



Disponible en ligne sur

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>


ARTICLE ORIGINAL

Rôle du Polymorphisme Toll-Like Receptor 2 (TLR₂) dans la susceptibilité à la tuberculose

Role of Toll-Like Receptor 2 Polymorphism (TLR2) (2258) in susceptibility to tuberculosis

Y. BENBETKA¹, F. MESSABIH², K. SAADI¹, D. BOUFEDJI³, A. LYAZIDI⁴, A. FISSAH¹

- 1 Service pneumologie BEO
 2 IPA (Institut Pasteur d'Alger)
 3 Laboratoire central BEO
 4 Service épidémiologie BEO

Article reçu le 16-10-2021 ; accepté le 17-11-2021

MOTS CLÉS

Tuberculose
 Polymorphisme
 TLR2

Résumé

Introduction : Le polymorphisme TLR2 (Toll-Like Receptor) est essentiel dans la réponse immunitaire aux mycobactéries.

Méthodes : Il s'agit d'une étude d'association prospective basée sur l'analyse de la distribution des allèles d'un polymorphisme génétique entre 250 patients adultes et ayant une tuberculose pulmonaire prouvée et 250 contrôles sains " T ", et ayant un IDR tuberculinique négatif et une radiographie pulmonaire normale

Résultats : L'âge moyen des cas était de 38,3 ± 15,1 avec un sex-ratio de 1,45 tandis que celui des témoins était de 40,6 ± 13,4 avec un sex-ratio de 1,25. L'appariement selon le sexe et l'âge a montré une différence significative (p < 10⁻³) pour le génotype GG et l'allèle G (OR > 2). La distribution des polymorphismes selon le sexe a trouvé une fréquence significativement élevée du génotype GG dans "T" en comparaison avec des patients du même sexe: masculin: -cas Vs T: 98,9% Vs 98,2%, p = 0,0045, OR = 0,47, IC = 0,28-0,79. femelle: -cas Vs "T": 100% Vs 100%, p = 0,001, OR = 0,34, IC = 0,18-0,64 ainsi que pour la fréquence allélique (G) qui montre une différence significative

Conclusion : Les résultats montrent une association du polymorphisme TLR2 avec la tuberculose pulmonaire et suggèrent l'existence d'un rôle lié au genre dans son apparence. Cette différence peut s'expliquer par le rôle des hormones sexuelles ou par d'autres facteurs non encore élucidés.

© 2022 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Tuberculosis Polymorphism
 TLR2

Abstract

Introduction : TLR2 (Toll-Like Receptor) polymorphism is essential in the immune response to mycobacteria

Methods : It is a prospective association study based on the analysis of the distribution of alleles of a gene polymorphism between 250 adult patients and having a proven pulmonary tuberculosis and 250 controls healthy "T", and having a negative tuberculin IDR and normal chest x-ray.

Results : The mean age of the cases was 38.3 +/- 15.1 with a sex ratio of 1.45 while that of controls was 40.6 +/- 13.4 with a sex ratio of 1.25. Matching by gender and age showed a significant difference (p < 10⁻³) for the GG genotype and the G allele (OR > 2). The distribution of polymorphisms by sex found a significantly elevated frequency of GG genotype in "T" in comparison with patients of the same sex: male: case Vs T: 98.9% Vs 98.2%, p = 0.0045, OR = 0.47, CI = 0.28-0.79. female: case Vs

"T":100%Vs100%,p= 0.001,OR = 0.34, IC = 0.18-0.64.As well as for the allelic frequency (G) which shows a significant difference.

Conclusion :The results show an association of TLR2 polymorphism with pulmonary tuberculosis, and suggest the existence of a gender-related role in its appearance. This difference can be explained by the role of sex hormones or by other factors not yet elucidated.

