

ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2016 - 2017

Résumé des cours et travaux

117^e
année



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

Alain FISCHER

Membre de l'Institut (Académie des sciences,
professeur au Collège de France)

Mots-clés : médecine, immunologie, infection, immunité innée, immunité adaptative, bactérie, virus, parasite, déficits immunitaires, thérapie ciblée, redondance

La série de cours « Immunité anti-infectieuse (1) » est disponible, en audio et/ou en vidéo, sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/site/alain-fischer/course-2016-2017.htm>) ainsi que le colloque « How host-microbe coevolution forged the immune system » (<https://www.college-de-france.fr/site/alain-fischer/symposium-2016-2017.htm>).

ENSEIGNEMENT

COURS – IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE (1)

Introduction

Le cours de l'année universitaire 2016-2017 a porté sur l'immunité anti-infectieuse. L'objectif en était d'analyser à travers des exemples illustratifs (voir ci-dessous) les interactions complexes entre microorganismes et système immunitaire de l'hôte et les résultantes possibles en termes de qualité de contrôle de l'infection. Les apports de la génétique microbienne et de la génétique de l'hôte (facteurs de susceptibilité aux maladies infectieuses) ont été mis en exergue de par leur contribution essentielle à la compréhension de la relation hôte/microorganismes tant à l'échelle de l'individu (et de la population) que de l'évolution. Le cours a également cherché à examiner en quoi ces nouvelles connaissances permettaient de faire évoluer la pratique médicale, notamment en matière de vaccination ou de nouvelles stratégies d'immunothérapie passive.

Cours 1 – Introduction. La coévolution des pathogènes et du système immunitaire de l'hôte

Ce cours a situé la problématique générale des maladies infectieuses, leur prévalence, leur gravité potentielle et l'inégalité de la population mondiale face à ces

infections, soulignant le fait que la mortalité par infection reste parmi les causes majeures de décès dans le monde aujourd'hui. Les mécanismes de la virulence des microorganismes et, en miroir, les mécanismes protecteurs de l'hôte ont été rappelés dans toutes leurs composantes. Une présentation particulière de l'importance de l'immunité locale et de ses composantes à l'interface hôte/milieu extérieur (arbre respiratoire, tube digestif, peau) a été effectuée. Dans ce cours ont ensuite été développées les informations précieuses apportées par la génétique, qui nous apprend que nous ne sommes pas égaux face aux risques infectieux. Deux types de résultats ont été discutés : i) la mise en évidence de variants génétiques fréquents mais à risque faible et ii) la mise en évidence de variants rares créant un risque élevé de tel ou tel type d'infections. Il a été ensuite montré comment, à l'échelle des populations, l'étude des variations génétiques (sélection négative, positive d'allèles, sélection balancée) a permis d'établir ces dernières années des « signatures » de résistance aux pathogènes avec lesquels l'homme cohabite depuis plus de 100 000 ans. Des exemples ont été présentés – y compris de sélection récente – de variants génétiques sans doute en rapport avec les pandémies de peste, dont celle du XIV^e siècle. Ces travaux débouchent aujourd'hui sur la possibilité d'analyse conjointe des variants et de leurs conséquences fonctionnelles dans les mécanismes des réponses immunitaires (innée et adaptative). L'évolution en parallèle des microbes (adaptation à l'hôte) a été également illustrée par l'étude de l'évolution au cours de ces 5 000 dernières années de *Yersinia pestis*, la bactérie responsable de la peste. Les effets de l'évolution sur les caractéristiques du système immunitaire ont enfin été montrés en discutant les concepts de redondance des réponses immunitaires.

