

INFECTIONS MYCOBACTÉRIENNES HUMAINES : impact des facteurs génétiques de l'hôte

S. PLANCOULAIN, A. ALCAÏS, L. ABEL, J.-L. CASANOVA (1)

RÉSUMÉ : La lèpre et la tuberculose sont les deux infections mycobactériennes les plus communes dans le monde (respectivement dues à *Mycobacterium leprae* et *Mycobacterium tuberculosis*). De nombreuses autres espèces mycobactériennes sont présentes dans l'environnement et sont souvent appelées mycobactéries non tuberculeuses ou atypiques. Comme le vaccin atténué BCG, elles sont généralement moins virulentes bien qu'elles puissent être responsables d'infections graves si la réponse immunitaire de l'hôte est imparfaite. Il est maintenant clairement démontré que la virulence intrinsèque, génétiquement déterminée, d'une espèce mycobactérienne n'est pas le seul facteur déterminant la sévérité clinique de la maladie associée. Cette sévérité clinique dépend également de la susceptibilité/résistance génétiquement déterminée de l'hôte infecté. Nous détaillerons dans cette revue les études concernant la prédisposition génétique aux infections mycobactériennes communes (lèpre et tuberculose) et rares (BCG et mycobactéries atypiques).

LA LÈPRE

La lèpre, causée par *M. leprae*, est une maladie mycobactérienne chronique dont la prévalence globale a nettement diminué ces dernières années (moins de 1 million de cas dans le monde en 1998), mais dont l'incidence a peu évolué (678.000 nouveaux cas en 1999) (1). L'expression de la maladie résulte de l'interaction entre le bacille et le système immunitaire de l'hôte infecté. Alors que la grande majorité des individus infectés développe une immunité efficace sans expression clinique, certains vont présenter un large spectre de manifestations cliniques qui est corrélé avec leur réponse immunitaire. A un pôle du spectre, les patients avec une lèpre tuberculoïde (paucibacillaire) présentent une réponse lymphocytaire T spécifique bien développée et de faibles taux d'anticorps contre *M. leprae*, tandis qu'à l'autre pôle, les patients lépromateux (multibacillaires) ont une immunité lymphocytaire T déficiente et une forte production d'anticorps spécifiques.

De nombreuses études d'agrégation familiale, comme des études de jumeaux, et plusieurs analyses de ségrégation ont clairement montré l'existence d'une prédisposition génétique à la lèpre (revue dans 2). Les objectifs principaux des analyses de ségrégation sont de rechercher si les distributions familiales du phénotype étudié (la lèpre) sont compatibles avec la transmission d'un gène majeur et de fournir une estimation des effets de ce gène (correspondant au modèle

GENETIC FACTORS IN HUMAN MYCOBACTERIAL INFECTIONS

SUMMARY : Humans are exposed worldwide to a variety of environmental mycobacteria (EM) and most children are inoculated with live Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine. Although rarely pathogenic, poorly virulent mycobacteria, including BCG and most EM, may cause a variety of clinical diseases. *M. tuberculosis* and *M. leprae* are more virulent, causing tuberculosis, and leprosy, respectively. Remarkably, only a minority of individuals develop clinical disease, even if infected with virulent mycobacteria. There is now accumulating evidence that the large interindividual variability of clinical outcome results in part from variability in the human genes that control host defense. We review here in current knowledge about genetic predisposition to common (leprosy and tuberculosis) and rare (BCG and EM infections) mycobacterial infections.

KEYWORDS : *Mycobacteria - Leprosy - Tuberculosis - Genetic epidemiology - Genetic predisposition*

phénotype/génotype retenu). En particulier, une analyse de ségrégation réalisée dans l'île antillaise de la Désirade a mis en évidence la présence d'un gène majeur récessif contrôlant la susceptibilité à la lèpre *per se* (c'est-à-dire la lèpre toutes formes confondues) (3). La fréquence de l'allèle de susceptibilité était estimée à 30 %, soit 9 % de sujets homozygotes prédisposés à la maladie. A l'âge de 60 ans, la pénétrance, c'est-à-dire la probabilité pour un sujet d'avoir présenté la maladie avant l'âge de 60 ans, était d'environ 60 % pour les homozygotes prédisposés alors qu'elle restait inférieure à 2 % pour le reste de la population. L'étape suivante consiste à utiliser les informations sur des marqueurs génétiques. Il existe deux grands types d'analyse permettant de prendre en compte ces informations, les analyses de liaison génétique et les études d'association.

