

Prédisposition génétique à la Méningite Tuberculeuse: Compréhension des interactions cellulaires, mécanismes moléculaires et dimensions génétiques

Tuberculous Meningitis Genetic predisposition: Understanding cellular interactions, molecular mechanisms and genetic dimensions

Jean Claude Majambere^{1,2}, Sanae Zaidi¹, Abderrahmane Errami¹, Latifa Marih², Kamal Marhoum El Filali², Ahmed Aziz Bousfiha¹, Ahd Oulad Lahsen^{1,2}

1. Laboratoire d'Immunologie Clinique, Inflammation et Allergie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, université Hassan II de Casablanca
2. Service de Maladies Infectieuses, CHU Ibn Rochd de Casablanca

RÉSUMÉ

La méningite tuberculeuse, une forme grave de tuberculose causée par *Mycobacterium tuberculosis* (M. tb), demeure un défi majeur pour la santé publique à l'échelle mondiale. Outre les mécanismes complexes de la réponse immunitaire innée et adaptative contre M. tb, il existe une dimension génétique cruciale à considérer. Les individus porteurs de variations génétiques spécifiques peuvent présenter des réponses immunitaires altérées qui les rendent plus sensibles à cette forme de tuberculose. Des mutations génétiques dans des gènes codant pour des récepteurs de surface, des protéines adaptatrices, des kinases, des facteurs de transcription, des récepteurs nucléiques et d'autres molécules impliquées dans les interactions cellulaires et les mécanismes moléculaires ont été associées à la susceptibilité à la tuberculose. La compréhension des mécanismes moléculaires, des interactions immunitaires en réponse de l'hôte contre M. tb est cruciale pour comprendre la dimension génétique dans la susceptibilité à la tuberculose en particulier sa forme redoutable de méningite tuberculeuse.

Cette Revue vise à explorer les principales interactions entre les acteurs de l'immunité innée et adaptative lors de l'infection par M. tb et les facteurs génétiques derrière la susceptibilité à la tuberculose dans sa forme redoutable de méningite tuberculeuse.

Mots clés: Méningite tuberculeuse, *Mycobacterium tuberculosis*, réponse immunitaire innée et adaptative, prédisposition génétique, cytokines, récepteurs de surface, kinases, facteurs de transcription

ABSTRACT

Tuberculous meningitis, a severe form of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* (BK), remains a major public health challenge worldwide. In addition to the complex mechanisms of the innate and adaptive immune response against *Mycobacterium tuberculosis*, there is a crucial genetic dimension to consider. Individuals with specific genetic variations may have altered immune responses that make them more susceptible to this form of tuberculosis. Genetic mutations in genes encoding surface receptors, adaptor proteins, kinases, transcription factors, nucleic receptors and other molecules involved in cellular interactions and molecular mechanisms have been associated with susceptibility to TB. Understanding the molecular mechanisms of immune interactions in host response to *Mycobacterium tuberculosis* is crucial to understanding the genetic dimension in susceptibility to tuberculosis, particularly its dreaded form of tuberculous meningitis.

The aim of this update is to explore in details the key interactions between the main players in innate and adaptive immunity during infection with *Mycobacterium tuberculosis*, with particular emphasis on the genetic factors associated with susceptibility to tuberculosis, especially its dreaded form of tuberculous meningitis.

Key words: Genetic predisposition, Tuberculous meningitis, *Mycobacterium tuberculosis*, Cytokines, Surface receptors, Transcription factors, Immune response

Correspondance

Jean Claude Majambere

Laboratoire d'Immunologie Clinique, Inflammation et Allergie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, université Hassan II de Casablanca

Email: cmajambere90@gmail.com

INTRODUCTION

La Méningite tuberculeuse, une forme grave de tuberculose, causée par *Mycobacterium tuberculosis* (M. tb) appelé aussi bacille de Koch (BK), germe intracellulaire facultatif demeure une menace mondiale majeure pour la santé publique (1). La capacité de M. tb à échapper aux mécanismes de défense de l'hôte et la montée de souches résistantes aux médicaments font de cette infection une énigme médicale et un défi clinique de taille (2). Au cœur de l'interaction entre l'organisme et M. tb se trouve les systèmes immunitaires innée et adaptative faits d'un réseau complexe de cellules, de molécules et de mécanismes qui tentent de contenir et d'éliminer l'infection tuberculeuse. Parmi les acteurs clés de cette réponse immunitaire se trouvent les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules Natural Killer (NK) et les lymphocytes, qui orchestrent une danse moléculaire complexe pour contrer le M. tb (3–6).

Cependant, au-delà de ces mécanismes immunitaires complexes, il existe une dimension génétique essentielle à considérer. La prédisposition génétique à la méningite tuberculeuse est étroitement liée aux mécanismes moléculaires de la réponse immunitaire. Les individus porteurs de certaines variations génétiques peuvent présenter des réponses immunitaires altérées qui les rendent plus sensibles à cette forme grave de la tuberculose. Une étude publiée en 2022 par les chercheurs Jean Laurent Casanova et Abel Casanova a souligné des mutations dans 13 gènes qui prédisposent à la tuberculose et d'autres mutations génétiques ont été associées à la susceptibilité à la méningite tuberculeuse dans plusieurs études. Tous ces gènes codent pour des récepteurs de surface, des kinases, des facteurs de transcription, des récepteurs nucléiques et d'autres molécules impliquées dans les interactions cellulaires et mécanismes moléculaires en réponse contre M. tb (7–12). La compréhension approfondie de ces interactions immunitaires et génétiques est cruciale pour mieux cibler la prévention et le traitement de cette maladie, qui reste un défi majeur pour la santé publique à l'échelle mondiale.

Cette Revue explore en détail les principales interactions entre les principaux acteurs de l'immunité innée et adaptative lors de l'infection par M. tb, tout en mettant l'accent sur les facteurs génétiques derrière la susceptibilité à la tuberculose en particulier sa forme redoutable de méningite tuberculeuse.