Cours 2 – Études de cas : infections par le virus d'Epstein-Barr

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) fait partie de la famille des herpèsvirus. Il s'agit d'un virus encapsidé à l'ADN responsable de la mononucléose infectieuse et qui est présent chez 90 % de la population adulte. Sa particularité réside dans sa capacité de persistance à l'état latent, invisible du système immunitaire dans l'organisme au sein de cellules hôtes (les lymphocytes B) et dans sa faculté de provoquer des lymphomes (200 000 cas environ par an dans le monde). Le virus EBV pénètre dans les lymphocytes B par interaction de son enveloppe avec un récepteur membranaire, le CD21. Au sein des lymphocytes B, le génome viral peut être répliqué, il en résulte la production de particules virales donc la propagation de l'infection et la mort de la cellule. Il est susceptible également de n'exprimer qu'un programme génétique limité : ma « latence de type III » qui provoque la prolifération et l'activation des lymphocytes B et ce sans production de particules virales. La réponse immune de l'hôte essentiellement liée aux lymphocytes T s'adresse à ces deux types d'infection. Il en résulte la destruction des cellules infectées mais aussi la persistance de lymphocytes B porteurs du génome viral sous forme épisomale sans production d'ARN et protéines virales. Les composantes cinétiques et de spécificité des réponses T et B à l'EBV sont aujourd'hui bien connues. L'étude des phénomènes immunopathologiques de nature génétique provoqués par l'EBV a permis de mieux comprendre les phases d'expansion et de différenciation en lymphocytes T cytotoxiques dans le contrôle de l'infection virale. Ainsi des molécules clés requises pour une réponse immune T (et NK) dont la cible est une infection des lymphocytes B ont été caractérisées. Les mécanismes responsables de la genèse des cancers associés à l'infection chronique par l'EBV (lymphome hodgkinien et non hodgkinien,

lymphomes T/NK, cancer gastrique, etc.) ont été discutés. Enfin la problématique actuelle de la protection contre EBV par vaccination a été évoquée.

Cours 3 – Études de cas : les hépatites virales

Les hépatites virales sont source d'une considérable morbidité et mortalité à l'échelle mondiale. Cinq virus (hépatite A–E virus) sont en cause. Les hépatites à virus A, B et C prédominent. Les virus B (EBV) et C (HCV) sont responsables d'hépatite chronique susceptibles d'évoluer en cancer du foie. Il s'agit de virus de classes distinctes, hépatotropes, capables pour HBV et HCV d'une réplication très rapide. Le cycle de ces virus est aujourd'hui assez bien connu et a permis l'élaboration de médicaments efficaces contre l'infection à HCV. La cinétique d'apparition des réponses immunes à ces virus est connue. De façon significative, la réponse T anti-HBV ou HCV n'est détectée qu'après deux mois d'infection, on sait que cette réponse provoque l'hépatite par destruction des hépatocytes infectés.

Le virus HCV met en jeu fortement et précocement une réponse innée par activation des récepteurs des acides nucléiques et production d'interféron de type I. De façon apparemment paradoxale, l'une des protéines induite par l'interféron de type I, USP18, inhibe la signalisation de l'interféron et est stabilisé par ISG15, une autre protéine induite par l'interféron. Ce mécanisme de rétrocontrôle rend sans doute compte d'une mauvaise réponse au traitement par l'interféron de type I de centaines de patients infectés par HCV qui ont par ailleurs une prédisposition génétique (le variant d'un interféron de type III qui induit une moindre production d'ISG15 est associé à une bonne réponse).

La réponse adaptative T est également importante comme le montre l'influence d'allèles HLA de classe I sur la clairance virale. On sait qu'en cas d'infection chronique les lymphocytes T acquièrent des caractéristiques qui les rendent inaptes à contrôler l'infection. On parle de lymphocytes T « épuisés » (*exhausted*). La haute capacité de mutation de HCV et le long intervalle qui précède le développement de la réponse T rendent compte probablement de l'apparition de virus C qui échappent en partie à la réponse immune. Les vaccinations anti-HAV et HBV sont au point depuis de nombreuses années. Il n'en est pas de même pour HCV du fait de la difficulté d'obtenir les particules pseudo-virales immunisantes et stables.

Cours 4 – Études de cas : le paludisme

Cette maladie parasitaire est un fléau mondial qui provoque encore environ 600 000 décès par an, la plupart en Afrique subsaharienne malgré d'importants progrès dans les mesures de protection et les thérapeutiques. *Plasmodium*, l'agent du paludisme est un parasite unicellulaire, intracellulaire obligatoire. Il en existe plusieurs variétés. Le cycle de *Plasmodium* est complexe, depuis l'inoculation par le moustique vecteur aux transformations du parasite dans le foie puis sa multiplication dans le sang. Ses mécanismes moléculaires sont aujourd'hui mieux connus. Il en est de même de la physiopathologie du paludisme. L'adhésion des globules rouges infectés à l'endothélium vasculaire provoque de façon directe (obstruction) et indirecte (inflammation) des dommages tissulaires importants. La réponse immune innée est multifactorielle, source de cytokines pro-inflammatoires qui participent à la pathologie. Les réponses adaptatives T et B par leurs diversités (répertoire de reconnaissance antigénique et son intensité) corréleront avec un meilleur contrôle de l'infection.

