Annuaire du Collège de France
Cours et travaux du Collège de France

115 | 2016
Annuaire du Collège de France 2014-2015

Médecine expérimentale

Alain Fischer

Édition électronique
URL : https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12566
DOI : 10.4000/annuaire-cdf.12566
ISBN : 978-2-7226-0490-2
ISSN : 2109-9227

Éditeur
Collège de France

Édition imprimée
Date de publication : 1 novembre 2016
Pagination : 357-370
ISBN : 978-2-7226-0453-7
ISSN : 0069-5580

Référence électronique
Alain Fischer, « Médecine expérimentale », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 115 | 2016, mis en ligne le 22 juin 2018, consulté le 08 novembre 2024. URL : http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12566 ; DOI : https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.12566

Le texte et les autres éléments (illustrations, fichiers annexes importés), sont « Tous droits réservés », sauf mention contraire.

Médecine expérimentale

M. Alain FISCHER, membre de l'Institut
(Académie des sciences), professeur

ENSEIGNEMENT

Cours : Autoimmunité, autoinflammation, quand le système immunitaire se trompe de cibles !

Le cours annuel a porté sur les biothérapies. Ont été successivement abordés : les développements thérapeutiques concernant les anticorps (2 cours), les thérapies géniques (2 cours) et les thérapies cellulaires (2 cours). Le cours a été accompagné d'un séminaire conjointement organisé avec la chaire de Génétique humaine (J.-L. Mandel) sur le thème des nouvelles thérapeutiques des maladies monogéniques. Ce séminaire s'est tenu au Collège de France les jeudi 16 et vendredi 17 avril 2015.

Les biothérapies représentent depuis quelques années plus de la moitié des médicaments mis sur le marché. Elles bouleversent certains champs de la médecine, faisant évoluer la recherche médicamenteuse de la chimie classique (qui conserve tout son intérêt) à l'utilisation des protéines recombinantes dont les anticorps monoclonaux, des gènes et des cellules. C'est l'ensemble de ces questions qui ont été abordées dans le cycle de cours sur les biothérapies.

Les anticorps monoclonaux

Depuis les années 1980, grâce au génie génétique, des protéines d'intérêt thérapeutique ont été produites, comme l'insuline, l'hormone de croissance ou des facteurs antihémophiliques. La production contrôlée de ces produits permet notamment de prévenir les risques de contamination microbiologique inhérents à l'utilisation de protéines issues du plasma de donneurs de sang.

La production d'anticorps monoclonaux a été inventée par G. Köhler et C. Milstein en 1975. Ce fut une avancée spectaculaire permettant l'obtention de réactifs définis, utilisés pour identifier et purifier toutes sortes de molécules biologiques, pourvu qu'elles soient antigéniques. En médecine, ils sont devenus des outils diagnostiques et enfin thérapeutiques. Le principe de leur production initiale (fusion de lymphocytes B immunisés et de lymphocytes B myélomateux immortels, suivi d'un

processus de sélection et de clonage) fut rappelé. La capacité d'action de tels anticorps : phagocytose, cytotoxicité dépendante d'anticorps, lyse dépendant du complément de cellules cibles, neutralisation de substances cibles et blocage de molécule membranaire offre un large éventail de fonctions d'intérêt thérapeutique telles que : destruction de cellules cancéreuses, immunomodulation ou traitement de maladies infectieuses. Des années 1975 à aujourd'hui, la technologie de la production des anticorps monoclonaux a fait de nombreux progrès : les premiers anticorps, issus de cellules de souris, avaient chez l'homme une courte durée de vie, une fonction biologique limitée et surtout induisaient une réponse immune inactivatrice et des risques d'accidents d'hypersensibilité. De ce fait, ont été successivement développés par recours aux techniques d'ingénierie de l'ADN, des anticorps monoclonaux hybrides « homme / souris » où seule la partie de l'anticorps impliquée dans la reconnaissance de l'antigène provient de la molécule murine. Cette fraction fut encore réduite dans une génération suivante d'anticorps dit humanisé avant que des anticorps d'origine 100 % humaine puissent être produits, ce qui a contribué à accroitre l'efficacité thérapeutique et à réduire considérablement les risques d'accident d'hypersensibilité à moins de 1 % des patients traités. C'est dans un tel contexte que l'on a assisté à l'explosion de l'utilisation thérapeutique d'anticorps monoclonaux à partir de la fin des années 1990. Plus de 30 anticorps ont ainsi reçu le statut de médicament et sont aujourd'hui utilisés en médecine notamment en transplantation, dans le traitement de maladies auto-immunes et plus récemment de cancers. Le cas de l'anticorps anti-TNF (*tumor-necrotizing factor*, une cytokine majeure de l'inflammation) est particulièrement illustratif. De tels anticorps représentent un « marché » de l'ordre de 25 milliards de dollars annuels. Ils furent initialement développés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), une pathologie inflammatoire invalidante et relativement fréquente puisqu'elle affecte 4 personnes sur 1 000. Des travaux expérimentaux ont montré dans des modèles animaux de PR que parmi l'ensemble des cytokines pro inflammatoires produites, notamment au sein des articulations, la neutralisation à l'aide d'anticorps, du TNF exerce un effet bénéfique. Ces résultats ont conduit l'équipe de M. Feldmann et R. Maini à Londres à traiter des patients atteints de formes sévères de PR. Les résultats ont été probants et ont conduit à la suite d'une série d'études à établir que l'injection d'anticorps anti-TNF combiné à un médicament classique de la PR : le méthotrexate est devenu le traitement de référence de la PR. Par extension le même type d'anticorps est utilisé avec efficacité et une toxicité « acceptable » comme traitement de formes juvéniles d'arthrite, du psoriasis, de maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et encore d'autres formes de rhumatismes inflammatoires. Selon le même principe, la neutralisation par anticorps monoclonaux d'autres cytokines pro inflammatoires telles que l'IL1 ou l'IL6, sont efficaces dans d'autres maladies inflammatoires.