PRINCIPAUX ACTEURS CELLULAIRES DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Les Macrophages

Les macrophages font partie des cellules qui constituent la 1ère ligne de défense contre M. tb. Les macrophages développent des réponses pro-inflammatoires et antimicrobiennes activés principalement par le lipopolysaccharide (LPS) et l'interféron gamma (IFN- γ). M. tb est phagocyté par les macrophages qui le

reconnait par les récepteurs de type Toll Like (TLRs) principalement TLR2 et TLR4 présents à la surface des macrophages (Figure1) (13,14). La liaison des récepteurs à leurs ligands mycobactériens entraîne un changement de conformation de leurs queues cytoplasmiques qui leur permet d'interagir avec des protéines adaptatrices spécifiques comme la Myeloid Differentiation Primary Response 88 (MyD88), la Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter inducing interferon- β (TRIF), ou la Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 6 (TRAF6) qui transmettent le signal à partir des récepteurs jusqu'à l'activation des Kinases comme l'Interleukin 1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1) et l'Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) qui sont activées et phosphorylées (15–17). Il s'en suit le recrutement et l'activation du facteur de transcription Nuclear Factor-kappa B (NF- κ B), l'enzyme Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) et les protéines kinases du complexe I κ B kinase (IKK) fait de Conserved Helix-Loop-Helix Ubiquitous Kinase (CHUK) connu comme IKK-alpha; Inhibitor of Nuclear Factor Kappa B Kinase Subunit Beta (IKKB) connu également comme IKK-beta ainsi que Inhibitor of Kappa Light Polypeptide Gene Enhancer in B-Cells, Kinase Gamma (IKBK) connu également sous le nom IKK-gamma ou NF-kappa-B Essential Modulator (NEMO)

essentielles dans le complexe IKK assurant l'assemblage fonctionnel du complexe IKK et son activité. Sans IKBK, le complexe IKK ne peut pas être formé et, par conséquent, la voie de signalisation NF- κ B ne peut pas être activée. Le complexe NF- κ B est ensuite phosphorylé et forme des dimères NF- κ B qui transloquent dans le noyau de la cellule et se lie aux promoteurs des gènes pro-inflammatoires tels que les cytokines Interleukine 12 (IL-12), Interleukine 1 chaîne Beta (IL-1 β), Interleukine 6 (IL-6) et le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) activant ainsi leur transcription (Figure 2) (18–20). Les macrophages présentent ensuite des peptides antigéniques de M. tb sur leurs molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) qui sont reconnus par des lymphocytes T CD4+ via leurs récepteurs T Cell Receptors (TCR). Les lymphocytes deviennent activés et vont produire de l'Interféron gamma (IFN- γ) qui se lie à ses récepteurs Interferon gamma receptor 1 (IFNGR1) et Interferon gamma receptor 2 (IFNGR2) présents à la surface des macrophages. Cette liaison déclenche l'activation de la voie de signalisation Janus kinase - Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (JAK-STAT1). Les Janus kinases (JAKs) phosphorylent les protéines STAT1 (p-STAT1) qui se dimérisent, transloquent ensuite dans le noyau et activent la transcription de gènes inductibles par l'IFN- γ , dont l'oxyde nitrique synthase 2 (NOS2), également appelée inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) qui catalyse la production d'oxyde nitrique (NO) à partir de la L-arginine. Le NO, composé toxique pour M. tb et d'autres pathogènes intracellulaires va endommager les protéines et les acides nucléiques des BK, inhibant ainsi leur croissance et leur survie (21–23). La compréhension de ces mécanismes moléculaires et interactions cellulaires permet de comprendre qu'une mutation et/ou polymorphisme des gènes qui codent

pour les molécules impliquées va sans doute altérer l'efficacité de la réponse immunitaire et va permettre au *M. tb* à disséminer et causer une méningite tuberculeuse.

Les Cellules Natural Killer (NK)

Les principaux rôles des cellules NK dans la réponse contre *M. tb* sont la production de l'IFN γ et la libération des protéines cytotoxiques, telles que la perforine et la granulysine, qui peuvent perforer la membrane des cellules infectées par *M. tb* et provoquer leur cytolysse (24,25). Les cellules NK expriment des récepteurs contenant des Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif (ITAM) intracellulaires, de type lectine, tels que Natural Killer Group 2D (NKG2D) et Cluster of Differentiation 244 (CD244) associés à la production de plusieurs granules cytotoxiques, qui reconnaissent les protéines de stress cellulaire induites par *M. tb* et des récepteurs Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors (KIR) qui peuvent reconnaître des molécules du CMH II modifiées par *M. tb* (Figure 1) (26–28). Ces récepteurs sont ensuite phosphorylés par les kinases spécifiques tels que la Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (Lck), Spleen Tyrosine Kinase (Syk), Zeta-Associated Protein 70 (ZAP-70), MAPK avec l'activation des enzymes Phospholipase C gamma (PLC γ). Le facteur de transcription NF- κ B activé va se lier aux récepteurs phosphorylés et former le complexe NF- κ B qui sera aussi phosphorylé et formant des dimères qui vont transloquer dans le noyau de la cellule pour se lier aux promoteurs des gènes pro-inflammatoires activant ainsi leur transcription (figure 2) (29,30). Les cellules NK expriment aussi des récepteurs de l'IL-12, (IL-12R β 1/IL-12R β 2) qui se lient à l'IL-12 produites par les macrophages et les cellules dendritiques. Cette liaison provoque l'activation des kinases Janus kinase 2 (JAK2) et Tyrosine kinase 2 (TYK2) qui jouent un rôle clé dans la cascade de signalisation qui phosphorylent les sous-unités cytoplasmiques du récepteur IL-12R β 1/IL-12R β 2 créant ainsi des sites de liaison pour les protéines STAT1, STAT3, STAT5 et STAT4 qui sont recrutés et phosphorylés, le tout formant des dimères de STAT4 phosphorylés (p-STAT4) qui se déplacent dans le noyau cellulaire où ils activent la transcription des gènes favorisant la production d'IFN γ (Figure 2) (26,31–33). Les cellules NK expriment également des récepteurs TLR dont TLR2 et TLR9 capable de reconnaître les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) de *Mycobacterium tuberculosis* lorsqu'elles sont co-stimulées avec l'IL-12.

