JMIG

ISSN: 1660-9379

RESEARCH ARTICLE

Immunogenetique des maladies infectieuses : Avancees et approches personnalisees

AUTHORS

Dionysios Neofytos
Stephanie Bibert
PierreYves Bochud

ILMIN LIBRARY • ACADEMIC FREE ACCESS

https://ilminlibrary.com

Infectiologie sur mesure

1. Immunogénétique des maladies infectieuses: premiers pas

Drs DIONYSIOS NEOFYTOS[a], STÉPHANIE BIBERT[b] et Pr PIERRE-YVES BOCHUD[b]

Rev Med Suisse 2019; 15: 766-70

Les progrès de la connaissance du système immunitaire inné et des techniques d'analyse du génome humain ont permis d'identifier des facteurs qui rendent certains individus susceptibles aux agents infectieux. C'est ainsi que l'on comprend depuis quelques années pourquoi le virus de l'herpès simplex I peut causer des encéphalites dévastatrices chez des enfants dont l'immunité est incapable de détecter la primo-infection. De plus en plus de patients subissent des traitements immunosuppresseurs dans le domaine de l'oncologie, des greffes d'organes ou de l'immunologie. Chez ces patients, certaines infections opportunistes, comme l'aspergillose pulmonaire invasive, sont clairement associées à des polymorphismes génétiques. L'immunosuppression médicale représente un modèle possible d'infectiologie personnalisée, où les infections pourraient être prévenues par des prophylaxies individualisées, basées sur des tests génétiques.

First steps in infectious disease immunogenetics

Recent discoveries in innate immunity together with improvements in the analysis of the human genome have led to the identification of factors that make certain individuals more susceptible to infections than other. We know understand why herpes simplex virus I, a virus with a minor burden in most individuals, is responsible for devastating encephalitis in children unable to detect primo-infection of neural cells. A growing number of patients are treated with immunosuppressive drugs in the field of oncology, organ transplantation and immunology. In such patients, opportunistic infections such invasive aspergillosis are clearly associated with genetic polymorphisms. Medical immune suppression represents a possible model for personalized approaches, in which infections could be prevented by individualized prophylactic strategies based on genetic testing.

INTRODUCTION

Au cours des dernières décennies, une grande partie de la recherche infectiologique s'est focalisée sur le diagnostic microbiologique et les traitements antimicrobiens. Toutefois, les facteurs de l'hôte, qui contribuent à la réponse immunitaire et rendent certains individus plus ou moins susceptibles aux agents infectieux, sont encore mal compris. Une meilleure connaissance des interactions entre hôtes et pathogènes pourrait ouvrir la voie à de nouvelles stratégies de lutte anti-infectieuse, comme la prévision du risque individuel et sa prévention ciblée lors d'épisodes d'immunosuppression (chimiothérapie aplasiante, greffe, traitement immunomodulateur). Dans cet article, nous présentons les progrès récents dans le domaine de l'immunogénétique à travers deux exemples montrant l'influence possible des facteurs individuels de l'hôte dans la prise en charge des infections sévères.

DÉTECTION DES PATHOGÈNES PAR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

L'immunité innée représente la première ligne de défense contre les agents infectieux. Après avoir traversé les barrières de défenses naturelles (peau, muqueuse), les pathogènes peuvent entrer en contact avec des molécules circulantes (protéines du complément) et des cellules (macrophages), qui contribuent à les maintenir au site d'infection. Au niveau moléculaire, certains composants microbiens appelés «pathogen ou danger-associated molecular patterns», PAMP ou DAMP (comme des protéines virales, le lipopolysaccharide bactérien ou des sucres de la paroi fongique), sont spécifiquement détectés par des récepteurs appelés «pattern recognition receptors» (PRR), situés à la surface des cellules immunitaires. Historiquement, les PRR ont été classés en quatre familles principales: les «Toll-like receptors» (TLR), situés au niveau de la membrane cellulaire, et pouvant détecter les pathogènes à l'extérieur de la cellule ou dans les endosomes ou lysosomes; les «C-type lectin receptors» (CLR), situés au niveau de la membrane cellulaire ou dans l'espace extracellulaire; les «retinoid acid inducible gene I (RIG-I)-like receptors» (RLR) et les «NOD-like receptors» (NLR)[1,3] tous deux situés à l'intérieur du cytoplasme (**figure 1**). D'autres PRR cytosoliques ont été décrits, comme certaines kinases, des récepteurs à ADN ou des pentraxines. La reconnaissance des pathogènes par les PRR active de multiples voies de signalisation intracellulaires aboutissant à la production de chémokines et cytokines, qui déclenchent un processus d'inflammation locale et/ou à distance (fièvre), puis la mise en route de la réponse immunitaire adaptative, dont la finalité est l'élimination définitive de l'agent infectieux.

