

ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2018 - 2019

Résumé des cours et travaux

119^e
année



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

Alain FISCHER

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

Mots-clés : immunologie, génétique, inflammation

La série de cours et séminaires « Inflammation et médecine moléculaire » est disponible, en audio et vidéo, sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/site/alain-fischer/course-2018-2019.htm>).

ENSEIGNEMENT

COURS ET SÉMINAIRES – INFLAMMATION ET MÉDECINE MOLÉCULAIRE

Introduction

Au cours des années récentes a été mise en évidence l'implication des processus inflammatoires dans un grand nombre de pathologies génétiques : maladies auto-inflammatoires ou pour l'essentiel acquises comme les maladies athéromateuses, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, mais aussi les pathologies histiocytaires, l'asthme et les polyarthrites. L'inflammation apparaît donc comme un effecteur de nombreuses maladies. Derrière ce terme se dissimulent des cellules, des voies moléculaires et des réponses effectrices multiples dont la connaissance fondamentale est essentielle à la compréhension de la physiopathologie des pathologies sus-citées. Le premier cours de cette série fait le point des connaissances sur « l'inflammation ». Les cinq suivants abordent spécifiquement les principales pathologies de l'inflammation.

Cours 1 – L'inflammation

Le cours a présenté l'intervention bénéfique des processus inflammatoires en réponse à des agressions infectieuses ou d'autres natures. Il a été rappelé quelles étaient les principales familles de molécules (« capteurs ») capables d'induire de telles réponses. Ont été successivement évoqués les rôles respectifs des polynucléaires neutrophiles et des monocytes/macrophages. Les premières, cellules mobiles, exercent en particulier une action proinflammatoire par la projection de filaments d'ADN recouverts de protéines effectrices appelées NET (*neutrophil extra cellular trap*) dont l'importance a été mieux comprise ces dernières années. L'implication des polynucléaires dans l'étape cruciale de résolution de l'inflammation et les mécanismes mis en jeu ont été présentés et discutés. Dans une période récente a été identifiée l'hétérogénéité des populations de monocytes tant en terme d'ontogénèse (pour certains comme les composants de la microglie cérébrale pendant la vie embryonnaire ou fœtale) que de fonctions. Les mécanismes responsables de la mobilisation et de l'activation des diverses populations de monocytes ont été discutés. La fonction d'une entité macromoléculaire : l'inflammasome, pièce essentielle de l'induction de réponse inflammatoire – en particulier la production de la cytokine IL-1 – a été mise en exergue. L'inflammation n'est pas un concept « statique ». Ainsi, il a été récemment démontré qu'une première activation par des molécules d'origine microbienne induit un état de préactivation des cellules monocytaires par modification métabolique et épigénétique des précurseurs hématopoïétiques. Cette forme de « mémoire » de l'inflammation est susceptible de participer au développement de pathologies inflammatoires chroniques. Enfin, le cours a analysé l'état des connaissances des mécanismes de résolution de l'inflammation dont on soupçonne que des défauts contribuent également aux pathologies inflammatoires chroniques.

Séminaire 1 – *The macrophage and cellular harmony*

Michael Sieweke, directeur de recherche (CIML, Marseille Luminy), le 1^{er} avril 2019

Michael Sieweke a décrit ses travaux concernant l'homéostasie des états d'activation des diverses populations monocytaires et macrophagiques.

Cours 2 – Les maladies auto-inflammatoires (MAI)

La quintessence de l'inflammation chronique consiste en une série de maladies héréditaires rares caractérisées par la mise en jeu pathologique, parfois permanente, de telle ou telle voie inflammatoire. Leur étude a permis de déterminer le mécanisme précis de beaucoup d'entre elles, permis l'élaboration de thérapies ciblées et efficaces et contribue à mieux comprendre (par excès) la physiologie des réponses inflammatoires. Dans ce cours ont été présentées les principales pathologies associées soit à une production excessive d'IL-1, soit d'interféron de type I, soit encore de multiples cytokines. Les premières correspondent à des « inflammasomopathies », en référence au dérèglement de l'action des inflammasomes (cf. cours n° 1) en particulier de NLRP3. Les fonctions des molécules modifiées : pyrine au cours de la maladie périodique, mévalonate kinase au cours du syndrome hyper IgD, PSTP1 au cours du syndrome « PAPA » ou encore du récepteur au TNF de type 1 ont été décrites, ainsi

que leurs anomalies et leurs conséquences. Le développement de traitement par neutralisation de l'IL-1 à l'aide de biothérapies constitue un progrès déterminant dans le contrôle de ces redoutables pathologies inflammatoires chroniques.