© 2022 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : benebekayacine73@gmail.com
(Y. Benbetka)

Introduction

La tuberculose pulmonaire est une maladie infectieuse à transmission interhumaine liée au mycobacterium tuberculosis(M.t). C'est une maladie multifactorielle résultant d'une interaction complexe hôte (génétique)/bactérie (virulence du BK et charge bactérienne)/ et environnement (conditions socio-économiques, promiscuité).La base génétique de la susceptibilité à la tuberculose est suggérée par plusieurs études: la différence interindividuelle, la différence inter ethnique et les études de jumeaux. Elle se traduit phénotypiquement par l'incapacité de l'hôte à développer une réaction immunitaire assez forte pour se protéger contre l'infection. L'étude d'association génétique consiste à comparer la fréquence des polymorphismes entre sujets malades et sujets sains. Des études ont permis d'associer la susceptibilité à cette infection avec les différents gènes de la réponse immunitaire, tous ces gènes codant des médiateurs de la réponse immunitaire innée et adaptative. Cependant ces études de génétique humaine sont difficiles à interpréter et conduisent parfois à des résultats contradictoires. Casanova et Abel parlent d'un « spectre continu » de prédisposition génétique à la tuberculose, allant d'un contrôle mono génique simple à une hérédité polygénique complexe en passant par des effets intermédiaires de gène majeur[1]. Les immunités innée et adaptative sont complémentaires et synergiques, les cellules phagocytaires jouent un rôle clé dans l'initiation et la direction de l'immunité adaptative des cellules T par la présentation des antigènes des mycobactéries et l'expression des signaux de co-stimulation et cytokines .Les macrophages et les cellules dendritiques reconnaissent à l'aide de leurs récepteurs de membrane (PRRs: Pattern Recognition Receptors) des motifs membranaires du bacille tuberculeux appelés PAMPs (Pathogen

Associated Molecular Patterns) qui sont des motifs conservés durant l'évolution, présents chez les germes et absents chez l'hôte humain. Cette interaction via les PRRs est à l'origine de la phagocytose du germe, l'activation des macrophages et les cellules dendritiques. Les PRRs utilisés pour la reconnaissance de M.t sont subdivisés en trois grandes classes : Les CLR (récepteurs de type lectine C) impliqués dans la phagocytose, les récepteurs sécrétés impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire et l'activation du complément, et les TLRs (Toll Like receptors) impliqués dans l'activation cellulaire[2].Les TLRs sont une famille de molécules conservées structurellement, qui sont des protéines membranaires de type I, contenant un domaine extracellulaire riche en leucine (19-25 copies de répétitions riches en leucine) et un domaine intracellulaire similaire à celui de l'IL1R, l'engagement des TLRs aboutit à une cascade de signaux intracellulaires, dont la résultante est l'activation du facteur de transcription NFκB. Les macrophages et les cellules dendritiques alvéolaires reconnaissent des antigènes de M.tuberculosis via les TLRs. Les TLR2, TLR4, TLR1 et TLR6 sont les membres de la famille des TLRs, qui interagissent avec les antigènes de M.tuberculosis. La fraction thermostable de l'enveloppe de M.tuberculosis incluant le LAM, interagit avec le TLR2, tandis que la fraction thermolabile interagit avec le TLR4. [2]

Matériel et méthodes

1-L'objectif: est d'étudier le rôle du polymorphisme TLR2 dans la susceptibilité à la tuberculose pulmonaire (TP).

2-Type de travail: Il s'agit d'une étude cas-témoins avec un recrutement prospectif. C'est une étude d'association basée sur l'analyse de la distribution des allèles d'un polymorphisme d'un gène candidat(TLR2) entre une population malades (cas-index) et des sujets sains (témoins) »T « non apparentés aux malades.

3-L'échantillon : L'étude inclut 250 patients âgés de plus de 15 ans quel que soit leur sexe; et présentant une TP prouvée, avec ou sans TEP (tuberculose extra pulmonaire), et 250 témoins non apparentés aux malades sans antécédents de tuberculose avec IDR a la tuberculine négative et radiographie thoracique normale.

4-L'étude génétique : Cette étude a été effectuée sur l'ADN des malades et des témoins extrait à partir de sang total prélevé sur anticoagulant selon la technique d'extraction au phénol/chloroforme. Extraction d'ADN par :

- 1 Préparation du culot globulaire.
- 2 Extraction et purification de l'ADN.
- 3 Dosage et contrôle d'ADN.

Technique d'étude biologique utilisée: Hydrolyse de sonde fluorescente Sondes TaqMan™.

Le principe de cette technique est basé sur l'activité 5' exonucléasique de l'ADN polymérase, enzyme qui hydrolyse une sonde hybridée à la séquence cible (figure 20) au cours de la PCR durant la phase combinée d'hybridation et de polymérisation. Les typages alléliques ont été réalisés en ayant recours à des sondes fluorescentes TaqMan® MGB (Minor Groove Binder) . L'analyse et la lecture de la fluorescence se fait en point final avec le logiciel de l'appareil ABI 7000 (Applied Biosystems) en considérant qu'une augmentation du signal :

- en VIC uniquement indique une homozygotie pour l'allèle 1,
- en FAM uniquement indique une homozygotie pour l'allèle 2,
- en VIC et en FAM une hétérozygotie.

