

Etude de l'association des polymorphismes fonctionnels touchant les gènes de l'immunité avec la susceptibilité à la tuberculose pulmonaire en Algérie

Y. BENBETKA¹, K. SAADI¹, F. MESSABIH², H. AMROUNE², A. FISSAH¹
1- Service Pneumologie CHU Lamine Debaghine / 2- Service Immunologie IPA

Abstract

Contexte : Les facteurs génétiques de l'hôte peuvent jouer un rôle dans la susceptibilité à la tuberculose (TB) active et plusieurs polymorphismes dans différents gènes ont été décrites et associées à des maladies à ce jour.

Objectifs: L'étude de certains polymorphismes de gènes, dont les produits sont impliqués dans la défense anti- mycobacterium tuberculosis (M.tb), et qui pourraient être impliqués dans la susceptibilité ou la résistance à la tuberculose pulmonaire (TP).

Méthodes : C'est une étude d'association basée sur l'analyse de la distribution des allèles d'un polymorphisme d'un gène candidat entre une population malades «cas-index» et des sujets sains «témoins» : les patients atteints de tuberculose (n = 102), et les patients non atteints (n = 204). Tous les polymorphismes, à l'exception du polymorphisme IL1RN 86pb VNTR, ont été typés par la technique de la PCR en temps réel (PCR TaqMan®) en utilisant les kits de Applied Biosystèmes™.

Résultats : Dans cette étude, des tendances ont été retrouvées pour plusieurs polymorphismes :

TLR2 +596T/C (p=0,052 pour l'allèle TC), TNF -308G/A (p=0,072 pour l'allèle GG) et NOS2-277T/C (P=0,090 pour l'allèle TT) alors qu'aucune valeur significative ou une tendance vers une association n'a été retrouvée pour les polymorphismes : TLR2 -16934 A/T (rs4696480), TLR2 +1349T/C (rs3804100), TIRAP 180Ser/Leu (rs8177374), TNF -1031T/C (rs1799964), TNF -238G/A (rs361525), IL1RN 86pb VNTR, IL1B -511A/G (rs3087258), IL1B +3953G/A (rs1143634), IL 12B 1188T/G (rs3212227) et NOS2-1659G/A (rs8078340).

Conclusions : Ces résultats suggèrent l'importance des études génétiques sur la tuberculose.

L'identification de ces principaux polymorphismes génétiques apportera des éléments essentiels pour comprendre les mécanismes pathogéniques impliqués dans la réponse aux agents infectieux, et aura des implications considérables pour le développement de nouvelles stratégies de contrôle des maladies infectieuses.

Mots clés : Tuberculose / génétique. Polymorphisme. Allèles. Génotype.

Background : Host genetic factors may play a role in susceptibility to tuberculosis (TB) active and several polymorphisms in different genes have been described and associated with diseases to date.

Objectives : The study of certain polymorphisms of genes whose products are involved in the anti-*M.tb* defense, which might be involved in susceptibility or resistance to TP.

Methods : This is an association study based on the analysis of the distribution of alleles of a candidate gene polymorphism between a sick population "index case" and healthy subjects "control" patients Tuberculosis (N = 102, and TB (n = 204) patients not. All polymorphisms except 86pb IL1RN VNTR polymorphism were typed by the technique of real-time PCR (TaqMan® PCR) using Applied Biosystems™ kits.

Results : In this study, trends were found for several polymorphisms : TLR2 596 T / C (p = 0.052

for allele TC), TNF-308G / A (p = 0.072 for GG allele) and NOS2-277T / C (P = 0.090 for allele TT) while no significant value or a trend toward association was found for polymorphisms: TLR2 -16934 A / T (rs4696480), TLR2 1349 T / C (rs3804100) TIRAP 180Ser/Leu (rs8177374), TNF-1031T / C (rs1799964), TNF-238G / A (rs361525), 86pb IL-1RN VNTR, IL1B-511A / G (rs3087258), IL1B 3953 G / A (rs1143634) IL 12B 1188T / G (rs3212227) and NOS2-1659G / A (rs8078340).