PRINCIPE DE L'IMMUNOGÉNÉTIQUE

Puisque les PRR et leurs molécules associées sont essentiels à la détection des pathogènes, leurs variations génétiques peuvent influencer la réponse à l'infection. Le génome renferme environ 3 milliards de paires de bases. Il est constitué à la fois de séquences qui encodent des protéines (gènes) et de séquences non codantes. Sur les 23 paires de chromosomes

[a] Service des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14, [b] Service des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne
dionysios.neofytos@hcuge.ch | pierre-yves.bochud@chuv.ch

Juluca
dolutegravir/rilpivirine

POWERED BY DTG AT THE CORE

ViiV Healthcare

Pour vos patients infectés par le VIH virologiquement supprimés[2]

Bienvenue dans l'ère de la bithérapie!

JULUCA – POURQUOI VOS PATIENTS DEVRAIENT-ILS PRENDRE 3 PRINCIPES ACTIFS QUAND 2 SUFFISENT?

JULUCA, la première bithérapie qui contient le dolutégravir comme Core Agent.[1-4]

Le traitement avec Juluca n'est pas inférieur à une trithérapie classique dans le maintien de la suppression virologique.[1,2]

Le type et la fréquence des EI observés sous Juluca correspondaient à ceux des EI mentionnés dans l'information professionnelle des principes actifs individuels.[1-4]

Références: 1. Llibre JM et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1:phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet. 2018;391:839-849. **2.** Juluca Swiss prescribing information, www.swissmedicinfo.ch **3.** Tivicay Swiss prescribing information, www.swissmedicinfo.ch **4.** Edurant Swiss prescribing information, www.swissmedicinfo.ch

