

## Découverte d'une prédisposition génétique à la tuberculose

Certaines personnes seraient plus vulnérables à la bactérie à l'origine de la tuberculose. Telle est la découverte qui vient d'être publiée dans *Science Immunology* par deux équipes Inserm de l'Institut *Imagine*, à l'Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades AP-HP, et au Rockefeller Institute de New York.

Un européen sur 600 est porteur d'une altération des deux copies du gène *TYK2*, ce qui augmente leur risque de développer la tuberculose à la suite de l'exposition à la mycobactérie - *Mycobacterium tuberculosis*. C'est la première fois qu'une prédisposition monogénique est mise en évidence pour cette maladie infectieuse, qui touche 10,4 millions de malades dans le monde et cause 1,7 millions de morts par an.

Seules 10 % des personnes infectées par la mycobactérie développent effectivement la tuberculose. D'où vient cette résistance naturelle des 90% restants ? Un cas d'étude pour les équipes du Dr Laurent Abel et du Pr Jean-Laurent Casanova. Leurs laboratoires se consacrent de longue date à mieux comprendre les origines génétiques des maladies infectieuses sévères de l'enfant. « *Il existe des déficits immunitaires acquis, comme le SIDA, qui augmentent le risque de développer la tuberculose mais aussi d'autres pathologies* » explique Laurent Abel. Les individus ne sont alors plus en capacité de lutter contre les infections et l'exposition à des mycobactéries même peu virulentes devient une source de danger.

### Une mutation fréquente qui rend vulnérable à l'infection ...

C'est en analysant l'ADN de patients ayant développé une tuberculose que les équipes de Laurent Abel et Jean-Laurent Casanova ont révélé une variation du gène *TYK2*. Cette dernière rend les personnes concernées plus vulnérables à l'infection par la mycobactérie *Mycobacterium tuberculosis*. « *Il faut que les deux copies du gène – celle héritée de la mère et celle du père – soient mutées pour que le risque soit accru, précise le Pr Casanova. La présence de cette homozygotie bloque des voies de signalisation faisant intervenir les interleukines IL-12 et IL-23 chargées de produire l'Interféron gamma, dont le rôle est de détruire les mycobactéries.* »

En Europe, 1 individu sur 600 est porteur de cette homozygotie. Le principal foyer de la maladie a d'ailleurs été européen, du 17<sup>e</sup> à la moitié du 20<sup>e</sup> siècle. Sur les autres continents,

cette altération des deux copies de *TYK2* concerne entre 1 individu sur 1000 à 1 individu sur 10 000.

Tant que les porteurs homozygotes ne sont pas en présence de la bactérie responsable de la tuberculose, il n'y a pas de risque. La tuberculose étant pratiquement éradiquée en Europe, le risque survient lorsque les individus se déplacent dans des régions endémiques de la tuberculose, par exemple en Afrique, Asie du Sud-Est, ou en Amérique latine.

### ... et permet de mieux comprendre un syndrome beaucoup plus rare

Parallèlement en explorant cette voie d'induction des interférons gamma, les chercheurs ont découvert qu'une déficience au niveau des récepteurs des interleukines IL-12 et IL-23 était aussi responsable du syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes (MSMD). Les jeunes enfants porteurs de ces altérations génétiques développent une susceptibilité anormale à des mycobactéries peu virulentes pour le reste de la population et présentes dans l'eau du robinet ou le vaccin BCG par exemple. « *Onze gènes de prédisposition au syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes étaient à ce jour connus, rappelle Laurent Abel. Les altérations des gènes des récepteurs des interleukines IL-12 et IL-23 devront être ajoutés à cette liste.* »

Les conséquences de ces altérations et surtout les moyens de les combattre varient d'un patient à l'autre. Les interleukines IL-12 et IL-23 interviennent dans des voies de signalisation dont la finalité est de produire l'interféron gamma qui détruit les cellules infectées par les mycobactéries. Chez les porteurs de telles mutations, l'injection d'interféron gamma pourrait alors être envisagée pour pallier cette déficience.