5-Analyses statistiques:

-Analyse descriptive : La saisie des données a été faite sur le logiciel Epi-info V6 tandis que leur analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Epi DATA analysis V2.1. Les résultats sont exprimés en nombre et pourcentage.

- Analyse des facteurs de prédisposition génétique La différence entre les fréquences génotypiques et alléliques entre les Cas et Témoins est appréciée par le calcul du p (test de χ^2 de Pearson). La différence entre les Cas et Témoins est significative quand le p est $< 0,05$. L'OR (Odds ratio) est calculé aussi pour apprécier le risque de développer la maladie en ayant un génotype ou un allèle particulier.

Résultats

1- Caractéristiques générales de la population

La population de l'étude comparait 250 patients ayant une tuberculose pulmonaire dont l'âge moyen été de $38,3 \pm 15,11$ ans, et 250 témoins non apparentés dont l'âge moyen été à $40,68 \pm 13,42$.

La prédominance masculine est retrouvée chez les patients (59,2%) et chez les témoins non apparentés (55,6%) avec un sexe ratio à 1,45 chez les malades et 1,25 chez les témoins non apparentés.

Tableau1-Caractéristiques générales de la population

Caractéristiques	cas (n = 250)	Témoins non apparentés (T) (n=250)	p (cas/T)
Age (moyenne \pm SD)	$38,3 \pm 15,11$	$40,68 \pm 13,42$	0,06
Age moyen des Hommes	$39,49 \pm 14,34$	$41,36 \pm 12,87$	0,12
Age moyen des Femmes	$36,61 \pm 16,06$	$39,82 \pm 14,08$	0,10
Sujet de sexe masculin	148 (59,2 %)	139 (55,6%)	0,48
Sujet de sexe féminin	102(40,8 %)	111 (44,4 %)	0,66
Sexe ratio	1,45	1,25	/

2- Polymorphisme étudié

2-1 -Répartition des polymorphismes du gène TLR2 (2258) chez les patients atteints de TP et chez les témoins non apparentés (T) sans appariement(selon l'âge et le sexe) : Nous avons comparés la répartition des polymorphismes du gène TLR2 (2258) chez les patients atteints de TP et chez les témoins non apparentés (T) sans appariement selon l'âge et le sexe .Le génotype GG était prédominant sans différence significative avec 99,37% pour les cas de TP versus 99,01% pour les T avec un p =0,71 ; un OR=1,56 ; et un IC =1,14-17,4.

La fréquence allélique était dominée par l'allèle G pour les cas (99,69%) et les Témoins (99,5%). Absence de différence significative des fréquences génotypiques et allélique entre les cas et les T.

Tableau2- Répartition des polymorphismes de gène TLR2 (2258) chez les patients atteints de TP et chez les témoins non apparentés (T) sans appariement.

polymorphismes		Cas		T		P
		N	%	N	%	
TLR2 (2258)	GG	158	99,37	202	99,01	0,71
	GA	1	0,63	2	0,98	0,82
	AA	0		0		
TOTAL		159		204		
	A	1	0,31	2	0,49	
	G	317	99,69	406	99,50	0,68
TOTAL		318		408		

2-2- Répartition des polymorphismes du gène TLR2 (2258) chez les patients atteints de TP et chez les témoins non apparentés (T2) avec appariement :

L'appariement selon le sexe et l'âge entre les malades et les «T» montre une différence significative pour le polymorphisme TLR 2 avec $p < 10^{-3}$ et $OR > 2$ pour le génotype GG et l'allèle G.