Les « interféronopathies » consistent en un second groupe de MAI caractérisées par une production excessive d'un second médiateur majeur de l'inflammation : les interférons de type I, dont l'action physiologique concerne le contrôle des infections virales. Par de multiples mécanismes (une vingtaine connue à ce jour), la production des interférons est dérégulée et provoque des pathologies sévères, d'encéphalopathies prénatales (syndrome d'Aicardi-Goutières) à des maladies auto-immunes de type lupique. Les stratégies thérapeutiques nouvelles, notamment l'inhibition de l'action des interférons par les inhibiteurs de kinase (JAK kinase 1 et 2) impliqués dans la signalisation intracellulaire ont été présentées.

Enfin a été discuté le lien possible entre ces modèles et des pathologies inflammatoires plus courantes comme la goutte, l'athérome (cf. cours 3) et peut être les maladies neurodégénératives.

Séminaire 2 – Les interféronopathies mendéliennes : de l'auto-inflammation à l'auto-immunité

Brigitte Bader Meunier, praticien hospitalier (Hôpital Necker Enfants malades, Paris), le 8 avril 2019

Brigitte Bader Meunier a discuté ses travaux sur les liens possibles entre auto-inflammation et auto-immunité induits par les interférons de type I et résumé l'avancée des données thérapeutiques récemment obtenues pour ce groupe de maladies.

Cours 3 – Inflammation et athérome

Les accidents vasculaires cardiaques et cérébraux représentent une des deux premières causes de décès. La place de l'inflammation dans la lésion de base des vaisseaux : la plaque athéromateuse est aujourd'hui bien connue. Les mécanismes de sa formation, de sa rupture – source des accidents vasculaires – ou au contraire de son contrôle, voire sa résolution, sont complexes et encore mal connus. Le cours a fait le point des connaissances et des questions actuelles. Le rôle respectif de l'activation par les lipoprotéines riches en cholestérol des cellules endothéliales, puis des plaquettes, des polynucléaires neutrophiles, des mastocytes et des lymphocytes T et B a été décrit. En particulier, l'accumulation par infiltration de la paroi vasculaire et prolifération *in situ* de macrophages pro-inflammatoires est un élément essentiel de la genèse et de la persistance des lésions athéromateuses. Ces macrophages sont déficients dans la fonction d'élimination non inflammatoire de cellules mortes par le mécanisme d'efferocytose. L'activation des macrophages par les phospholipides oxydés pourrait rendre compte de cette situation. Les mécanismes physiologiques par lesquels une résolution de la plaque athéromateuse peut être mise en jeu ont également été discutés, mettant en exergue l'hétérogénéité et les différents états fonctionnels des macrophages présents dans les lésions, bien mis en évidence par les analyses unicellulaires de profil d'expression de mRNA et de protéines.

Dans la période récente a été décrite l'observation surprenante d'un lien entre risque de maladie athéromateuse et anomalie clonale acquise de l'hématopoïèse. Ces mutations confèrent aux cellules sanguines qui les portent – notamment les

macrophages – un avantage sélectif, leur recrutement dans les lésions athéromateuses et leur action pro-inflammatoire sont plus puissantes que celle des cellules non mutées.

Sur le plan thérapeutique, les progrès dans la connaissance des mécanismes de l'inflammation dans la pathologie athéromateuse ont conduit au développement de nouvelles stratégies – dont la neutralisation de l'IL-1 en cours d'évaluation.

Séminaire 3 – Mécanismes immunitaires de la maladie athéromateuse : implications thérapeutiques

Zia Mallat, professeur à l'université de Cambridge/Hôpital européen Georges Pompidou – PARCC, Paris), le 15 avril 2019

Ziad Mallat a retracé ses travaux de recherche fondés sur l'analyse de l'athérome dans des modèles murins dont tel ou tel gène impliqué dans les fonctions inflammatoires est muté. Il a montré comment ses travaux ont conduit à la mise en place d'essais thérapeutiques actuellement en cours consistant notamment en l'utilisation de lymphocytes T régulateurs à visée anti-inflammatoire pour freiner l'athérome.

Cours 4 – Les histiocytoses

Les histiocytoses constituent un ensemble de pathologies caractérisées par l'accumulation pathologique de monocytes et/ou de cellules dendritiques. En particulier, la maladie la mieux décrite consiste en l'histiocytose langerhansienne – associée à l'accumulation d'une catégorie particulière de cellules dendritiques d'origine en partie embryonnaire : les cellules de Langerhans. Cette maladie a fait l'objet de découvertes récentes dans la compréhension de sa physiopathologie. Ces données ont été décrites dans le cours et le séminaire qui a suivi. L'histiocytose langerhansienne (LCH) est de sévérité variable – de lésion localisée – à des atteintes multiviscérales et une forme particulière cérébrale dont le pronostic est beaucoup plus sévère.

