

## Tuberculose, terrain génétique, environnement : quelles sont leurs interactions ?

Pourquoi certains individus sont-ils résistants, ou susceptibles, aux agents infectieux ? Comment l'apparition périodique de grandes épidémies modifie-t-elle le terrain génétique ? Ces questions, évoquées depuis plusieurs décennies, semblent actuellement présenter un regain d'actualité devant certaines affections majeures, dont la prise en charge s'avère un échec en termes de collectivités. La première en date, la plus étudiée de ces interactions a été la sélection par le paludisme à *Plasmodium falciparum* de nombreuses maladies du globule rouge, au sujet de laquelle ont été menées des études épidémiologiques, mais aussi de biologie cellulaire ou moléculaire (*m/s* n° 8-9, vol. 10, p. 905).

L'hypothèse selon laquelle la tuberculose pourrait avoir joué un rôle important dans la sélection de maladies génétiques graves a été soulevée devant la fréquence des maladies de surcharge lysosomale chez les Juifs Ashkénazes émigrés d'Europe centrale. O'Brien [1], étudiant l'épidémiologie de la maladie de Tay-Sachs, due à des mutations du gène *HEXA*, constatait une fréquence exceptionnelle chez les descendants d'émigrés venus très majoritairement de trois pays d'Europe centrale, Autriche, Hongrie et Tchécoslovaquie. Les mêmes observations étaient valables, pour la maladie de Niemann-Pick et la maladie de Gaucher. Cette concentration dans des ghettos urbains ne semblait pas pouvoir s'expliquer par un effet fondateur ; on ne retrouvait pas la notion d'un goulot d'étranglement et d'une dérive génétique ultérieure. Pour l'auteur, la seule explication était une pression sélective par un agent infectieux, dans la circons-

tance une résistance au *Mycobacterium tuberculosis* ; la chronicité de l'endémie tuberculeuse, dans ce cas, augmente la fréquence du gène de résistance et le nombre de sujets qui, bien qu'infectés, ne meurent pas de tuberculose. Cette hypothèse semblait confortée par la proportion de ces mêmes Juifs Ashkénazes dans un sanatorium américain pour immigrés du début du siècle ; la proportion des populations d'Europe centrale était particulièrement élevée, reflétant l'importance de l'endémie tuberculeuse dans cette région européenne. Cette situation n'était pas sans rappeler la fréquence des hétérozygotes de la drépanocytose, sélectionnés par le paludisme à *Plasmodium falciparum*, dans les zones d'Afrique où l'incidence de ce paludisme est la plus forte. Aucune explication physiopathologique n'était cependant proposée.

La tuberculose tue actuellement environ trois millions d'individus par an dans le monde. Un ensemble d'observations soulève à nouveau la question des bases génétiques de la résistance ou de la susceptibilité à l'infection. Sans prétendre à une quelconque exhaustivité, on citera quelques travaux très récents qui montrent l'importance des interactions entre le terrain génétique et la souche bactérienne. Certains travaux sont épidémiologiques, telle l'étude d'une épidémie récente observée dans le Tennessee et le Kentucky [2]. Dans une population à faible risque, et après des contacts dont certains avaient été très brefs, on a observé une transmission extrêmement rapide, sans que les formes cliniques observées soient apparemment plus graves. Une virulence spécifique *in*

*vivo* de la souche de *M. tuberculosis* a dans ce cas été incriminée après la mise en évidence d'une croissance accélérée chez la souris. Une autre étude menée dans une zone rurale du Cambodge a cherché à identifier les facteurs faisant évoluer vers la tuberculose maladie environ 1 sur 10 des sujets contaminés dans des conditions parfaitement semblables pour tous [3]. Une association significative a été trouvée entre l'évolution vers la maladie et un allèle HLA DBQ1\*0503 ( $p = 0,04$  dans une première étape,  $p = 0,005$  dans une deuxième étape). Un allèle du promoteur du TNF- $\alpha$  était en liaison stricte avec l'allèle HLA-DQ, et des changements dans l'immunogénicité de l'hôte ont été invoqués comme mécanisme possible. Particulièrement intéressante est l'étude menée chez les Africains de Gambie par une équipe d'Oxford (GB) [4]. Un gène de résistance naturelle à diverses infections, dont le *Mycobacterium bovis*, mais aussi d'autres micro-organismes, leishmanies, salmonelles, avait été caractérisé chez la souris. Utilisé pour la préparation de vaccins, il a été appelé *Bcg* (également *Ity* ou *Lsh*), puis *Nrampl* (*natural resistance-associated macrophage protein 1 gene*) [5]. Chez l'animal, c'est le variant de résistance qui est l'allèle dominant. Un analogue *NRAMP1* existe chez l'homme en 2q35 ; il était un candidat naturel à un rôle dans l'évolution de la maladie et a fait l'objet de l'étude chez les tuberculeux de Gambie et une série témoin. Quatre polymorphismes, associés deux à deux, ont été mis en évidence sur l'ensemble du gène. Les deux paires présentaient une association significative ( $p = 0,004$  et  $p = 0,006$ ), indépendante l'une de

l'autre, avec la susceptibilité à l'infection tuberculeuse; combinées, elles présentaient une association encore plus forte ( $p < 0,001$ ), l'allèle de prédisposition à la maladie étant toujours l'allèle dominant. Les auteurs n'ont, actuellement, pas montré si les mutations elles-mêmes étaient pathogènes, ou si elles étaient le marqueur en déséquilibre de liaison d'un autre polymorphisme fonctionnel.