La période récente a vu l'émergence de l'utilisation d'anticorps monoclonaux pour traiter certaines formes de cancer. Plusieurs stratégies sont utilisées : destruction de cellules tumorales, blocage de leur prolifération ou de leur vascularisation et enfin promotion de la réponse immunitaire de l'hôte contre le cancer. La première stratégie a été appliquée avec succès au traitement des lymphomes B en ciblant une molécule présente à la surface des lymphocytes B appelée CD20. Les succès les plus spectaculaires ont été acquis ces toutes dernières années en ciblant des molécules qui physiologiquement inhibent (contrôlent l'amplitude) des réponses immunitaires. Ainsi, en quelque sorte, un frein naturel aux réponses immunes des

lymphocytes T dirigés contre des néo-antigènes (issus de mutations somatiques des cellules cancéreuses) est levé. Deux systèmes moléculaires ont été ciblés : CTLA4 et PD1/PDL1. Au prix d'une toxicité significative mais pour l'essentiel contrôlable, l'injection de tels anticorps a permis d'obtenir des rémissions ou des améliorations de cancers jusque-là incurables comme les mélanomes métastatiques, des formes réfractaires de lymphomes hodgkiniens, de cancers du poumon non à petites cellules, de cancers du rein ou de la vessie. Ces anticorps font désormais partie de l'arsenal thérapeutique de ces cancers. Leur utilisation combinée et le développement de nouveaux anticorps vont très certainement amplifier encore cette véritable révolution thérapeutique dans le traitement des cancers.

L'histoire de l'utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux ne s'arrête pas là. La création par ingénierie génétique d'anticorps monoclonaux bispécifiques réunissant des anticorps de façon artificielle par leur double valence, la reconnaissance de deux antigènes distincts génère un nouveau type de mode d'action prometteur (rapprochement par exemple entre cellules du système immunitaire et cellules tumorales). Plus encore, de petites molécules chimiques, mimes synthétiques d'anticorps, ont récemment été obtenues. De telles molécules 20 fois plus petites qu'un anticorps ne sont pas ou peu immunogéniques, diffusent mieux que les anticorps dans les tissus et…. leur coût de production est beaucoup plus faible ! Enfin, en vue de l'utilisation thérapeutique d'anticorps pour le traitement d'infections virales sévères (Sida, grippe), il est envisagé de recomposer par combinaison d'anticorps monoclonaux une population d'anticorps polyclonaux ciblant plusieurs antigènes, mais chacun avec des propriétés neutralisantes élevées. Les recherches allant dans ce sens dans le traitement de l'infection par le VIH, à travers des modèles de souris immunodéficientes « humanisées » par la présence de lymphocytes d'origine humaine et infectés par le VIH, apparaissent comme très prometteuses.

Ainsi une technologie révolutionnaire, inventée il y a 40 ans contribue de façon majeure au traitement de maladies chroniques et sévères (rhumatologie, inflammation, cancer, etc.). La poursuite des évolutions technologiques devrait encore élargir leur utilisation… et peut-être leur remplacement par des molécules chimiques aux fonctions équivalentes !

La thérapie génique

La connaissance moléculaire du support de l'hérédité, les gènes et leurs éléments régulateurs ont conduit naturellement à envisager de modifier le génome cellulaire dans un but thérapeutique : dans un premier temps, corriger une maladie héréditaire attribuable à la mutation d'un gène en apportant au sein des cellules une copie fonctionnelle du gène. Cette idée a émergé dans les années 1970 au moment où il devint envisageable d'utiliser des virus modifiés comme vecteurs de la séquence génétique d'intérêt thérapeutique. Aujourd'hui, la thérapie génique peut aussi se concevoir comme moyen d'inhiber l'expression d'un gène muté délétère, de modifier l'expression d'un gène muté, d'ajouter un nouveau gène pour créer une nouvelle fonction ou même de corriger directement une mutation.

Rendre effective une thérapie génique implique, au-delà du gène d'intérêt, d'apporter une séquence promotrice qui régule l'expression du gène thérapeutique et d'utiliser un vecteur. Les défis à relever sont complexes, ce qui explique le lent développement de cette approche : il faut tout à la fois cibler la cellule pertinente,

obtenir un niveau d'expression adéquat (ni trop, ni trop peu) du gène d'intérêt, éviter un effet toxique et une réaction immune contre le vecteur et/ou le transgène. Deux stratégies sont globalement utilisées, fondées d'une part sur des vecteurs qui permettent l'intégration du gène d'intérêt dans le génome cellulaire et donc sa réplication à chaque division cellulaire, d'autre part sur la persistance du gène d'intérêt sans intégration, ce qui évite tout risque de génotoxicité. Ces derniers vecteurs ne peuvent être utilisés que pour cibler des cellules qui ne se divisent pas ou peu. La première catégorie de vecteurs est représentée par les rétrovirus dont l'ARN, après rétrotranscription en ADN, s'intègre dans le génome cellulaire. La seconde est essentiellement représentée par les *adeno associated virus* (AAV) qui pénètrent dans toutes les cellules et dont le matériel génétique peut persister à l'état d'épisome.

L'utilisation de rétrovirus s'est développée dans les années 1980. Des lignées productrices de virus non réplicatifs ont été produites et ces virus ont été testés pour leur capacité à apporter un gène d'intérêt dans les lignées hématopoïétiques. Ces travaux ont jeté les bases des premiers succès de la thérapie génique, obtenus en corrigeant des pathologies dénommées « déficit immunitaire combiné sévère » (DICS). Celles-ci représentent en effet une situation particulièrement favorable : elles consistent en un défaut de développement des lymphocytes T lié à la mutation d'un gène. On sait que peu de cellules précurseurs des lymphocytes T peuvent générer un très grand nombre de lymphocytes T dont la durée de vie est très longue (plusieurs dizaines d'années !). Ainsi la correction *ex vivo* à l'aide d'un vecteur rétroviral d'un petit nombre de précurseurs de lymphocytes T (de l'ordre de 1000) peut suffire à corriger ce déficit immunitaire. C'est ce qui a été démontré pour deux DICS avec un recul qui dépasse aujourd'hui 16 ans. Néanmoins, ces premiers succès ont aussi été marqués par la survenue d'une leucémie chez certains malades, complication inhérente aux caractéristiques des premiers vecteurs rétroviraux utilisés. La modification de ceux-ci, en retirant une séquence dite « *enhancer* » capable d'activer un gène du génome cellulaire (tel qu'un oncogène), a conduit à la génération de nouveaux vecteurs dont l'emploi depuis huit ans apparaît comme sûr et efficace. Le développement de vecteurs rétroviraux plus efficaces – dérivés des lentivirus comme le virus d'immunodéficience humaine (VIH) – permet aujourd'hui de traiter des pathologies héréditaires de la moelle osseuse pour lesquelles il est nécessaire de corriger un beaucoup plus grand nombre de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Des résultats encourageants ont été obtenus dans le traitement de six maladies (déficits immunitaires, mais aussi maladies métaboliques et hémoglobinopathies), ce qui ouvre des perspectives de développement de cette approche dans le traitement d'autres pathologies héréditaires de la moelle osseuse. La même stratégie (vecteurs rétroviraux) est aussi utilisée pour conférer à des lymphocytes T la capacité de reconnaître et de tuer certaines cellules cancéreuses. Dans ce cas, un gène artificiel composé d'un module de reconnaissance d'une molécule membranaire de cellules cancéreuses et d'un module de transmission de signaux d'activation cellulaire est introduit *ex vivo* dans des lymphocytes T autologues issus du sang. Des résultats prometteurs ont été obtenus dans le ciblage de lymphomes et de leucémies B par des lymphocytes T exprimant un « CAR » (*chimeric antigen receptor*). Cette stratégie est susceptible de s'appliquer à d'autres tumeurs comme le glioblastome ou le mésothéliome.