L'avancée majeure consiste en l'identification de mutations somatiques de certains gènes présentes dans les cellules de Langerhans au cours de la LCH. Ces mutations ont pour caractéristique de concerner des molécules d'une même voie, dites des MAP kinases impliquées de façon générale dans l'activation cellulaire. Ces mutations, dont la plus fréquence qui affecte « BRAF », sont toutes gain de fonction, c'est à dire activatrices de la voie des MAP kinases. Pour conséquence, les cellules pathologiques – de fait malignes – ont un avantage de survie, mais ne différencient et ne migrent pas normalement. De ce fait, elles s'accumulent au niveau des tissus lésés (peau, foie, os...). Il est probable que la sévérité de l'atteinte dépend de la nature de la cellule cible de la mutation. Plus précocement intervient celle-ci dans les étapes de différenciation des cellules de Langerhans, plus sévère est la pathologie, car un plus grand nombre de cellules présentes dans différents tissus est affecté. Il a même été possible de reproduire l'atteinte neurologique de la LCH par introduction de l'une de ces mutations dans une cellule souche hématopoïétique embryonnaire qui donne naissance aux cellules de la microglie (cf. cours 1). Ainsi, cette maladie est sans doute parfois secondaire à un événement pathologique survenu pendant l'embryogénèse ! Cette meilleure connaissance de la physiopathologie de la LCH a pour heureuse conséquence l'emploi de médicaments inhibiteurs des molécules mutées et ainsi de la voie des MAP kinases dans le traitement de la LCH et de maladies apparentées.

Séminaire 4 – Histiocytoses systématiques : le criblage moléculaire comme outil conceptuel et thérapeutique

Julien Haroche, PU-PH (université Pierre et Marie Curie/Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris), le 6 avril 2019

Julien Haroche a montré comment la découverte des anomalies de la voie de MAP kinases a bouleversé la compréhension de la physiopathologie de la LCH et d'une maladie apparentée : le syndrome d'Erdheim-Chester. Il a fait le point des résultats très encourageants du traitement de ces affections par inhibiteurs de la voie des MAP kinases.

Cours 5 – L'asthme

L'asthme est une pathologie fréquente provoquée par une obstruction intermittente des bronches. Il s'agit d'un syndrome aux étiologies multiples, mais dominées par le rôle d'une réaction allergique. L'incidence de l'asthme a considérablement augmenté au cours de la seconde moitié du XX^e siècle. L'asthme allergique met en jeu la polarisation de lymphocytes T CD4 de type « TH2 ». Ces cellules produisent des cytokines : IL-4, IL-5 ; IL-13, notamment qui recrutent et activent les éosinophiles et induisent la production d'anticorps d'isotype IgE responsables du relargage de médiateurs bronchoconstricteurs par les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles. Les caractéristiques des cellules dendritiques placées au contact de l'épithélium bronchique et de la lumière où se trouvent les antigènes initiateurs jouent également un rôle clé sous l'effet d'alarmines excrétées par les cellules épithéliales stimulées. De plus, l'activation de cellules spécialisées de l'épithélium respiratoire par l'IL-5 et l'IL-13 provoque une sécrétion excessive de mucus qui obstrue les voies bronchiques. D'autres cytokines (ECP, MCP) libérées par les éosinophiles contribuent à la fibrose sous-épithéliale et l'épaississement de la membrane basale qui participent au caractère chronique de la bronchoconstriction. À côté des TH2 les cellules lymphoïdes innées de type 2 contribuent ainsi à cette physiopathologie.

Une avancée récente concerne la caractérisation des allergènes. Ceux-ci pourraient agir par leur propriété protéasique capable d'activer les alarmines (cf. *supra*). À côté de notions connues sur les facteurs de risque génétique, le rôle de l'environnement a été clairement mis en évidence par des études épidémiologiques de cohortes d'enfants. Il est apparu que les enfants élevés pendant les cinq premières années de leur vie dans des fermes en cohabitation avec des animaux et soumis à de nombreuses stimulations antigéniques issues de l'environnement microbien avaient un risque moindre de développement d'allergie et d'asthme en particulier. Ce phénomène suggère une organisation précoce des réponses immunes liées aux conditions d'activation de l'immunité innée au niveau de l'arbre respiratoire. Cette découverte est susceptible d'application en matière de mesure de prévention. Dans ce contexte, les infections respiratoires virales précoces sont également un facteur de risque.