De même la mise au jour du mécanisme en jeu chez les patients porteurs d'une susceptibilité à la tuberculose offre des perspectives thérapeutiques : l'adjonction d'interféron gamma pourrait également devenir dans ce contexte une option thérapeutique intéressante.

### En savoir plus sur la tuberculose

Aujourd'hui la tuberculose est l'une des 3 maladies infectieuses majeures dans le monde, avec 10,4 millions de nouveaux cas et 1,7 millions de décès par an. Dans certains pays un accroissement de l'incidence a été observé ces dernières années, notamment en raison du risque accru de développer cette infection chez les porteurs du VIH. Par ailleurs, de plus en plus de cas de résistance aux traitements par antibiotiques sont également à déplorer, ce qui rend les recherches d'alternatives thérapeutiques d'autant plus cruciales. Et elles découleront d'une meilleure connaissance des mécanismes de la maladie.

## Contacts presse

### **Imagine :**

Béatrice Parrinello-Froment, [beatriceparrinello@bpfconseil.com](mailto:beatriceparrinello@bpfconseil.com), 06 63 72 16 06

Justine Germond, [justine@bpfconseil.com](mailto:justine@bpfconseil.com), 06 30 19 79 77

Céline Giustranti, [celine.giustranti@institutimagine.org](mailto:celine.giustranti@institutimagine.org), 01 42 75 43 64

## Sources :

### Tuberculosis and impaired IL-23–dependent IFN- $\gamma$ immunity in humans homozygous for a common TYK2 missense variant

Stéphanie Boisson-Dupuis<sup>1,2,3,\*†</sup>, Noe Ramirez-Alejo<sup>1†</sup>, Zhi Li<sup>4,5†</sup>, Etienne Patin<sup>6,7,8†</sup>, Geetha Rao<sup>9†</sup>, Gaspard Kerner<sup>2,3†</sup>, Che Kang Lim<sup>10,11†</sup>, Dmitry N. Kremontsov<sup>12†</sup>, Nicholas Hernandez<sup>1</sup>, Cindy S. Ma<sup>9,13</sup>, Qian Zhang<sup>14</sup>, Janet Markle<sup>1</sup>, Ruben Martinez-Barricarte<sup>1</sup>, Kathryn Payne<sup>9</sup>, Robert Fischl<sup>1</sup>, Caroline Deswarte<sup>2,3</sup>, Joshua Halpern<sup>1</sup>, Matthieu Bouaziz<sup>2,3</sup>, Jeanette Mulwa<sup>1</sup>, Durga Sivanesan<sup>15,16</sup>, Tomi Lazarov<sup>17</sup>, Rodrigo Naves<sup>18</sup>, Patricia Garcia<sup>19</sup>, Yuval Itan<sup>1,20,21</sup>, Bertrand Boisson<sup>1,2,3</sup>, Alix Checchi<sup>2,3</sup>, Fabienne Jabot-Hanin<sup>2,3</sup>, Aurélie Cobat<sup>2,3</sup>, Andrea Guennoun<sup>14</sup>, Carolyn C. Jackson<sup>1,22</sup>, Sevgi Pekcan<sup>23</sup>, Zafer Caliskaner<sup>24</sup>, Jaime Inostroza<sup>25</sup>, Beatriz Tavares Costa-Carvalho<sup>26</sup>, Jose Antonio Tavares Albuquerque<sup>27</sup>, Humberto Garcia-Ortiz<sup>28</sup>, Lorena Orozco<sup>28</sup>, Tayfun Ozcelik<sup>29</sup>, Ahmed Abid<sup>30</sup>, Ismail Abderahmani Rhorfi<sup>31</sup>, Hicham Souhi<sup>30</sup>, Hicham Naji Amrani<sup>30</sup>, Adil Zegmout<sup>30</sup>, Frédéric Geissmann<sup>17</sup>, Stephen W. Michnick<sup>15</sup>, Ingrid Muller-Fleckenstein<sup>31</sup>, Bernhard Fleckenstein<sup>31</sup>, Anne Puel<sup>1,2,3</sup>, Michael J. Ciancanelli<sup>1</sup>, Nico Marr<sup>32</sup>, Hassan Abolhassani<sup>10,33</sup>, Maria Elvira Balcells<sup>34</sup>, Antonio Condino-Neto<sup>27</sup>, Alexis Strickler<sup>35</sup>, Katia Abarca<sup>36</sup>, Cory Teuscher<sup>37</sup>, Hans D. Ochs<sup>38</sup>, Ismail Reisli<sup>39</sup>, Esra H. Sayar<sup>39</sup>, Jamila El-Baghdadi<sup>40</sup>, Jacinta Bustamante<sup>1,2,3,41§</sup>, Lennart Hammarström<sup>10,11,42§</sup>, Stuart G. Tangye<sup>9,13§</sup>, Sandra Pellegrini<sup>4,5§</sup>, Lluís Quintana-Murci<sup>6,7,8§</sup>, Laurent Abel<sup>1,2,3||</sup>, Jean-Laurent Casanova<sup>1,2,3,43,44\*||</sup>