Information professionnelle abrégée. Juluca comprimés pelliculés. PA: Dolutégravir 50 mg, rilpivirine 50 mg. **I:** Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes présentant une suppression virologique (ARN du VIH-1 <50 copies/ml) sous traitement antiviral stable depuis au moins 6 mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance documentée ou cliniquement suspectée du VIH à l'un des principes actifs antirétroviraux de Juluca. **P:** Un comprimé par jour avec repas. **CI:** Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients. Utilisation concomitante de dofétilide, pilsicainide, carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifapentine, inhibiteurs de la pompe à protons, dexaméthasone systémique (sauf traitement par une dose unique), millepertuis *(Hypericum perforatum).* **M/P:** Juluca doit être arrêté immédiatement si des signes ou des symptômes de réactions cutanées ou d'hypersensibilité sévères se manifestent. L'état clinique et les valeurs biologiques, dont les aminotransférases hépatiques, doivent être surveillés et un traitement approprié doit être instauré. Juluca doit être utilisé avec prudence en association avec des médicaments connus pour présenter un risque de torsades de pointes ou chez les patients atteints de maladies s'accompagnant d'un risque de torsades de pointes. Risque de syndrome de restauration immunitaire et d'infections opportunistes. Une surveillance des patients est recommandée afin de déceler une hépatotoxicité. La surveillance des paramètres hépatiques est recommandée chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Une surveillance étroite est requise lors d'une co-administration de metformine et un ajustement de la dose de metformine doit être envisagé. Juluca contient du lactose. Utilisation pendant la grossesse: voir G/A. **IA:** Eviter une co-administration de Juluca avec les médicaments inducteurs enzymatiques (p.ex. antiépileptiques). Juluca doit être administré 4 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides contenant des cations polyvalents (p.ex. Mg, Al) ou de suppléments contenant du fer ou du calcium. Il est recommandé d'administrer Juluca au moins 4 h avant ou 12 h après la prise d'antagonistes des récepteurs H_2. Lorsque Juluca est coadministré avec la rifabutine, une dose supplémentaire de 25 mg de rilpivirine par jour doit être prise en même temps que Juluca. La clarithromycine et l'érythromycine peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rilpivirine. En raison du risque de torsades de pointes, une thérapie alternative doit être utilisée. **G/A:** Ne pas utiliser chez les femmes qui prévoient une grossesse. Chez les femmes en âge de procréer, on effectuera un test de grossesse avant le début du traitement par Juluca et on exclura une grossesse. Il faut recommander aux femmes en âge de procréer qui prennent Juluca d'appliquer une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement. Aux femmes chez lesquelles une grossesse au premier trimestre est constatée pendant la prise de Juluca, il est recommandé de changer de traitement pour une alternative appropriée. Eviter l'allaitement. **EI:** *Très fréquent:* céphalées, diarrhées, nausées. *Fréquent:* perte d'appétit, insomnie, troubles du sommeil, rêves anormaux, dépression, anxiété, sensations vertigineuses, vomissements, flatulences, douleurs de l'abdomen supérieur, douleurs abdominales, gêne abdominale, augmentation des transaminases, éruption cutanée, prurit, léthargie. *Occasionnel:* hypersensibilité, syndrome de restauration immunitaire, idées suicidaires ou tentative de suicide, somnolence, hépatite, arthralgie, myalgie, prise de poids. Défaillance hépatique aigüe. Modification des paramètres de laboratoire. Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères, y compris des cas de DRESS. **P:** 30 comprimés pelliculés. **Catégorie de remise:** A. **Mise à jour de l'information:** Septembre 2018. ViiV Healthcare GmbH. Vous trouverez des informations détaillées sur www.swissmedicinfo.ch. Veuillez signaler les effets indésirables à l'adresse pv.swiss@gsk.com.