L'analyse de liaison génétique est utilisée pour localiser une région chromosomique contenant un ou quelques gène(s) d'intérêt. Un de ses avantages est de pouvoir explorer l'ensemble du génome par criblage complet ("genome screen") et de détecter l'effet de gènes dont le rôle était *a priori* inconnu. Concernant la lèpre, une seule étude par criblage complet du génome a été réalisée dans une population indienne. Dans cette étude, où la quasi totalité des patients présentaient une lèpre tuberculoïde, les auteurs ont mis en évidence une région significativement liée au phénotype sur le chromosome 10p13 (4). Alternativement au criblage complet du génome, les études de liaison génétique peuvent se focaliser sur l'exploration de quelques régions chromosomiques dites candidates car contenant des gènes potentiellement impliqués dans la réponse contre l'agent infectieux considéré. Cependant, si ces analyses de liai-

(1) INSERM U550, Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses (GHMI), Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, 156 rue de Vaugirard, 75015 Paris.

son génétique permettent d'affirmer le rôle d'une région chromosomique, elles fournissent rarement une localisation très précise des gènes influençant des phénotypes complexes comme les maladies infectieuses. L'étape suivante est alors de tester directement, par des *études d'association*, le rôle de polymorphismes de gènes candidats situés dans les régions ainsi localisées (gènes candidats "par expérience"). Ces études d'association peuvent également être réalisées en première intention en testant le rôle de gènes candidats "par hypothèse" (par exemple des gènes impliqués dans la réponse immunitaire). Les paragraphes suivants résument les différentes études de liaison et/ou d'association de la lèpre avec deux régions candidates, HLA localisée en 6p21-31 et NRAMP1 (Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1) située en 2q35.

Le rôle du système HLA dans les formes polaires de la lèpre (tuberculoïde/lépromateuse) a été mis en évidence par plusieurs études de liaison génétique utilisant la méthode des paires de germains (frères et sœurs) atteints; ces travaux recherchent si des germains malades partagent en moyenne plus de 50 % des allèles parentaux dans la région chromosomique considérée (HLA dans le cas présent). Une ségrégation non aléatoire des haplotypes parentaux HLA a été observée chez des enfants atteints de lèpre tuberculoïde originaires du Surinam (5), d'Inde (6) et du Vénézuëla (7) ainsi que chez des enfants atteints de forme lépromateuse au Vénézuëla (7) et en Chine (8). En revanche, aucune distorsion de ségrégation des haplotypes HLA parentaux n'était observée chez des enfants atteints lorsque toutes les formes de lèpre étaient confondues (6), ce qui va à l'encontre d'une liaison génétique entre la région HLA et la susceptibilité à la lèpre *per se* (9). Plusieurs études d'associations entre lèpre et système HLA ont été réalisées. Les résultats les plus cohérents, concernant la lèpre tuberculoïde, ont été obtenus avec *HLA-DR2* (9). Une association positive entre des patients tuberculoïdes indiens et les allèles *DRB1*1501*, *DRB1*1502* (qui sont tous les deux des allèles DR2), et *DRB1*1404* a été montrée (10). La forme lépromateuse de la lèpre a été associée avec *HLA-DR2* et *HLA-DR3* dans plusieurs études (e.g. 9).