Science Immunology

### Human IFN- $\gamma$ immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23

Ruben Martinez-Barricarte<sup>1\*</sup>, Janet G. Markle<sup>1\*†‡</sup>, Cindy S. Ma<sup>2§</sup>, Elissa K. Deenick<sup>2§</sup>, Noe Ramirez-Alejo<sup>1§</sup>, Federico Mele<sup>3§</sup>, Daniela Latorre<sup>3§</sup>, Seyed Alireza Mahdaviani<sup>4§</sup>, Caner Aytekin<sup>5§</sup>, Davood Mansouri<sup>4§</sup>, Vanessa Bryant<sup>6,7,8§</sup>, Fabienne Jabot-Hanin<sup>9</sup>, Caroline Deswarte<sup>9,10</sup>, Alejandro Nieto-Patlan<sup>9</sup>, Laura Surace<sup>11</sup>, Gaspard Kerner<sup>9,10</sup>, Yuval Itan<sup>1,12</sup>, Sandra Jovic<sup>3</sup>, Danielle T. Avery<sup>2</sup>, Natalie Wong<sup>2</sup>, Geetha Rao<sup>2</sup>, Etienne Patin<sup>13,14,15</sup>, Satoshi Okada<sup>16</sup>, Benedetta Bigio<sup>1</sup>, Bertrand Boisson<sup>1,9,10</sup>, Franck Rapaport<sup>1</sup>, Yoann Seeleuthner<sup>9,10</sup>, Monika Schmidt<sup>17</sup>, Aydan Ikinociogullari<sup>18</sup>, Figen Dogu<sup>18</sup>, Gonul Tanir<sup>19</sup>, Payam Tabarsi<sup>4</sup>, Mohammed Reza Bloursaz<sup>4</sup>, Julia K. Joseph<sup>1</sup>, Avneet Heer<sup>1</sup>, Xiao-Fei Kong<sup>1</sup>, Melanie Migaud<sup>9,10</sup>, Tomi Lazarov<sup>20</sup>, Frederic Geissmann<sup>20,21,22</sup>, Bernhard Fleckenstein<sup>17</sup>, Cecilia Lindestam Arlehamn<sup>23</sup>, Alessandro Sette<sup>23,24</sup>, Anne Puel<sup>1,9,10</sup>, Jean-Francois Emile<sup>25</sup>, Esther van de Vosse<sup>26</sup>, Lluís Quintana-Murci<sup>13,14,15</sup>, James P. Di Santo<sup>11</sup>, Laurent Abel<sup>1,9,10</sup>, Stephanie Boisson-Dupuis<sup>1,9,10||</sup>, Jacinta Bustamante<sup>1,9,10,27||</sup>, Stuart G. Tangye<sup>2||</sup>, Federica Sallusto<sup>3,28||</sup>, Jean-Laurent Casanova<sup>1,9,10,29,30†</sup>