La liaison va activer notamment les kinases IRAK comme IRAK 4, Tank-binding kinase 1 (TBK1), et I-kappa-B kinase epsilon (IKK ϵ) conduisant à la phosphorylation des récepteurs et à l'activation du facteur de transcription IRF5. Ce dernier phosphorylé, va former des homodimères lui permettant de transloquer dans le noyau, où il agit en se liant à des séquences spécifiques d'Acide désoxyribonucléique (ADN) appelées éléments de réponse à l'interféron (ISRE) et éléments de réponse aux interférons de type I (IRF-E). Cela déclenche la transcription de gènes et stimule la production de cytokines pro-inflammatoires (34,35). L'activation de toutes ces voies de signalisation aboutit principalement à

la différenciation cellulaire, la production des cytokines telles que IFN- γ , IL-12, IL-6, IFN de type I, IL-10, IL-15, TNF alpha et la libération des protéines cytotoxiques comme la perforine et la granulysine qui détruisent *Mycobacterium tuberculosis* intracellulaire (4).

Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques reconnaissent le *M. tb* via le récepteur Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin (DC-SIGN) couplés au CD209, absent de la surface des Macrophages.

DC-SIGN interagit spécifiquement avec *M. tb* via son ligand lipoarabinomannane (LAM), spécifique de *M. tb* grâce à ses coiffes mannose présentes à sa surface, absentes des autres mycobactéries (36). Les cellules dendritiques détectent également *M. tb* et le phagocytent à l'aide des TLRs tels que TLR2 qui reconnaît les lipoprotéines de la paroi cellulaire de *M. tb*, telles que la lipoprotéine 19 kDa ; TLR9 qui reconnaît l'ADN bactérien contenant des motifs non méthylés, appelés Cytosine phosphate Guanine (CpG), qui sont présents dans le génome de *M. tb* et Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2 (NOD2) qui reconnaît la muréine, un composant de la paroi cellulaire de *Mycobacterium tuberculosis*. Il est important de noter que la reconnaissance de *M. tb* par les TLRs et NLRs dépend de la variabilité génétique de la souche de *M. tb* et des modifications post-traductionnelles de ses protéines de surface (37,38). La liaison peut conduire à l'activation de kinases telles que JAK1, JAK2, IRAK, TRAF6, Protein kinase N1 (PKN1) et TBK1 qui entraîne, après phosphorylation, l'activation de plusieurs facteurs de transcription, notamment STAT1, STAT3, STAT4, NF- κ B et Activator Protein-1 (AP-1). Ces facteurs de transcription vont se lier aux récepteurs phosphorylés et former les complexes des facteurs correspondants, dimères qui vont transloquer dans le noyau cellulaire et se lier aux promoteurs des gènes pro-inflammatoires et stimuler la production des cytokines principalement IL-12, IL-6 et TNF- α . L'IL-12 va stimuler la production d'IFN γ dans les lymphocytes T CD4+ et dans les cellules NK (39–41). Les cellules dendritiques vont également présenter les antigènes de *M. tb* aux Lymphocytes T CD4+ et T CD8+ via respectivement les complexes majeurs d'histocompatibilité de Classe II et de Classe I (36).

Lymphocytes T CD4+

Pendant la tuberculose, les lymphocytes T CD4+ aident à favoriser la production d'IFN γ et l'activité cytolytique des lymphocytes T CD8+. Les lymphocytes T CD4+ portent les récepteurs TCR qui reconnaissent les peptides antigéniques de *M. tb* présentés par les CMH-II des Macrophages et cellules dendritiques (28). Pour une activation complète, une interaction de la molécule de co-stimulation, telle que CD28 sur les lymphocytes T et les molécules B7 (CD80/CD86) sur les Cellules présentatrices d'antigènes (CPA), est nécessaire (42). L'interaction active les kinases ZAP-70 et Lck qui phosphorylent les récepteurs TCR, activent la voie de signalisation calcineurine-Nuclear

Factor of Activated T cells (NFAT). NFAT phosphorylé et dimérisé, transloque dans le noyau cellulaire et se lie aux récepteurs nucléiques des sites des gènes pro-inflammatoires activant ainsi leur transcription (43,44). Les Lymphocytes TCD4+ sont également activés par l'IL-12 produit par les macrophages et les cellules dendritiques. L'IL-12 se lie à ses récepteurs spécifiques IL-12RB1 et IL-12RB2, sur la surface des lymphocytes T CD4+ (45-47). L'interaction stimule la phosphorylation des récepteurs IL-12RB1 et IL-12RB2 par activation des JAKs, en particulier JAK2 et Tyk2 qui activent et phosphorylent ensuite les facteurs de transcription STAT1, STAT3, STAT5 et STAT4 le tout formant les dimères STAT4. Les dimères STAT4 phosphorylés transloquent dans le noyau cellulaire où se lie à des éléments de réponse à l'interféron gamma (GAS) situés dans les promoteurs des gènes cibles ce qui active leur transcription (47-49). L'IFN γ produit par les lymphocytes T CD4+ Th1 et les cellules NK activent également les lymphocytes TCD4+ en se liant spécifiquement à ses récepteurs IFNGR1/IFNGR2 qui est exprimé à la surface des lymphocytes T CD4+ Th1 (50). La liaison de l'IFN γ à son récepteur active les kinases JAK1 et JAK2, qui phosphorylent des résidus tyrosines spécifiques de IFNGR1/IFNGR2. Les résidus tyrosines phosphorylés des récepteurs IFNGR1/IFNGR2 servent de sites d'ancrage pour STAT1. Les kinases JAK phosphorylent STAT1 aux résidus tyrosines, activant ainsi STAT1. Les dimères STAT1 phosphorylés se forment par association des deux monomères STAT1 et transloquent dans le noyau cellulaire en passant à travers la membrane nucléaire. Dans le noyau, les dimères STAT1 activés se lient aux GAS et activent leur transcription (Figure 2) (21,23,51,52). L'activation de toutes ces voies de signalisation aboutit principalement à la différenciation des lymphocytes T en Th1, Th2, Th17 sous l'action des facteurs de transcription nucléiques T-box expressed in T cells (T-bet), RAR-related orphan receptor gamma (RORC) et à la production des cytokines principalement l'IFN γ , IL-2, TNF- α , IL-17, IL-22, IL-4 (32,53-56). L'IFN γ va participer dans l'activation des macrophages en les transformant en macrophages activés de type M1, capables de détruire M. tb en produisant le NO et en activant les cellules T CD8+ cytotoxiques, qui peuvent tuer les cellules infectées par M. tb (57,58).