Sur le plan génétique, des variants de l'insecte vecteur, de *Plasmodium* et de l'hôte influencent la sévérité de l'infection. C'est en particulier le cas des protéines du globule rouge (GR) dont certains variants protègent contre le paludisme en rendant les GR résistants à l'infection. Le parasite a aussi sélectionné des facteurs de protection contre la réponse immunitaire. Dans ce contexte complexe, la génération de vaccins efficaces s'avère ardu. Cependant des progrès sensibles ont été obtenus en utilisant – parmi les nombreuses cibles moléculaires potentielles – des formes entières du parasite plus ou moins atténuées. Plusieurs études cliniques sont en ce sens encourageantes.

Cours 5 – Études de cas : les infections par les champignons

Les infections fongiques (mycoses) liées à au moins six classes de champignon (*Candida*, *Aspergillus*, etc.) provoquent essentiellement des infections de la peau et de l'arbre respiratoire. Les infections invasives observées chez les sujets fragiles sont relativement fréquentes et souvent mortelles. On distingue les mycoses endémiques des mycoses opportunistes observées uniquement chez les sujets immunodéprimés. Certains champignons comme *Candida* sont des commensaux. Les mécanismes qui distinguent la colonisation de certaines surfaces épithéliales comme la peau, de l'infection cutanéomuqueuse et de l'invasion (franchissement de la barrière épithéliale) sont essentiels à comprendre. Ils font appel à l'écologie microbienne locale et au degré d'engagement des réponses immunes innées et adaptatives. L'ensemble des cellules de l'immunité innée peut être activé par la reconnaissance de polysaccharides présents dans la paroi des champignons. De nombreux récepteurs sont mis en jeu, ils induisent la production de cytokines pro-inflammatoires et l'activation des cellules phagocytaires à tuer les champignons par plusieurs mécanismes. Un aspect intéressant concerne la conservation par les cellules macrophagiques après infection fongique d'une capacité accrue de réponse qui les rendent plus efficaces dans le contrôle de l'infection. On parle de « *trained immunity* ». L'activation de l'immunité innée engendre de façon coordonnée la différenciation de lymphocytes T CD4 en cellules effectrices dites « TH17 » qui attirent les polynucléaires au site d'infection *via* la production de cytokines et activent les cellules épithéliales à se défendre. Le déterminisme moléculaire de cette réponse est aujourd'hui bien connu. Le contrôle d'une infection systémique (invasive) par les champignons dépend essentiellement de la mise en jeu des cellules phagocytaires polynucléaires neutrophiles et macrophages.

Cours 6 – Les anticorps neutralisants à large spectre. Une réponse puissante et adaptée de l'hôte ?

La production d'anticorps par les lymphocytes B représente un mécanisme effecteur bien connu de l'immunité adaptative. Ces anticorps exercent de nombreuses fonctions effectrices qui contribuent à la phagocytose des agents infectieux extracellulaires et la destruction de cellules infectées. Certains d'entre eux neutralisent l'agent infectieux en bloquant la capacité de fixation aux cellules ou en inhibant la machinerie de fusion des membranes utilisées par des virus pour pénétrer au sein des cellules. Les anticorps sont d'autant plus efficaces que leur affinité est élevée. L'affinité est déterminée par la zone de contact des anticorps avec l'antigène dont la structure dépend de modifications génétiques somatiques ; les plus favorables – entraînant une augmentation de l'affinité pour l'antigène – sont sélectionnés au cours

de la réponse immune. Fondée sur ces principes, a été mise en évidence l'existence d'anticorps neutralisants à large spectre capables de neutraliser des particules virales par reconnaissance du site de liaison ou d'autres régions d'importance fonctionnelle et conservées entre souches virales. Ces anticorps sont de haute affinité, ce qui implique que les lymphocytes B qui les produisent ont subi plusieurs cycles de mutations somatiques et de sélection, ce qui nécessite un temps long de l'ordre de deux à quatre ans. La stimulation répétée avec des virus différents (par exemple virus de la grippe expriment l'hémagglutinine H1 puis H3) est susceptible de générer de tels anticorps neutralisants de nombreuses souches virales. De tels anticorps ont été mis en évidence chez l'homme contre les virus de la grippe, le VIH, des virus respiratoires, les arbovirus, le cytomégalovirus et bien d'autres. L'intérêt pratique de ces anticorps consiste en leur utilisation possible en sérothérapie, comme actuellement testé pour l'infection par le VIH ou comme base d'identification d'antigènes utiles en vaccination (efforts de recherche actuels concernant les virus de la grippe : vers un vaccin universel ?, ou les arbovirus (zika, dengue...)).