Conclusions : These results suggest the importance of genetic studies of tuberculosis. The identification of key genetic polymorphisms provide essential elements to understand the pathogenic mechanisms involved in the response to infectious agents, and will have significant implications for the development of new strategies to control infectious diseases.

Keywords : tuberculosis / genetics. Polymorphism. Alleles. Genotype.

Introduction

La tuberculose pulmonaire (TP) est une maladie infectieuse à transmission interhumaine liée au mycobacterium tuberculosis (*M.tb*). On compte chaque seconde, selon l'OMS, une nouvelle infection par le BK dans le monde^[1]. C'est une maladie **multifactorielle** résultant d'une interaction complexe **hôte** (génétique) / **bactérie** (virulence du *M.tb* et charge bactérienne)/**et environnement** (conditions socio-économiques, promiscuité). *M.tb*, le germe responsable de la maladie, est un germe à multiplication intracellulaire, transmis principalement par voie aérienne. La virulence intrinsèque d'une espèce mycobactérienne n'est pas le seul facteur déterminant la sévérité de la maladie associée, 33% de la population du globe est infectée par *M.tb*, environ 10% de ces cas seule

ment vont développer une tuberculose maladie. Il est démontré actuellement que le développement de la maladie dépend pour une large part de la susceptibilité /résistance génétique déterminée de l'hôte infecté.

La base génétique de la susceptibilité à la tuberculose se traduit phénotypiquement par l'incapacité de l'hôte à développer une réaction immunitaire adéquate pour protéger contre l'infection. Le rôle de facteurs génétiques dans la prédisposition à la tuberculose a été suggéré par plusieurs études épidémiologiques : la différence de susceptibilité selon les races et les ethnies^[2], les études chez les jumeaux qui ont montré une plus grande concordance de la survenue de la maladie entre les jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux dizygotes^[3,4], ainsi que la différence

de susceptibilité à l'infection expérimentale entre les différentes lignées de souris et de lapins^[5,6,7]. La preuve directe de l'implication des facteurs génétiques de l'hôte est apportée par la tragique infection accidentelle par une souche de *M.tb* en 1926 à Luibeck (Allemagne) de 251 enfants qui a provoqué 77 décès, 127 eurent des signes radiologiques et 47 restèrent asymptomatiques^[8].

La réponse immunitaire anti-*M.tb* est principalement une réponse cellulaire de type hypersensibilité retardée. Cette immunité implique l'immunité innée et l'immunité adaptative et chaque élément a son importance dans les différentes phases.

Les études faites sur la tuberculose dans différentes populations du monde ont retrouvé des gènes

de susceptibilité ou de résistance différent d'une population à une autres. Quels pourraient être les gènes impliqués, dans notre population algérienne.

Les gènes candidats qui sont étudiés :

- Gènes de l'immunité innée : TLR2, TIRAP.
- Gènes des cytokines et des chimiokines : IL12, TNF α .
- Gènes de la phase effectrice : NOS2.

Objectif

L'objectif de ce présent travail est l'étude de profil génétique des patients atteints de TP (L'étude de certains polymorphismes de gènes, dont les produits sont impliqués dans la défense anti-M.tb, et qui pourraient être impliqués dans la susceptibilité ou la résistance à la TP). C'est une étude d'association basée sur l'analyse de la distribution des allèles d'un polymorphisme d'un

gène candidat entre une population malades «cas-index» et des sujets sains «témoins».

Nous avons choisi pour l'étude 12 polymorphismes fonctionnels (influences le niveau d'expression ou la production ou la conformation de la protéine codée par le gène polymorphe) dont le rôle, dans la susceptibilité ou la résistance à la TP, a été démontré dans d'autres populations. Le tableau 1 décrit les polymorphismes choisis pour l'étude.