Toutes ces données ont conduit au développement de nouvelles thérapeutiques de l'asthme chronique et sévère reposant sur l'emploi de bioréactifs inhibiteurs des cytokines dont le rôle pathologique est avéré : IL-4, IL-5, IL-13 en plus des IgE. Les résultats obtenus sont probants mais encore loin de pouvoir parfaitement contrôler cette maladie invalidante. D'autres pistes (neutralisation des alarmines, ...) sont également évaluées.

Séminaire 5 – Spontaneous protein crystallization as a drug target in type 2 immunity

NoBart Lambrecht, professeur (VIB-UGent Center for Inflammation Research, Ghent, Belgique), le 13 mai 2019

Le professeur Lambrecht n'a pu se déplacer et le séminaire a été annulé. Le contenu de son séminaire peut être retrouvé par la lecture des articles suivants :

– LAMBRECHT B.N. et HAMMAD H., « The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis », *Nature Immunology*, vol. 18, 2017, p. 1076-1083, <https://doi.org/10.1038/ni.3829> ;

– PERSSON E.K. *et al.*, « Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment », *Science*, vol. 364, n° 6442, 2019, aaw4295, <https://doi.org/10.1126/science.aaw4295>.

Cours 6 – Inflammation et intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladie de Crohn (CD) et rectocolite hémorragique (RCH) affectent plus d'une personne sur mille. Leur étiologie est multifactorielle, incluant facteurs génétiques et environnementaux. De nombreux facteurs de risque génétique à faible impact individuel ont été identifiés, mais, seuls, ils ne rendent compte que d'une faible part du risque. Leur analyse contribue néanmoins à comprendre la physiologie de ces effecteurs et l'implication des voies de signalisation des cytokines comme le TNF, l'IL-12 et l'IL-23. Les études associées du profil d'expression génique effectuées sur des biopsies intestinales montrent l'implication de certaines voies métaboliques (CD) ou de biologie de la matrice extracellulaire (RCH). Le facteur environnemental principal concerne les variations de la flore intestinale, dont la diversité et la composition sont fortement perturbées au cours des pathologies inflammatoires chroniques de l'intestin. La flore est pauvre en bactéries qui produisent les molécules anti-inflammatoires – comme certains acides gras à courte chaîne – et, *a contrario*, riches en bactéries productrices de produits pro-inflammatoires.

Au cours de la RCH, s'y ajoutent des défauts quantitatifs et qualitatifs de la synthèse des mucines constituant le mucus protecteur de l'épithélium intestinal qui est, de ce fait, lésé. Cela conduit à une perméabilité accrue de la barrière intestinale aux produits bactériens qui promeuvent l'inflammation. Au cours de la CD, il semble exister un défaut de clairance bactérienne intracellulaire, notamment par déficit de l'autophagie qui favorise la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-23 et le TNF, dont il résulte aussi une réponse immune T pathologique de type TH17 dirigée contre les antigènes du microbiote. Celle-ci contribue aux lésions de l'intestin par la constitution de granulomes. Ces informations ont permis de développer de nouvelles thérapies fondées sur la neutralisation de cytokines pro-inflammatoires – en premier lieu, le TNF, mais aussi anti-IL-12/IL-23. Le blocage de la migration de lymphocytes vers la muqueuse intestinale par inhibition de la molécule d'adhésion $\alpha 4\beta 7$ apporte une alternative intéressante. D'autres pistes thérapeutiques dont la transplantation de flore intestinale sont à l'étude. Cependant, à ce jour, il n'existe pas de traitement curatif disponible.

Séminaire 6 – Microbiote et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Harry Sokol, PU-PH (Paris Sorbonne Université/Hôpital Saint Louis, Paris), le 20 mai 2019

Harry Sokol a présenté ses résultats de recherche concernant l'analyse du microbiote au cours des maladies inflammatoires de l'intestin et sa contribution à la physiopathologie et discuté les pistes de l'intervention thérapeutique envisageables.

RECHERCHE

Au cours de cette année, nous avons poursuivi la caractérisation d'anomalies génétiques responsables de déficiences du système immunitaire. Ces travaux comprennent :

1) l'identification de mutation dominante à effet négatif du gène IKZF1 codant pour le facteur de transcription IKAROS, dont les conséquences affectent de multiples fonctions des lymphocytes T, B, mais aussi des cellules dendritiques et des cellules myéloïdes en général ;

2) le déficit de la molécule AHRGEF1 impliquée dans la mobilité des lymphocytes B, responsable d'un défaut de production d'anticorps ;

3) l'identification précise du rôle de la molécule TTC7A dans l'organisation de la chromatine nucléaire et la mise en évidence de sa fonction dans les étapes précoces de l'hématopoïèse ;

4) l'identification de mutations perte de fonction de TIM3, une molécule membranaire impliquée dans la régulation de l'activation des monocytes et des lymphocytes T. De façon surprenante, ce déficit se traduit par une infiltration de lymphocytes T CD8 monoclonaux dans le tissu adipeux, responsable d'une panniculite.