COLLOQUE – HOW HOST MICROBE COEVOLUTION FORGED THE IMMUNE SYSTEM

Ce colloque, qui s'est tenu le 15 mai 2017, a conjointement été organisé avec Philippe Sansonetti, titulaire de la chaire Microbiologie et maladies infectieuses. Son objectif était de faire le point sur les dernières avancées scientifiques autour de la question de la cohabitation – donc la coévolution des microorganismes et de l'hôte. Dix interventions ont illustré les recherches actuelles sur cette question.

Hendrik Poinar (Mc Master University, Hamilton) a décrit à travers trois modèles la façon dont on pouvait retracer l'origine de maladies infectieuses. Étienne Pays (Université libre de Bruxelles) a décrit les remarquables mécanismes d'adaptation du parasite *Trypanosoma* à ces hôtes (grand singe et homme). John Boothroyd (Stanford School of Medicine, Palo Alto) a montré comment *Toxoplasma gondii*, un apicomplexan, exerçait sa virulence et contrait les réponses de l'immunité innée. Luis Quintana-Murci (Institut Pasteur, Paris) a montré comment les grandes endémies ont eu des répercussions sur le génome humain et provoqué la sélection d'allèles favorables à la résistance et comment ces allèles influent la réponse immune. Miguel Soares (Institut Gulbenkian des sciences, Oeiras) a montré comment l'hôte s'adapte pour limiter la pathogénicité d'événements infectieux, notamment comment le métabolisme du fer peut limiter les conséquences inflammatoires et vitales de septicémies. Bruno Lemaître (École polytechnique fédérale de Lausanne) a décrit les mécanismes qui permettent à *Drosophila* de résister (ou cohabiter) à différents microbes. Mihai Netea (Radboud University Medical Center, Nijmegen) a montré comment une infection peut modifier le comportement biologique des cellules médiatrices de l'immunité innée et le rendre plus efficient à l'égard d'une seconde infection – le concept de « *trained immunity* ». Alain Fischer (Paris) a montré, en se fondant sur l'analyse des maladies héréditaires connues du système immunitaire, que l'immunité innée apparaissait comme redondante et plus robuste que l'immunité adaptative. Antonio Lanzavecchia (Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona) a décrit la mise en évidence des mécanismes de génération d'anticorps neutralisants à large spectre notamment dirigés contre *Plasmodium*, anticorps de grand intérêt thérapeutique. Nadine Cerf-Bensussan (Institut des maladies génétiques Imagine, Paris) a décrit la façon dont les interactions entre bactéries de la flore commensale intestinale façonnent le développement de l'immunité intestinale.

RECHERCHE

L'étude globale des anomalies héréditaires monogéniques du système immunitaire connues chez l'homme (plus de 300) permet de montrer que les mutations des gènes dont le produit est impliqué dans les réponses immunes et qui créent une susceptibilité aux agents infectieux concernent beaucoup plus fréquemment l'immunité adaptative. Cela montre que l'immunité innée est globalement beaucoup plus redondante et robuste que l'immunité adaptative. Une étude spécifique concernant lymphocytes NK et cellules lymphoïdes innées indique que la fonction de ces cellules paraît redondante chez l'homme dans des conditions de vie du monde occidental. Nos travaux ont également identifié la fréquence, le type de survenue de maladies auto-immunes au cours de ces pathologies génétiques et permettent d'entrevoir les mécanismes moléculaires en jeu. Notre laboratoire a décrit deux nouveaux types d'anomalies génétiques concernant i) la molécule de moésine impliquée dans la migration des cellules leucocytaires et ii) CD70, une molécule de coactivation des lymphocytes T dans l'immunité dirigée contre le virus d'Epstein-Barr. Sur un plan clinique, nous avons participé à plusieurs recherches à objectif thérapeutique : thérapie ciblée par inhibiteur de la signalisation de l'interféron du syndrome inflammatoire provoqué par des mutations gain de fonction de STING, traitement du syndrome lymphoprolifératif auto-immun par inhibiteur de la voie mTOR, évaluation des résultats de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques comme traitement du syndrome « APDS » et des déficits immunitaires provoqués par des anomalies génétiques des voies de réparation de l'ADN. D'autres travaux ont concerné la description des conséquences chez l'adulte de la granulomatose septique chronique, maladie provoquée par un défaut de bactéricidie des cellules phagocytaires et enfin la qualité de vie des patients atteints de déficits immunitaires depuis l'enfance.