L'utilisation de vecteurs AAV (cf. *supra*) offre une plateforme d'intervention *in vivo* pour cibler des cellules post-mitotiques. De tels vecteurs peuvent être produits

en très grande quantité, leur limite tient à la taille du matériel génétique qu'on est en mesure d'« encapsider » dans la particule virale (< 5 kbases) et au risque d'immunogénicité, dans la mesure où l'homme est naturellement infecté par des virus AAV. C'est ce qui a été observé lors des premières tentatives d'application dans le domaine de l'hémophilie B où la réponse immune anti-AAV des patients a rapidement annihilé la production de facteur IX (déficient dans l'hémophilie B) de la coagulation par des cellules hépatiques modifiées. Le recours à des types d'AAV moins souvent responsables d'infections chez l'homme semble contourner cette difficulté. Ainsi il est devenu possible d'obtenir, après injection par voie veineuse de vecteur AAV, la production stable pendant au moins trois ans d'une quantité suffisante de facteurs IX de la coagulation, de telle sorte que les patients n'aient que peu ou pas recours à un traitement substitutif. Des vecteurs similaires sont testés pour traiter des maladies héréditaires de la rétine responsables de cécité. La technique implique une injection sous-rétinienne de particules virales susceptibles d'infecter (et de corriger) les cellules rétiniennes pathologiques. Des résultats préliminaires encourageants ont été obtenus dans le traitement de certaines de ces maladies comme la maladie de Leber, même si la correction visuelle observée est partielle et semble s'amoindrir avec le temps. Il faut noter que cette approche provoque une réaction inflammatoire locale tolérable. D'autres pathologies font l'objet d'approches thérapeutiques utilisant des vecteurs AAV : maladies métaboliques du foie, maladie de surcharge cérébrale, myopathies.

Une autre stratégie de thérapie génique consiste en l'emploi d'oligonucléotides inhibiteurs soit de l'expression d'un gène délétère soit de l'épissage d'un gène muté. Cette seconde approche permet d'éliminer du produit final un exon porteur d'une mutation délétère. De gros efforts ont été entrepris dans le cadre de la myopathie de Duchenne. L'objectif est de transformer une forme sévère de la maladie en une forme modérée – compatible avec la vie à l'âge adulte – par modification de l'épissage du gène. Les résultats obtenus à ce jour sont encore modestes mais le développement de nouveaux oligonucléotides modifiés qui favorisent leur pénétration cellulaire, leur liaison à l'ARN messager et leur stabilité donne l'espoir que cette stratégie puisse aboutir.

D'autres approches de thérapie génique cherchent à vectoriser le matériel génétique d'intérêt dans des vecteurs non viraux par association à des lipides sous forme de liposomes ou de nanoparticules, ou par association à différents types de polymères. Le défi consiste à faire pénétrer le matériel génétique au sein des noyaux sans dégradation excessive ni toxicité. Ce résultat n'a pas encore été obtenu de façon probante lors d'essais cliniques.

Le ciblage génique à l'aide d'enzymes capables de corriger l'ADN à un endroit précis apparaît comme une stratégie prometteuse, même si elle n'a pas atteint un stade d'application clinique. Il est déjà possible d'inactiver l'expression d'un gène en induisant une cassure ciblée suivie d'une réparation, source de mutation inactivatrice. Cela a été testé pour induire l'inactivation du récepteur membranaire du virus VIH (CCR5) à la surface de cellules sanguines. Plus complexe est l'approche consistant à introduire à l'endroit d'une cassure ciblée tout ou partie d'un gène d'intérêt. La réparation de l'ADN par un système fidèle : la recombinaison homologue rend cette approche réalisable, d'autant qu'ont été développés des enzymes (endonucléases) capables de corriger l'ADN de façon très spécifique (système d'endonucléase à doigt de zinc, de Talen et surtout CRISPR-Cas 9, dont la spécificité est conférée par une séquence complémentaire de l'ADN qui place

l'enzyme Cas 9 à l'endroit précis ciblé). De telles stratégies permettent soit de placer un gène d'intérêt dans une zone neutre (sans danger) du génome soit de réparer exactement une mutation de telle sorte que le gène « thérapeutique » est placé dans son environnement physiologique. Si le concept est séduisant, on doit cependant affronter deux difficultés qui ne sont encore que partiellement résolues : l'efficacité très limitée de correction – en particulier dans les cellules qui ne se divisent pas ou peu – comme les cellules souches (exemple des CSH) et le risque de toxicité inhérent à une modification du génome hors cible.

La thérapie génique est encore à une phase initiale, mais la preuve d'efficacité de cette approche a été apportée pour un petit nombre (n = 8) de maladies héréditaires et de cancer (n = 2). Fondées sur l'analyse des succès (et des échecs), les technologies évoluent rapidement et devraient permettre à la thérapie génique d'intégrer, pour certaines pathologies héréditaires et acquises, l'arsenal thérapeutique disponible. Les questions de développement à grande échelle et donc d'industrialisation ne sont cependant pas à ce jour entièrement résolues.

La thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire moderne existe depuis 100 ans avec la transfusion sanguine puis le développement au cours des 50 dernières années de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), des autogreffes de peau, de cartilage et l'immunothérapie anti-infectieuse ou antitumorale (lymphocytes T et NK).

De nouvelles avancées sont aujourd'hui envisageables, liées au progrès des connaissances sur les cellules souches – ces cellules dotées d'une capacité d'autorenouvellement par division asymétrique. Celles-ci sont en fait présentes dans beaucoup de tissus, mais en nombre très variable (de la moelle osseuse, l'intestin et la peau – tissus à renouvellement rapide et continu – au cerveau). Un concept nouveau est le fait que, dans des conditions d'agression, certaines cellules – au moins épithéliales – sont capables de se dédifférencier, c'est-à-dire de réacquérir des propriétés de cellules souches ou de se « transdifférencier », c'est-à-dire de donner naissance à une cellule d'une autre lignée. Ces deux processus sont particulièrement utiles dans la réparation (régénération) des tissus épithéliaux lésés (par traumatisme, infection, etc.) : c'est le cas des épithélia respiratoires (trachée, etc.), digestives (estomac, intestin), hépatiques (voies biliaires), ou du pancréas et du rein. La compréhension et la maîtrise de ces processus sont susceptibles d'ouvrir de nouvelles voies de médecine régénérative qui seront évoquées plus loin. La seconde avancée concerne la caractérisation, la manipulation et la création de cellules souches pluripotentes capables de donner naissance aux cellules des trois feuillets embryonnaires : ectoderme, mésoderme et endoderme. Depuis 1981, il est possible de cultiver (indéfiniment) les cellules souches embryonnaires de souris dérivées de la masse interne de blastocyste. En 1998, J. Thomson a caractérisé les cellules équivalentes chez l'homme. Ces cellules souches embryonnaires (ES) représentent une source potentielle de thérapie cellulaire régénérative puisqu'elles peuvent donner naissance dans des conditions précises à des cellules de (presque) tous les tissus. Les limites pratiques concernent : i) l'immunogénicité de cellules ES provenant d'un individu différent, ii) le risque de tumeur si persistent des cellules ES, et iii) la difficulté de maîtrise du procédé de différenciation *in vitro* dans le tissu désiré. Deux modalités successives de création de cellules ES ont été inventées : la première par transfert du noyau d'une cellule mature dans le cytoplasme énucléé

d'un ovocyte fécondé. L'environnement cellulaire peut permettre une reprogrammation du génome de la cellule mature en cellule ES. La seconde, encore plus spectaculaire, consiste en la reprogrammation d'une cellule mature (fibroblaste, etc.) en cellule ES par introduction de facteurs de transcription au nombre de 4 qui, à eux seuls, induisent cette reprogrammation. Il s'agit du résultat remarquable du travail de S. Yamanaka. De telles cellules dénommées « iPS » (pour cellules souches induites pluripotentes) ont un grand intérêt : elles constituent de formidables modèles d'étude de la différenciation tissulaire normale et pathologique. Ce sont également des modèles pour tester de nouveaux médicaments (modèle pharmacologique). Peut-on envisager leur utilisation thérapeutique ? Leur avantage par rapport aux cellules ES est que les iPS peuvent être dérivées du patient lui-même, ce qui évite le risque de rejet de greffe, et que leur production n'implique pas de recours au don d'ovocytes. Par contre, leur emploi partage avec les cellules ES le risque d'induction de cancer et la nécessaire maîtrise des procédures de différenciation (cf. *supra*). Il faut de plus s'assurer du caractère « fidèle » de la reprogrammation du génome en cellules souches pluripotentes et considérer les risques inhérents à la présence des 4 facteurs de reprogrammation (bien qu'il soit possible de rendre leur présence transitoire). Ces questions n'ont à ce jour pas reçu de réponses suffisamment solides pour envisager à court terme une application thérapeutique.

Néanmoins, des travaux expérimentaux visant à utiliser ces cellules en médecine régénérative sont en cours. Ils concernent la génération de cellules productrices d'insuline (traitement du diabète), de cellules hépatiques (traitement de maladies héréditaires du métabolisme et de certaines cirrhoses), de neurones (traitement de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson), de cellules de la rétine (traitement de dégénérescences héréditaires ou acquises de la rétine), ou encore de cellules musculaires, cardiaques ou cutanées. Le potentiel est large ! Des résultats encourageants ont été obtenus concernant i) la génération *ex vivo* des cellules d'intérêt – mais les procédés sont longs (plusieurs semaines) et complexes, ii) la démonstration dans des modèles animaux de l'absence de toxicité à court terme et d'une efficacité dont la durée et la qualité, cependant, restent à préciser. Par exemple, peut-on envisager que des greffes de cellules souches neuronales donnent naissance à des neurones qui établiraient les connexions nerveuses adéquates ? La question de la qualité de l'environnement cellulaire au sein duquel les cellules sont greffées est sans doute essentielle.

De même, les techniques de différenciation et de transdifférenciation mentionnées plus haut sont également éprouvées à l'échelle expérimentale. Les questions posées concernent la source optimale de cellules, l'identification de la meilleure stratégie de conversion – quel(s) facteur(s) de reprogrammation –, la caractérisation (« carte d'identité ») de la cellule reprogrammée, les contraintes imposées par le tissu hôte et la façon de promouvoir l'intégration fonctionnelle des cellules au sein du tissu lésé. Deux stratégies sont envisageables : conversion cellulaire *in vitro* en neurones, cellules musculaires cardiaques… puis injection, ou conversion *in vivo* par injection *in situ* du (des) facteur(s) de reprogrammation dans les cellules cibles selon une technique de thérapie génique. Les deux approches font l'objet d'évaluations expérimentales dont certaines ont montré une relative efficacité (exemples de la génération de cellules du pancréas endocrine productrices d'insuline chez des souris diabétiques, ou conversion de cellules gliales en neurones chez des souris dont le

cerveau a été lésé). Néanmoins, il reste beaucoup à faire pour rendre ces approches sûres, reproductibles et robustes.

L'ingénierie cellulaire et tissulaire est complexe aussi sur le plan technologique. Elle implique des systèmes de production cellulaire contrôlés : bioréacteurs en système clos, automatisation, standardisation des procédés pour lesquels les étapes à franchir sont aussi nombreuses.