Tableau 1 : Les caractéristiques des polymorphismes étudiés

Gène	Polymorphisme	Effet du polymorphisme (fonctionnel)	Association avec la TB	Référence
TLR2	-16934A/T (rs4696480)	↓ de la production de cytokines pro inflammatoires		
	+596T/C (rs3804099)	↓ l'expression de MyD88 et le ↑ la production de cytokines pro inflammatoires	Susceptibilité	[9, 10]
	+1349T/C (rs3804100)		Susceptibilité à la méningite tuberculeuse et la miliaire	[10]
			variable	[11]
TIRAP	S180L(rs8177374)	Change la conformation de la protéine et ↓ le signal des TLR	protection	[12, 13]
TNF	-1031T/C(rs1799964)			
	-857G/A(rs4987086)		Susceptibilité	[14]
	-308G/A(rs1800629)	↑ la production de TNF	Susceptibilité	[15]
	-238G/A(rs361525)	↑ la production de TNF		
IL1B	-511A/G (rs3087258)	↑ la production d'IL1B	Susceptibilité	[16, 17]
	+3953G/A(rs1143634)	↑ la production d'IL1B	Susceptibilité	[17]
IL1RN	86pb VNTR intron 2	↑ la production d'IL1Ra	Protection	[18]
			Susceptibilité pleurale	[19]
IL12B	3'UTR 1188A/C (rs3212227)	↓ la production IL12p40	susceptibilité	[20, 21, 22]
	-277T/C (rs2779248)		Susceptibilité à la TB miliaire	[23]Cra. 72-A, No. 78-B-141, Medellin, Colombia.</auth-address><titles><title>A polymorphism in the inducible nitric oxide synthase gene is associated with tuberculosis</title><secondary-title>Tuberculosis (Edinb
NOS2	-1659G/A (rs8078340)	↓ la production du NO	susceptibilité	[2]

Matériel et méthodes

1- Matériel d'étude :

Cette étude est effectuée sur les ADN provenant des sujets malades et témoins répartis comme suit :

1-1- Les patients

Il s'agit de 102 patients atteints de TP, recrutés au niveau du service de pneumologie CHU Lamine Debaghine et présentant une TP prouvée par des examens directs, la culture du BK ou d'examen histologiques. La forme pulmonaire peut être associée ou non à une TEP.

Les patients ne présentent pas de comorbidités (DID, insuffisance rénale ...) et ont une sérologie HIV négative. Le sexe ratio est de 0,61 (61% masculin) avec un âge qui varie entre 15 et 85 ans.

1-2- Les témoins

Il s'agit de 204 sujets sains non apparentés aux patients, non atteints de tuberculose (examens d'exclusions basé sur les élé-

ments cliniques et la radiologie) et n'ont jamais fait de tuberculose maladie, quelque soit sa forme, au cours de leur vie (éliminé par l'anamnèse). L'âge des témoins varie entre 18 et 54 ans avec une moyenne de 30 ± 7 ans. Le sexe ratio H/ F est de 3:2.

1-3- Matériel biologique

Cette étude est effectuée sur l'ADN des malades et des témoins extraits à partir de sang total prélevé sur anticoagulant selon la technique d'extraction au phénol/chloroforme. La concentration de l'ADN obtenu est calculée, après dosage spectrophotométrique à 260 et 280 nm. Quant à sa qualité, elle est appréciée par le calcul du rapport : DO260/DO280 qui doit être compris entre 1,8 et 2.

2- Méthodes

2-1- PCR en temps réel

Tous les polymorphismes, à l'exception du polymorphisme

IL1RN 86pb VNTR, ont été typés par la technique de la PCR en temps réel (PCR TaqMan®) en utilisant les kits de Applied Biosystems™.

La PCR Taqman est basée sur l'utilisation de sondes fluorescentes (sonde VIC et sonde FAM) qui sont spécifique chacune à un allèle du polymorphisme étudié. Les références des essais TaqMan® utilisés pour chaque polymorphisme sont mentionnées dans le tableau 2.