PUBLICATIONS

FISCHER A. et RAUSELL A., « Primary immunodeficiencies suggest redundancy within the human immune system », *Science Immunology*, vol. 1, n° 6, 2016, eaah5861, DOI : 10.1126/sciimmunol.aah5861.

FRÉMOND M.-L., RODERO M.P., JEREMIAH N., BELOT A., JEZIORSKI E., DUFFY D., BESSIS D., CROS G., RICE G.I., CHARBIT B., HULIN A., KHOUDOUR N., CABALLERO C.M., BODEMER C., FABRE M., BERTELOOT L., LE BOURGEOIS M., REIX P., WALZER T., MOSHOUS D., BLANCHE S., FISCHER A., BADER-MEUNIER B., RIEUX-LAUCAT F., CROW Y.J. et NEVEN B., « Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 138, n° 6, 2016, p. 1752-1755, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.07.015.

GABRION A., HMITOU I., MOSHOUS D., NEVEN B., LEFVRE-UTILE A., DIANA J.-S., SUAREZ F., PICARD C., BLANCHE S., FISCHER A., CAVAZZANA M. et TOUZOT F., « Mammalian target of rapamycin inhibition counterbalances the inflammatory status of immune cells in patients with chronic granulomatous disease », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 139, n° 5, 2017, p. 1641-1649.e6, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.08.033.

HOSMALIN A., SAUTÈS-FRIDMAN C., FOUGEREAU M., YSSEL H. et FISCHER A., « 50(th) Anniversary of the French Society for Immunology (SFI) », *European Journal of Immunology*, vol. 46, n° 7, 2016, p. 1545-1547, DOI : 10.1002/eji.201670073.

KLEMANN C., ESQUIVEL M., MAGERUS-CHATINET A., LORENZ M.R., FUCHS I., NEVEUX N., CASTELLE M., ROHR J., DA CUNHA C.B., EBINGER M., KOBBE R., KREMENS B., KOLLERT F.,

GAMBINERI E., LEHMBERG K., SEIDEL M.G., SIEPERMANN K., VOELKER T., SCHUSTER V., GOLDACKER S., SCHWARZ K., SPECKMANN C., PICARD C., FISCHER A., RIEUX-LAUCAT F., EHL S., RENSING-EHL A. et NEVEN B., « Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome », *Haematologica*, vol. 102, n° 2, 2017, e52-e56, DOI : 10.3324/haematol.2016.153411.

LAGRESLE-PEYROU C., LUCE S., OUCHANI F., SOHEILI T.S., SADEK H., CHOUTEAU M., DURAND A., PIC I., MAJEWSKI J., BROUZES C., LAMBERT N., BOHINEUST A., VERHOEYEN E., COSSET F.-L., MAGERUS-CHATINET A., RIEUX-LAUCAT F., GANDEMER V., MONNIER D., HEIJMANS C., VAN GIJN M., DALM V.A., MAHLAOUI N., STEPHAN J.-L., PICARD C., DURANDY A., KRACKER S., HIVROZ C., JABADO N., DE SAINT BASILE G., FISCHER A., CAVAZZANA M. et ANDRÉ-SCHMUTZ I., « X-linked primary immunodeficiency associated with hemizygous mutations in the moesin (MSN) gene », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 138, n° 6, 2016, p. 1681-1689.e8, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.04.032.

MUNOZ I., DANELLI L., CLAVER J., GOUDIN N., KUROWSKA M., MADERA-SALCEDO I.K., HUANG J.-D., FISCHER A., GONZÁLEZ-ESPINOSA C., DE SAINT BASILE G., BLANK U. et MÉNASCHÉ G., « Kinesin-1 controls mast cell degranulation and anaphylaxis through PI3K-dependent recruitment to the granular Slp3/Rab27b complex », *The Journal of Cell Biology*, vol. 215, n° 2, 2016, p. 203-216, DOI : 10.1083/jcb.201605073.