Lymphocytes T CD8+

L'infection par M. tb active à la fois les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes T CD8+. Les lymphocytes T CD4+ aident à améliorer les fonctions effectrices et les réponses protectrices des lymphocytes TCD8 contre M. tb (28). Pour activer les lymphocytes T CD8+, les antigènes mycobactériens doivent être traités par l'immuno - protéasome et présentés par le CMH de classe I à la surface de la cellule (59). Les lymphocytes T CD8+ reconnaissent les antigènes cytosoliques de M. tb comme Early Secreted Antigenic Target 6 (ESAT-6) et Mycobacterial Protein tuberculosis 64 (MPT64) qui, après traitement par le protéasome, s'associent aux protéines CMH de classe I qui sont exprimées par toutes les cellules somatiques nucléées comme les macrophages et cellules

dendritiques, ce qui déclenche la production d'IFN de type I, notamment IFN- α et IFN- β qui se lient aux récepteurs des lymphocytes T CD8+ (60-62). La liaison active la voie de signalisation JAK/STAT conduisant à la transcription de gènes qui codent pour des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron gamma (IFN γ), des molécules cytotoxiques telles que la perforine et la granzyme B utile pour tuer par lyse les cellules infectées par M. tb (63-65).

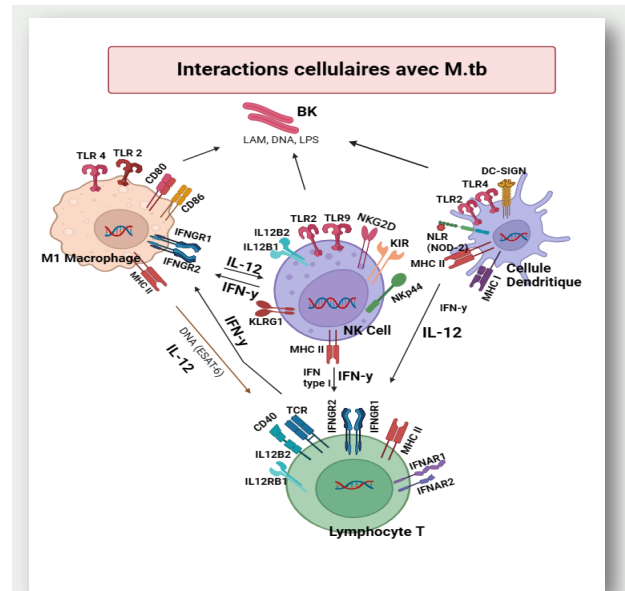


Figure 1. Interactions cellulaires avec M. tb
 Ce schéma illustre les interactions entre les cellules de l'immunité innée et adaptative, les principales cytokines ainsi que les différents types de récepteurs et molécules exprimés à la surface de ces cellules en réponse contre Mycobacterium tuberculosis. Les Macrophages présentent via le CMH II le M. tuberculosis aux Lymphocytes T qui le reconnaissent grâce à ses récepteurs TCR couplés au CD40. Les macrophages et les cellules dendritiques produisent de l'Interleukine 12, le présentent aux Cellules NK et Lymphocytes T qui expriment les récepteurs d'IL-12 et va déclencher la production d'IFN γ qui à son tour va activer les macrophages qui phagocytent et tuent le M. tuberculosis

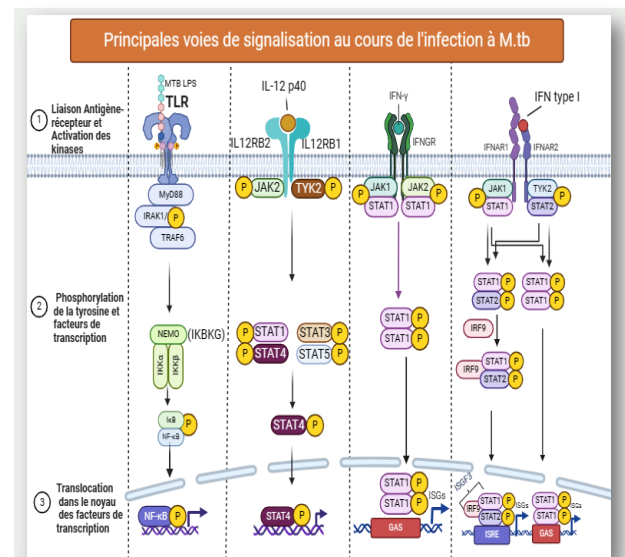


Figure 2. Principales voies de signalisation au cours de l'infection à M. tb
 Ce schéma montre les mécanismes moléculaires extra et intracellulaires tout en spécifiant les éléments qui déclenchent l'activation des différentes voies de signalisation ainsi que les différentes étapes conduisant à l'expression des gènes indispensables en vue d'une réponse immunitaire contre Mycobacterium tuberculosis. La reconnaissance de M. tb et sa présentation aux lymphocytes T par les macrophages utilise la voie NF- κ B et les cytokines IL-12/IFN γ utilisent la voie JAK-STAT.

