le rôle du gène codant le récepteur de la vitamine D (*VDR*) a été largement étudié, car le déficit en vitamine D est associé avec une susceptibilité accrue à la tuberculose [20, 21], mais les résultats de méta-analyses montrent de nouveau une grande hétérogénéité de résultats dans les associations entre variants du *VDR* et tuberculose [22, 23], et une étude que nous avons réalisée au

Maroc n'a pas non plus retrouvé d'association entre tuberculose pulmonaire et polymorphismes du *VDR* (résultats non publiés). Deux études ont également montré que le niveau d'association entre un polymorphisme humain et la tuberculose pouvait varier en fonction de la souche de *M. tuberculosis*. Une première étude au Vietnam a mis en évidence que l'association entre un variant du gène *TLR2* et la méningite tuberculeuse était plus nette chez les patients infectés par la souche Beijing de *M. tuberculosis* [24]. Une seconde étude au Ghana a retrouvé que l'effet protecteur sur la tuberculose pulmonaire d'un variant situé dans le gène d'autophagie *IRGM* n'était retrouvé que chez les patients infectés par *M. tuberculosis* et pas chez ceux infectés par *M. africanum* ou *M. bovis* [25]. Le rôle potentiel d'une interaction entre certains variants génétiques humains et certaines souches de *M. tuberculosis* pour expliquer l'hétérogénéité de certains résultats d'associations restent à confirmer dans d'autres études.

Les progrès technologiques en génomique ont permis d'aborder plus récemment la question de la prédisposition génétique à la tuberculose pulmonaire par des stratégies explorant l'ensemble du génome. Plusieurs types d'approches sont possibles dans ce contexte, par études d'association génome entier (étude GWA), d'expression pangénomique (études du transcriptome), de liaison génétique (stratégie de clonage positionnel), ou encore plus récemment par des études de séquençage direct du génome (ou de sa partie codante, l'exome). Les trois premières stratégies ont été utilisées récemment dans l'étude de la tuberculose pulmonaire. Les résultats des études GWA, réalisées pour l'instant sur des populations africaines, ont été assez décevantes, car n'ayant identifié que deux polymorphismes avec des effets faibles et situés dans des régions inter-géniques. La première étude GWA publiée en 2010 a été réalisée sur des populations de Gambie et du Ghana avec un échantillon total de plus de 3500 patients et 7500 contrôles et identifiait un variant dans la région chromosomique 18q11.2 avec un effet très modeste (odds ratio/OR de développer la tuberculose pour l'allèle mineur estimé à ~1.2) [26]. La seconde publication était une étude plus détaillée de ces échantillons africains, portant sur un plus grand nombre de variants génétiques par des techniques d'imputation, qui permettait d'identifier un second polymorphisme en 11p13 avec également un effet modeste (effet protecteur de l'allèle mineur avec un OR de ~0.8) qui était par ailleurs retrouvé dans des échantillons d'origine indonésienne et russe [27]. L'approche transcriptomique a également été utilisée et a permis de montrer qu'il existait un profil d'expression particulier (mesuré sur sang total) chez des patients présentant une tuberculose pulmonaire active, impliquant, en particulier, des gènes induits par les interférons de type I, et fournissant ainsi de nouveaux gènes ou circuits candidats à tester par des études d'association [28]. Enfin, une étude de liaison génétique génome entier réalisée sur une population marocaine avait permis d'identifier un locus majeur de prédisposition à la tuberculose pulmonaire dans la région 8q12–13 [29]. Par une stratégie de clonage positionnel similaire à celle qui avait permis d'identifier des variants génétiques impliqués dans la lèpre dans les gènes *PARK/PACRG* [30] et *LTA* [31], notre groupe a pu identifier très récemment des variants d'un gène de la région 8q12–13 associés à la tuberculose pulmonaire (soumis pour publication). De façon intéressante, l'effet de ces variants étaient nettement plus forts (effet à risque de développer la tuberculose pour les sujets homozygotes pour l'allèle mineur avec OR de ~3) chez les sujets jeunes (ayant développé la tuberculose avant 25 ans) et cet effet a pu être reproduit dans une seconde population marocaine et validée dans un autre échantillon de patients provenant de Madagascar.