RIVERA-MUNOZ P., ABRAMOWSKI V., JACQUOT S., ANDRÉ P., CHARRIER S., LIPSON-RUFFERT K., FISCHER A., GALY A., CAVAZZANA M. et DE VILLARTAY J.-P., « Lymphopoiesis in transgenic mice over-expressing Artemis », *Gene Therapy*, vol. 23, n° 2, 2016, p. 176-186, DOI : 10.1038/gt.2015.95.

SEPULVEDA F.E., GARRIGUE A., MASCHALIDI S., GARFA-TRAORE M., MÉNASCHÉ G., FISCHER A. et DE SAINT BASILE G., « Polygenic mutations in the cytotoxicity pathway increase susceptibility to develop HLH immunopathology in mice », *Blood*, vol. 127, n° 17, 2016, p. 2113-2121, DOI : 10.1182/blood-2015-12-688960.

STERLIN D., VELASCO G., MOSHOUS D., TOUZOT F., MAHLAOUI N., FISCHER A., SUAREZ F., FRANCASTEL C. et PICARD C., « Genetic, Cellular and Clinical Features of ICF Syndrome: A French National Survey », *Journal of Clinical Immunology*, vol. 36, n° 2, 2016, p. 149-159, DOI : 10.1007/s10875-016-0240-2.

VÉLY F., BARLOGIS V., VALLENTIN B., NEVEN B., PIPEROGLOU C., EBBO M., PERCHET T., PETIT M., YESSAAD N., TOUZOT F., BRUNEAU J., MAHLAOUI N., ZUCCHINI N., FARNARIER C., MICHEL G., MOSHOUS D., BLANCHE S., DUJARDIN A., SPITS H., DISTLER J.H.W., RAMMING A., PICARD C., GOLUB R., FISCHER A.* et VIVIER E.*, « Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans », *Nature Immunology*, vol. 17, n° 11, 2016, p. 1291-1299, DOI : 10.1038/ni.3553 (*cosenior authors and corresponding authors).

BARLOGIS V., MAHLAOUI N., AUQUIER P., PELLIER I., FOUYSSAC F., VERCASSON C., ALLOUCHE M., DE AZEVEDO C.B., SUAREZ F., MOSHOUS D., NEVEN B., PASQUET M., JEZIORSKI E., ALADJIDI N., SCHLEINIZ N., THOMAS C., GANDEMER V., MAZINGUE F., LUTZ P., HERMINE O., PICARD C., BLANCHE S., MICHEL G. et FISCHER A., « Physical health conditions and quality of life in adults with primary immunodeficiency diagnosed during childhood: A French Reference Center for PIDs (CEREDIH) study », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 139, n° 4, 2017, p. 1275-1281.e7, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.08.027.

CERBONI S., JEREMIAH N., GENTILI M., GEHRMANN U., CONRAD C., STOLZENBERG M.-C., PICARD C., NEVEN B., FISCHER A., AMIGORENA S., RIEUX-LAUCAT F. et MANEL N., « Intrinsic antiproliferative activity of the innate sensor STING in T lymphocytes », *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 214, n° 6, 2017, p. 1769-1785, DOI : 10.1084/jem.20161674.

COULTER T.I., CHANDRA A., BACON C.M., BABAR J., CURTIS J., SCREATON N., GOODLAD J.R., FARMER G., STEELE C.L., LEAHY T.R., DOFFINGER R., BAXENDALE H., BERNATONIENE J., EDGAR J.D.M., LONGHURST H.J., EHL S., SPECKMANN C., GRIMBACHER B., SEDIVA A., MILOTA T., FAUST S.N., WILLIAMS A.P., HAYMAN G., KUCUK Z.Y., HAGUE R., FRENCH P.,

BROOKER R., FORSYTH P., HERRIOT R., CANCRINI C., PALMA P., ARIGANELLO P., CONLON N., FEIGHERY C., GAVIN P.J., JONES A., IMAI K., IBRAHIM M.A.A., MARKELJ G., ABINUN M., RIEUX-LAUCAT F., LATOUR S., PELLIER I., FISCHER A., TOUZOT F., CASANOVA J.-L., DURANDY A., BURNS S.O., SAVIC S., KUMARARATNE D.S., MOSHOUS D., KRACKER S., VANHAESEBROECK B., OKKENHAUG K., PICARD C., NEJENTSEV S., CONDLIFFE A.M. et CANT A.J., « Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome : A large patient cohort study », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 139, n° 2, 2017, p. 597-606.e4, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.06.021.