L'identification du gène humain *NRAMP1* (11), orthologue du gène murin *Nramp1*, a fourni un excellent gène candidat pour l'étude de la susceptibilité à la lèpre *per se*. Chez la souris, une mutation ponctuelle du gène *Nramp1* est responsable d'une prédisposition à plusieurs pathogènes intracellulaires, dont *M. lepraemurium*. Les études fonctionnelles montrent que la

protéine *Nramp1* ("Natural resistance associated macrophage protein 1") a de nombreux effets pléiotropiques sur la fonction macrophagique. Chez l'homme, une étude de paires de germains malades au Vietnam a montré une liaison génétique entre la lèpre *per se* et la région du gène *NRAMP1*, indiquant pour la première fois que *NRAMP1* pourrait être un gène de prédisposition à la lèpre (12). De plus, cette étude suggérait l'existence d'une hétérogénéité génétique entre les familles d'origine vietnamienne et celles d'origine chinoise. Cette hétérogénéité pourrait expliquer, au moins en partie, les résultats négatifs de deux études réalisées dans des populations différentes (13, 14). Dans ces mêmes familles vietnamiennes, une liaison génétique a également été mise en évidence entre la région du gène *NRAMP1* et la réaction de Mitsuda qui mesure la réponse immunitaire retardée après injection intradermique de lépromine (15). Ce dernier résultat est en accord avec l'hypothèse selon laquelle *NRAMP1* pourrait être impliqué dans le développement de la réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes mycobactériens avec un rôle possible dans la régulation de la différenciation lymphocytaire.

LA TUBERCULOSE

La tuberculose, causée par *M. tuberculosis*, connaît actuellement une résurgence inquiétante. Environ 1/3 de la population mondiale est infectée et un récent rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'il y aurait eu 8 millions de nouveaux cas de tuberculose clinique en 1998 et 1,9 millions de morts dus à la tuberculose (16). Comme pour la lèpre, l'expression de la maladie résulte d'interactions complexes entre le bacille et l'hôte. La grande majorité (environ 90 %) des individus infectés ne développent pas de symptomatologie clinique (17).

L'influence de facteurs génétiques de l'hôte sur la susceptibilité/résistance au développement d'une tuberculose clinique a été suggérée par de nombreuses observations épidémiologiques. Plusieurs études ont montré que le niveau de résistance d'un individu à l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* était corrélé avec la région d'origine des ses ancêtres, les ancêtres des individus les plus susceptibles venant de régions sans tuberculose (18). L'incidence de la tuberculose a été trouvée particulièrement élevée pendant les épidémies dans les populations sans exposition prolongée antérieure comme chez les Amérindiens (18). Il est également établi que les populations d'origine africaine ont une susceptibilité plus importante à la tuberculose que les Caucasiens (18), probablement

parce que la tuberculose a été endémique en Europe pendant une période plus longue et que les survivants sont des individus plus résistants. Les études de jumeaux ont confirmé l'importance de ces facteurs génétiques en montrant un taux de concordance pour la maladie plus grand chez les jumeaux monozygotes (~60 %) que chez les dizygotes (~20 %) (19). Cependant, en comparaison avec la lèpre, peu d'études familiales ont été réalisées dans la tuberculose. Une seule étude par criblage complet du génome a été effectuée chez des paires de germains. Un total de 173 paires de germains atteints de tuberculose et originaires de Gambie et d'Afrique du sud ont été étudiées. Les résultats suggèrent l'existence d'une liaison avec deux régions localisées sur les chromosomes 15q et Xq (20). Plusieurs études de liaison et/ou d'association ont été réalisées avec des gènes candidats (revue dans 21). Nous ne discuterons ici que les régions les plus convaincantes qui sont, comme pour la lèpre, HLA et *NRAMP1*.

Seules des études d'associations ont été réalisées entre la tuberculose et le système HLA. Les résultats les plus probants ont été obtenus avec les allèles *HLA-DR2* dans des populations d'origine indonésienne (22) et indienne (e.g. 23). Cependant, d'autres études avec le même phénotype, n'ont pas reproduit ces résultats dans des populations chinoises (24, mexicaines (25) et indiennes (e.g. 26). Un argument fort en faveur de l'existence d'une association entre la tuberculose pulmonaire et *DR2* est donné par Sing et coll. (27) qui observent une transmission préférentielle de *DR2* aux descendants atteints plutôt qu'aux descendants sains. Une association entre tuberculose pulmonaire et *HLA-DQB1* a été décrite dans des populations d'origine indienne (e.g. 23), mexicaine (28) et cambodgienne (29).