Ces nouvelles thérapies cellulaires feront sans doute partie intégrante de la médecine du futur ; les opportunités et stratégies sont multiples mais il faudra maîtriser tant sur les plans scientifiques que technologiques et économiques des processus complexes.

Colloque

Le colloque « Nouvelles thérapeutiques des maladies monogéniques » fut organisé avec J.L. Mandel. Il eut lieu les jeudi 16 et vendredi 17 avril 2015. Les interventions ont fait le point notamment des avancées en thérapie génique et médicamenteuse. E. Charpentier (Hannovre) co-découvreuse du système CRISPR-Cas 9 a décrit le fonctionnement de cette endonucléase et de son rôle dans l'immunité des bactéries contre les virus. Elle a ensuite montré comment ce système peut être modifié pour guider à l'aide d'un ARN complémentaire l'enzyme (Cas 9) en ciblant une séquence précise de l'ADN, et aussi comment cette technique peut être utilisée expérimentalement pour modifier l'ADN. E. Charpentier a évoqué les possibles applications en thérapie génique (correction génique notamment) un thème repris par L. Naldini (Milan) qui a montré expérimentalement qu'une technique analogue (nucléase modifiée à doigt de zinc) pouvait permettre la correction *in vitro* de cellules portant une mutation du gène IL2RG (responsable d'un déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X, cf. *supra*).

Les perspectives de cette approche et les questions soulevées ont été discutées durant le colloque. A. Nathwani (Londres) a décrit ses résultats du traitement de l'hémophilie B par transfert *in vivo* du gène du facteur IX de la coagulation à l'aide d'un vecteur AAV. L'utilisation d'un AAV8 chez des sujets immunologiquement naïfs permet d'obtenir une production stable et suffisante de facteur IX pendant au moins 3 ans de telle sorte que les patients n'aient que pas ou peu recours aux injections de facteurs IX. A. Nathwani a évoqué les perspectives de traitement de l'hémophilie A en plaçant un « mini » gène du facteur VIII dans un même AAV. J. Sahel (Paris) a également évoqué les résultats et les perspectives de la thérapie génique *in vivo* utilisant un vecteur AAV pour corriger les pathologies de dégénérescence génétique rétinienne. Il a souligné l'importance d'un traitement précoce avant disparition des cellules. A. Buj Bello (Genethon, Évry) a évoqué les perspectives de remplacement génique dans le modèle de la myopathie tubulaire et H. Riccio (Strasbourg) les avancées expérimentales remarquables de thérapie génique par vecteur AAV pour corriger les anomalies cardiaques et neurologiques de l'ataxie de Friedreich.

K. de Boeck a montré quelles approches expérimentales et cliniques étaient entreprises pour influencer pharmacologiquement les conséquences de certaines classes de mutations du gène CFTR responsables de la mucovisidose. J. Melki a montré comment l'identification par analyse d'exome du gène muté responsable d'une pathologie mal comprise pouvait dans certains cas ouvrir une piste

thérapeutique médicamenteuse. R.M. Pruss a discuté le développement d'un médicament : l'olesoxime susceptible d'améliorer la fonction musculaire de patients atteints d'amyotrophie spinale. L. Legeai-Mallet a décrit la piste thérapeutique de l'achondroplasie qui repose sur l'utilisation de médicament inhibiteur de FGFR3 anormalement hyperactif au cours de cette pathologie. V. Cormier-Daire a montré comment le modèle d'une maladie rare : mutation de la thromboxane synthase ouvrait la piste d'un traitement d'une condition fréquente : l'ostéoporose par inhibiteur de la thromboxane synthase. A. Munnich a discuté l'intérêt de l'utilisation de chélateur du fer comme traitement de l'atteinte cardiaque de l'Ataxie de Friedreich. Ces différentes interventions ont témoigné de la diversité des nouvelles pistes thérapeutiques de maladies rares et comment certaines pouvaient servir de modèles (de phénotypes extrêmes) pour des pathologies plus communes.

Activités de recherche

Celles-ci peuvent être regroupées en 7 thèmes tous liés à l'étude de la physiopathologie des anomalies génétiques du système immunitaire, leur expression, leur diagnostic et leur traitement.

1. De nouvelles anomalies moléculaires responsables d'un défaut de commutation des immunoglobulines ont été identifiées : déficit en cohésine INO 80 et gain de fonction de l'enzyme PI3Kinase lié à des mutations de l'unité régulatrice P85α. Cette dernière pathologie a des conséquences plus larges concernant la régulation de l'activation et de la mort des lymphocytes T et B.

2. Mise en évidence de mutations hypomorphes du gène TTC7A responsable d'une pathologie inflammatoire digestive à début précoce. Le rôle de la protéine TTC7A dans l'organisation de la polarité de l'épithélium intestinal a été montré.

3. Observation du fait que le déficit à la protéine XIAP provoque un risque élevé de colite inflammatoire type Crohn dont le mécanisme n'est encore qu'imparfaitement connu.

4. Description des conséquences du déficit en protéines LYST dans la biogénèse et l'exocytose des granules cytotoxiques des lymphocytes T.

5. Description des mutations gain de fonction de TMEM 173 qui code une protéine : STING essentielle à la reconnaissance de molécules d'ADN dans le cytosol et inductrice d'une réponse immune innée consistant en une production d'interféron β. Ces mutations induisent une activation constitutionnelle de STING et ainsi une production constante et élevée d'interféron β. Il en résulte une pathologie inflammatoire sévère mais aussi auto-immune de type lupique et des anomalies des lymphocytes T. Ces observations mettent en exergue un nouveau mécanisme pathologique responsable de l'induction de maladie auto-immune.

6. Les résultats de thérapie génique du DICS lié à l'X et du syndrome de Wiskott Aldrich ont été rapportés, ces résultats indiquant dans les deux cas une sûreté d'utilisation de vecteurs rétroviraux dit « auto-inactivés » et une efficacité pour corriger les symptômes majeurs de ces pathologies. Ces résultats ouvrent la voie vers un emploi plus large de cette thérapeutique, d'autant que nous avons montré une plus grande rapidité et une meilleure efficacité de la thérapie génique par rapport aux allogreffes classiques à partir de donneurs partiellement HLA compatibles.