RÉPONSE IMMUNITAIRE EN CAS DE MÉNINGITE TUBERCULEUSE

Mycobacterium tuberculosis déploie plusieurs mécanismes pour échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. Ces mécanismes incluent la formation de granulomes, l'évasion de la phagocytose, la composition particulière de sa paroi cellulaire, la modulation de la réponse immunitaire adaptative, la formation de lésions nécrotiques et sa variabilité antigénique (66–68). Le *M. tb* se dissimule du système immunitaire et module de nombreux gènes intracellulaires dont ceux impliqués dans l'entrée cellulaire, la dégradation des acides gras, l'inhibition de l'acidification des phagosomes, l'inhibition de la formation du complexe phagosome-lysosome et la modulation des protéines (69). Ces stratégies permettent à *M. tb* de persister dans l'organisme et de disséminer le plus souvent par voie hématogène lorsque les granulomes se rompent ou lorsque les macrophages infectés migrent vers les vaisseaux sanguins jusqu'à atteindre les méninges. La propagation lymphohématogène demeure la voie la plus probable de progression de la maladie pour les infections pulmonaires et extra pulmonaires contractées par voie respiratoire (70,71). *M. tb* traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE), une barrière sélective qui protège le système nerveux central soit par phagocytose par les monocytes et neutrophiles, soit par transcytose en manipulant les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins de la BHE (72). Lorsque *M. tb* atteint les méninges, il a tendance à s'installer dans la région de la base du crâne et déclenche l'activation du système immunitaire du Système Nerveux Central (SNC) principalement dans les espaces sous-arachnoïdiens (73). Les macrophages et cellules dendritiques du SNC vont reconnaître *M. tb* grâce à leurs récepteurs exprimés à la surface cellulaire et le phagocytent. Elles le présentent ensuite aux lymphocytes T via le CMH II et les lymphocytes T vont se différencier et produire des cytokines pro-inflammatoires principalement l'interféron gamma qui va activer les macrophages ainsi que le recrutement d'autres cellules immunitaires. De ces mécanismes résultent la formation de granulomes et de l'exsudat inflammatoire à l'origine de la raideur du cou (due à une irritation des méninges), des maux de tête intenses, des troubles neurologiques et parfois une altération de la conscience ainsi que l'obstruction des voies de circulation du liquide céphalorachidien (LCR), ce qui peut augmenter la pression intracrânienne et l'hydrocéphalie (6,74–77).

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE À LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE

Comme vu précédemment, des cytokines comme IL-12, Interféron gamma et ses récepteurs, des kinases comme TYK2, JAK1, JAK2, des facteurs de transcription cytosoliques comme STAT1, STAT4, NF- κ B ainsi que les facteurs de transcription nucléiques comme T-bet, RORC interviennent dans les signalisations cellulaires aboutissant à la réponse immunitaire contre *M. tb*. Par ailleurs leurs modifications génétiques peuvent perturber

la réponse immunitaire contre *M. tb* par défaut de production ou de réponse aux cytokines principalement à l'interféron gamma (78).

Dans une étude publiée en juillet 2022 par Jean Laurent Casanova et Laurent Abel, les variantes génétiques représentent moins de 0.1% des cas des patients tuberculeux en Europe avec l'étiologie génétique du TYK2 qui représente seul 1% parmi les étiologies génétiques de 13gènes qui sont IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12RB1, IL12RB2, IL-12B, RORC, PDCD1, ZNFC1, CYBB, IKBKG, ITK et TYK2 avec prédominance des troubles autosomiques récessives (7). Tous ces gènes codent pour des molécules impliquées dans les mécanismes moléculaires et interactions cellulaires de l'immunité innée et adaptative de l'hôte d'où leurs mutations et/ou polymorphismes altèrent la réponse immunitaire de l'hôte contre *M. tb* ce qui lui permet de disséminer et atteindre différentes localisations dont l'atteinte méningée.

CONCLUSION

La méningite tuberculeuse reste un défi majeur pour la santé publique. La compréhension des interactions cellulaires et mécanismes moléculaires est cruciale pour mieux connaître la dimension génétique dans la susceptibilité à la tuberculose et à la méningite tuberculeuse en particulier. Les acteurs de l'immunité innée et adaptative, tels que les macrophages, les cellules NK, les cellules dendritiques et les lymphocytes T, sont étroitement impliqués dans la lutte contre *M. tb* et leurs réponses complexes dépendent de facteurs génétiques. Cette compréhension ouvre la voie également à des stratégies de prévention et de traitement, permettant de mieux lutter contre cette forme grave de la tuberculose. Des recherches continues dans ce domaine sont essentielles pour améliorer la santé publique et réduire la prévalence de la méningite tuberculeuse.

RÉFÉRENCES

1. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. Velayati AA, Farnia P, Hoffner S. Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Epidemiology and role of morphological alterations. *J Glob Antimicrob Resist*. mars 2018;12:192-6.
3. Segueni N. Etude des relations hôte-pathogène lors de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*: implication des voies de signalisation IL-36, TNF et IL-17/IL-22 [Internet] [phdthesis]. Université d'Orléans; 2015 [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01406009>
4. Ravesloot-Chávez MM, Van Dis E, Stanley SA. The Innate Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Annu Rev Immunol*. 26 avr 2021;39:611-37.
5. Remus N, El Baghdadi J, Abel L, Casanova JL. Génétique et immunité de la tuberculose. *Arch Pédiatrie*. 2005;12:574-9.
6. De Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*: A Narrative Review. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 [cité 26 sept 2023];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00350>
7. Casanova JL, Abel L. From rare disorders of immunity to common determinants of infection: Following the mechanistic thread. *Cell*. 18 août 2022;185(17):3086-103.