Par une étude du microbiote intestinal dans trois pathologies héréditaires responsables de maladies inflammatoires du tube digestif, nous avons montré i) leur anomalie : diversité moindre, ii) le fait que cette dysbiose était propre à chaque pathologie, et iii) dépendait aussi de l'activité inflammatoire de la maladie.

Une étude systématique du registre français des déficits immunitaires héréditaires (DIH) nous a permis de faire un état des lieux de la fraction de patients pour lesquels un diagnostic génétique a été obtenu (de l'ordre de 40 %) et discuté des pistes de progrès. Nous avons participé à l'évaluation de l'efficacité clinique des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques effectuée pour le déficit en CD40L et à l'étude des proliférations des lymphocytes B dépendantes du virus d'Epstein-Barr au cours du syndrome de Wiskott Aldrich. Enfin, l'étude du répertoire des lymphocytes T de patients atteints de déficits immunitaires combinés sévères liés à l'X, traités par transfert génique, a montré le caractère diversifié de ce répertoire. La comparaison avec l'analyse du nombre de clones transduits par le vecteur rétroviral utilisé indique que les précurseurs lymphocytaires se sont divisés *in vivo* au moins une dizaine de fois avant le stade du réarrangement du locus TCRB, l'étape de diversification des T au cours du développement thymique. Ces résultats montrent que les précurseurs des lymphocytes T corrigés par thérapie génique bénéficient d'une puissante capacité d'expansion qui rend compte de l'efficacité de cette stratégie thérapeutique pour cette pathologie.

PUBLICATIONS

BOLZE A., BOISSON B., BOSCH B., ANTIPENKO A., BOUAZIZ M., SACKSTEIN P., CHAKER-MARGOT M., BARLOGIS V., BRIGGS T., COLINO E., ELMORE A.C., FISCHER A., GENEL F., HEWLETT A., JEDIDI M., KELECIC J., KRÜGER R., KU C.-L., KUMARARATNE D., LEFEVRE-UTILE A., LOUGHLIN S., MAHLAOUI N., MARKUS S., GARCIA J.-M., NIZON M., OLEASTRO M., PAC M., PICARD C., POLLARD A.J., RODRIGUEZ-GALLEGO C., THOMAS C., BERNUTH H.V., WORTH A., MEYTS I., RISOLINO M., SELLERI L., PUEL A., KLINGE S., ABEL L. et CASANOVA J.-L., « Incomplete penetrance for isolated congenital asplenia in humans with mutations in translated and untranslated RPSA exons », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 115, n° 34, 2018, p. E8007-E8016, <https://doi.org/10.1073/pnas.1805437115>.

BOUTBOUL D., KUEHN H.S., WYNGAERT Z.V. de, NIEMELA J.E., CALLEBAUT I., STODDARD J., LENOIR C., BARLOGIS V., FARNARIER C., VELY F., YOSHIDA N., KOJIMA S., KANEGANE H., HOSHINO A., HAUCK F., LHERMITTE L., ASNAFI V., ROEHRS P., CHEN S., VERBSKY J.W., CALVO K.R., HUSAMI A., ZHANG K., ROBERTS J., AMROL D., SLEASEMAN J., HSU A.P., HOLLAND S.M., MARSH R., FISCHER A., FLEISHER T.A., PICARD C., LATOUR S. et ROSENZWEIG S.D., « Dominant-negative *IKZF1* mutations cause a T, B, and myeloid cell combined immunodeficiency », *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 128, n° 7, 2018, p. 3071-3087, <https://doi.org/10.1172/JCI98164>.

CHARBIT-HENRION F., PARLATO M., HANEIN S., DUCLAUX-LORAS R., NOWAK J., BEGUE B., RAKOTOBÉ S., BRUNEAU J., FOURRAGE C., ALIBEU O., RIEUX-LAUCAT F., LÉVY E., STOLZENBERG M.-C., MAZEROLLES F., LATOUR S., LENOIR C., FISCHER A., PICARD C., ALOI M., AMIL DIAS J., BEN HARIZ M., BOURRIER A., BREUER C., BRETON A., BRONSKI J., BUDERUS S., CANANZI M., COOPMAN S., CRÉMILLEUX C., DABADIE A., DUMANT-FOREST C., EGRITAS GURKAN O., FABRE A., FISCHER A., GERMAN DIAZ M., GONZALEZ-LAMA Y., GOULET O., GUARISO G., GURCAN N., HOMAN M., HUGOT J.-P., JEZIORSKI E., KARANIKA E., LACHAUX A., LEWINDON P., LIMA R., MAGRO F., MAJOR J., MALAMUT G., MAS E., MATTYUS I., MEARIN L.M., MELEK J., NAVAS-LOPEZ V.M., PAERREGAARD A., PELATAN C., PIGNEUR B., PINTO PAIS I., REBEUH J., ROMANO C., SIALA N., STRISCIUGLIO C., TEMPICA-LIERA M., TOUNIAN P., TURNER D., URBONAS V., WILLOT S., RUEMMELE F.M. et CERFBENSUSSAN N., « Diagnostic yield of next-generation sequencing in very early-onset inflammatory bowel diseases: A multicenter study », *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 12, n° 9, 2018, p. 1104-1112, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy068>.