3. Tuberculose sévère de l'enfant

Des polymorphismes communs entraînant une augmentation de risque de maladie modérée tels que ceux détectés jusqu'à présent pour la tuberculose pulmonaire de l'adulte sont classiquement considérés comme représentant une prédisposition génétique de type

complexe. L'observation fascinante de ces dernières années a été la démonstration que la tuberculose peut également relever d'une prédisposition de type mendélienne avec le rôle de variants génétiques rares ayant des effets individuels forts [7]. Ces observations ont été faites dans la suite des découvertes des bases génétiques du syndrome de prédisposition sélective à des infections par des mycobactéries peu virulentes (MSMD, Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases) comme le BCG et les mycobactéries environnementales dites non tuberculeuses (MNT) [4]. Des mutations dans sept gènes autosomaux (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *IL12B*, *IL12RB1*, *STAT1*, *IRF8*, *ISG15*) et deux gènes sur le chromosome X (*NEMO*, *CYBB*) ont été identifiées jusqu'à présent dans le MSMD [32–35]. Tous ces défauts sont fonctionnellement reliés puisqu'ils affectent tous l'immunité médiée par le circuit IL-12/IFN- γ . Schématiquement les mutations des gènes *IL12B*, *IL12RB1*, et *ISG15*, entraînent un défaut de production d'IFN- γ , celles des gènes *IFNGR1*, *IFNGR2*, et *STAT1*, conduisent à un défaut de réponse à l'IFN- γ , celles du gène *NEMO* affectent la production d'IL-12 dépendante de la voie CD40-ligand, celles d'*IRF8* empêchent la production d'IL-12 par certaines cellules dendritiques, et des mutations spécifiques du gène *CYBB* entraînent un défaut de l'explosion oxydative dépendante de l'IFN- γ dans les macrophages. Ces découvertes ont été fondamentales tant sur le plan immunologique que clinique. Elles ont, en particulier, démontré le rôle très spécifique chez l'homme du circuit IL-12/IFN- γ dans l'immunité contre les mycobactéries et quelques autres bactéries intra-cellulaires comme les salmonelles. Sur le plan médical, elles ont montré que les patients présentant des défauts de production d'IFN- γ pouvaient bénéficier d'un traitement par de l'IFN- γ recombinant.

L'autre implication majeure de l'exploration génétique du MSMD a été la découverte que plusieurs sujets porteurs de ces mutations ont présenté une tuberculose. Un enfant avec un défaut complet d'IFN γ R1 (mutations du gène *IFNGR1*) [36], et un autre avec un défaut d'IL12p40 (mutations de *IL12B*) [37] ont développé une tuberculose clinique, après avoir été atteints d'infections par BCG/MNT. De plus, plusieurs patients ont présenté une tuberculose clinique comme seul phénotype. Deux de ces patients présentant respectivement un défaut partiel d'IFN γ R1 [38] et un défaut complet d'IL12R β 1 (mutations de *IL12RB1*), étaient des germains (frère/soeur) d'enfants ayant des infections par BCG/MTN [39, 40]. Cependant, trois patients (deux germains espagnols et un enfant turc) avec un défaut d'IL12R β 1 [40, 41] ont développé une tuberculose sans aucune histoire personnelle ni familiale d'infections par BCG/MTN. Ces observations ont montré pour la première fois que la tuberculose de l'enfant, souvent sévère et extra-pulmonaire, pouvait relever d'une prédisposition mendélienne. La proportion d'enfants avec tuberculose disséminée due à une prédisposition mendélienne reste à déterminer mais peut être raisonnablement estimée entre 5 et 40% par des prédictions statistiques [7]. Une première étude se focalisant sur le seul gène *IL12RB1* a montré que sur un échantillon de 50 enfants avec tuberculose sévère, originaires du Maroc, de Turquie et d'Iran, soit 4%, présentaient un défaut complet du récepteur IL12R β 1. Une recherche portant sur une cohorte plus grande de patients, et surtout utilisant les nouvelles techniques de séquençage à haut débit (en particulier le séquençage d'exome, c'est-à-dire les régions codantes du génome) est en cours pour estimer cette proportion en explorant l'ensemble des gènes. Deux études ont également montré le rôle de *NRAMP1* dans la tuberculose primaire. La première montrait une forte liaison génétique dans la région du gène *NRAMP1* dans une grande généalogie amérindienne du Canada après une épidémie de tuberculose [42], et la seconde a mis en évidence une association de certains variants de *NRAMP1* et des formes pédiatriques de tuberculose chez des enfants d'origine africaine et hispanique vivant au Texas [43]. De façon intéressante, cette dernière étude soulignait l'importance de prendre en compte l'intensité de l'exposition pour mettre en évidence l'association avec les variants de *NRAMP1*.