8. Bellamy R, Beyers N, McAdam KPWJ, Ruwende C, Gie R, Samaai P, et al. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: A genome-wide scan. *Proc Natl Acad Sci.* 5 juill 2000;97(14):8005-9.
9. Benbetka Y, Amrane R. Prédilection génétique et tuberculose pulmonaire à propos de 250 cas [PhD Thesis]. 2016.
10. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol.* déc 2014;26(6):454-70.
11. Cresswell FV, Davis AG, Sharma K, Basu Roy R, Ganiem AR, Kagimu E, et al. Recent Developments in Tuberculous Meningitis Pathogenesis and Diagnostics. *Wellcome Open Res.* 2019;4:164.
12. Fieschi C. [Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: defects in the IL-12/IFN γ pathway]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. mai 2006;35(5 Pt 2):879-86.
13. Biyikli OO, Baysak A, Ece G, Oz AT, Ozhan MH, Berdeli A. Role of Toll-Like Receptors in Tuberculosis Infection. *Jundishapur J Microbiol.* 14 sept 2016;9(10):e20224.
14. Robert J. Les récepteurs toll-like, l'interleukine 1 et le NF κ B. In: Robert J, éditeur. *Signalisation cellulaire et cancer: Un manuel pour les étudiants et les oncologues* [Internet]. Paris: Springer; 2010 [cité 26 sept 2023]. p. 145-54. (Oncologie pratique). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0028-8_13
15. Owen AM, Luan L, Burelbach KR, McBride MA, Stothers CL, Boykin OA, et al. MyD88-dependent signaling drives toll-like receptor-induced trained immunity in macrophages. *Front Immunol.* 2022;13:1044662.
16. Pereira M, Durso DF, Bryant CE, Kurt-Jones EA, Silverman N, Golenbock DT, et al. The IRAK4 scaffold integrates TLR4-driven TRIF and MYD88 signaling pathways. *Cell Rep.* 16 août 2022;40(7):111225.
17. Walsh MC, Lee J, Choi Y. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) regulation of development, function, and homeostasis of the immune system. *Immunol Rev.* juill 2015;266(1):72-92.
18. Dorrington MG, Fraser IDC. NF- κ B Signaling in Macrophages: Dynamics, Crosstalk, and Signal Integration. *Front Immunol.* 2019;10:705.
19. Fortin A, Abel L, Casanova JL, Gros P. Host genetics of mycobacterial diseases in mice and men: forward genetic studies of BCG-osis and tuberculosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2007;8:163-92.
20. Mussbacher M, Derler M, Basílio J, Schmid JA. NF- κ B in monocytes and macrophages - an inflammatory master regulator in multitalented immune cells. *Front Immunol.* 2023;14:1134661.
21. Kak G, Tiwari BK, Singh Y, Natarajan K. Regulation of Interferon- γ receptor (IFN- γ R) expression in macrophages during Mycobacterium tuberculosis infection. *Biomol Concepts.* 6 avr 2020;11(1):76-85.
22. Jiang Q, Qiu Y, Kurland IJ, Drlica K, Subbian S, Tyagi S, et al. Glutamine Is Required for M1-like Polarization of Macrophages in Response to Mycobacterium tuberculosis Infection. *mBio.* 30 août 2022;13(4):e0127422.
23. Van Dis E, Fox DM, Morrison HM, Fines DM, Babirye JP, McCann LH, et al. IFN- γ -independent control of M. tuberculosis requires CD4 T cell-derived GM-CSF and activation of HIF-1 α . *PLoS Pathog.* juill 2022;18(7):e1010721.
24. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cell Mol Immunol.* déc 2017;14(12):963-75.
25. Kumar J, Okada S, Clayberger C, Krensky AM. Granulysin: a novel antimicrobial. *Expert Opin Investig Drugs.* févr 2001;10(2):321-9.
26. Choreño Parra JA, Martínez Zúñiga N, Jiménez Zamudio LA, Jiménez Álvarez LA, Salinas Lara C, Zúñiga J. Memory of Natural Killer Cells: A New Chance against Mycobacterium tuberculosis? *Front Immunol.* 2017;8:967.
27. Choreño-Parra JA, Jiménez-Álvarez LA, Maldonado-Díaz ED, Cárdenas G, Fernández-Lopez LA, Soto-Hernandez JL, et al. Phenotype of Peripheral NK Cells in Latent, Active, and Meningeal Tuberculosis. *J Immunol Res.* 2021;2021:5517856.
28. Lu YJ, Barreira-Silva P, Boyce S, Powers J, Cavallo K, Behar SM. CD4 T cell help prevents CD8 T cell exhaustion and promotes control of Mycobacterium tuberculosis infection. *Cell Rep.* 14 sept 2021;36(11):109696.
29. Brumbaugh KM, Binstadt BA, Billadeau DD, Schoon RA, Dick CJ, Ten RM, et al. Functional role for Syk tyrosine kinase in natural killer cell-mediated natural cytotoxicity. *J Exp Med.* 15 déc 1997;186(12):1965-74.