Tableau3-Répartition des polymorphismes du gène TLR2 (2258) chez les patients atteints de TP et chez les témoins non apparentés (T2) avec appariement.

polymorphismes		Cas		T		P	OR	IC (95%)
		N	%	N	%			
TLR2 (2258)	GG	158	99,37	202	99,01	$< 10^{-3}$	2,20	1,78 ; 2,83
	GA	1	0,63	2	0,98	$< 10^{-3}$	0,01	0,00 ; 0,03
	AA	0		0				
TOTAL		159		204				
	A	1	0,31	2	0,49			
	G	317	99,69	406	99,50	$< 10^{-3}$	4,06	62,77 ; 95,3

2-3- La répartition génotypique et allélique pour le polymorphisme TLR2(2258) entre les patients et les témoins selon le sexe : La répartition des

polymorphismes génotypiques et allélique entre les patients et les témoins selon le sexe à retrouver une fréquence significativement élevée du génotype GG chez les «T» en comparaison avec les patients du même sexe. Une fréquence significativement élevée du génotype GG chez les T du sexe masculin (79,1%) en comparaison avec les patients du même sexe (63,9%), avec un $p=0,0045$, un $OR=0,47$, et un $IC=0,28-0,79$. Une fréquence significativement élevée du génotype GG pour chez les T du sexe féminin (82,8%), en comparaison avec les patients du même sexe (62,19%) ; avec un $p=0,001$; un $OR=0,34$; et un $IC=0,18-0,64$. La répartition allélique montre une différence significative entre cas et T du sexe masculin pour l'allèle G avec 99,4% chez les patients et 99,1% chez les T, un $p=0,03$, un $OR=17,1$ et un $IC=11,5-19,7$.

Tableau4-La répartition génotypique et allélique pour le polymorphisme TLR2(2258) entre les patients et les témoins selon le sexe.

Génotype	MASCULIN					FEMININ				
	cas		T2		p	cas		T2		P
	N	%	N	%		N	%	N	%	
TLR2 (2258)										
GG	94	98,9	110	44	0,004	64	100	92	100	10^{-3}
GA	1	1	2	0,8	0,96	0		0		
AA	0		0			0		0		
Total	95		112			64		92		
A	1		2			0		0		
G	189		222		0,03	128		184		

2-4- Répartition du génotype GG de polymorphisme TLR2 selon l'âge entre les cas de TP et les témoins :

La stratification selon l'âge et pour le polymorphisme TLR2 montre :

-Dans le groupe d'âge 30-39 ans : une différence significative ($P=0,02$; $OR=0,37$; $IC=0,16-0,85$) entre le génotype GG des malades qui représentaient 97,22% et ceux de T2 qui représentaient 100% .

-Dans le groupe d'âge 50-59 ans : une différence significative ($P=0,01$; $OR=0,22$; $IC=0,07-0,71$) entre le génotype GG des malades (100%) et des T (100%).

Tableau5-Répartition du génotype GG de polymorphisme TLR2 selon l'âge entre les cas de TP et les témoins.

Groupe d'âge (ans)	Patient	témoins	p	OR (IC)	χ ²
30-39	97,22%	T2 : 100%	0,02	0,37 (0,16-0,85)	1,72
50-59	100%	T2 : 100%	0,01	0,22 (0,07-0,71)	0,44

Discussion

La tuberculose pulmonaire causée par M.t, demeure un problème mondial de santé publique. L'environnement et le germe ne peuvent pas expliquer, seuls, l'apparition de la maladie, étant donné que dans les mêmes conditions et avec le même germe, dans une population donnée, 10% de la population exposé développe la tuberculose maladie et d'autres non. Chez l'homme la grande majorité des recherches génétiques réalisées dans la tuberculose pulmonaire ont été des études d'association cas- témoins avec un certains gènes candidats «Par hypothèse ».Ces études sont plus faciles à réaliser car elles ne nécessitent pas la coopération de toute la famille et un plus grand nombre de cas va être recruté. [4-5]

La 1ere étape consiste à définir les critères de choix des malades et des témoins «Moller et all»(6) : Pour les malades le diagnostic de la tuberculose doit être fait selon les critères standards. Les témoins non apparentés(T) sont exposés à des cas de tuberculose puisqu'on est dans un pays d'endémie de tuberculose.

La preuve de non atteinte par tuberculose ou TEP des T a été faite par l'interrogatoire, l'examen clinique, un clichée radiologique et l'IDR à la tuberculine. L'ensemble de nos malades étudiés présentent une TP prouvée par examens bactériologique et/ou histologique, avec ou sans TEP. Nous avons exclu de cette étude les malades avec comorbidités, sous traitement immunosuppresseurs et à sérologie HIV positive, pouvant influencer les résultats et être un biais de sélection.Dans notre série, la tuberculose pulmonaire est l'apanage du sujet jeune de sexe masculin avec un âge moyen de 38,5 ± 15,11 et un pic de fréquence entre 20 et 50 ans, ce qui est particulièrement retrouvé dans les pays en voie

de développement à haute prévalence de tuberculose.