4. L'infection tuberculeuse

Bien qu'asymptomatique, l'étape d'infection par *M. tuberculosis* qui précède la tuberculose maladie laisse une « empreinte » qui peut être détectée par des tests immunologiques. L'examen diagnostique de référence de l'infection par *M. tuberculosis* reste encore l'intra-dermo réaction (IDR) à la tuberculine (ou TST pour tuberculin skin test). En pratique, le résultat du TST est interprété de façon binaire avec des seuils dépendant d'un certain nombre de facteurs, comme, en particulier, l'existence d'une vaccination par le BCG [44, 45], un TST positif témoignant d'une infection par *M. tuberculosis*. Le résultat du TST est néanmoins intrinsèquement quantitatif et mesure la capacité de l'hôte à développer une réponse immunitaire dirigée contre les antigènes mycobactériens. Plus récemment, des tests *in vitro* fondés sur la production sanguine d'IFN- γ (Interferon- γ release assays ou IGRA) ont été développés [46–48]. Ils reposent sur le principe que les cellules T d'un individu ayant été exposé aux antigènes mycobactériens vont produire de l'IFN- γ en réponse à une stimulation antigénique mycobactérienne *in vitro*. La dernière génération de ces tests utilise des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* (par exemple ESAT-6). Cependant, les discordances fréquemment observées entre le TST et les IGRAs (estimées entre 10 et 40%) restent encore largement inexpliquées [47, 48] mais les deux tests mesurent différents aspects de l'immunité anti-mycobactérienne [49]. Il existe clairement une grande variabilité entre les individus dans leur réponse à l'infection par *M. tuberculosis*. Comme nous l'avons déjà mentionné, une certaine proportion de sujets (10–20%) ne s'infectent pas (et restent TST négatif) malgré des expositions répétés et prolongées au bacille [3]. Plusieurs études ont également rapporté de fortes héritabilités (proportion de variabilité du trait dans la population potentiellement expliquée par des facteurs génétiques) de phénotypes quantifiant la réponse immunitaire dirigée contre les antigènes mycobactériens après exposition à *M. tuberculosis* [50–53]. Le rôle de facteurs génétiques humains dans le contrôle de l'infection tuberculeuse a également été fortement suggéré par une étude de liaison génétique en Ouganda [54]. Enfin, une étude récente en Colombie par analyse de ségrégation était en faveur de la présence d'un gène majeur contrôlant l'intensité de la réponse au TST et expliquant ~65% de la variabilité totale de ce phénotype [55].