CLARKE E.L., CONNELL A.J., SIX E., KADRY N.A., ABBAS A.A., HWANG Y., EVERETT J.K., HOFSTÄEDTER C.E., MARSH R., ARMANT M., KELSEN J., NOTARANGELO L.D., COLLMAN R.G., HACEIN-BEY-ABINA S., KOHN D.B., CAVAZZANA M., FISCHER A., WILLIAMS D.A., PAI S.-Y. et BUSHMAN F.D., « T cell dynamics and response of the microbiota after gene therapy to treat X-linked severe combined immunodeficiency », *Genome Medicine*, vol. 10, n° 1, 2018, p. 70, <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0580-z>.

EL-DAHER M.-T., CAGNARD N., GIL M., CRUZ M.C.D., LEVEAU C., SEPULVEDA F., ZARHRATE M., TORES F., LEGOIX P., BAULANDE S., VILLARTAY J.P. de, ALMOUZI G., QUIVY J.-P., FISCHER A. et BASILE G. de S., « Tetratricopeptide repeat domain 7A is a nuclear factor that modulates transcription and chromatin structure », *Cell Discovery*, vol. 4, n° 1, 2018, p. 61, <https://doi.org/10.1038/s41421-018-0061-y>.

FISCHER A., « La médecine face à la nature, un combat acceptable? », in P. DESCOLA (dir.), *Les Natures en question*, Paris, Odile Jacob/Collège de France, coll. « Colloque annuel du Collège de France », vol. 2017, 2018, p. 285-304.

GAYDEN T., SEPULVEDA F.E., KHUONG-QUANG D.-A., PRATT J., VALERA E.T., GARRIGUE A., KELSO S., SICHERI F., MIKAEL L.G., HAMEL N., BAJIC A., DALI R., DESHMUKH S., DERVOVIC D., SCHRAMEK D., GUERIN F., TAIPALE M., NIKBAKHT H., MAJEWSKI J., MOSHOUS D., CHARLEBOIS J., ABISH S., BOLE-FEYSOT C., NITSCHKE P., BADER-MEUNIER B.,