Une analyse de liaison génétique a été réalisée avec comme région candidate *NRAMP1*. La population d'étude était composée d'une seule grande famille d'amérindiens canadiens ayant subi une épidémie de tuberculose. Ce contexte particulier a permis d'utiliser une approche par analyse de liaison basée sur l'hypothèse de l'existence d'un gène majeur prédisposant très fortement à la tuberculose (risque relatif d'environ 10). Les auteurs mettent en évidence une liaison significative avec une région 2q35 comprenant le gène *NRAMP1*, mais sans montrer formellement le rôle du gène lui-même (30). Dans la population gambienne, *NRAMP1* est associée avec la tuberculose pulmonaire (31). Dans cette étude, la coexistence de deux polymorphismes prédispose à la tuberculose pulmonaire (odds ratio 4, $p < 10^{-3}$).

Une particularité des études d'association, notamment entre maladie et gènes candidats polymorphiques, est la multiplication des tests statistiques réalisés qui nécessite d'effectuer des corrections pour tests multiples. Ces corrections ne sont malheureusement pas toujours effectuées. Un autre problème à considérer est le déséquilibre de liaison. En effet, en présence d'une association entre un polymorphisme et une maladie, il est possible que le polymorphisme associé ne soit pas le variant fonctionnel, mais qu'il soit en déséquilibre de liaison avec lui. Réciproquement, si l'on ne trouve pas d'association, une explication peut être que le polymorphisme étudié n'est pas en déséquilibre de liaison avec le variant fonctionnel et donc l'absence d'association n'exclut pas le rôle du gène candidat considéré. Ceci est d'ailleurs rarement discuté par les auteurs. Une autre complication est le choix des témoins dans les études d'associations de type cas-témoin, en particulier lorsqu'il existe un mélange de population. Pour contourner cette difficulté de sélection des témoins appropriés, il est possible d'utiliser des témoins familiaux. Une méthode classique est le "Transmission Disequilibrium Test" ou TDT (32) qui recherche une distorsion de transmission de certains allèles parentaux aux enfants atteints.

Dans tous les cas, il est nécessaire de reproduire les résultats et de les valider par des études fonctionnelles. Les études fonctionnelles permettent, en effet, d'établir les bases moléculaires des mutations génétiques. Celles-ci ont pu être clairement établies pour des pathologies plus rares, monogéniques, comme dans les infections par mycobactéries peu virulentes.

LES INFECTIONS PAR LES MYCOBACTÉRIES PEU VIRULENTES (BCG ET MYCOBACTÉRIES ATYPIQUES)

Le bacille de Calmette et Guérin (BCG), vaccin vivant de la tuberculose, et les mycobactéries environnementales, dites non-tuberculeuses (MNT), sont des mycobactéries peu virulentes chez l'homme. Elles peuvent cependant être à l'origine d'infections sévères chez certains patients qui présentent un déficit immunitaire héréditaire. De telles infections peuvent également survenir chez des individus apparemment sains sans déficit immunitaire caractérisé (e.g. 33). Ces patients ne présentent pas d'autres infections opportunistes, et ils diffèrent en cela des patients qui ont un déficit immunitaire classique, chez qui de nombreux micro-organismes sont pathogènes. Des cas d'origine ethnique et géographique variés ont été décrits. La symptomatologie clinique couvre un spectre continu, de

l'infection par BCG ou MNT disséminée létale dans la petite enfance à l'infection par MNT locale récurrente à l'âge adulte. Une consanguinité parentale et des formes familiales sont fréquemment observées; c'est ainsi que ce syndrome a été nommé "susceptibilité Mendélienne aux maladies mycobactériennes" (MIM 209950). Néanmoins, la transmission de ce syndrome clinique rare peut être différente selon les familles. Une transmission autosomique récessive est en général observée, mais une transmission autosomique dominante (34) ou récessive liée au chromosome X (35) peut survenir.