Science Immunology

**A propos de l'AP-HP :** L'AP-HP est le premier centre hospitalier universitaire d'Europe, organisé autour des 7 Universités de Paris et de la région Ile-de-France. Elle est étroitement liée à tous les grands organismes de recherche (CNRS, INSERM, CEA, INRA, Institut Pasteur, etc.) dans le cadre d'unités mixtes de recherche de ses 10 groupes hospitaliers. Elle compte trois Instituts Hospitalo-Universitaires d'envergure mondiale. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, le CHU de Paris a créé un maillage de structures d'appui à l'organisation de la recherche et à l'investigation : 14 unités de recherche clinique, 17 centres d'investigation clinique, 4 centres de recherche clinique et 2 centres pour les essais précoces, 12 plateformes de collections biologiques, 2 sites intégrés de recherche sur le cancer, un entrepôt de données de santé recueillant les données de soins des 8 millions de patients vus chaque année. Les chercheurs de l'AP-HP signent annuellement près de 10 000

publications scientifiques et plus de 4 450 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, à promotion académique ou industrielle, nationaux, européens et internationaux. Détentrice d'un portefeuille de plus de 500 brevets, de bases de données et de matériels biologiques uniques, l'AP-HP valorise les travaux de recherche remarquables des biologistes et cliniciens chercheurs de ses hôpitaux. Près de la moitié des innovations brevetées sont licenciées à des entreprises du monde entier et sont à l'origine de la création de près de 60 jeunes entreprises. <http://www.aphp.fr>

**A propos de l'Hôpital universitaire Necker-Enfants malades AP-HP :** L'hôpital universitaire Necker-Enfants malades propose l'ensemble des spécialités médicales et chirurgicales pédiatriques, un service d'accueil des urgences pédiatriques, une maternité de type 3 et des services adultes très spécialisés (néphrologie, transplantation rénale, hématologie, maladies infectieuses). Il est le siège du SAMU 75, AP-HP. Hôpital de recours pour le traitement de pathologies lourdes et complexes, ses équipes ont développé une approche médicale de haut niveau grâce à la forte synergie entre les unités cliniques, le plateau technique et les unités de recherche qui font de l'hôpital un acteur important de la recherche clinique avec plus de 500 projets en cours. Il abrite près de 60 centres de référence ou de compétence de maladies rares. Ses 5 000 professionnels prennent en charge plus de 500 000 patients par an, dont près de 17% viennent de province ou de l'étranger.

**À propos de l'Institut *Imagine* :** Premier pôle européen de recherche, de soins et d'enseignement sur les maladies génétiques, l'Institut *Imagine* a pour mission de les comprendre et les guérir. L'Institut rassemble 900 des meilleurs médecins, chercheurs et personnels de santé dans une architecture créatrice de synergies. C'est ce continuum inédit d'expertises, associé à la proximité des patients, qui permet à *Imagine* d'accélérer les découvertes et leurs applications au bénéfice des malades.

L'Institut a été labélisé « Tremplin Carnot » en 2016 par le Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

[www.institutimagine.org](http://www.institutimagine.org) –

**À propos de l'Université Paris Descartes :** L'Université Paris Descartes, l'université des sciences de l'Homme et de la santé à Paris. Avec ses 9 Unités de Formation et de Recherche (UFR) et son IUT, l'Université Paris Descartes couvre l'ensemble des connaissances en sciences de l'Homme et de la santé. Seule université francilienne réunissant médecine, pharmacie, dentaire et maïeutique, son pôle santé est internationalement reconnu pour la qualité de ses formations et l'excellence de sa recherche.