

Prédispositions génétiques aux pneumonies

Genetic predisposition to pneumonia

J. Textoris · S. Wiramus · M. Leone

Reçu le 18 janvier 2013 ; accepté le 14 mars 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Objectif : Décrire le rôle de la génétique dans la survenue et l'évolution des pneumonies.

Matériel et méthode : Analyse de la littérature à partir de la base de données PubMed pour sélectionner les études humaines publiées en langue anglaise répondant aux mots clés suivants : pneumonie, génétique, génome, polymorphisme, mutation, transcriptome et réanimation.

Résultats : L'analyse des données disponibles dans la littérature met en évidence un effet de certains gènes dans la survenue et l'évolution des pneumonies. Différents modèles expérimentaux sont rapportés. Les approches sélectionnées sont soit centrées sur un gène unique (*gène candidat*) ou sur l'intégralité du génome (*pangénome*). Les limites des deux approches sont évaluées. Le positionnement intermédiaire du transcriptome est discuté.

Conclusion : Les progrès technologiques ont ouvert un nouveau champ de recherche, mettant en exergue le rôle de certains gènes dans le développement des pneumonies. Ces études ont souligné également le poids de l'environnement et des comorbidités dans l'histoire naturelle des pneumonies.

Mots clés Génétique · Pneumonie · Sepsis · Réanimation · Transcriptome

Abstract Aims: To describe the role of genetics in the occurrence and severity of pneumonia.

J. Textoris · M. Leone (✉)
Unité de recherche sur les maladies infectieuses tropicales et émergentes, Aix-Marseille Université, CNRS UMR 7278, INSERM U1095, F-13005 Marseille, France
e-mail : marc.leone@ap-hm.fr

Service d'anesthésie et de réanimation, hôpital Nord, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, chemin des Bourrelly, F-13915 Marseille, France

S. Wiramus
Service d'anesthésie et de réanimation, réanimation du centre des brûlés interrégional de Méditerranée, hôpital de la Conception, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille

Material and methods: Assessment of evidence based on the identification of relevant studies in PubMed database. Articles published in English responding to the following keywords were selected: pneumonia, genetic, genome, polymorphism, mutation, transcriptome and intensive care unit.

Results: The analysis of available data showed an effect of specific genes on the occurrence and severity of pneumonia. The selected approaches were focused either on a single gene or the whole genome. Limitations of the two approaches were discussed. The intermediate positioning of transcriptome analysis was also discussed.

Conclusion: Advances in technology made possible investigation of new researches, underlining the role of specific genes in the pulmonary infection. In contrast, these studies clearly showed the weight of environment and comorbidities in the natural course of pneumonia.

Keywords Genetics · Pneumonia · Sepsis · Intensive care unit · Transcriptome

Introduction

Le sepsis grave représente 0,3 % des hospitalisations chaque année en France. En sept ans, son incidence a progressé de 1,43/1000 hospitalisations à 3,43/1000 hospitalisations par an [1]. Les pneumonies sont la première étiologie de sepsis grave et de choc septique. Ainsi, les pneumonies sont parmi les principales causes de décès dans les pays industrialisés (septième cause en France en 2009) et le plus souvent, la première cause de décès d'origine infectieuse.

La gravité de l'infection pulmonaire est liée au pathogène et à l'hôte. Chez ce dernier, outre le terrain sous-jacent (tabagisme, cancer...), des facteurs génétiques influencent probablement la survenue et l'évolution du sepsis. Toutefois, deux points compliquent l'interprétation des études sur ce sujet. Tout d'abord, le sepsis est un syndrome clinique peu spécifique regroupant de nombreuses entités différentes. D'autre part, si dans une maladie monogénique la mutation est

souvent associée à la présence de la maladie, la part génétique dans la physiopathologie du sepsis implique de nombreux gènes, dont l'importance est variable. Cette revue se propose de faire le point des connaissances actuelles concernant les prédispositions génétiques aux pneumonies communautaires et nosocomiales.