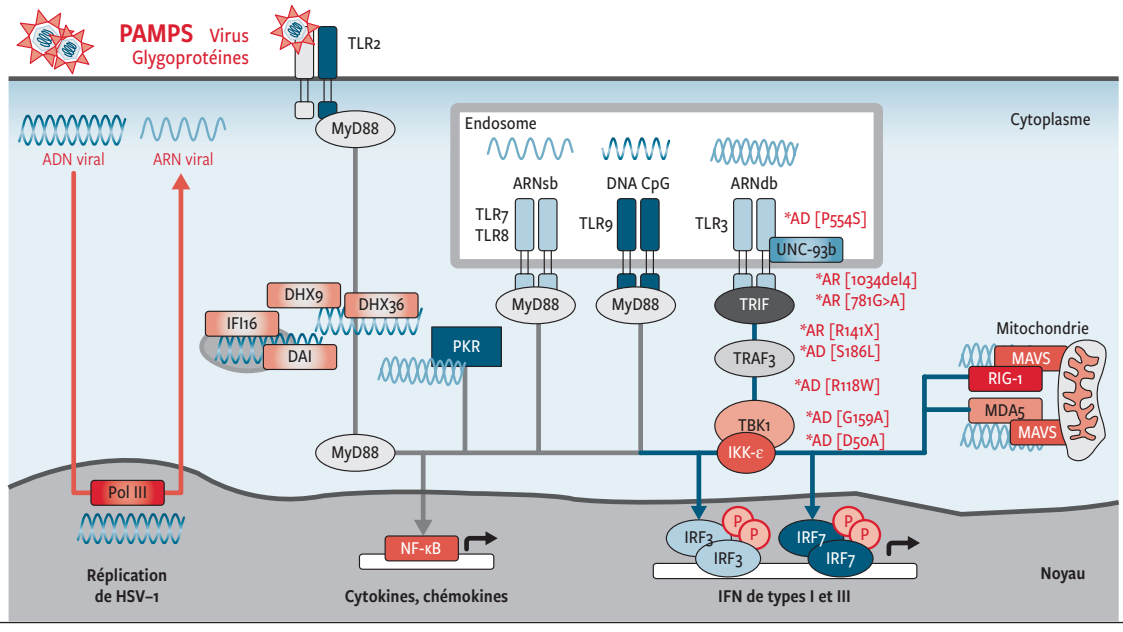
1008801

CH/DTGRPV/0015/19/28.03.2019/03.2019

ViiV Healthcare GmbH, Talstrasse 3–5, 3053 Münchenbuchsee, www.viivhealthcare.com/ch

FIG 1 **Voies de détection immunitaire du virus HSV-1 et mutations associées à l'encéphalite herpétique de l'enfant**

Quatre types de pattern recognition receptors sont impliqués dans la détection de l'herpès simplex I (HSV-I): les TLR (TLR2/3/7/8/9), les RLR (RIG-I/MDA5), la protéine kinase R et les récepteurs à ADN (ARN polymérase III/DAI). L'encéphalite herpétique de l'enfant résulte de déficits génétiques dans la voie de signalisation TLR3-IFN incluant TIR-domain-containing adapter-inducing interferon (TRIF), TNF receptor-associated factor 3 (TRAF3), TANK-binding kinase 1 (TBK1) ainsi que UNC-93B (protéine qui transporte les TLR jusqu'aux endosomes).
AD: mutation autosomique dominante; AR: mutation autosomique récessive; PAMPS: pathogen-associated molecular patterns; IFN: interféron.



humains, on estime qu'il existe environ 20 000 gènes, avec en moyenne un polymorphisme mononucléotidique (SNP) toutes les 100-300 paires de bases.[4] Parmi plusieurs dizaines de millions de SNP, seul un très faible pourcentage entraîne des conséquences fonctionnelles.[1]

Les immunodéficiences congénitales représentent des phénotypes assez clairs, souvent révélés par des infections opportunistes, résultant de la déficience d'un seul gène (hérédité monogénique). La susceptibilité aux maladies infectieuses courantes (grippe, tuberculose, malaria) résulte plutôt d'une combinaison de polymorphismes associés à une exposition particulière (hérédité polygénique ou complexe), de sorte que le lien entre la maladie et le variant génétique peut être difficile à déceler.

La caractérisation de mutations au niveau des gènes codant pour des PRR ou leur molécule significatrice ont ouvert la voie aux études appelées «gènes candidats». Les techniques de génotypage à grande échelle permettant des études d'associations pangénomiques (GWA) ont ensuite permis l'analyse simultanée de millions de SNP dans l'ensemble du génome. C'est ainsi que plusieurs marqueurs ont été identifiés pour certains phénotypes infectieux comme les hépatites B et C, la lèpre, la tuberculose, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le paludisme ainsi que les infections à dengue et à méningocoques.[5,6] Les GWAS ne permettent d'identifier que des SNP relativement fréquents. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) permet l'identification de variants rares. Cette technologie, encore coûteuse mais de plus en plus utilisée, se limite encore souvent à la partie codante du génome (exome).

FACTEURS ASSOCIÉS À L'ENCÉPHALITE À HSV-1: UN EXEMPLE D'HÉRÉDITÉ MONOGÉNIQUE

Le virus herpès simplex I (HSV-1), un des huit membres de la famille des *Herpesviridae*, cause le plus souvent une gingivo-stomatite aiguë lors de sa primo-infection suivie d'une période asymptomatique (infection latente), entrecoupée de récidives liées à un stress (réactivation). La prévalence de l'infection est comprise entre 50 et 90% chez les adultes.[7] L'encéphalite herpétique (HSE) représente une forme rare, sporadique et particulièrement sévère de l'infection à HSV-1, qui concerne 1 à 2 individus sur 250 000 à 500 000 par année.[7] Sa répartition est bimodale et touche soit les enfants en bas-âge (généralement suite à une primo-infection), soit les adultes, avec une fréquence augmentant avec l'âge (généralement suite à une réactivation). Sans traitement antiviral immédiat, l'encéphalite est fatale ou résulte dans des séquelles neurologiques très sévères. Les raisons pour lesquelles l'infection par HSV-1, bénigne pour la grande majorité de la population, entraîne une encéphalite avec des conséquences désastreuses chez une petite minorité d'individus sont longtemps restées inconnues.