DEVERRIÈRE G., LEMÉE L., GRANGÉ S., BOYER S., PICARD C., FISCHER A. et MARGUET C., « Life-threatening pneumopathy and U urealyticum in a STAT3-deficient hyper-IgE syndrome patient », *Pediatrics*, vol. 139, n° 6, 2017, e20160845, DOI : 10.1542/peds.2016-0845.

DUNOGUÉ B., PILMIS B., MAHLAOUI N., ELIE C., COIGNARD-BIEHLER H., AMAZZOUGH K., NOEL N., SALVATOR H., CATHERINOT E., COUDERC L.J., SOKOL H., LANTERNIER F., FOUYSSAC F., BARDET J., BUSTAMANTE J., GOUGEROT-POCIDALO M.A., BARLOGIS V., MASSEAU A., DURIEU I., LECUIT M., SUAREZ F., FISCHER A., BLANCHE S., HERMINE O. et LORTHOLARY O., « Chronic granulomatous disease in patients reaching adulthood: A nationwide study in France », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 64, n° 6, 2017, p. 767-775, DOI : 10.1093/cid/ciw837.

FISCHER A., « La vaccination en péril ? (The vaccination in danger?) », *Médecine/Sciences*, vol. 33, n° 2, 2017, p. 119-120, DOI : 10.1051/medsci/20173302001.

FISCHER A., PROVOT J., JAIS J.-P., ALCAIS A., MAHLAOUI N. et members of the CEREDIH FRENCH PID STUDY GROUP, « Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 140, n° 5, 2017, p. 1388-1393.e8, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.12.978.

HEURTIER L., LAMRINI H., CHENTOUT L., DEAU M.-C., BOUAFIA A., ROSAIN J., PLAZA J.-M., PARISOT M., DUMONT B., TURPIN D., MERLIN E., MOSHOUS D., ALADJIDI N., NEVEN B., PICARD C., CAVAZZANA M., FISCHER A., DURANDY A., STEPHAN J.-L. et KRACKER S., « Mutations in the adaptor-binding domain and associated linker region of p110 δ cause Activated PI3K- δ Syndrome 1 (APDS1) », *Haematologica*, vol. 102, n° 7, 2017, e278-e281, DOI : 10.3324/haematol.2017.167601.

HOENIG M., LAGRESLE-PEYROU C., PANNICKE U., NOTARANGELO L.D., PORTA F., GENNERY A.R., SLATTER M., COWAN M.J., STEPENSKY P., AL-MOUSA H., AL-ZAHRANI D., PAI S.-Y., HERZ W.A., GASPAR H.B., VEYS P., OSHIMA K., IMAI K., YABE H., NOROSKI L.M., WULFFRAAT N.M., SYKORA K.-W., SOLER-PALACIN P., MURAMATSU H., HILALI M.A., MOSHOUS D., DEBATIN K.-M., SCHUETZ C., JACOBSEN E.-M., SCHULZ A.S., SCHWARZ K., FISCHER A., FRIEDRICH W. et CAVAZZANA M., « Reticular dysgenesis: International survey on clinical presentation, transplantation, and outcome », *Blood*, vol. 129, n° 21, 2017, p. 2928-2938, DOI : 10.1182/blood-2016-11-745638.

IZAWA K., MARTIN E., SOUDAIS C., BRUNEAU J., BOUTBOUL D., RODRIGUEZ R., LENOIR C., HISLOP A.D., BESSON C., TOUZOT F., PICARD C., CALLEBAUT I., VILLARTAY J.-P. de, MOSHOUS D., FISCHER A. et LATOUR S., « Inherited CD70 deficiency in humans reveals a critical role for the CD70-CD27 pathway in immunity to Epstein-Barr virus infection », *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 214, n° 1, 2017, p. 73-89, DOI : 10.1084/jem.20160784.