Arguments en faveur d'une prédisposition génétique au sepsis

De nombreuses études animales et humaines sont en faveur d'une prédisposition génétique au sepsis. Plusieurs lignées de souris sont utilisées pour étudier le sepsis, en raison d'une incidence accrue ou d'une résistance à l'infection. Par exemple, les souris C3H/HeJ sont connues pour leur résistance au lipopolysaccharide (LPS) et leur sensibilité accrue aux infections à bacilles à Gram négatif [2]. Cette dissociation a conduit à la découverte d'une mutation au niveau du gène codant le récepteur Toll like 4, impliqué dans la reconnaissance du LPS [3]. Chez l'homme, l'influence de l'hérédité dans l'infection a été démontrée par des études épidémiologiques chez des jumeaux et des enfants adoptés. L'environnement joue un rôle essentiel dans la survenue d'une infection. La survenue d'une infection chez les deux jumeaux homo- ou hétérozygotes permet de comparer les rôles respectifs de l'environnement et de la génétique. En effet, au cours de leur enfance, les jumeaux sont soumis à un même environnement, et seuls les jumeaux hétérozygotes sont différents d'un point de vue génétique. Si les paires de jumeaux homozygotes contractent plus souvent une infection que les paires de jumeaux hétérozygotes (ou l'inverse), c'est bien que la génétique joue un rôle dans la survenue de l'infection. L'étude d'enfants adoptés, suivis jusqu'à l'âge adulte, permet également de déterminer le rôle de la génétique dans la survenue d'une pathologie. Si les parents biologiques d'un cas présentent plus souvent la maladie que les parents adoptifs (alors que ces derniers vivent dans le même environnement), c'est que la génétique joue un rôle dans la survenue de la maladie. De la même manière, si les parents biologiques d'un patient décédé d'une infection sont, plus souvent que les parents adoptifs, décédés eux aussi d'une infection, c'est que la génétique joue un rôle dans le pronostic de l'infection. Les résultats les plus convaincants sont issus du groupe de Sørensen qui, par des analyses de ce type, montre que le fond génétique a plus de poids que l'environnement sur la survenue et la gravité des infections [4].

La recherche de prédispositions génétiques au sepsis s'est initialement centrée sur les molécules de la réponse inflammatoire comme les cytokines ou les récepteurs de l'immunité. Le gène qui code le *Tumor necrosis factor (TNF)*, une cytokine inflammatoire, possède de nombreux variants de séquence. Il se situe sur le chromosome 6 au sein d'une

région très polymorphique du complexe majeur d'histocompatibilité. Une production accrue de TNF est associée à un variant de séquence situé dans son promoteur (allèle *TNF2*). La fréquence de cet allèle était augmentée de manière statistiquement significative chez 89 patients en choc septique par rapport au groupe contrôle [5]. De plus, parmi les patients en choc septique, les patients décédés étaient plus souvent porteurs de cet allèle. Après ajustement pour l'âge et l'index de gravité simplifié (IGS) II à l'admission, la présence de cet allèle était associée à un risque relatif de décès de 3,7 [1,4-10,2].

CD14 est un récepteur membranaire capable de reconnaître des motifs conservés au sein des micro-organismes. En association avec le *Toll-like receptor 4 (TLR4)* et la protéine MD2, il permet la reconnaissance du LPS et l'activation de la transcription de nombreux gènes de la réponse inflammatoire. La protéine CD14 existe également sous forme soluble (sCD14). Les cellules n'exprimant pas CD14 utilisent sCD14 pour réagir à la présence de LPS. Des taux élevés de sCD14 ont été associés dans plusieurs études à une incidence et une gravité accrue des infections. Un polymorphisme situé dans le promoteur du gène (-159TT) augmenterait sa transcription. Pourtant, les études cliniques sont contradictoires. Certaines retrouvent une association entre la présence de ce génotype et une incidence augmentée de sepsis et de choc septique [6]. Une proportion plus élevée d'infections à cocci à Gram positif, bactéries pour lesquelles CD14 joue un rôle moindre, pourrait expliquer l'absence d'association dans les études négatives [7]. D'autres facteurs peuvent être en cause, comme une majorité de patients brûlés graves dans les études positives, alors que les études négatives concernaient une forte proportion de patients traumatisés graves.

L'identification des facteurs génétiques qui prédisposent à la survenue d'une infection, voire à sa gravité a plusieurs intérêts. D'un point de vue médico-économique, la stratification des patients en fonction de facteurs de risque d'origine génétique conduit à la mise en place de stratégies thérapeutiques préventives, comme la vaccination, ou curatives. Elle permet aussi une orientation ciblée des individus à risque vers des structures de soins adaptées. Ces stratégies sont démontrées dans des maladies monogéniques. La prise en charge agressive des enfants atteints de mucoviscidose a profondément modifié leur pronostic. Chez les très rares patients porteurs d'une mutation homozygote pour *IRAK4* ou *MyD88* [8-10], une prise en charge adaptée dans l'enfance évite les décès dus à des infections bactériennes graves. À l'âge adulte, ces enfants n'ont plus un risque aussi élevé d'infection. Le diagnostic précoce de la mutation leur permet d'atteindre l'âge adulte. L'identification des gènes impliqués dans la prédisposition au sepsis est également un facteur essentiel à une meilleure compréhension de la physiopathologie complexe de la réponse de l'hôte à l'infection.