Une série d'études conduites principalement par un groupe d'investigateurs français au cours de la dernière décennie a montré que la susceptibilité à l'HSE chez l'enfant résulte de dysfonctions dans des PRR et leurs molécules associées.[2,5,8] En principe, le virus HSV-1 peut être détecté par 4 types de PRR: les TLR, les RLR, la protéine kinase R (PKR) et certains détecteurs d'ADN (détaillés dans la **figure 1**).[2] Ces PRR activent deux voies principales, la voie de MyD88 (production des cytokines et chémokines) et la voie des interférons (IFN),

aussi appelée «axe TLR3-IFN». De manière inattendue, la susceptibilité à l'HSE résulte de mutations en mode autosomal dominant ou récessif dans des gènes qui sont tous impliqués dans l'axe TLR3-IFN. La raison pour laquelle cette seule voie est touchée résulte probablement de l'importance particulière qu'elle revêt dans la détection du virus au niveau du système nerveux, les protéines impliquées dans les autres voies de signalisation y étant peu exprimées.

La mise en évidence des déficiences génétiques de l'axe TLR3-IFN, qui conduisent à une production insuffisante d'IFN, a représenté une étape majeure dans notre compréhension de la physiopathologie de l'HSE chez l'enfant. On peut imaginer un dépistage à la naissance pour rechercher de telles mutations et informer les parents du risque d'encéphalite, et d'éviter des prescriptions trop tardives d'antiviraux en cas de suspicion clinique. Toutefois, les mutations identifiées à ce jour ne permettent d'expliquer qu'environ 5% des HSE de l'enfant. Bien que la susceptibilité ait été largement étudiée chez les enfants, il existe très peu de données sur les facteurs génétiques impliqués dans l'HSE de l'adulte qui représente plus de 90% des cas.[9] L'exploration immunogénétique de l'HSE de l'adulte représente donc un axe de recherche prioritaire, possiblement compliqué par la prise en compte des conditions multiples de sa présentation chez l'adulte (facteurs influençant la réactivation du virus).

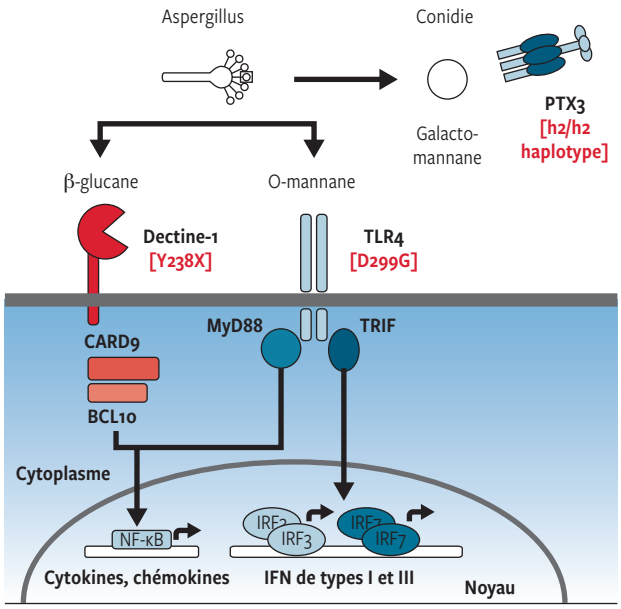
FACTEURS DE SUSCEPTIBILITÉ À L'ASPERGILLOSE INVASIVE, UN EXEMPLE D'HÉRÉDITÉ POLYGÉNIQUE