MOENS L., PICARD C., SHAHROOEI M., WUYTS G., LISTON A., FISCHER A. et BOSSUYT X., « Different immunological pathways underlie the immune response to pneumococcal polysaccharides », *Journal of Clinical Immunology*, vol. 37, n° 3, 2017, p. 277-278, DOI : 10.1007/s10875-017-0380-z.

NADEMI Z., SLATTER M.A., DVORAK C.C., NEVEN B., FISCHER A., SUAREZ F., BOOTH C., RAO K., LABERKO A., RODINA J., BERTRAND Y., KOLTAN S., DEBSKI R., FLOOD T., ABINUN M., GENNERY A.R., HAMBLETON S., EHL S. et CANT A.J., « Hematopoietic stem cell

transplant in patients with activated PI3K delta syndrome », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 139, n° 3, 2017, p. 1046-1049, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.09.040.

SLACK J., ALBERT M.H., BALASHOV D., BELOHRADSKY B.H., BERTAINA A., BLEESING J., BOOTH C., BUECHNER J., BUCKLEY R.H., OUACHEE-CHARDIN M., DERIPAPA E., DRABKO K., EAPEN M., FEUCHTINGER T., FINOCCHI A., GASPAR H.B., GHOSH S., GILLIO A., GONZALEZ-GRANADO L.I., GRUNEBaum E., GUNGOR T., HEILMANN C., HELMINEN M., HIGUCHI K., IMAI K., KALWAK K., KANAZAWA N., KARASU G., KUCUK Z.Y., LABERKO A., LANGE A., MAHLAOUI N., MEISEL R., MOSHOUS D., MURAMATSU H., PARIKH S., PASIC S., SCHMID I., SCHUETZ C., SCHULZ A., SCHULTZ K.R., SHAW P.J., SLATTER M.A., SYKORA K.W., TAMURA S., TASKINEN M., WAWER A., WOLSKA-KUSNIERZ B., COWAN M.J., FISCHER A. et GENNERY A.R., « Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 141, n° 1, 2018, p. 322-328.e10, DOI : 10.1016/j.jaci.2017.02.036.

SPECKMANN C., DOERKEN S., AIUTI A., ALBERT M.H., AL-HERZ W., ALLENDE L.M., SCARSELLI A., AVCIN T., PEREZ-BECKER R., CANCRINI C., CANT A., DI CESARE S., FINOCCHI A., FISCHER A., GASPAR H.B., GHOSH S., GENNERY A., GILMOUR K., GONZALEZ-GRANADO L.I., MARTINEZ-GALLO M., HAMBLETON S., HAUCK F., HOENIG M., MOSHOUS D., NEVEN B., NIEHUES T., NOTARANGELO L., PICARD C., RIEBER N., SCHULZ A., SCHWARZ K., SEIDEL M.G., SOLER-PALACIN P., STEPENSKY P., STRAHM B., VRAETZ T., WARNATZ K., WINTERHALTER C., WORTH A., FUCHS S., UHLMANN A. et EHL S., « A prospective study on the natural history of patients with profound combined immunodeficiency: An interim analysis », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 139, n° 4, 2017, p. 1302-1310.e4, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.07.040.

TOUZOT F., KERMASSON L., JULLIEN L., MOSHOUS D., MÉNARD C., IKINCIOĞULLARI A., DOĞU F., SARI S., GIACOBBI-MILET V., ETZIONI A., SOULIER J., LONDONO-VALLEJO A., FISCHER A., CALLEBAUT I., DE VILLARTAY J.-P., LEBLANC T., KANNENGIESSER C. et REVY P., « Extended clinical and genetic spectrum associated with biallelic RTEL1 mutations », *Blood Advances*, vol. 1, n° 1, 2016, p. 36-46, DOI : 10.1182/bloodadvances.2016001313.

DUCASSOU S., LEVERGER G., FERNANDES H., CHAMBOST H., BERTRAND Y., ARMARILLA C., NELKEN B., MONPOUX F., GUITTON C., LEBLANC T., FISHER A., LEJARS O., JEZIORSKI E., FOUISSAC F., LUTZ P., PASQUET M., PELLIER I., PIGUET C., VIC P., BAYART S., MARIE-CARDINE A., MICHEL M., PEREL Y. et ALADJIDI N., « Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: A prospective French cohort study », *British Journal of Haematology*, vol. 177, n° 5, 2017, p. 751-758, DOI : 10.1111/bjh.14627.