30. Chong G, MacKerell AD. Spatial requirements for ITAM signaling in an intracellular natural killer cell model membrane. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* nov 2022;1866(11):130221.
31. Bacon CM, McVicar DW, Ortaldo JR, Rees RC, O'Shea JJ, Johnston JA. Interleukin 12 (IL-12) induces tyrosine phosphorylation of JAK2 and TYK2: differential use of Janus family tyrosine kinases by IL-2 and IL-12. *J Exp Med.* 1 janv 1995;181(1):399-404.
32. Liang C, Li S, Yuan J, Song Y, Ren W, Wang W, et al. Attenuated Cytokine-Induced Memory-Like Natural Killer Cell Responses to Mycobacterium tuberculosis in Tuberculosis Patients. *Infect Drug Resist.* 2023;16:2349-64.
33. Simonović N, Witalisz-Siepracka A, Meissl K, Lassnig C, Reichart U, Kolbe T, et al. NK Cells Require Cell-Extrinsic and -Intrinsic TYK2 for Full Functionality in Tumor Surveillance and Antibacterial Immunity. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 mars 2019;202(6):1724-34.
34. Feinberg J, Fieschi C, Doffinger R, Feinberg M, Leclerc T, Boisson-Dupuis S, et al. Bacillus Calmette Guerin triggers the IL-12/IFN- γ axis by an IRAK4- and NEMO-dependent, non-cognate interaction between monocytes, NK, and T lymphocytes. *Eur J Immunol.* nov 2004;34(11):3276-84.
35. Sawaki J, Tsutsui H, Hayashi N, Yasuda K, Akira S, Tanizawa T, et al. Type 1 cytokine/chemokine production by mouse NK cells following activation of their TLR/MyD88-mediated pathways. *Int Immunol.* mars 2007;19(3):311-20.
36. Herrmann JL, Lagrange PH. Dendritic cells and Mycobacterium tuberculosis: which is the Trojan horse? *Pathol Biol.* 1 janv 2005;53(1):35-40.
37. Abdalla H, Srinivasan L, Shah S, Mayer-Barber KD, Sher A, Sutterwala FS, et al. Mycobacterium tuberculosis infection of dendritic cells leads to partially caspase-1/11-independent IL-1 β and IL-18 secretion but not to pyroptosis. *PLoS One.* 2012;7(7):e40722.
38. Su H, Peng B, Zhang Z, Liu Z, Zhang Z. The Mycobacterium tuberculosis glycoprotein Rv1016c protein inhibits dendritic cell maturation, and impairs Th1/Th17 responses during mycobacteria infection. *Mol Immunol.* mai 2019;109:58-70.
39. Choi HG, Kim WS, Back YW, Kim H, Kwon KW, Kim JS, et al. Mycobacterium tuberculosis RpfE promotes simultaneous Th1- and Th17-type T-cell immunity via TLR4-dependent maturation of dendritic cells. *Eur J Immunol.* juill 2015;45(7):1957-71.
40. Khan N, Pahari S, Vidyarthi A, Aqdas M, Agrewala JN. NOD-2 and TLR-4 Signaling Reinforces the Efficacy of Dendritic Cells and Reduces the Dose of TB Drugs against Mycobacterium tuberculosis. *J Innate Immun.* 2016;8(3):228-42.
41. Kumar Das D, Zafar MA, Nanda S, Singh S, Lamba T, Bashir H, et al. Targeting dendritic cells with TLR-2 ligand-coated nanoparticles loaded with Mycobacterium tuberculosis epitope induce antituberculosis immunity. *J Biol Chem.* déc 2022;298(12):102596.
42. Bernal-Fernandez G, Espinosa-Cueto P, Leyva-Meza R, Mancilla N, Mancilla R. Decreased expression of T-cell costimulatory molecule CD28 on CD4 and CD8 T cells of mexican patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Res Treat.* 2010;2010:517547.
43. Larson EC, Novis CL, Martins LJ, Macedo AB, Kimball KE, Bosque A, et al. Mycobacterium tuberculosis reactivates latent HIV-1 in T cells in vitro. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185162.
44. Mahon RN, Sande OJ, Rojas RE, Levine AD, Harding CV, Boom WH. Mycobacterium tuberculosis ManLAM inhibits T-cell-receptor signaling by interference with ZAP-70, Lck and LAT phosphorylation. *Cell Immunol.* 2012;275(1-2):98-105.
45. Ahmad S, Ahmed J, Khalifa EH, Khattak FA, Khan AS, Farooq SU, et al. Novel mutations in genes of the IL-12/IFN- γ axis cause susceptibility to tuberculosis. *J Infect Public Health.* sept 2023;16(9):1368-78.
46. Altare F, Casanova JL. IL-12 et IFN- γ : un axe clé de l'immunité anti-mycobactérienne chez l'homme. *médecine/sciences.* 1 nov 2001;17(11):1112-9.
47. Boisson-Dupuis S, Ramirez-Alejo N, Li Z, Patin E, Rao G, Kerner G, et al. Tuberculosis and impaired IL-23-dependent IFN- γ immunity