- MITCHELL D., THIEBLEMONT C., BATTISTELLA M., GRAVEL S., NGUYEN V.-H., CONYERS R., DIANA J.-S., MCCORMACK C., PRINCE H.M., BESNARD M., BLANCHE S., EKERT P.G., FRAITAG S., FOULKES W.D., FISCHER A., NEVEN B., MICHONNEAU D., BASILE G. de S. et JABADO N., « Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome », *Nature Genetics*, vol. 50, n° 12, 2018, p. 1650-1657, <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0251-4>.
- MAO H., YANG W., LATOUR S., YANG J., WINTER S., ZHENG J., NI K., LV M., LIU C., HUANG H., CHAN K.-W., PUI-WAH LEE P., TU W., FISCHER A. et LAU Y.-L., « RASGRP1 mutation in autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 142, n° 2, 2018, p. 595-604.e16, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.026>.
- VIVIER E., VÉLY F. et FISCHER A., « Reply to “Comment on: Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans” », *Nature Immunology*, vol. 19, n° 8, 2018, p. 789-790, <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0165-4>.
- BERLAND A., ROSAIN J., KALTENBACH S., ALLAIN V., MAHLAOU N., MELKI I., FIEVET A., DUBOIS D'ENGHEN C., OUACHÉE-CHARDIN M., PERRIN L., AUGER N., CIPE F.E., FINOCCHI A., DOGU F., SUAREZ F., MOSHOUS D., LEBLANC T., BELOT A., FIESCHI C., BOUTBOUL D., MALPHETTES M., GALICIER L., OKSENHENDLER E., BLANCHE S., FISCHER A., REY P., STOPPA-LYONNET D., PICARD C. et DE VILLARTAY J.-P., « PROMIDIS α : A T-cell receptor α signature associated with immunodeficiencies caused by V(D)J recombination defects », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 143, n° 1, 2019, p. 325-334.e2, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.028>.
- BOUAFIA A., LOFEK S., BRUNEAU J., CHENTOUT L., LAMRINI H., TRINQUAND A., DEAU M.-C., HEURTIER L., MEIGNIN V., PICARD C., MACINTYRE E., ALIBEU O., BRAS M., MOLINA T.J., CAVAZZANA M., ANDRÉ-SCHMUTZ I., DURANDY A., FISCHER A., OKSENHENDLER E. et KRACKER S., « Loss of ARHGEF1 causes a human primary antibody deficiency », *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 129, n° 3, 2019, p. 1047-1060, <https://doi.org/10.1172/JCI120572>.
- CHEMINANT M., MAHLAOU N., DESCONCLOIS C., CANIONI D., YSEBAERT L., DUPRÉ L., VASCONCELOS Z., MALPHETTES M., MOSHOUS D., NEVEN B., ROHRlich P.-S., BERNARD M., BERTRAND Y., FISCHER A. et SUAREZ F., « Lymphoproliferative disease in patients with Wiskott-Aldrich syndrome: Analysis of the French Registry of Primary Immunodeficiencies », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 143, n° 6, 2019, p. 2311-2315.e7, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.046>.
- FERRUA F., GALIMBERTI S., COURTEILLE V., SLATTER M.A., BOOTH C., MOSHOUS D., NEVEN B., BLANCHE S., CAVAZZANA M., LABERKO A., SHCHERBINA A., BALASHOV D., SONCINI E., PORTA F., AL-MOUSA H., AL-SAUD B., AL-DHEKRI H., ARNAOUT R., FORMANKOVA R., BERTRAND Y., LANGE A., SMART J., WOLSKA-KUSNIERZ B., AQUINO V.M., DVORAK C.C., FASTH A., FOUYSSAC F., HEILMANN C., HOENIG M., SCHUETZ C., KELEČIĆ J., BREDIUS R.G.M., LANKESTER A.C., LINDEMANS C.A., SUAREZ F., SULLIVAN K.E., ALBERT M.H., KAŁWAK K., BARLOGIS V., BHATIA M., BORDON V., CZOGALA W., ALONSO L., DOGU F., GOZDZIK J., IKINCIÖGULLARI A., KRIVÁN G., LJUNGMAN P., MEYTS I., MUSTILLO P., SMITH A.R., SPECKMANN C., SUNDIN M., KEOGH S.J., SHAW P.J., BOELEN S.J.J., SCHULZ A.S., SEDLACEK P., VEYS P., MAHLAOU N., JANDA A., DAVIES E.G., FISCHER A., COWAN M.J. et GENNERY A.R., « Hematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: Results from an EBMT/ESID-IEWP-SCETIDE-PIDTC study », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 143, n° 6, 2019, p. 2238-2253, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1010>.
- FISCHER A., « Vaccination of children », *Archives de Pédiatrie*, vol. 26, n° 2, 2019, p. 55, <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.01.001>.
- GAYDEN T., SEPULVEDA F.E., KHUONG-QUANG D.-A., PRATT J., VALERA E.T., GARRIGUE A., KELSO S., SICHERI F., MIKAEL L.G., HAMEL N., BAJIC A., DALI R., DESHMUKH S.,

DERVOVIC D., SCHRAMEK D., GUERIN F., TAIPALE M., NIKBAKHT H., MAJEWSKI J., MOSHOUS D., CHARLEBOIS J., ABISH S., BOLE-FEYSOT C., NITSCHKE P., BADER-MEUNIER B., MITCHELL D., THIEBLEMONT C., BATTISTELLA M., GRAVEL S., NGUYEN V.-H., CONYERS R., DIANA J.-S., MCCORMACK C., PRINCE H.M., BESNARD M., BLANCHE S., EKERT P.G., FRAITAG S., FOULKES W.D., FISCHER A., NEVEN B., MICHONNEAU D., BASILE G. de S. et JABADO N., « Author Correction : Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome », *Nature Genetics*, vol. 51, n° 1, 2019, p. 196, <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0304-8>.

LEVEAU C., GAJARDO T., EL-DAHER M.-T., CAGNARD N., FISCHER A., BASILE G. de S. et SEPULVEDA F.E., « Ttc7a regulates hematopoietic stem cell functions while controlling the stress-induced response », *Haematologica* [En ligne depuis le 19/04/2019 ; en attente d'impression].

