



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Génétique humaine de la tuberculose

Human genetics of tuberculosis

J. El Baghdadi^a, A.-V. Grant^{b,c}, A. Sabri^a, S. El Azbaoui^a, H. Zaidi^a, A. Cobat^d, E. Schurr^d,
 S. Boisson-Dupuis^{b,c,e}, J.-L. Casanova^{b,c,e,f}, L. Abel^{b,*,c,e}

^aUnité de génétique, hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Hay Riad, Rabat, Maroc

^bInserm U980, laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, faculté de médecine Necker – Paris Descartes, institut national de la santé et de la recherche médicale U980, branche Necker, 156, rue de Vaugirard, 75015 Paris, France

^cUniversité Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, institut Imagine, Paris, France

^dMcGill centre for the study of host resistance, the research institute of the McGill university health centre, Montreal, PQ, Canada

^eSaint-Giles laboratory of human genetics of infectious diseases, the Rockefeller university, Rockefeller branch, New York, États-Unis

^fUnité d'immuno-hématologie pédiatrique, hôpital Necker, AP-HP, Paris, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Tuberculose
 Mycobactérie
 Variant génétique
 Polymorphisme
 Génétique humaine
 Susceptibilité/résistance
 Étude d'association
 Analyse de liaison génétique
 Prédilection mendélienne

Keywords:

Tuberculosis
 Mycobacteria
 Genetic variant
 Polymorphism
 Human genetics susceptibility/resistance
 Association studies
 Linkage analysis
 Mendelian predisposition

RÉSUMÉ

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, extrapulmonaire, 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 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.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB), 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, TB in children, or a reactivation, pulmonary TB in adults. Considerable genetic epidemiological evidence has accumulated to support a major role for human genetic factors in the development of TB. Numerous association studies with various candidate genes have been conducted in pulmonary TB, with very few consistent results. Recent genome-wide association studies revealed only a modest role for two inter-genic polymorphisms. However, a first

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurent.abel@inserm.fr (L. Abel).

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 TB 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 TB 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 TB as their sole phenotype. Overall, these recent findings provide the proof of concept that the human genetics of TB involves a continuous spectrum from Mendelian to complex predisposition with intermediate major gene involvement. The understanding of the molecular genetic basis of TB will have fundamental immunological and medical implications, in particular for the development of new vaccines and treatments.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La tuberculose, causée par *Mycobacterium tuberculosis*, connaît actuellement une résurgence inquiétante, et un rapport de l'OMS estimait de huit à neuf 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 extrapulmonaires [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 bacille de Calmette et Guérin (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 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

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136069>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136069>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)