- in humans homozygous for a common TYK2 missense variant. *Sci Immunol.* 21 déc 2018;3(30):eaau8714.
48. Casanova JL, Abel L. From rare disorders of immunity to common determinants of infection: Following the mechanistic thread. *Cell.* 18 août 2022;185(17):3086-103.
 49. Ogishi M, Arias AA, Yang R, Han JE, Zhang P, Rinchai D, et al. Impaired IL-23-dependent induction of IFN- γ underlies mycobacterial disease in patients with inherited TYK2 deficiency. *J Exp Med.* 3 oct 2022;219(10):e20220094.
 50. Álvarez GI, Hernández Del Pino RE, Barbero AM, Estermann MA, Celano J, Musella RM, et al. Association of IFN- γ +874 A/T SNP and hypermethylation of the -53 CpG site with tuberculosis susceptibility. *Front Cell Infect Microbiol.* 19 janv 2023;13:1080100.
 51. Amiano NO, Morelli MP, Pellegrini JM, Tateosian NL, Rolandelli A, Seery V, et al. IFN- γ and IgG responses to Mycobacterium tuberculosis latency antigen Rv2626c differentiate remote from recent tuberculosis infection. *Sci Rep.* 4 mai 2020;10(1):7472.
 52. Ghanavi J, Farnia P, Farnia P, Velayati AA. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Int J Mycobacteriology.* 2021;10(4):349-57.
 53. Khader SA, Divangahi M, Hanekom W, Hill PC, Maeurer M, Makar KW, et al. Targeting innate immunity for tuberculosis vaccination. *J Clin Invest.* 3 sept 2019;129(9):3482-91.
 54. Mamishi S, Pourakbari B, Teymuri M, Rubbo PA, Tuailon E, Keshtkar AA, et al. Diagnostic accuracy of IL-2 for the diagnosis of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* déc 2014;33(12):2111-9.
 55. Liu X, Li F, Niu H, Ma L, Chen J, Zhang Y, et al. IL-2 Restores T-Cell Dysfunction Induced by Persistent Mycobacterium tuberculosis Antigen Stimulation. *Front Immunol.* 2019;10:2350.
 56. Yang R, Mele F, Worley L, Langlais D, Rosain J, Benhsaien I, et al. Human T-bet Governs Innate and Innate-like Adaptive IFN- γ Immunity against Mycobacteria. *Cell.* 23 déc 2020;183(7):1826-1847.e31.
 57. Herrera MT, Guzmán-Beltrán S, Bobadilla K, Santos-Mendoza T, Flores-Valdez MA, Gutiérrez-González LH, et al. Human Pulmonary Tuberculosis: Understanding the Immune Response in the Bronchoalveolar System. *Biomolecules.* 20 août 2022;12(8):1148.
 58. Mily A, Kalsum S, Loreti MG, Rekha RS, Muvva JR, Lourda M, et al. Polarization of M1 and M2 Human Monocyte-Derived Cells and Analysis with Flow Cytometry upon Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Vis Exp JoVE.* 18 sept 2020;(163).
 59. Sudbury EL, Clifford V, Messina NL, Song R, Curtis N. Mycobacterium tuberculosis-specific cytokine biomarkers to differentiate active TB and LTBI: A systematic review. *J Infect.* déc 2020;81(6):873-81.
 60. Behar SM. Antigen-specific CD8(+) T cells and protective immunity to tuberculosis. *Adv Exp Med Biol.* 2013;783:141-63.
 61. Lewinsohn DM, Zhu L, Madison VJ, Dillon DC, Fling SP, Reed SG, et al. Classically restricted human CD8+ T lymphocytes derived from Mycobacterium tuberculosis-infected cells: definition of antigenic specificity. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 janv 2001;166(1):439-46.
 62. Lin PL, Flynn JL. CD8 T cells and Mycobacterium tuberculosis infection. *Semin Immunopathol.* mai 2015;37(3):239-49.
 63. Travar M, Petkovic M, Verhaz A. Type I, II, and III Interferons: Regulating Immunity to Mycobacterium tuberculosis Infection. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* févr 2016;64(1):19-31.
 64. Turner RD, Chiu C, Churchyard GJ, Esmail H, Lewinsohn DM, Gandhi NR, et al. Tuberculosis Infectiousness and Host Susceptibility. *J Infect Dis.* 3 nov 2017;216(suppl_6):S636-43.
 65. Urdahl KB, Liggitt D, Bevan MJ. CD8+ T cells accumulate in the lungs of Mycobacterium tuberculosis-infected Kb-/Db- mice, but provide minimal protection. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 févr 2003;170(4):1987-94.
 66. Alame Emame AK, Guo X, Takiff HE, Liu S. Drug resistance, fitness and compensatory mutations in Mycobacterium tuberculosis. *Tuberc Edinb Scotl.* juill 2021;129:102091.
 67. Kalscheuer R, Palacios A, Anso I, Cifuentes J, Anguita J, Jacobs WR, et al. The Mycobacterium tuberculosis capsule: a cell structure with key implications in pathogenesis. *Biochem J.* 18 juill 2019;476(14):1995-2016.
 68. Banks DA, Ahlbrand SE, Hughitt VK, Shah S, Mayer-Barber KD, Vogel SN, et al. Mycobacterium tuberculosis Inhibits Autocrine Type I IFN Signaling to Increase Intracellular Survival. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 avr 2019;202(8):2348-59.
 69. Sundararajan S, Muniyan R. Latent tuberculosis: interaction of virulence factors in Mycobacterium tuberculosis. *Mol Biol Rep.* août 2021;48(8):6181-96.
 70. Ojuawo O, Allen R, Hagan G, Piracha S. Disseminated tuberculosis associated with deficient interleukin-23/tyrosine kinase 2 signalling. *BMJ Case Rep.* 23 août 2022;15(8):e250479.
 71. Moule MG, Cirillo JD. Mycobacterium tuberculosis Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 25 févr 2020;10:65.
 72. Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol.* févr 2019;105(2):267-80.
 73. Huynh J, Donovan J, Phu NH, Nghia HDT, Thuong NTT, Thwaites GE. Tuberculous meningitis: progress and remaining questions. *Lancet Neurol.* mai 2022;21(5):450-64.
 74. Condos R, Rom WN, Liu YM, Schluger NW. Local Immune Responses Correlate with Presentation and Outcome in Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* mars 1998;157(3):729-35.
 75. Diatlova A, Linkova N, Lavrova A, Zinchenko Y, Medvedev D, Krasichkov A, et al. Molecular Markers of Early Immune Response in Tuberculosis: Prospects of Application in Predictive Medicine. *Int J Mol Sci.* 26 août 2023;24(17):13261.
 76. Ferluga J, Yasmin H, Al-Ahdal MN, Bhakta S, Kishore U. Natural and trained innate immunity against Mycobacterium tuberculosis. *Immunobiology.* mai 2020;225(3):151951.
 77. Qu HQ, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. Molecular immunity to mycobacteria: knowledge from the mutation and phenotype spectrum analysis of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* mai 2011;15(5):e305-313.
 78. Abel L, Fellay J, Haas DW, Schurr E, Srikrishna G, Urbanowski M, et al. Genetics of human susceptibility to active and latent tuberculosis: present knowledge and future perspectives. *Lancet Infect Dis.* mars 2018;18(3):e64-75.