Il existe donc de très nombreux arguments en faveur du rôle majeur de facteurs génétiques humains dans la réponse à l'infection par *M. tuberculosis*. Les observations les plus intéressantes en ce sens sont venues d'une étude récente réalisée en Afrique du Sud dans une zone de la banlieue du Cap qui présentait plusieurs caractéristiques intéressantes : i) l'incidence de la tuberculose dans la région d'étude est parmi les plus élevées au monde [56], ce qui rend réaliste l'hypothèse d'une exposition forte et homogène à *M. tuberculosis*, ii) la vaccination par le BCG est systématique à la naissance [57], iii) la séroprévalence du VIH y est plus faible qu'au niveau national, de l'ordre de 2% dans la population pédiatrique [58], et iv) la population est composée d'une ethnie unique. Ainsi, l'intensité de l'exposition à *M. tuberculosis*, la vaccination par le BCG, l'infection par le VIH et le fond génétique n'étaient pas des facteurs confondants dans cette étude. Différents phénotypes immunologiques *in vivo* (TST) et *in vitro* (i.e. production d'IFN- γ après stimulation par BCG, PPD ou ESAT-6, production de TNF- α après stimulation par BCG ou BCG plus IFN- γ) relatifs à l'infection par *M. tuberculosis* ont été mesurés chez les enfants et adultes jeunes, indemnes de tuberculose maladie. Une première observation intéressante a été de montrer que l'ensemble des phénotypes immunologiques *in vitro* présentaient de fortes corrélations familiales, avec une héritabilité variant de 30 à 75% [59]. Néanmoins, les résultats les plus importants ont été retrouvés avec l'analyse du TST. La distribution du TST étant clairement bimodale, avec un pic de valeurs nulles représentant 40% de l'échantillon suivi d'une distribution gaussienne centrée sur 16 mm, ce phénotype a été étudié à la fois de façon quantitative (mesure du TST en mm, TST-QTL), et de façon binaire (négatif vs. positif, TST-BIN). L'analyse de liaison génétique du phénotype TST-BIN a permis d'identifier un locus majeur, *TST1* localisé sur le

bras court du chromosome 11, contrôlant la négativité *per se* du TST et reflétant vraisemblablement un mécanisme de résistance innée à l'infection par *M. tuberculosis* [60]. L'analyse de liaison du phénotype TST-QTL a également permis l'identification d'un locus majeur, *TST2* localisé sur le bras court du chromosome 5, contrôlant l'étendue de la réponse au TST, c'est-à-dire l'intensité de la réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine [60]. De façon intéressante, une liaison génétique suggestive avait été retrouvée entre cette même région du chromosome 5 et l'existence d'une faible réactivité au TST dans l'étude ougandaise [54]. L'identification de ces deux loci majeurs *TST1* et *TST2* impliqués respectivement dans la résistance à l'infection tuberculeuse, indépendante des lymphocytes T, et dans l'intensité de la réactivité à la tuberculine, dépendante des cellules T, permet d'ouvrir de nouvelles voies de recherche pour la compréhension des mécanismes impliqués dans la réponse à l'infection tuberculeuse.

5. Conclusion-Perspectives

L'ensemble de ces résultats démontrent que la tuberculose présente un spectre continu de prédisposition génétique, allant d'un contrôle monogénique simple à une hérédité polygénique complexe en passant par des effets intermédiaires de gène majeur [7, 61]. Ces observations sont tout à fait en accord avec la théorie génétique des maladies infectieuses développée par notre groupe selon laquelle les formes les plus sévères de l'enfant survenant lors de la primo-infection seraient causées par des défauts de type monogénique, alors que les formes de l'adulte survenant lors de réinfection ou de réactivation de l'infection initiale résulteraient d'une combinaison de variations somatiques et germinales, ces dernières étant plutôt polygénique que monogénique [62]. Compte tenu des progrès considérables et incessants des techniques de la génomique, il apparaît clairement que la génétique humaine constitue la stratégie la plus efficace pour identifier les molécules et les circuits qui sont réellement importants dans la réponse à l'infection par *M. tuberculosis* en conditions naturelles d'infection. Ces avancées viendront, en particulier de différents types d'études permettant d'explorer le génome entier comme les études de séquençage à très haut débit qu'il est maintenant possible de réaliser, en particulier au niveau de l'exome (ensemble des régions codantes du génome) et qui se révèlent extrêmement performantes pour identifier des mutations mendéliennes dans un petit nombre de patients [32, 63, 64].

La recherche des facteurs génétiques prédisposant à la tuberculose est fondamentale tant sur le plan immunologique que médical. Elle permettra une meilleure compréhension des mécanismes biologiques intervenant dans la réponse immunitaire aux mycobactéries et dans l'expression clinique de la maladie en conditions naturelles d'infection. Sur le plan médical, il existe des implications directes en termes de diagnostic, pronostic, conseil génétique pour les patients et les familles porteurs de prédispositions mendéliennes à la tuberculose. De façon plus générale, la possibilité de distinguer des sujets susceptibles et résistants à la tuberculose sera particulièrement importante pour une évaluation optimale des essais de nouveaux vaccins ou de nouveaux traitements contre la tuberculose. L'identification des principales molécules et circuits impliqués dans la réponse à *M. tuberculosis* ouvrira également de nouvelles perspectives de traitement visant à restaurer une réponse immunitaire partiellement déficiente. Par exemple, les enfants avec tuberculose disséminée liée à un défaut de production d'IFN- γ (comme ceux qui présentent un défaut complet d'IL12R β 1) doivent être traités par de l'IFN- γ recombinant.