2-2- PCR Simple

Pour le polymorphisme IL1RN 86pb VNTR, le génotypage a été réalisé par une PCR simple, en utilisant le couple d'amorces suivantes : F (Forward) : 5'-CTC AGC AAC ACT CCT AT-3' et R (Reverse) : 5'-TCC TGG TCT GCA GGT AA-3'. les produits d'amplification sont directement analysés par une électrophorèse sur gel d'agarose à 2% ; l'allèle 1, correspondant à la présence de quatre répétitions de 8 4pb,

Tableau 2 : Références et caractéristiques des essais TaqMan® pour les polymorphismes étudiés

Gène	polymorphisme	rs	Reconnaissance du VIC/FAM	Référence
TLR2	-16934 A/T	rs4696480	A/T	C_27994607_10
	+596 T/C	rs3804099	C/T	C_22274563_10
	+1349 T/C	rs3804100	C/T	C_25607727_10
TIRAP	180 Ser/Leu	rs8177374	C(S)/T(L)	C_25983622_10
TNF	-1031 T/C	rs1799964	C/T	C_7514871_10
	-308 G/A	rs1800629	A/G	C_7514879_10
	-238 G/A	rs361525	A/G	C_2215707_10
ILB	+3953 G/A	rs1143634	A/G	C_15793122_10
	-511 A/G	rs3087258	G/A	C_9546517_10
NOS2	NOS2-277T/C	rs2779248	C/T	C_2593688_10
	NOS2-1659G/A	rs8078340	A/G	C_29024700_10

donne une bande de 410pb, tandis que l'allèle 2 (2 répétitions) se présente sous forme d'une bande de 240pb, les allèles 3 (3 répétitions), 4 (5 répétitions) et 5 (6 répétitions) donnent des bandes à 325pb, 500pb et 595pb, respectivement.

3- Analyses statistiques

L'équilibre de Hardy-Weinberg dans la population témoin a été apprécié par le test de χ^2 entre les fréquences observés et les fréquences attendu selon l'équilibre pré-cité, un test de χ^2 avec $n(n-1)/2$ degré de liberté a été utilisé, où l'on représente le nombre des allèles du polymorphisme étudié. Les fréquences génotypiques et alléliques chez les malades et témoins sont comparées au moyen de test non paramétrique χ^2 . La correction de Yates est utilisé pour les effectifs réduits ($n < 5$) et le P obtenu est appelé P corrigé (P_c). La différence entre

malades et témoins est considéré comme statistiquement significative quand le P est $< 0,05$.

Résultats :

L'analyse des fréquences alléliques et génotypiques des polymorphismes étudiés (TLR2 : -16934 A/T (rs4696480), TLR2 +1349T/C (rs3804100), TIRAP 180Ser/Leu (rs8177374), TNF -1031T/C (rs1799964), TNF -238G/A (rs361525), IL1RN 86pb VNTR, IL1B -511A/G (rs3087258), IL1B +3953G/A (rs1143634), IL 12B 1188T/G (rs3212227) et NOS2-1659G/A(rs8078340)) n'a pas montré une différence statistiquement significative entre les patients et les contrôles (voir tableau 3). Cependant trois polymorphismes (TLR2 +596T/C (rs3804099) et TNF -308G/A (rs1800629) et NOS2-277T/C (rs2779248)) montrent une tendance d'association. En effet, le génotype TT du polymorphisme TLR2 +596T/C

(rs3804099) est légèrement plus fréquent chez les patients comparé aux témoins (33.33% chez les patients Vs 24.02% chez les témoins ; $p=0.084$), de l'autre coté le génotype hétérozygote TC est légèrement plus fréquent chez les témoins (40.20% chez les patients vs 51.96% chez les témoins ; $p=0.052$). De la même manière le génotype GG du polymorphisme TNF -308G/A (rs1800629) est légèrement plus fréquent chez les patients comparé aux témoins (80.58% chez les patients Vs 71.08% chez les témoins ; $p=0.072$), et le génotype hétérozygote GA est légèrement plus fréquent chez les témoins (18.45% chez les patients vs 27.45% chez les témoins ; $p=0.083$). Enfin, le génotype TT du polymorphisme NOS2-277T/C est légèrement plus fréquent chez les patients comparés aux témoins (32,04% chez les patients vs 23,04% chez les

contrôles : $P=0.090$).