7. Des efforts sont poursuivis pour développer des systèmes de diagnostic rapide et efficace de l'ensemble des déficits immunitaires héréditaires par les techniques de séquençage rapide de l'ADN. De même, une évaluation de la balance coût/efficacité du dépistage néonatal des DICS a été menée, montrant l'intérêt de cette approche, ce qui devrait justifier sa mise en place en France prochaînement.

PUBLICATIONS

AGUILAR C., LENOIR C., LAMBERT N., BÈGUE B., BROUSSE N., CANIONI D., BERREBI D., ROY M., GÉRART S., CHAPEL H., SCHWERD T., SIPROUDHIS L., SCHÄPPI M., AL-AHMARI A., MORI M., YAMAIDE A., GALICIER L., NEVEN B., ROUTES J., UHLIG H.H., KOLETZKO S., PATEL S., KANEGANE H., PICARD C., FISCHER A., BENSUSSAN N.C., RUEMMELE F., HUGOT J.-P. et LATOUR S., « Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(5), novembre 2014, 1131-1141.e9, DOI : 10.1016/j.jaci.2014.04.031.

AGUILAR C., MALPHETTES M., DONADIEU J., CHANDESRIS O., COIGNARD-BIEHLER H., CATHERINOT E., PELLIER I., STEPHAN J.-L., LE MOING V., BARLOGIS V., SUAREZ F., GÉRART S., LANTERNIER F., JACCARD A., CONSIGNY P.-H., MOULIN F., LAUNAY O., LECUIT M., HERMINE O., OKSENHENDLER E., PICARD C., BLANCHE S., FISCHER A., MAHLAOUI N. et LORTHOLARY O., « Prevention of infections during primary immunodeficiency », *Clinical Infectious Diseases*, 59(10), 15 novembre 2014, 1462-1470, DOI : 10.1093/cid/ciu646.

ALDENHOVEN M., WYNN R.F., ORCHARD P.J., O'MEARA A., VEYS P., FISCHER A., VALAYANNOPOULOS V., NEVEN B., ROVELLI A., PRASAD V.K., TOLAR J., ALLEWELT H., JONES S.A., PARINI R., RENARD M., BORDON V., WULFFRAAT N.M., DE KONING T.J., SHAPIRO E.G., KURTZBERG J. et BOELENS J.J., « Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study », *Blood*, 125(13), 26 mars 2015, 2164-2172, DOI : 10.1182/blood-2014-11-608075.

BENDER M., STRITT S., NURDEN P., VAN EEUWIJK J.M.M., ZIEGER B., KENTOUCHE K., SCHULZE H., MORBACH H., STEGNER D., HEINZE K.G., DÜTTING S., GUPTA S., WITKE W., FALET H., FISCHER A., HARTWIG J.H. et NIESWANDT B., « Megakaryocyte-specific Profilin1-deficiency alters microtubule stability and causes a Wiskott-Aldrich syndrome-like platelet defect », *Nature Communications*, 2014, 5, 4746, DOI : 10.1038/ncomms5746 [*Erratum in* : *Idem*, « Corrigendum: Megakaryocyte-specific Profilin1-deficiency alters microtubule stability and causes a Wiskott-Aldrich syndrome-like platelet defect », *Nat. Commun*., 6, 2015, 6507, DOI : 10.1038/ncomms7507].

BODEMER C., SAUVAGE V., MAHLAOUI N., CHEVAL J., COUDERC T., LECLERC-MERCIER S., DEBRÉ M., PELLIER I., GAGNIEUR L., FRAITAG S., FISCHER A., BLANCHE S., LECUIT M. et ELOIT M., « Live rubella virus vaccine long-term persistence as an antigenic trigger of cutaneous granulomas in patients with primary immunodeficiency », *Clinical Microbiology and Infection*, 20(10), octobre 2014, O656-O663, DOI : 10.1111/1469-0691.12573.

BRIGNIER A.C., MAHLAOUI N., REIMANN C., PICARD C., KRACKER S., DE VERGNES N., RIEUX-LAUCAT F., FRANGE P., SUAREZ F., NEVEN B., MASSEAU A., ALADJIDI N., DONADIEU J., CORBY A., BIENVENU B., CONY-MAKHOUL P., FISCHER A., CAVAZZANA M. et DURANDY A., « Early-onset hypogammaglobulinemia: A survey of 44 patients », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(4), octobre 2015, 1097-1099.e2, DOI : 10.1016/j.jaci.2015.03.038.

BUCHBINDER D., STINSON J.R., NUGENT D.J., HEURTIER L., SUAREZ F., SUKUMAR G., DALGARD C.L., MASSON C., PARISOT M., ZHANG Y., MATTHEWS H.F., SU H.C., DURANDY A.,

FISCHER A., KRACKER S. et SNOW A.L., « Mild B-cell lymphocytosis in patients with a CARD11 C49Y mutation », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(3), septembre 2015, 819-821.e1, DOI : 10.1016/j.jaci.2015.03.008.

CAVAZZANA M., TOUZOT F., MOSHOUS D., NEVEN B., BLANCHE S. et FISCHER A., « Stem cell transplantation for primary immunodeficiencies: the European experience », *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 14(6), décembre 2014, 516-520, DOI : 10.1097/ACI.0000000000000119.

CLÉMENT M.C., MAHLAOUI N., MIGNOT C., LE BIHAN C., RABETRANO H., HOANG L., NEVEN B., MOSHOUS D., CAVAZZANA M., BLANCHE S., FISCHER A., AUDRAIN M. et DURAND-ZALESKI I., « Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(6), juin 2015, 1589-1593, DOI : 10.1016/j.jaci.2015.02.004.

DEAU M.-C., HEURTIER L., FRANGE P., SUAREZ F., BOLE-FEYSOT C., NITSCHKE P., CAVAZZANA M., PICARD C., DURANDY A., FISCHER A. et KRACKER S., « A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene », *The Journal of Clinical Investigation*, 124(9), septembre 2014, 3923-3928, DOI : 10.1172/JCI75746 [*Erratum in* : *Idem*, « A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene », *J. Clin. Invest.*, 125(4), 2015, 1764-1765, DOI : 10.1172/JCI81746].