Références

1. Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. Lancet. 2007; 370:2030–2043. [PubMed: 17719083]
2. WHO. Global tuberculosis control. Geneva: WHO/HTM/TB/2011; 2011.

3. Rieder, HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. 1st ed.. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 1999. International union against tuberculosis and lung disease.
4. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol.* 2002; 20:581–620. [PubMed: 11861613]
5. Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* 2012; 12:581–591. [PubMed: 22790178]
6. Bloom BR, Small PM. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med.* 1998; 338:677–678. [PubMed: 9486998]
7. Alcaïs A, Fieschi C, Abel L, Casanova JL. Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. *J. Exp.Med.* 2005; 202:1617–1621. [PubMed: 16365144]
8. Alcaïs A, Abel L, Casanova JL. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J Clin Invest.* 2009; 119:2506–2514. [PubMed: 19729848]
9. Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP. Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med.* 1990; 322:422–427. [PubMed: 2300105]
10. Stead WW. The origin and erratic global spread of tuberculosis. How the past explains the present and is the key to the future. *Clin Chest Med.* 1997; 18:65–77. [PubMed: 9098611]
11. Dubos, RJ.; Dubos, J. The white plague; tuberculosis, man and society. 1st ed.. Boston: Little Brown; 1952.
12. Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 117:621–624. [PubMed: 565607]
13. Fortin A, Abel L, Casanova JL, Gros P. Host genetics of mycobacterial diseases in mice and men: forward genetic studies of BCG-osis and tuberculosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2007; 8:163–192. [PubMed: 17492906]
14. Vidal SM, Malo D, Vogan K, Skamene E, Gros P. Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of a candidate for BCG. *Cell.* 1993; 73:469–485. [PubMed: 8490962]
15. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Whittle HC, Hill AV. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med.* 1998; 338:640–644. [PubMed: 9486992]
16. Li HT, Zhang TT, Zhou YQ, Huang QH, Huang J. SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10:3–12. [PubMed: 16466030]
17. Meyer CG, May J, Stark K. Human leukocyte antigens in tuberculosis and leprosy. *Trends Microbiol.* 1998; 6:148–154. [PubMed: 9587192]
18. Moller M, de Wit E, Hoal EG. Past, present and future directions in human genetic susceptibility to tuberculosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010; 58:3–26. [PubMed: 19780822]
19. Azad AK, Sadee W, Schlesinger LS. Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis. *Infect Immun.* 2012; 80:3343–3359. [PubMed: 22825450]
20. Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, Newton SM, Kampmann B, Hall BM, et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176:208–213. [PubMed: 17463418]
21. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet.* 2000; 355:618–621. [PubMed: 10696983]
22. Gao L, Tao Y, Zhang L, Jin Q. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14:15–23. [PubMed: 20003690]
23. Lewis SJ, Baker I, Davey Smith G. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9:1174–1177. [PubMed: 16229232]
24. Caws M, Thwaites G, Dunstan S, Hawn TR, Lan NT, Thuong NT, et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2008; 4:e1000034. [PubMed: 18369480]
25. Intemann CD, Thye T, Niemann S, Browne EN, Amanua Chinbuah M, Enimil A, et al. Autophagy gene variant IRGM –261T contributes to protection from tuberculosis caused by *Mycobacterium*