MAHLAOUI N., PICARD C., BACH P., COSTES L., COURTEILLE V., RANOHAVIMPARANY A., ALCAÏS A., JAIS J.-P., FISCHER A., BELLANNÉ-CHANTELLOT C., BUSTAMANTE J., CHOLLET-MARTIN S., DROUET C., FREMEAUX-BACCHI V., KANNENGIESSER C., GIRARDIN V., LAMBERT N., PROULLE V., ROSAIN J., STASIA M.J., LYONNET D.S., THEODOROU I., ABOU-CHAHLA W., ADOUE D., ALADJIDI N., AMOURA Z., ARMARI-ALLA C., BADER-MEUNIER B., BARLOGIS V., BAYART S., BERTRAND Y., BLANCHE S., BODET D., BONNOTTE B., BORIE R., BOUTARD P., BRIANDET C., BRION J.-P., BROUARD J., CARAUSU L., CATHERINOT E., CHEIKH N., COHEN-BEAUSSANT S., COUDERC L.-J., COUGOUL P., COUILLAUD G., DE SAINT BASILE G., DEVOLDERE C., DEVILLE A., DORE E., DULIEU F., DURIEU I., WERLE N.E., FIESCHI C., FOUYSSAC F., FRANGE P., GAJDOS V., GALICIER L., GANDEMER V., GARDEMBAS M., GAUD C., GROSBOSIS B., GUFFROY A., GUITTON C., GUILLERM G., HACHULLA E., HAMIDOU M., HARO S., HATCHUEL Y., HERMINE O., HOARAU C., HOEN B., HOT A., HUMBERT S., JACCARD A., JACQUOT S., JAUSSAUD R., JEANDEL P.-Y., JEZIORSKI E., KEBAILI K., KORGANOW A.-S., LAMBOTTE O., LANTERNIER F., LARROCHE C., LE QUELLEC A., LE MOIGNE E., LE MOING V., LAUNAY D., LEBRANCHU Y., LECUIT M., LEFEVRE G., LEMAL R., LI-THIAO-TE V., LORTHOLARY O., MALPHETTES M., MARIE-CARDINE A., SILVA N.M., MASSEAU A., MASSOT C., MAZINGUE F., MERLIN E., MICHEL G., MILLOT F., MONLIBERT B., MONPOUX F., MOSHOUS D., MOUTHON L., MUNZER M., NEVEN B., NOVE-JOSSERAND R., NOUAR D., OKSENHENDLER E., OUACHÉE-CHARDIN M., PAGNIER A., PASQUET M., PELLIER I., PEREL Y., PERLAT A., PIGUET C., PLANTAZ D., QUARTIER P., RIEUX-LAUCAT F., ROBLLOT P., ROHRlich P.-S., ROYER B., SALLE V., SARROT-REYNAULD F., SERVETTAZ A., STEPHAN J.-L., SCHLEINIZ N., SUAREZ F., SWIADER L., TAQUE S., THOMAS C., TOURNILHAC O., THUMERELLE C., VANNIER J.-P. et VIALARD J.-F., « Genetic diagnosis of primary immunodeficiencies : A survey of the French national registry », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 143, n° 4, 2019, p. 1646-1649.e10, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.994>.

RAYMOND G.V., AUBOURG P., PAKER A., ESCOLAR M., FISCHER A., BLANCHE S., BARUCHEL A., DALLE J.H., MICHEL G., PRASAD V., MILLER W., PAADRE S., BALSER J., KURTZBERG J., NASCENE D.R., ORCHARD P.J. et LUND T., « Survival and functional outcomes in boys with cerebral adrenoleukodystrophy with and without hematopoietic stem cell transplantation », *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 25, n° 3, 2019, p. 538-548, <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.036>.

SOKOL H., MAHLAOUI N., AGUILAR C., BACH P., JOIN-LAMBERT O., GARRAFFO A., SEKSİK P., DANION F., JEGOU S., STRAUBE M., LENOIR C., NEVEN B., MOSHOUS D., BLANCHE S., PIGNEUR B., GOULET O., RUEMMELE F., SUAREZ F., BEAUGERIE L., PANNIER S., MAZINGUE F., LORTHOLARY O., GALICIER L., PICARD C., DE SAINT BASILE G., LATOUR S. et FISCHER A., « Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease associated with primary immunodeficiency », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 143, n° 2, 2019, p. 775-778.e6, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.021>.

THOMAS C., DURAND-ZALESKI I., FRENKIEL J., MIRALLIÉ S., LÉGER A., CHEILLAN D., PICARD C., MAHLAOUI N., RICHE V.-P., ROUSSEY M., SÉBILLE V., RABETRANO H., DERT C., FISCHER A. et AUDRAIN M., « Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results », *Clinical Immunology*, vol. 202, 2019, p. 33-39, <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.03.012>.