HACEIN-BEY-ABINA S., PAI S.-Y., GASPAR H.B., ARMANT M., BERRY C.C., BLANCHE S., BLEESING J., BLONDEAU J., DE BOER H., BUCKLAND K.F., CACCAVELLI L., CROS G., DE OLIVEIRA S., FERNÁNDEZ K.S., GUO D., HARRIS C.E., HOPKINS G., LEHMANN L.E., LIM A., LONDON W.B., VAN DER LOO J.C.M., MALANI N., MALE F., MALIK P., MARINOVIC M.A., MCNICOL A.-M., MOSHOUS D., NEVEN B., OLEASTRO M., PICARD C., RITZ J., RIVAT C., SCHAMBACH A., SHAW K.L., SHERMAN E.A., SILBERSTEIN L.E., SIX E., TOUZOT F., TSYTSYKOVA A., XU-BAYFORD J., BAUM C., BUSHMAN F.D., FISCHER A., KOHN D.B., FILIPOVICH A.H., NOTARANGELO L.D., CAVAZZANA M., WILLIAMS D.A. et THRASHER A.J., « A modified γ-retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency », The New England Journal of Medicine, 371(15), 9 octobre 2014, 1407-1417, DOI : 10.1056/NEJMoa1404588.

HACEIN-BEY ABINA S., GASPAR H.B., BLONDEAU J., CACCAVELLI L., CHARRIER S., BUCKLAND K., PICARD C., SIX E., HIMOUDI N., GILMOUR K., MCNICOL A.-M., HARA H., XU-BAYFORD J., RIVAT C., TOUZOT F., MAVILIO F., LIM A., TRELUYER J.-M., HÉRITIER S., LEFRÈRE F., MAGALON J., PENGUE-KOYI I., HONNET G., BLANCHE S., SHERMAN E.A., MALE F., BERRY C., MALANI N., BUSHMAN F.D., FISCHER A., THRASHER A.J., GALY A. et CAVAZZANA M., « Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome », *JAMA*, 313(15), 21 avril 2015, 1550-1563, DOI : 10.1001/jama.2015.3253.

JEREMIAH N., NEVEN B., GENTILI M., CALLEBAUT I., MASCHALIDI S., STOLZENBERG M.-C., GOUDIN N., FRÉMOND M.-L., NITSCHKE P., MOLINA T.J., BLANCHE S., PICARD C., RICE G.I., CROW Y.J., MANEL N., FISCHER A., BADER-MEUNIER B. et RIEUX-LAUCAT F., « Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations », *The Journal of Clinical Investigation*, 124(12), décembre 2014, 5516-5520, DOI : 10.1172/JCI79100.

KRACKER S., CURTIS J., IBRAHIM M.A.A., SEDIVA A., SALISBURY J., CAMPR V., DEBRÉ M., EDGAR J.D.M., IMAI K., PICARD C., CASANOVA J.-L., FISCHER A., NEJENTSEV S. et DURANDY A., « Occurrence of B-cell lymphomas in patients with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(1), juillet 2014, 233-236, DOI : 10.1016/j.jaci.2014.02.020.

KRACKER S., DI VIRGILIO M., SCHWARTZENTRUBER J., CUENIN C., FORVEILLE M., DEAU M.-C., MCBRIDE K.M., MAJEWSKI J., GAZUMYAN A., SENEVIRATNE S., GRIMBACHER B., KUTUKCULER N., HERCEG Z., CAVAZZANA M., JABADO N., NUSSENZWEIG M.C., FISCHER A. et DURANDY A., « An inherited immunoglobulin class-switch recombination deficiency

associated with a defect in the INO80 chromatin remodeling complex », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(4), avril 2015, 998-1007.e6, DOI : 10.1016/j.jaci.2014.08.030.

LEMOINE R., PACHLOPNIK-SCHMID J., FARIN H.F., BIGORGNE A., DEBRÉ M., SEPULVEDA F., HÉRITIER S., LEMALE J., TALBOTEC C., RIEUX-LAUCAT F., RUEMMELE F., MORALI A., CATHEBRAS P., NITSCHKE P., BOLE-FEYSOT C., BLANCHE S., BROUSSE N., PICARD C., CLEVERS H., FISCHER A. et DE SAINT BASILE G., « Immune deficiency-related enteropathy-lymphocytopenia-alopecia syndrome results from tetratricopeptide repeat domain 7A deficiency », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(6), décembre 2014, 1354-1364, e6, DOI : 10.1016/j.jaci.2014.07.019.

MAGNANI A., BROSSELIN P., BEAUTÉ J., DE VERGNES N., MOUY R., DEBRÉ M., SUAREZ F., HERMINE O., LORTHOLARY O., BLANCHE S., FISCHER A. et MAHLAOUI N., « Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(3), septembre 2014, 655-662, e8, DOI : 10.1016/j.jaci.2014.04.014.

MÉNERET A., AHMAR-BEAUGENDRE Y., RIEUNIER G., MAHLAOUI N., GAYMARD B., APARTIS E., TRANCHANT C., RIVAUD-PÉCHOUX S., DEGOS B., BENYAHIA B., SUAREZ F., MAISONOBE T., KOENIG M., DURR A., STERN M.-H., DUBOIS D'ENGHIEN C., FISCHER A., VIDAILHET M., STOPPA-LYONNET D., GRABLI D. et ANHEIM M., « The pleiotropic movement disorders phenotype of adult ataxia-telangiectasia », *Neurology*, 83(12), 16 septembre 2014, 1087-1095, DOI : 10.1212/WNL.0000000000000794.

NEVEN B., BRUNEAU J., STOLZENBERG M.-C., MEYTS I., MAGERUS-CHATINET A., MOENS L., LANZAROTTI N., WELLER S., AMIRANOFF D., FLORKIN B., BADER-MEUNIER B., LEVERGER G., FERSTER A., CHANTRAIN C., BLANCHE S., PICARD C., MOLINA T.J., BROUSSE N., DURANDY A., RIZZI M., BOSSUYT X., FISCHER A. et RIEUX-LAUCAT F., « Defective anti-polysaccharide response and splenic marginal zone disorganization in ALPS patients », *Blood*, 124(10), 4 septembre 2014, 1597-1609, DOI : 10.1182/blood-2014-02-553834.