- tuberculosis* but not by *M. africanum* strains. PLoS Pathog. 2009; 5:e1000577. [PubMed: 19750224]
26. Thye T, Vannberg FO, Wong SH, Owusu-Dabo E, Osei I, Gyapong J, et al. Genome-wide association analyses identifies a susceptibility locus for tuberculosis on chromosome 18q11.2. Nat Genet. 2010; 42:739–741. [PubMed: 20694014]
 27. Thye T, Owusu-Dabo E, Vannberg FO, van Crevel R, Curtis J, Sahiratmadja E, et al. Common variants at 11p13 are associated with susceptibility to tuberculosis. Nat Genet. 2012; 44:257–259. [PubMed: 22306650]
 28. Berry MP, Graham CM, McNab FW, Xu Z, Bloch SA, Oni T, et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. Nature. 2010; 466:973–977. [PubMed: 20725040]
 29. Baghdadi JE, Orlova M, Alter A, Ranque B, Chentoufi M, Lazrak F, et al. An autosomal dominant major gene confers predisposition to pulmonary tuberculosis in adults. J Exp Med. 2006; 203:1679–1684. [PubMed: 16801399]
 30. Mira MT, Alcaïs A, Van Thuc N Nguyen VT, Moraes MO, Di Flumeri C, Hong Thai V, Vu HT, et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. Nature. 2004; 427:636–640. [PubMed: 14737177]
 31. Alcaïs A, Alter A, Antoni G, Orlova M, Van Thuc N Nguyen VT, Singh M, et al. Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. Nat Genet. 2007; 39:517–522. [PubMed: 17353895]
 32. Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, Abhyankar A, Sanal O, Mansouri D, et al. Mycobacterial disease and impaired IFN-gamma immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. Science. 2012; 337:1684–1688. [PubMed: 22859821]
 33. Bustamante J, Arias AA, Vogt G, Picard C, Galicia LB, Prando C, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. Nat Immunol. 2011; 12:213–221. [PubMed: 21278736]
 34. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chapgier A, Vogt G, de Beaucoudrey L, Feinberg J, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. Semin Immunol. 2006; 18:347–361. [PubMed: 16997570]
 35. Hambleton S, Salem S, Bustamante J, Bigley V, Boisson-Dupuis S, Azevedo J, et al. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. N Engl J Med. 2011; 365:127–138. [PubMed: 21524210]
 36. Dorman SE, Picard C, Lammas D, Heyne K, van Dissel JT, Baretto R, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. Lancet. 2004; 364:2113–2121. [PubMed: 15589309]
 37. Picard C, Fieschi C, Altare F, Al-Jumaah S, Al-Hajjar S, Feinberg J, et al. Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. Am J Hum Genet. 2002; 70:336–348. [PubMed: 11753820]
 38. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi-Cherradi S, Casanova JL. Infections in IFNGR-1-deficient children. J Interferon Cytokine Res. 1997; 17:583–587. [PubMed: 9355958]
 39. Altare F, Ensser A, Breiman A, Reichenbach J, Baghdadi JE, Fischer A, et al. Interleukin-12 receptor beta1 deficiency in a patient with abdominal tuberculosis. J Infect Dis. 2001; 184:231–236. [PubMed: 11424023]
 40. Fieschi C, Dupuis S, Catherinot E, Feinberg J, Bustamante J, Breiman A, et al. Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor beta1 deficiency: medical and immunological Implications. J Exp Med. 2003; 197:527–535. [PubMed: 12591909]
 41. Caragol I, Raspall M, Fieschi C, Feinberg J, Larrosa MN, Hernández M, et al. Clinical tuberculosis in 2 of 3 siblings with interleukin-12 receptor beta1 deficiency. Clin Infect Dis. 2003; 37:302–306. [PubMed: 12856223]
 42. Greenwood CM, Fujiwara TM, Boothroyd LJ, Miller MA, Frappier D, Fanning EA, et al. Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1, in a large aboriginal Canadian family. Am J Hum Genet. 2000; 67:405–416. [PubMed: 10882571]