L'ensemble de nos malades fait partie de l'ethnie caucasienne qui représente la majorité des habitants du nord africain et demeure à Alger. Cette origine commune est recommandée dans les études génétiques qui doivent se faire dans la même ethnie. Nos patients mènent une vie citadine avec un niveau d'instruction et socio-économique différents: la majorité vivent en famille soit mariés (41,6%), ou célibataires (57%), et habitent dans des appartements (48,8%) avec un taux d'occupation moyen par chambre qui est de 03(office nationale des statistiques), seulement 10% habitent dans des maisons précaires et 5,6 % dans des villas. Pour le niveau intellectuel, environ 80% des cas avaient un niveau secondaire ou plus. Il n'y avait pas de profession exposée à la tuberculose pour nos malades.

Le choix des polymorphismes a été fait sur la base des résultats des études réalisés (études d'association, de liaison, GWS...) sur des gènes qui ont un intérêt physiopathologique pour identifier leur rôles exacts et parfois sur des projets HAP-MAP (HAPLOTYPE-MAP est un catalogue des variations génétiques les plus fréquentes chez l'être humain).

Le TLR2 est capable de reconnaître le M.t, et son gène est retrouvé sur le chromosome 4q32. C'est le principal médiateur de l'activation des macrophages en réponse au M.t

La comparaison du polymorphisme du gène TLR2 des patients avec celui des témoins ne montre pas de différence significative dans notre série.

Une étude faite dans l'Uganda et l'Afrique du sud a montré qu'il n'existe pas d'association entre polymorphisme TLR2 (2258) et TP chez les malades (143 cas) comparés aux témoins. [8]

Dans une méta analyse (2013, 06 études et 1301 malades /1217 témoins) aucune association n'a été retrouvée dans la population Asiatique (caucasienne), sauf pour les Turcs (caucasiens) avec un échantillon de 129 cas et 116 témoins, et un P=0,001. [9]

Une autre méta analyse faite (2013, 16 études et 3757malades / 3616 témoins) a montré que dans l'étude de la population Africaine (Ma et all) les mêmes résultats de non association ont été retrouvés avec p=0,80 alors qu'une différence significative a été retrouvée chez les asiatiques et les européens. [7]

Tableau6-Comparaison des différentes études faites sur le polymorphisme TLR2

Gènes	Polymorphisme	Population	n (cas)	N (témoin non apparenté)	P	OR (IC (95%))
TLR2 (2258)	rs5743708	Uganda-Afrique de sud	114	96	1	/
		Meta-analyse (06 études)	1301	1217	0,15	2,23(0,75-6,95)
		Meta-analyse (16 études)	3757	3616	0,02	5,82(1,30-20,6)
		Turque	129	116	<0,001	3,02(2,22-4,12)
		Algérie	159	174	0,61	1,84 (0,16-20,4)

(n=taille de l'échantillon, OR=Odd Ratio, IC=intervalle de confiance)

L'appariement a été fait selon l'âge et le sexe entre les patients et les témoins non apparentés (T). Il n'existait pas de différence significative entre l'âge et le sexe des patients et T, de ce fait l'appariement était possible. Aucune étude, à notre connaissance n'a été faite avec appariement. Les résultats retrouvés montrent une différence significative pour les deux polymorphismes TLR2 avec $p < 10^{-3}$ et OR > 2 pour le génotype GG et l'allèle G. ces polymorphismes constituent facteur de risque pour la tuberculose. Ceci peut être expliqué par le rôle de l'âge et du sexe dans l'apparition de la tuberculose, et va être détaillé dans le chapitre âge et sexe. La stratification selon le sexe nous a permis de retrouver une différence significative entre les patients de sexe masculin et les T du même sexe ($p=0,0045$) ainsi que pour les patients de sexe féminin et les T du même sexe ($p=0,001$) pour le génotype GG du polymorphisme TLR2 avec un effet protecteur. Cette différence peut être expliquée par le rôle des hormones sexuelles ou par d'autres facteurs non encore illustrés et renforce la théorie sur le rôle du sexe dans la tuberculose. Dans la plupart des pays, la tuberculose pulmonaire est de prédominance masculine par rapport au sexe féminin, avec un sexe ratio de 1.960 dans le monde entier, à tout âge, hormis pour les enfants et les jeunes adolescents, sans pouvoir expliquer le mécanisme. Bien que plusieurs facteurs peuvent intervenir, notamment socio-économiques et culturels, la consommation du tabac, de l'alcool et de la drogue, en particulier dans les pays sous développés, les mécanismes biologiques peuvent expliquer une partie de cette différence:

-Le rôle des hormones sexuelles, le fond génétique et le métabolisme.