Tableau 3 : Comparaison des fréquences alléliques et génotypiques des polymorphismes étudiés entre les patient et les témoins

Patients N (%)		Témoins N (%)	P
TLR2 -16934 A/T (rs4696480)			
Génotypes			
AA	26 (25,49)	48 (23,53)	0,706
AT	48 (47,06)	104 (50,98)	0,518
TT	28 (27,45)	52 (25,49)	0,713
Allèles			
A	100(49,02)	200(49,02)	1,000
T	104(50,98)	208(50,98)	
TLR2 +596T/C (rs3804099)			
Génotypes			
TT	34 (33,33)	49 (24,02)	0,084

TC	41 (40,20)	106 (51,96)	0,052
CC	27 (26,47)	49 (24,02)	0,640
Allèles			
T	109(53,43)	204(50)	0,423
C	95(46,57)	204(50)	
TLR2 +1349T/C (rs3804100)			
Génotypes			
TT	87 (85,29)	180 (88,24)	0,467
TC	15 (14,71)	23 (11,27)	0,391
CC	0 (00)	01 (0,49)	0,479
Allèles			
T	189(92,65)	383(93,87)	0,563
C	15(7,35)	25(6,13)	

TIRAP 180Ser/Leu (rs8177374)			
Génotypes			
SS	79 (77,45)	161 (78,92)	0,768
SL	19 (18,63)	40 (19,61)	0,838
LL	04 (3,92)	03 (1,47)	0,176
Allèles			
S	177 (86,76)	362 (88,73)	0,481
L	27 (13,24)	46 (11,27)	
TNF -1031T/C (rs1799964)			
Génotypes			
TT	55 (53,92)	109 (53,43)	0,935
TC	37 (36,27)	78 (38,24)	0,738
CC	10 (9,80)	17 (8,33)	0,669
Allèles			
T	147 (72,06)	296 (72,55)	0,898
C	57 (27,94)	112 (27,45)	
TNF -308G/A (rs1800629)			
Génotypes			
GG	83 (80,58)	145 (71,08)	0,072
GA	19 (18,45)	56 (27,45)	0,083
AA	01 (0,97)	3 (1,47)	0,715
Allèles			
	185 (89,81)	346 (84,80)	0,087
	21 (10,19)	62 (15,20)	
TNF -238G/A (rs361525)			
Génotypes			
GG	90 (87,38)	177 (87,38)	0,880
GA	13 (12,62)	26 (12,75)	0,975
AA	00 (00)	01 (0,49)	0,477
Allèles			
G	193 (93,69)	380 (93,14)	0,796
A	13 (6,31)	28 (6,86)	
IL1RN 86pb VNTR			
Génotypes			
44	69(67,65)	133 (65,20)	0,588
42	20 (19,61)	56 (27,45)	0,146
22	4 (3,92)	2 (0,98)	0,078
45	3 (2,94)	4 (1,96)	0,580
43	4 (3,92)	7 (3,43)	0,816