L'aspergillose invasive (AI) est une infection due à diverses espèces d'*Aspergillus*. Il s'agit d'une infection potentiellement létale qui touche le plus souvent les poumons ou les sinus de patients immunocompromis, comme des patients avec hémopathies nécessitant des chimiothérapies lourdes, ou des receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe solide.[10] En clinique, il est souvent surprenant d'observer que certains patients leucémiques, traités par chimiothérapie intensive, développent rapidement une AI alors que d'autres, pourtant soumis aux mêmes conditions d'immunosuppression, jamais. Ceci suggère l'existence de facteurs de susceptibilité individuelle. Bien que l'AI puisse être prévenue par des antifongiques (voriconazole ou posaconazole), l'utilisation des prophylaxies à large spectre est controversée en raison de possibles effets indésirables (toxicités), d'interactions médicamenteuses multiples et du risque d'émergence d'infections dues à des champignons résistants (Mucor). L'identification de facteurs de risque individuels d'AI permettrait d'optimiser l'utilisation de ces médicaments, en les réservant aux patients à très haut risque tout en épargnant leurs effets indésirables aux patients à plus faible risque.

A partir des années 2000, plusieurs études ont montré des associations entre des polymorphismes de différents gènes de l'immunité innée avec la susceptibilité à l'AI dans des populations de patients (**figure 2**).[1,3,11] Certaines associations ont été confirmées par des cohortes de réplication ou des études fonctionnelles in vitro.[12-15] C'est ainsi qu'un haplotype composé des SNP *rs4986790* et *rs4986791* du gène *TLR4*, un PRR capable de détecter les conidies d'*Aspergillus*,[16] a été associé à la susceptibilité à l'AI après transplantation de cellules souches

FIG 2 **Voies de détection immunitaire d'*Aspergillus* et mutations associées à l'AI**

Des SNP dans des gènes impliqués dans la détection immune d'*Aspergillus* spp comme dectine-1, long-pentraxine 3 (PTX3) et Toll-like receptor 4 (TLR4) ont été associés à la susceptibilité à l'aspergillose invasive.
AI: aspergillose invasive; IFN: interféron; TRIF: TIR-domain-containing adapter-inducing interferon; SNP: polymorphisme mononucléotidique.



hématopoïétiques allogéniques.[12] L'haplotype à risque était issu du donneur, entraînant un risque plus élevé de développer l'infection chez le receveur. Une autre étude a associé un SNP bloquant la transcription de Dectin-1, PRR impliqué dans la détection du β-glucane fongique, avec le risque d'AI.[13] Bien que prometteuses, ces associations ont toutefois été limitées dans leur application clinique, en particulier par la fréquence relativement faible de l'allèle à risque (5-7%), limitant la capacité de ces études à être facilement répliquées.[3,12,17]

Plus récemment, plusieurs études ont révélé des associations robustes entre un haplotype composé des deux SNP *rs2305619* et *rs3816527* de long pentraxine 3 (PTX-3) et le risque d'AI. PTX-3, un PRR soluble exprimé dans de nombreux tissus, est capable de se lier aux conidies d'*Aspergillus*, et de faciliter l'activité antifongique du complément et des phagocytes.[18] L'association décrite dans des populations de receveurs de cellules souches hématopoïétiques[14,15] a aussi été observée chez des receveurs de greffe d'organe solide (cohorte suisse de transplantation, STCS),[19] ainsi que chez des patients subissant des chimiothérapies d'induction de leucémie aiguë.[20] Ces nombreux résultats convergents dans des populations pourtant touchées par des types d'immunosuppression différents associée à une fréquence élevée du polymorphisme à risque (environ 30%) font de PTX-3 le marqueur d'aspergillose invasive le plus prometteur.