Différents types de mutations dans 5 gènes (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *IL12RB1*, *IL12B*) ont été décrits (fig. 1). Le mécanisme pathogénique commun est la détérioration de l'immunité dépendante de l'IL12 et médiée par l'interféron gamma (IFN γ). L'IFN γ est une des principales cytokines activatrices des macrophages. Elle agit grâce à un récepteur de surface cellulaire ubiquitaire, qui se compose d'une chaîne de fixation (IFN γ R1) et d'une chaîne de signalisation (IFN γ R2), elle induit, par l'intermédiaire de STAT1 ("signal transducer and activator of transcription"), la transcription de gènes cibles (e.g. 36). Différents types de défaut de l'IFN γ R1, IFN γ R2 et STAT1 détériorent ainsi les réponses cellulaires à l'IFN γ . Des défauts complets d'IFN γ R dus à des défauts d'IFN γ R1 (e.g. 37) ou d'IFN γ R2 (38) rendent les cellules de ces patients insensibles, même à de fortes concentrations d'IFN γ (39). Cliniquement, cela se traduit par des infections mycobactériennes très sévères de survenue précoce. Les granulomes sont lépromatoïdes, fréquemment multibacillaires, mal circonscrits et mal différenciés sans cellules géantes. Les enfants meurent d'une infection massive malgré une antibiothérapie appropriée s'ils n'ont pas bénéficié d'une transplantation médullaire qui est actuellement le traitement curatif.

En revanche, les cellules des patients avec un défaut partiel d'IFN γ R dû à différentes mutations des chaînes IFN γ R1, IFN γ R2 ou STAT1 (34, 40, 41) montrent une réponse altérée mais non abolie à l'IFN γ . Le phénotype clinique associé aux défauts partiels d'IFN γ R1, d'IFN γ R2 et de STAT1 est, en général, modéré. L'histologie montre des granulomes tuberculoïdes, paucibacillaires, bien circonscrits et bien différenciés avec des cellules géantes. Les patients répondent relativement bien au traitement antibiotique qui, dans certains cas, peut être associé efficacement avec de l'IFN γ (42). Il existe donc une corrélation entre le génotype IFN γ R1, IFN γ R2 ou STAT1, le phénotype cellulaire (défaut partiel ou complet), le phénotype

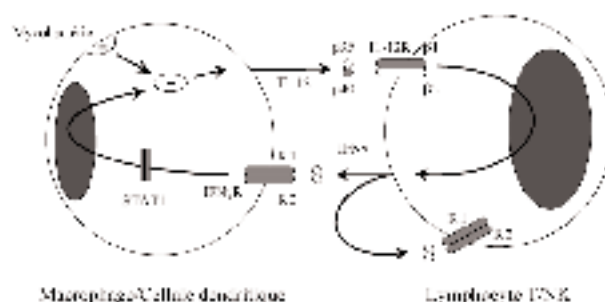


Fig. 1. Défauts de l'immunité antimycobactérienne dans les déficits en IFN γ R1, IFN γ R2, STAT1, IL12p40 et IL12RB1. La coopération entre les cellules productrices d'IL12 (macrophages et cellules dendritiques) et les cellules sécrétant de l'IFN γ (lymphocytes NK et T) est décrite. En gris clair sont représentées les molécules dont les gènes sont mutés. Les macrophages/cellules dendritiques phagocytent les mycobactéries, ce qui induit la transcription des gènes codant pour les sous-unités p40 et p35 de l'IL12. Les polynucléaires neutrophiles sécrètent aussi de l'IL12, mais ne sont pas représentés. L'IL12 induit la transcription du gène de l'IFN γ . L'IFN γ est un homodimère qui peut activer les macrophages/cellules dendritiques via son récepteur constitué de deux chaînes IFN γ R1, IFN γ R2. Cette activation induit la phosphorylation et dimérisation de STAT1 qui s'accumule dans le noyau pour activer la transcription des gènes cibles. L'IFN γ agit également sur les cellules NK et T.

histopathologique (granulomes tuberculoïdes ou lépromatoïdes), et le phénotype clinique (prognostic favorable ou défavorable) (43). L'immunité médiée par l'IFN γ est un trait quantitatif qui détermine l'issue de l'invasion mycobactérienne chez l'homme.