-Une récente étude cas-témoins multicentrique menée dans trois pays de l'ouest-africain a conclu que le sexe masculin est en effet un facteur de risque pour la tuberculose, indépendamment d'autres facteurs examinés. Dans cette analyse multi variée des facteurs environnementaux et liés à l'hôte, un sexe ratio de 2,03 chez les patients atteints de tuberculose a été retrouvé [10-11]. Les différences biologiques dans la susceptibilité à la tuberculose entre les hommes et les femmes, ont été vérifiées par une grande enquête de prévalence menée au Bangladesh, dans laquelle plus de 260.000 personnes (51% d'hommes) ont été visités dans une enquête porte-à-maison conçu pour détecter les cas de suspicion de tuberculose, qui vont être confirmés ultérieurement par frottis. Un excès de cas chez les hommes, avec un sex-ratio de 3,1 (48 hommes et 16 femmes atteints de tuberculose confirmée), était observé.[12]

Dans notre étude une association significative a été retrouvée dans le groupe d'âge [30-39] pour le polymorphisme TLR2 entre les malades et les T2 ($P=0,02$) ; ce polymorphisme peut avoir un effet modéré sur la prédisposition à la tuberculose dans ce groupe d'âge.

- Pour le polymorphisme TLR2 entre les malades et les T1 ($P=0,06$) dans le groupe d'âge [60-69]. Ceci explique cette tendance vers une susceptibilité à la tuberculose pour le polymorphisme TLR2 dans les groupes d'âge où interviennent les gènes majeurs de susceptibilité.

Dans le groupe d'âge 30 et 39 ans, une fréquence plus élevée du génotype GG du polymorphisme TLR2 chez les témoins non apparentés par rapport au malades a été retrouvé avec une différence significative ($p=0,02$).

L'âge représente le principal facteur non génétique.

« L. Abel » relie cette prédisposition génétique à la forte liaison avec l'âge [1], avec :

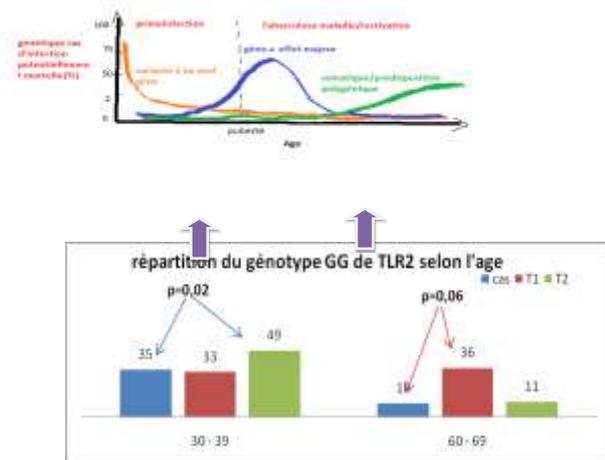
« -Prédisposition mendélienne précoce chez l'enfant.

-Prédisposition commune avec effet intermédiaire des gènes majeurs chez l'adulte jeune.

-Prédisposition ou hérédité polygénique d'effet modéré plus tardif. »

L'implication des récepteurs TLR dans la reconnaissance du M.t explique cette susceptibilité à la maladie tuberculeuse chez les patients ayant une fréquence diminuée du génotype GG en comparaison avec les témoins non apparentés.

Figure- 1-Corrélation entre nos résultats et L'hypothèse d'une architecture génétique des maladies infectieuses (Casanova et Abel -[1]-)



L'étude des polymorphismes selon le sexe a montrée une différence significative en comparant les sexes masculins et féminins séparément pour le génotype GG du polymorphisme TLR2 entre les malades et les T2 avec un effet protecteur pour le sexe féminin. La répartition selon les groupes d'âges a révélée une superposition de nos résultats avec l'hypothèse de l'architecture génétique, proposée par Casanova et Abel, en montrant des valeurs significatives pour le génotype GG du polymorphisme TLR2 dans la tranche d'âge où il ya un pic de fréquence pour la tuberculose pulmonaire. (Figure- 1-)

Conclusion

Le polymorphisme TLR₂ semble être un facteur génétique lié à une prédominance de survenue d'une TP chez l'adulte Algérien.