CONCLUSION

Les patients sous traitements immunosuppresseurs (chimiothérapies, greffes d'organe, médicaments immunomodulateurs)

représentent un groupe d'étude très particulier dans le domaine de l'immunogénétique. L'immunosuppression médicamenteuse, standardisée, souvent profonde, est limitée à une période bien définie, pendant laquelle s'accumule un grand nombre d'infections. Cet effet «concentrateur» peut révéler le rôle de polymorphismes qui n'aurait pas pu émerger par l'étude de la population générale. Bien que l'approche génomique à large échelle soit parfois difficilement applicable en raison de nombre restreint de patients analysés, l'approche par gène candidat a révélé des associations prometteuses qui permettent désormais d'envisager des études de prophylaxies ciblées.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Des études d'immunogénétique ont découvert des associations entre certains polymorphismes génétiques et des présentations cliniques spécifiques, comme le virus de l'herpès simplex I et les encéphalites dévastatrices chez des enfants ou l'aspergillose pulmonaire invasive chez les patients fortement immunosupprimés
- Bien que l'approche génomique à large échelle soit parfois difficilement applicable en raison du nombre restreint de patients analysés, l'approche par gène candidat a révélé ces associations prometteuses qui permettent désormais d'envisager des études de prophylaxies ciblées
- Cette approche représente un modèle possible d'infectiologie personnalisée, où certaines infections dans certaines catégories de patients pourraient être prévenues par des prophylaxies individualisées, basées sur des tests génétiques

1 * Bochud PY, Bochud M, Telenti A, Calandra T. Innate immunogenetics: a tool for exploring new frontiers of host defence. Lancet Infect Dis 2007;7:531-42.
2 Piret J, Boivin G. Innate immune response during herpes simplex virus encephalitis and development of immunomodulatory strategies. Rev Med Virol 2015;25:300-19.
3 * Lamoth F, Rubino I, Bochud PY. Immunogenetics of invasive aspergillosis. Med Mycol 2011;49(Suppl 1):S125-36.
National Human Genome Research Institute NIoH. Department of Health and Human Services and Office of Science U.S. department of Energy. 2010. Consulted 30.01 2019. Available at: www.genome.gov/11006943/human-genome-project-completion-frequently-asked-questions/
4 * Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: unique insights into immunological redundancy. Semin Immunol 2018;36:1-12.
5 ** Casanova JL, Abel L. The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations. Annu Rev Genomics Hum Genet 2013.
6 Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. Lancet 2001;357:1513-8.
7 Zhang SY, Abel L, Casanova JL. Mendelian predisposition to herpes simplex encephalitis. Handb Clin Neurol 2013;112:1091-7.
8 Hjalmarsson A, Blomqvist P, Skoldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. Clin Infect Dis 2007;45:875-80.
9 Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. Blood 2002;100:4358-66.
10 Wojtowicz A, Bochud PY. Host genetics of invasive Aspergillus and Candida infections. Semin Immunopathol 2015;37:173-86.
11 Bochud PY, Chien JW, Marr KA, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. N Engl J Med 2008;359:1766-77.
12 Cunha C, Di Ianni M, Bozza S, et al. Dectin-1 Y238X polymorphism associates with susceptibility to invasive aspergillosis in hematopoietic transplantation through impairment of both recipient- and donor-dependent mechanisms of antifungal immunity. Blood 2010;116:5394-402.
13 * Fisher CE, Hohl TM, Fan W, et al. Validation of single nucleotide polymorphisms in invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation. Blood 2017;129:2693-701.
14 ** Cunha C, Kurzai O, Carvalho A. PTX3 deficiency and aspergillosis. N Engl J Med 2014;370:1666-7.
15 Netea MG, Warris A, Van der Meer JW, et al. Aspergillus fumigatus evades immune recognition during germination through loss of toll-like receptor-4-mediated signal transduction. J Infect Dis 2003;188:320-6.
16 Chai LY, de Boer MG, van der Velden WJ, et al. The Y238X stop codon polymorphism in the human beta-glucan receptor dectin-1 and susceptibility to invasive aspergillosis. J Infect Dis 2011;203:736-43.
17 Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. Annu Rev Immunol 2005;23:337-66.
18 Wojtowicz A, Lecompte TD, Bibert S, et al. PTX3 polymorphisms and invasive mold infections after solid organ transplant. Clin Infect Dis 2015;61:619-22.
19 Brunel AS, Wojtowicz A, Lamoth F, et al. Pentraxin-3 polymorphisms and invasive mold infections in acute leukemia patients with intensive chemotherapy. Haematologica 2018;103:e527-30.

* **à lire**
** **à lire absolument**