43. Malik S, Abel L, Tooker H, Poon A, Simkin L, Girard M, et al. Alleles of the NRAMP1 gene are risk factors for pediatric tuberculosis disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102:12183–12188. [PubMed: 16103355]
44. Aissa K, Madhi F, Ronsin N, Delarocque F, Lecuyer A, Decludt B, et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:1041–1047. [PubMed: 18263798]
45. Chee CB, Soh CH, Boudville IC, Chor SS, Wang YT. Interpretation of the tuberculin skin test in *Mycobacterium bovis* BCG-vaccinated Singaporean schoolchildren. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:958–961. [PubMed: 11587978]
46. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007; 146:340–354. [PubMed: 17339619]
47. Pai M, Dheda K, Cunningham J, Scano F, O'Brien R. T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7:428–438. [PubMed: 17521596]
48. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4:761–776. [PubMed: 15567126]
49. Gallant CJ, Cobat A, Simkin L, Black GF, Stanley K, Hughes J, et al. Tuberculin skin test and in vitro assays provide complementary measures of antimycobacterial immunity in children and adolescents. *Chest*. 2010; 137:1071–1077. [PubMed: 20040612]
50. Jepson A, Fowler A, Banya W, Singh M, Bennett S, Whittle H, et al. Genetic regulation of acquired immune responses to antigens of *Mycobacterium tuberculosis*: a study of twins in West Africa. *Infect Immun*. 2001; 69:3989–3994. [PubMed: 11349068]
51. Sepulveda RL, Heiba IM, King A, Gonzalez B, Elston RC, Sorensen RU. Evaluation of tuberculin reactivity in BCG-immunized siblings. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149:620–624. [PubMed: 8118628]
52. Sepulveda RL, Heiba IM, Navarrete C, Elston RC, Gonzalez B, Sorensen RU. Tuberculin reactivity after newborn BCG immunization in mono- and dizygotic twins. *Tuber Lung Dis*. 1994; 75:138–143. [PubMed: 8032047]
53. Stein CM, Guwatudde D, Nakakeeto M, Peters P, Elston RC, Tiwari HK, et al. Heritability analysis of cytokines as intermediate phenotypes of tuberculosis. *J Infect Dis*. 2003; 187:1679–1685. [PubMed: 12751024]
54. Stein CM, Zalwango S, Malone LL, Won S, Mayanja-Kizza H, Mugerwa RD, et al. Genome scan of *M. tuberculosis* infection and disease in Ugandans. *PloS one*. 2008; 3:e4094. [PubMed: 19116662]
55. Cobat A, Barrera LF, Henao H, Arbelàez P, Abel L, Garcia LF, et al. Tuberculin skin test reactivity is dependent on host genetic background in Colombian tuberculosis household contacts. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:968–971. [PubMed: 22291100]
56. Verver S, Warren RM, Munch Z, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. *Lancet*. 2004; 363:212–214. [PubMed: 14738796]
57. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guérin vaccination tell us? *Clin Infect Dis*. 2000; 31(Suppl 3):S71–S74. [PubMed: 11010826]
58. Kritzinger FE, den Boon S, Verver S, Enarson DA, Lombard CJ, Borgdorff MW, et al. No decrease in annual risk of tuberculosis infection in endemic area in Cape Town, South Africa. *Trop Med Int Health*. 2009; 14:136–142. [PubMed: 19236665]
59. Cobat A, Gallant CJ, Simkin L, Black GF, Stanley K, Hughes J, et al. High heritability of antimycobacterial immunity in an area of hyperendemicity for tuberculosis disease. *J Infect Dis*. 2010; 201:15–19. [PubMed: 19938975]
60. Cobat A, Gallant CJ, Simkin L, Black GF, Stanley K, Hughes J, et al. Two loci control tuberculin skin test reactivity in an area hyperendemic for tuberculosis. *J Exp Med*. 2009; 206:2583–2591. [PubMed: 19901083]
61. Abel L, Casanova JL. Genetic predisposition to clinical tuberculosis: bridging the gap between simple and complex inheritance. *Am J Hum Genet*. 2000; 67:274–277. [PubMed: 10882573]

62. Alcaïs A, Quintana-Murci L, Thaler DS, Schurr E, Abel L, Casanova JL. Life-threatening infectious diseases of childhood: single-gene inborn errors of immunity? *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1214:18–33. [PubMed: 21091717]
63. Byun M, Abhyankar A, Lelarge V, Plancoulaine S, Palanduz A, Telhan L, et al. Whole-exome sequencing-based discovery of STIM1 deficiency in a child with fatal classic Kaposi sarcoma. *J Exp Med.* 2010; 207:2307–2312. [PubMed: 20876309]
64. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet.* 2010; 42:30–35. [PubMed: 19915526]