Avec toutes ces recherches nous sommes loin de parvenir à une conclusion concernant les gènes impliqués dans le risque à la tuberculose. Les progrès technologiques notamment les études d'association génome entier (étude GWA), d'expression pan-génomique (études du transcriptome), de liaison génétique (stratégie de clonage positionnel), ou encore plus récemment

par des études de séquençage direct du génome, ont permis d'avancer sur ce domaine de génétique humaine.

En raison de l'impact important de cette maladie sur la santé public, des études supplémentaires avec de nouvelles techniques sont nécessaires et doivent être multidisciplinaires (clinicien, généticien, immunologiste et statisticien) avec un bon choix des cas et témoins.

Notre travail doit être complété par l'étude d'autres génotypes et polymorphismes, d'autres formes cliniques de la tuberculose notamment la miliaire et la tuberculose extra pulmonaire en essayant d'augmenter l'échantillon, et enfin d'étudier l'expression fonctionnelle des produits de ces gènes et l'interaction gène-gène.

Déclaration d'intérêts

Au Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Casanova, J.L. and L. Abel, The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. *Nat Rev Immunol*, 2004. 4(1): p. 55-66.
2. Pascale Jeannina, b, c, Sébastien Jaillonb, c, Yves Delnesteab,c biologie des récepteurs de l'immunité innée : applications cliniques et thérapeutiques. *revue francophone des laboratoires* - juillet-août 2010 - N°424.
3. Jo, E.K. Mycobacterial interaction with innate receptors: TLRs, C-type lectins, and NLRs. *2008Curr Opin Infect Dis* 21:279-286.) Auteur 1, A.B.; Auteur 2, C. Titre de l'œuvre non publiée. Nom de la revue abrégée étape de la publication(en cours de révision ;accepté ; sous presse).
4. El Baghdadi, A. Sabri, S. El Azbaoui, H. Zaidi, A. Cobat, Schurr d, and c. S. Boisson-Dupuis, J.-L. Casanova, L. Abel. *Genétique humaine de la tuberculose Human genetics of tuberculosis .Pathologie Biologie* 2013. 61 (2013) p. 11-16.
5. Catherine M. Stein-Épidémiologie génétique de la susceptibilité de la tuberculose : Impact de la conception de l'étude. Département d'épidémiologie et de biostatistique et d'unité de recherche sur la tuberculose, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, États-Unis d'Amérique.
6. Marlo Moller, Erika de Wit & Eileen G. Hoal.Past,present and future directions in human genetic susceptibility totuberculosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*58(2010)3-26

7. Zhang Y, Jiang T, Yang X, Xue Y, Wang C, Liu J, Zhang X, Chen Z, Zhao M, Li JC. Toll-like receptor-1, -2, and 6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 May 14; 8(5):e63357. doi:10.1371/journal.pone.0063357. Print 2013.
8. Baker AR, Qiu F, Randhawa AK, Horne DJ, Adams MD, Shey M, Barnholtz-Sloan J, Mayanja Kizza H, Kaplan G, Hanekom WA, Boom WH, Hawn TR, Stein CM; Genetic variation in TLR genes in Ugandan and South African populations and comparison with HapMap data. *PLoS One*. 2012; 7(10):e47597. doi:10.1371/journal.pone.0047597. Epub 2012 Oct 24
9. Wang JJ, Xia X, Tang SD, Wang J, Deng XZ, Zhang Y, Yue M. Meta-analysis on the associations of TLR2 gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis susceptibility among Asian populations. *PLoS One*. 2013 Oct 4; 8(10):e75090. doi:10.1371/journal.pone.0075090. eCollection 2013.
10. Neyrolles O, Quintana-Murci L (2009) Sexual Inequality in Tuberculosis. *PLoS Med* 6(12):e1000199. doi:10.1371/journal.pmed.1000199
11. Lienhardt C, Fielding K, Sillah JS, Bah B, Gustafson P, et al. (2005) Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa. *Int J Epidemiol* 34: 914–923.
12. M. A. Hamid Salim, E. Declercq, A. Van Deun, K. A. R. Sak. *Int J Tuberc Lung Dis* 8(8):952–957 © 2004 IUATLD. Gender differences in tuberculosis: a prevalence survey done in Bangladesh