D'autres patients avec un phénotype clinique atténué ont été identifiés. Les investigations moléculaires ont révélé un défaut de production ou de réponse à l'IL12. Les phagocytes et les cellules dendritiques, une fois infectés par les mycobactéries, sécrètent de l'IL12 qui est composée de deux sous-unités, p40 et p35, qui forment ensemble un hétérodimère biologiquement actif, p70. La sécrétion d'IFN γ est induite après la fixation de IL12 sur son récepteur (IL12R), composé de deux chaînes, IL12R β 1 et IL12R β 2, à la surface des lymphocytes NK et T (44). Le défaut d'IL12-p40 ou d'IL12R β 1 entraîne une production diminuée d'IFN γ (45, 46). Les patients présentent des symptômes modérés et répondent bien aux antibiotiques. Ceci est probablement dû à l'immunité résiduelle médiée par l'IFN γ , indépendamment de l'IL12. Un traitement comprenant de l'IFN γ peut être envisagé au cas par cas. A nouveau, ces travaux suggèrent que le degré d'immunité médiée par l'IFN γ est le facteur déterminant de l'évolution des infections mycobactériennes.

Ces travaux ont permis d'identifier des maladies génétiques touchant cinq gènes qui démontrent ainsi que l'immunité médiée par IFN γ joue, chez l'homme, un rôle essentiel dans la protection vis-à-vis des mycobactéries. Cependant, de

nombreuses infections restent encore inexpliquées, suggérant que d'autres gènes sont impliqués. L'observation que le niveau d'immunité médiée par l'IFN γ est étroitement corrélé avec le degré d'immunité protectrice vis-à-vis des mycobactéries peu virulentes suggère qu'il pourrait en être de même vis-à-vis des mycobactéries plus virulentes responsables de la lèpre et de la tuberculose.

CONCLUSION

La bonne corrélation phénotype-génotype dans les infections mycobactériennes rares mendéliennes ainsi que le contrôle de la tuberculose par un gène majeur décrit par Greenwood et coll. (30) dans la population amérindienne canadienne corroborent l'hypothèse d'un spectre continu dans le contrôle génétique des maladies mycobactériennes et établissent un rapprochement entre la susceptibilité mendélienne simple et la prédisposition polygénique complexe de la maladie (47). Cette hypothèse a des implications majeures pour les études à venir qui devront bénéficier de concepts et de techniques développés dans les champs de compétences correspondants aux deux pôles de ce spectre. Les progrès dans l'étude de la génétique moléculaire des infections mycobactériennes viendront probablement d'approches complémentaires cherchant a) des défauts immunitaires mendéliens rares, en particulier chez des patients avec des formes cliniques sévère/non communes, b) des effets gène majeur dans certaines familles et populations sans antécédents d'exposition prolongée à l'agent infectieux, et c) des polymorphismes plus fréquents avec des effets moins prononcés dans les populations avec une longue histoire d'exposition à l'agent pathogène. Une question importante est de savoir si un seul gène peut être impliqué dans trois niveaux de contrôle génétique avec : a) des mutations rares responsables de la susceptibilité mendélienne, b) des variants relativement rares avec un effet gène majeur et c) des polymorphismes fréquents avec un effet modéré sur le risque de développement de maladie.

Cette recherche a des implications biologiques majeures pour comprendre le contrôle génétique de l'immunité anti-bactérienne. L'identification de gènes de l'hôte avec leurs allèles fonctionnels contrôlant la réponse à l'infection mycobactérienne est fondamentale pour définir de nouvelles stratégies de préventions (i.e. détection précoce et suivi prolongé des individus à haut risque) et de traitements (i.e. viser à rétablir les défaut partiels de la réponse immunitaire) contre les infections mycobactériennes

communes (tuberculose et lèpre) et rares (BCG et mycobactéries atypiques).