23	1 (0,98)	2 (0,98)	0,994
Allèles			
4	165 (84,93)	333 (81,62)	0,826
2	29 (10,96)	62 (15,20)	0,784
5	3 (1,37)	4 (0,98)	Ns
3	7 (2,74)	9 (2,21)	Ns
IL1B -511A/G (rs3087258)			
Génotypes			
AA	16(16,00)	41(20,10)	0,390
AG	56(56,00)	102(50)	0,325
GG	28(28,00)	61(29,90)	0,732
Allèles			
A	88(44,00)	184(45,10)	0,798
G	112(56,00)	224(54,90)	
IL1B +3953G/A (rs1143634)			
Génotypes			
GG	46(45,10)	92(45,10)	1,000
GA	46(45,10)	85(41,67)	0,567
AA	10(9,80)	27(13,24)	0,385
Allèles			
G	138(67,65)	269(65,93)	0,672
A	66(32,35)	139(34,07)	
IL 12B 1188T/G (rs3212227)			
Génotypes			
TT	50 (49,02)	98 (48,04)	0,871
TG	43 (42,16)	82 (40,20)	0,742
GG	09 (8,82)	24 (11,76)	0,434
Allèles			
T	143 (70,10)	278 (68,14)	0,622
G	61 (29,90)	130 (31,86)	
NOS2-277T/C (rs2779248)			
Génotypes			
TT	33 (32,04)	47 (23,04)	0,090
TC	42 (40,78)	101 (49,51)	0,148
CC	28 (27,18)	56 (27,45)	0,961
Allèles			
T	108 (52,43)	195 (47,79)	0,278
C	98 (47,57)	213 (52,21)	
NOS2-1659G/A(rs8078340)			

Génotypes			
GG	71 (68,93)	125 (61,58)	0,205
GA	30 (29,13)	66 (32,51)	0,546
AA	02 (1,94)	12 (5,91)	0,116
Allèles			
G	172(83,50)	316(77,83)	0,100
A	34(16,50)	90(22,17)	

Discussion

Après exposition, la majorité des sujets deviennent infectés par le bacille, parmi eux, environ 10% développent une 0, tuberculose maladie (TP et /ou TEP).cette variabilité dépend de plusieurs facteurs, notamment le facteur génétique de l'hôte. Dans les TP, des études d'association avec de multiples gènes ont été réalisées avec l'exemple de gène NRAMP1 (**Natural résistance-associated macrophage protein-1**)^[24] aussi, la TP peut relever d'une prédisposition mendélienne liée a un défaut de l'axe de l'IL12-INF γ ^[25]. De nouvelles stratégies utilisant l'exploration de l'ensemble du génome (étude GWAS = génome-wide association studies, OU séquençage direct du génome) sont en cour d'exploration^[26].

Dans notre étude, aucune valeur significative ou une tendance vers une association n'a été retrouvée pour les polymorphismes : **TLR2 -16934 A/T (rs4696480)**, **TLR2 +1349T/C (rs3804100)**, **TIRAP 180Ser/Leu (rs8177374)**, **TNF -1031T/C (rs1799964)**, **TNF -238G/A (rs361525)**, **IL1RN 86pb VNTR**, **IL1B -511A/G (rs3087258)**, **IL1B +3953G/A (rs1143634)**, **IL 12B 1188T/G (rs3212227)**et **NOS2-1659G/A (rs8078340)**. Ces mêmes gènes ont été étu-

diés dans plusieurs populations avec des résultats controverses. Pour le polymorphisme **TIRAP 180Ser/Leu (rs8177374)** une méta analyse a démontré son association avec la susceptibilité à la

TP^[27] alors que des valeurs non significatives ont été retrouvées dans le West Africain^[13] pour les polymorphismes **IL1B +3953G/A (rs1143634)**, **IL 12B 1188T/G (rs3212227)**, **TNF -1031T/C (rs1799964)** et **TNF -238G/A (rs361525)** peu de différences ont été observées entre les différentes régions de Taïwan, Par contre, 02 régions ont montré des différences significatives avec les peuples autochtones^[28, 29].