La fonction des gènes *Nrampl* et *NRAMP1* est pour l'instant encore inconnue. On pense que le facteur *Nrampl* pourrait limiter la réplication des pathogènes intracellulaires en modifiant l'environnement phagolysosomal. Une différence majeure est à noter entre la souris et l'homme : l'allèle dominant *Nrampl* murin est le variant entraînant la résistance alors que, chez l'homme, c'est l'allèle de susceptibilité de *NRAMP1* qui est dominant. Il est également intéressant de savoir qu'un de

ces polymorphismes, situé en 3' du gène, est exceptionnel chez les Européens, confortant ainsi l'observation d'une plus grande susceptibilité des Africains à la tuberculose [6].

A propos d'une autre grande maladie infectieuse, on connaît l'importance d'une mutation du récepteur de chimiokine CCR5 dans la résistance à l'infection par le virus VIH. Une étude récente, coordonnée à travers l'Europe par G. Vassart, montre la répartition de cette mutation  $\Delta ccr5$  dans 18 régions différentes, et fait plus que suggérer un avantage sélectif vis-à-vis du virus [7]. La localisation géographique, mais aussi dans le temps, des grandes endémies microbiennes, virales, parasitaires, se présente donc de plus en plus souvent comme le résultat d'une interaction complexe avec le terrain génétique comme avec l'environnement. On peut espérer qu'une meilleure connaissance de ce type d'interactions aidera aussi à cibler les

thérapeutiques vers des maladies qu'on ne sait actuellement pas maîtriser.

**D.L.**

1. O'Brien S. Ghetto legacy. *Curr Biol* 1991; 1: 209-11.
2. Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TF, Orme I, Agerton T, Hoy D, Jones JS, Wesmoreland H, Onorato IM. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1998; 338: 633-9.
3. Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S, Bozon MV, Uglialoro AM, Turbay D, Cohen C, Yunis EJ. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *JAMA* 1998; 279: 226-8.
4. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KPWJ, Whittle HC, Hill AVS. Variations in the *NRAMP1* gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med* 1998; 338: 640-4.
5. Cellier M, Gros P. Le gène *NRAMP1*: résistance aux infections intracellulaires et activité antimicrobienne des phagocytes. *Med Sci* 1997; 13: 501-8.
6. Bloom BR, Small PM. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1998; 338: 677-8.
7. Libert F, Cochaux P, Beckman G, Samson M, Akse nova M, et al. The  $\Delta ccr5$  mutation conferring protection against HIV-1 in Caucasian populations has a single and recent origin in Northeastern Europe. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 399-406.

## ■■■■ BRÈVE ■■■■

■■■■ **L'élastase des neutrophiles s'engage dans la lutte contre les bactéries à Gram-.** L'élastase synthétisée par les neutrophiles est une des protéases à sérine qui s'accumulent dans les granules azurophiles. On a impliqué cette protéase dans plusieurs maladies, en partie à cause de son efficacité à détruire la matrice cellulaire. Son rôle physiologique normal n'est pas clair même si l'on sait que cette élastase présente une activité anti-bactérienne *in vitro*. Pour étudier *in vivo* la fonction de l'élastase des neutrophiles dans la lutte contre les infections bactériennes, Bellaouaj *et al.* (Saint-

Louis, MO et Durham, NC, USA) ont créé des souris ayant les gènes de l'élastase inactivés (souris  $NE^{-/-}$ ) [1]. Les souris  $NE^{-/-}$  se comportent comme les souris  $NE^{+/+}$  face aux infections par des bactéries Gram+ mais elles sont plus susceptibles aux infections par les bactéries Gram-. En fait, les neutrophiles  $NE^{-/-}$  migrent normalement vers le site d'infection mais ils sont incapables de lyser efficacement les bactéries intracellulaires. Alors que les neutrophiles  $NE^{+/+}$  contiennent, dans leurs phagosomes, des bactéries en cours de dégradation entourées d'élastase, les neutrophiles  $NE^{-/-}$  contiennent des bacté-

ries intactes et parfois même en phase de division. En conséquence, l'infection ne peut être contrôlée ni aux sites primaires de l'infection ni aux sites secondaires. Bien que les souris ne soient pas dans un état d'immunosuppression et la fréquence d'infections spontanées ne soit pas augmentée, il ne faudrait pas négliger l'activité bactéricide de l'élastase des neutrophiles, surtout si l'inhibition de cette enzyme est envisagée dans le traitement de maladies comme l'emphysème et la mucoviscidose.

[1. Bellaouaj A, *et al.* *Nat Med* 1998; 4: 615-8.]

### 3<sup>e</sup> Cours d'Otoneurochirurgie - Thème : le Schwannome vestibulaire – 22-26 novembre 1998

Professeur W. Pellet, J.M. Thomassin - Invité d'honneur Professeur A. De La Cruz (Los Angeles)

### 2<sup>e</sup> Cours de Chirurgie Otoendoscopique de l'oreille moyenne – 25-27 novembre 1998

Professeur J.M. Thomassin

**Vidéo forum, cours théoriques, 50 postes de dissection équipés pour la chirurgie endoscopique**

Renseignements : Secrétariat du professeur Thomassin

CHU - Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5, France

Tél. : (0) (33) 4 91 49 40 15 - Fax : (1) (33) 4 91 50 67