RÉFÉRENCES

1. WHO.— Leprosy - Global situation. *Weekly epidemiological record*, 2000, **75**, 225-232.
2. Abel L, Vu DL, Oberti J, et al.— Complex segregation analysis of leprosy in southern Vietnam. *Genet Epidemiol*, 1995, **12**, 63-82.
3. 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**, 256-266.
4. Siddiqui MR, Meisner S, Tosh K, et al.— A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nat Genet*, 2001, **27**, 439-441.
5. de Vries RR, Fat RF, Nijenhuis LE, et al.— HLA-linked genetic control of host response to *Mycobacterium leprae*. *Lancet*, 1976, **2**, 1328-1330.
6. Fine PE, Wolf E, Pritchard J, et al.— HLA-linked genes and leprosy: a family study in Karigiri, South India. *J Infect Dis*, 1979, **140**, 152-161.
7. van Eden W, Gonzalez NM, de Vries RR, et al.— HLA-linked control of predisposition to lepromatous leprosy. *J Infect Dis*, 1985, **151**, 9-14.
8. Xu KY, de Vries RR, Fei HM, et al.— HLA-linked control of predisposition to lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1985, **53**, 56-63.
9. van Eden W, de Vries RR.— Occasional review-HLA and leprosy : a re-evaluation. *Lepr Rev*, 1984, **55**, 89-104.
10. 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**, 829-836.
11. Cellier M, Govoni G, Vidal S, et al.— Human natural resistance-associated macrophage protein : cDNA cloning, chromosomal mapping, genomic organization, and tissue-specific expression. *J Exp Med*, 1994, **180**, 1741-1752.
12. Abel L, Sanchez FO, Oberti J, et al.— Susceptibility to leprosy is linked to the human NRAMP1 gene. *J Infect Dis*, 1998, **177**, 133-145.
13. Shaw MA, Atkinson S, Dockrell H, et al.— An RFLP map for 2q33-q37 from multibacillary mycobacterial and leishmanial disease families : no evidence for an Lsh/Itly/Bcg gene homologue influencing susceptibility to leprosy. *Ann Hum Genet*, 1993, **57**, 251-271.
14. Levee G, Liu J, Gicquel B, et al.— Genetic control of susceptibility to leprosy in French Polynesia; no evidence for linkage with markers on telomeric human chromosome 2. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1994, **62**, 499-511.
15. Alcais A, Sanchez FO, Thuc NV, et al.— Granulomatous reaction to intradermal injection of lepromin (Mitsuda reaction) is linked to the human NRAMP1 gene in Vietnamese leprosy sibships. *J Infect Dis*, 2000, **181**, 302-308.
16. Dye C, Scheele S, Dolin P, et al.— Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*, 1999, **282**, 677-686.
17. Bloom BR, Small PM.— The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med*, 1998, **338**, 677-678.