Cependant, des tendances ont été retrouvées pour plusieurs polymorphismes dans notre série : **TLR2 +596T/C (p=0,052 pour l'allèle TC)**, **TNF -308G/A (p=0,072 pour l'allèle GG)** et **NOS2-277T/C(P=0,090 pour l'allèle TT)**. Dans la littérature, une susceptibilité à la TP a été retrouvé associée avec les polymorphismes **TLR2 +596T/C** dans plusieurs populations [9, 10, 30], **le TNF -308G/A** enTaiwan [29]et **NOS2-277T/C** enColombie pour la milliaire tuberculeuse [23]. Cependant, cettesusceptibilité n'est pas retrouvée dans une méta analyse faite sur 3630 malades et 4055 témoins^[14] et dans une étude faite en brésil (113 malades)^[31] pour le **TNF -308G/A..** Pour notre série, plusieurs caractères intéressants : L'incidence de la tuberculose dans notre pays, la vaccination par le

BCG est systématique a la naissance et la population composée d'une ethnie unique. A ce stade d'étude, on ne peut pas parler de la susceptibilité ou résistance a la tuberculose, mais d'une tendance qui a été mise en évidence pour plusieurs polymorphisme, qui peut être confirmé par l'augmentation de l'échantillon, l'étude associée de plusieurs génotypes et /ou l'étude par forme clinique de la maladie. L'analyse de l'association des différents polymorphismes avec les formes cliniques (miliaire, forme localisée, caverne...) n'a pas trouvé, a ce stade, des particularités. Dans la même population, une susceptibilité a été retrouvé dans une série algérienne pour TOA (tuberculose osteo-articulaire).

Conclusion

Dans l'histoire de la tuberculose, une amélioration des conditions sociales et économiques contribue à améliorer la lutte contre cette maladie. Cependant, à exposition comparable, la réponse à M. tuberculosis varie selon l'individu, ceci est expliqué par l'implication d'autres facteurs. La recherche fondamentale s'oriente vers l'identification d'une prédisposition ou résistance génériques aux maladies Infectieuses.

L'identification de ces principaux polymorphismes génétiques apportera des éléments essentiels pour comprendre les mécanismes pathogéniques impliqués dans la réponse aux agents infectieux, et aura des implications considérables pour le développement de nouvelles stratégies de contrôle des maladies infec-

tieuses.

Les différentes études faites sur la tuberculose dans le monde, n'ont pas pu mettre en évidence un gène majeur de susceptibilité qui sera présents dans toutes les populations étudiés. D'une façon générale les différentes études ont montré des résultats différents parfois controversés. cette prédisposition va d'un contrôle mono génique simple a une hérédité polygénique complexe en passant par des effets intermédiaires de gène majeur. Sur notre population, Il est très important de continuer l'étude de ces gènes et d'autres gènes sur d'autres malades et d'essayer d'augmenter l'échantillon, pour confirmer on infirmer ces résultats, en sachant qu'à l'heure actuelle, aucune étude n'a été faite sur la tuberculose pulmonaire en Algérie.

Références bibliographiques :