PELLIER I., RENIER G., RAKOTONJANAHARY J., AUDRAIN M., BERARDI E., GARDEMBAS M., CLAVERT A., MOLES M.P., PROUST-HOUDEMONT S., REGUERRE Y., DE CARLI E., GEORGIN-MEGE M., GARO E., BLANCHARD S., MIOT C., PICARD C., DELNESTE Y., FISCHER A., TANGUY-SCHMIDT A. et JEANNIN P., « Long-term consequences of Hodgkin lymphoma therapy on T-cell lymphopoiesis », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(3), mars 2015, 818-820, e4, DOI : 10.1016/j.jaci.2014.08.048.

PICARD C. et FISCHER A., « Contribution of high-throughput DNA sequencing to the study of primary immunodeficiencies », *European Journal of Immunology*, octobre 2014, 44(10), 2854-2861, DOI : 10.1002/eji.201444669.

SALVATOR H., MAHLAOUI N., CATHERINOT E., RIVAUD E., PILMIS B., BORIE R., CRESTANI B., TCHERAKIAN C., SUAREZ F., DUNOGUE B., GOUGEROT-POCIDALO M.-A., HURTADO-NEDELEC M., DREYFUS J.-F., DURIEU I., FOUYSSAC F., HERMINE O., LORTHOLARY O., FISCHER A. et COUDERC L.-J., « Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease », *The European Respiratory Journal*, 45(6), juin 2015, 1613-1623, DOI : 10.1183/09031936.00118414.

SCHABALLIE H., RODRIGUEZ R., MARTIN E., MOENS L., FRANS G., LENOIR C., DUTRÉ J., CANIONI D., BOSSUYT X., FISCHER A., LATOUR S., MEYTS I. et PICARD C., « A novel hypomorphic mutation in STIM1 results in a late-onset immunodeficiency », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(3), septembre 2015, 816-819, e4, DOI : 10.1016/j.jaci.2015.03.009.

SEPULVEDA F.E., MASCHALIDI S., VOSSHENRICH C.A.J., GARRIGUE A., KUROWSKA M., MÉNASCHE G., FISCHER A., DI SANTO J.P. et DE SAINT BASILE G., « A novel immunoregulatory role for NK-cell cytotoxicity in protection from HLH-like immunopathology in mice », *Blood*, 26 février 2015, 125(9), 1427-1434, DOI : 10.1182/blood-2014-09-602946.

SEPULVEDA F.E., BURGESS A., HEILIGENSTEIN X., GOUDIN N., MÉNAGER M.M., ROMAO M., CÔTE M., MAHLAOUI N., FISCHER A., RAPOSO G., MÉNASCHÉ G. et DE SAINT BASILE G., « LYST controls the biogenesis of the endosomal compartment required for secretory lysosome function », *Traffic*, 16(2), février 2015, 191-203, DOI : 10.1111/tra.12244.

SUAREZ F., MAHLAOUI N., CANIONI D., ANDRIAMANGA C., DUBOIS D'ENGHIEN C., BROUSSE N., JAIS J.-P., FISCHER A., HERMINE O. et STOPPA-LYONNET D., « Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 10 janvier 2015, 33(2), 202-208, DOI : 10.1200/JCO.2014.56.5101.

THOMAS C., MIRALLIÉ S., PIERRES C., DERT C., CLÉMENT M.-C., MAHLAOUI N., DURAND-ZALESKI I., FISCHER A., AUDRAIN M. et DEPISTREC GROUP, « [Neonatal screening of severe combined immunodeficiencies] Projet de mise en place du dépistage néonatal systématique des déficits immunitaires combinés sévères : présentation de l'étude DEPISTREC », *Archives de pédiatrie*, 22(6), juin 2015, 646-652, DOI : 10.1016/j.arcped.2015.03.001.

TOUZOT F., MOSHOUS D., CROS G., FRANGE P., CHOMTON M., FRÉMOND M.-L., NEVEN B., CAVAZZANA M., FISCHER A., BLANCHE S. et HELLEY D., « Circulating endothelial cells as markers of endothelial dysfunction during hematopoietic stem cell transplantation for pediatric primary immunodeficiency », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(5), novembre 2014, 1203-1206, DOI : 10.1016/j.jaci.2014.05.039.

TOUZOT F., MOSHOUS D., CREIDY R., NEVEN B., FRANGE P., CROS G., CACCAVELLI L., BLONDEAU J., MAGNANI A., LUBY J.-M., TERNAUX B., PICARD C., BLANCHE S., FISCHER A., HACEIN-BEY-ABINA S. et CAVAZZANA M., « Faster T-cell development following gene therapy compared with haploidentical HSCT in the treatment of SCID-X1 », *Blood*, 125(23), 4 juin 2015, 3563-3569, DOI : 10.1182/blood-2014-12-616003.

TURVEY S.E., DURANDY A., FISCHER A., FUNG S.-Y., GEHA R.S., GEWIES A., GIESE T., GREIL J., KELLER B., MCKINNON M.L., NEVEN B., ROZMUS J., RULAND J., SNOW A.L., STEPENSKY P. et WARNATZ K., « The CARD11-BCL10-MALT1 (CBM) signalosome complex: Stepping into the limelight of human primary immunodeficiency », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, août 2014, 134(2), 276-284, DOI : 10.1016/j.jaci.2014.06.015.

CONFÉRENCES PRINCIPALES

14 janvier 2015 : Conférence du Collège de France à Bruxelles, séance d'ouverture du Collège Belgique de l'Académie royale de Belgique à Bruxelles : « Le système immunitaire ».

27 février 2015 : 2 conférences du Collège de France à Tunis, Institut Pasteur de Tunis : « Apport de l'étude des maladies génétiques sur le système immunitaire » ; Cité des sciences à Tunis : « D'une médecine empirique à une médecine scientifique ».

19 janvier 2015 : Séminaire à l'Institut San Raffaelle à Milan.

7 mai 2015 : Participation à un symposium sur les maladies rares à Stockholm (Karolinska Institute).

18 et 19 juin 2015 : 2 conférences à New York (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

AUTRES ACTIVITÉS

Activités éditoriales au *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, éditeur associé de *Annual Review of Immunobiology*.

Organisation du séminaire annuel d'Immunologie à l'Institut Imagine, le vendredi 27 mars 2015.

Présidence du conseil d'administration de la Fondation Rothschild (Institut de Biologie, physique et chimie).

Direction de l'Institut Imagine.

Participation au comité de pilotage de la grande conférence de santé prévue début 2016.

DISTINCTION

Obtention du prix Japan (2015).