18. 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.
19. Comstock GW.— Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey. *Am Rev Respir Dis*, 1978, **117**, 621-624.
20. Bellamy R, Beyers N, McAdam KP, et al.— Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans : a genome-wide scan. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**, 8005-8009.
21. Alcaïs A, Remus N, El Baghdadi D, et al.— Genetic susceptibility to tuberculosis: from monogenic to polygenic inheritance. *Sepsis*, 2001, **4**, 237-246.
22. Bothamley GH, Beck JS, Schreuder GM, et al.— Association of tuberculosis and M. tuberculosis-specific antibody levels with HLA. *J Infect Dis*, 1989, **159**, 549-555.
23. Ravikumar M, Dheenadhayalan V, Rajaram K, et al.— Associations of HLA-DRB1, DQB1 and DPB1 alleles with pulmonary tuberculosis in south India. *Tuber Lung Dis*, 1999, **79**, 309-317.
24. Hawkins BR, Higgins DA, Chan SL, et al.— HLA typing in the Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council study of factors associated with the breakdown to active tuberculosis of inactive pulmonary lesions. *Am Rev Respir Dis*, 1988, **138**, 1616-1621.
25. Cox RA, Downs M, Neimes RE, et al.— Immunogenetic analysis of human tuberculosis. *J Infect Dis*, 1988, **158**, 1302-1308.
26. Sanjeevi CB, Narayanan PR, Prabakar R, et al.— No association or linkage with HLA-DR or -DQ genes in south Indians with pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis*, 1992, **73**, 280-284.
27. Singh SP, Mehra NK, Dingley HB, et al.— Human leukocyte antigen (HLA)-linked control of susceptibility to pulmonary tuberculosis and association with HLA-DR types. *J Infect Dis*, 1983, **148**, 676-681.
28. Teran-Escandon D, Teran-Ortiz L, Camarena-Olvera A, et al.— Human leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis: molecular analysis of class II alleles by DNA amplification and oligonucleotide hybridization in Mexican patients. *Chest*, 1999, **115**, 428-433.
29. Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S, et al.— Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *JAMA*, 1998, **279**, 226-228.
30. Greenwood CM, Fujiwara TM, Boothroyd LJ, 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.
31. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, et al.— Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med*, 1998, **338**, 640-644.
32. Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ.— Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet*, 1993, **52**, 506-516.
33. Casanova JL, Blanche S, Emile JF, et al.— Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics*, 1996, **98**, 774-778.
34. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lamas D, et al.— A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet*, 1999, **21**, 370-378.
35. Frucht DM, Holland SM.— Defective monocyte costimulation for IFN-gamma production in familial disseminated Mycobacterium avium complex infection: abnormal IL-12 regulation. *J Immunol*, 1996, **157**, 411-416.
36. Bach EA, Aguet M, Schreiber RD.— The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling. *Ann Rev Immunol*, 1997, **15**, 563-591.
37. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, et al.— Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1956-1961.
38. Dorman SE, Holland SM.— Mutation in the signal-transducing chain of the interferon-gamma receptor and susceptibility to mycobacterial infection. *J Clin Invest*, 1998, **101**, 2364-2369.
39. Fieschi C, Dupuis S, Picard C, et al.— High levels of interferon gamma in the plasma of patients with complete interferon gamma-receptor deficiency. *Pediatrics*, 2001, **107**, E48.
40. Doffinger R, Jouanguy E, Dupuis S, et al.— Partial interferon-gamma receptor signaling chain deficiency in a patient with bacille Calmette-Guerin and Mycobacterium abscessus infection. *J Infect Dis*, 2000, **181**, 379-384.
41. Dupuis S, Dargemont C, Fieschi C, et al.— Impairment of mycobacterial but not viral immunity by a germline human STAT1 mutation. *Science*, 2001, **293**, 300-303.
42. Picard C, Baud O, Fieschi C, et al.— Diagnosis and management of inheritable disorders of interferon- γ -mediated immunity, in CMR Ed., *Primary T-cell immunodeficiencies*. WB Saunders Co, Baltimore, 2000, 65-76.
43. Dupuis S, Doffinger R, Picard C, et al.— Human interferon-gamma-mediated immunity is a genetically controlled continuous trait that determines the outcome of mycobacterial invasion. *Immunol Rev*, 2000, **178**, 129-137.
44. Gately MK, Renzetti LM, Magram J, et al.— The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Ann Rev Immunol*, 1998, **16**, 495-521.
45. Picard C, Fieschi C, Altare F, et al.— Inherited interleukin-12 deficiency : IL12B genotype and clinical phenotype of thirteen patients from six kindreds. *Am J Hum Genet*, 2001, in press.
46. Altare F, Durandy A, Lamas D, et al.— Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science*, 1998, **280**, 1432-1435.
47. 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.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr S. Plancoulaine, INSERM U550, Laboratoire de Génétique humaine des Maladies infectieuses, Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, 156, rue de Vaugirard, 75015 Paris, France.