1. Global tuberculosis report 2012, W.H.O.press, Editor 2012, World Health Organization (WHO) : Geneva.
2. Stead, W.W., et al., Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med*, 1990. 322(7): p. 422-7.
3. Kallmann, F.J. and D. Reisner, Twin studies on the significance of genetic factors in tuberculosis. *Am Rev Tuberc*, 1942. 16 : p. 593-617.
4. Comstock, G.W., Tuberculosis in twins : a re-analysis of the Proffit survey. *Am Rev Respir Dis*, 1978. 117(4): p. 621-4.
5. Lurie, M.B., S. Abramson, and A.G. Heppleston, On the response of genetically resistant and susceptible rabbits to the quantitative inhalation of human type tubercle bacilli and the nature of resistance to tuberculosis. *J Exp Med*, 1952. 95(2) : p. 119-34.
6. Flynn, J.L., et al., Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*, 1995. 2(6) : p. 561-72.
7. Kramnik, I., et al., Genetic control of resistance to experimental infection with virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000. 97(15) p. 8560-5.
8. Dubos RJ, D.J., *The white plague; tuberculosis, man and society*. 1st ed., Boston : Little Brown, 1952.
9. Wit, E.d., Analysis of host determining factors in susceptibility to tuberculosis in the south african coloured population 2009, Stellenbosch University.
10. Velez, D.R., et al., Variants in toll-like receptors 2 and 9 influence susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians, African-Americans, and West Africans. *Hum Genet*, 2010. 127(1): p. 65-73.
11. Stead, W.W., 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(1) : p. 65-77.
12. Castiblanco, J., et al., TIRAP (MAL) S180L polymorphism is a common protective factor against developing tuberculosis and systemic lupus erythematosus. *Infect Genet Evol*, 2008. 8(5): p. 541-4.
13. Khor, C.C., et al., A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis. *Nat Genet*, 2007. 39(4): p. 523-8.
14. Zhu, H., et al., Tumor necrosis factor alpha -308G>A, -863C>A, -857C>T gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility : a meta-analysis. *Gene*, 2012. 509(2): p. 206-14.
15. Wang, Q., et al., TNF-308 gene polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis involving 18 studies. *Mol Biol Rep*, 2012. 39(4): p. 3393-400.
16. Awomoyi, A.A., et al., Polymorphism in IL1B: IL1B-511 association with tuberculosis and decreased lipopolysaccharide-induced IL-1 β in IFN- γ primed ex-vivo whole blood assay. *J Endotoxin Res*, 2005. 11(5): p. 281-6.
17. Gomez, L.M., et al., Analysis of IL1B, TAP1, TAP2 and IKBL polymorphisms on susceptibility to tuberculosis. *Tissue Antigens*, 2006. 67(4): p. 290-6.
18. Bellamy, R., et al., Assessment of the interleukin 1 gene cluster and other candidate gene polymorphisms in host susceptibility to tuberculosis. *Tuber Lung Dis*, 1998. 79(2) : p. 83-9.
19. Wilkinson, R.J., et al., Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1 β on tuberculosis. *J Exp Med*, 1999. 189(12) : p. 1863-74.
20. Morris, G.A., et al., Interleukin 12B (IL12B) genetic variation and pulmonary tuberculosis: a study of cohorts from The Gambia, Guinea-Bissau, United States and Argentina. *PLoS One*, 2011. 6(2) : p. e16656.
21. Morahan, G., et al., Association of variants in the IL12B gene with leprosy and tuberculosis. *Tissue Antigens*, 2007. 69 Suppl 1 : p. 234-6.
22. Tso, H.W., et al., Associations between IL12B polymorphisms and tuberculosis in the Hong Kong Chinese population. *J Infect Dis*, 2004. 190(5): p. 913-9.
23. Gomez, L.M., et al., A polymorphism in the inducible nitric oxide synthase gene is associated with tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*, 2007. 87(4): p. 288-94.
24. Li, H.T., et al., SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006. 10(1): p. 3-12.
25. Fieschi, C., [Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: defects in the IL-12/IFN γ pathway]. *Presse Med*, 2006. 35(5 Pt 2) : p. 879-86.
26. El Baghdadi, J., et al., [Human genetics of tuberculosis]. *Pathol Biol (Paris)*, 2013. 61(1): p. 11-6.
27. Miao, R., et al., Meta-analysis on the association of TIRAP S180L variant and tuberculosis susceptibility. *Tuberculosis (Edinb)*, 2011. 91(3) : p. 268-72.
28. Freidin, M.B., et al., Association between the 1188 A/C polymorphism in the human IL12B gene and Th1-mediated infectious diseases. *Int J Immunogenet*, 2006. 33(3) : p. 231-2.
29. Trejaut, J.A., et al., Cytokine gene polymorphisms in Taiwan. *Tissue Antigens*, 2004. 64(4): p. 492-9.
30. Yim, J.J., et al., The association between microsatellite polymorphisms in intron II of the human Toll-like receptor 2 gene and tuberculosis among Koreans. *Genes Immun*, 2006. 7(2) : p. 150-5.
31. M.M.D.O.e.a., Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of the TNF- α (-238/-308) gene among TB and non TB patients: Susceptibility markers of TB occurrence? . *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 30 (4) Jul/Ago de 2004. Hospital Estadual Santa Maria (Santa Maria State Hospital).