Cela permettrait enfin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Difficultés d'interprétation des études dans le cas d'un trait quantitatif complexe

Étudier la relation entre un génotype et la survenue ou le pronostic d'une infection repose sur plusieurs modèles. Dans le cas d'une maladie monogénique, la mutation d'un seul gène est responsable de la maladie. La pénétrance est le plus souvent forte. De nombreux (mais rares) déficits immunitaires démontrent cela. La génétique joue également un rôle dans la survenue d'infections fréquentes comme la tuberculose ou le paludisme (par exemple le gène *CISH* [11]). Ainsi, la prédisposition génétique à l'infection implique un ou plusieurs gène(s) responsable(s) d'un ou plusieurs type(s) d'infection(s) (Encadré 1). La notion d'infection recouvre à la fois la bactérie en cause (*Escherichia coli* vs. *Streptococcus pneumoniae*) et l'organe lésé (péritonite vs. pneumonie). L'analyse est donc complexe, avec parfois des résultats contradictoires.

Pour rendre compte de la complexité du problème, prenons l'exemple du gène codant la *Mannose binding lectin* (MBL), une protéine clé de l'activation de la voie alterne du complément. Le complément est un mécanisme fondamental de la réponse immunitaire innée pour lutter contre les bactéries

extracellulaires. La MBL (codée par le gène *MBL2*) reconnaît des sucres au niveau de la paroi des bactéries (c'est une lectine) et amorce ainsi la cascade du complément. Deux types de mutations existent pour le gène *MBL2* : des variants de séquence au niveau des codons 52, 54 ou 57 sont responsables d'un déficit fonctionnel de la MBL. Ces trois mutations sont regroupées sous l'appellation allèle O. Des variants de séquences situés au niveau du promoteur peuvent également conduire à une absence d'expression du gène. Ce variant est nommé allèle X. Les hétérozygotes pour ces deux allèles ont des taux circulants diminués de MBL. Les homozygotes ou les doubles hétérozygotes ont des taux très faibles ou absents. Ces taux diminués ont été associés à une incidence accrue de pneumonie [12]. De manière générale, la présence des allèles O et X est associée à une susceptibilité accrue à l'infection [13–15]. Toutefois, cette liaison est rarement retrouvée pour les pneumonies dues à *Streptococcus pneumoniae* [16]. L'explication avancée est que les polysaccharides de la capsule des principaux sérotypes de *S. pneumoniae* ne sont pas reconnus par la MBL [17]. La présence des allèles O ou X n'influencerait donc pas le pronostic des infections à pneumocoque. La fréquence de cette bactérie comme étiologie des pneumonies, ainsi que la fréquence importante de ces allèles dans la population, expliquerait que certaines études d'association étudiant les pneumonies en général soient négatives. Cela souligne l'importance du facteur *pathogène* (l'étiologie de la pneumonie) dans l'analyse.

L'interaction entre l'environnement et la mutation étudiée peut également jouer un rôle dans l'interprétation des résultats. Une étude a analysé la survenue de bactériémie en fonction du génotype de MBL. La prise en compte isolée du génotype ou du facteur environnement (ici le tabagisme) n'était pas associée à la survenue de bactériémie. Par contre, les patients fumeurs porteurs de la mutation présentaient une incidence augmentée de bactériémies [18]. La raison de cette observation peut être multiple : déficit immunitaire induit par le tabac, majoration du risque lié aux comorbidités induites par le tabac (bronchopneumopathie chronique obstructive, athérosclérose), ou une interaction directe entre le tabac et le complément qui n'est pas connue à ce jour.

Enfin, l'interprétation d'une étude d'association peut être difficile lorsque les informations en termes de génotypes sont incomplètes. Si plusieurs gènes codent des protéines impliquées dans une même voie physiologique, plusieurs mutations peuvent expliquer le phénotype (maladie). Lorsque l'ensemble des génotypes n'est pas connu, l'interprétation d'une étude d'association peut-être hasardeuse. Dans notre exemple, l'action de la MBL est fortement liée à la présence de la protéine MASP2. En effet, la liaison à MASP2 active la voie classique du complément, en l'absence d'anticorps. Certains haplotypes de MASP2 ont été associés à la survenue de pneumonie [19]. Ainsi, une mutation de MASP2 peut expliquer le phénotype malade alors que le patient est

Encadré 1 : Hérité multifactorielle

Contrairement à l'hérité monogénique, un caractère lié à l'expression de plusieurs gènes est dit polygénique. Si les facteurs environnementaux jouent un rôle, on parle alors de caractère multifactoriel. Lorsque le caractère est mesurable sur une échelle numérique, on parle de caractère quantitatif. Supposant que la taille ne soit déterminée que par un seul gène comportant deux allèles T et t. T est associé à une grande taille et t à une petite taille. Quand aucune dominance n'est retrouvée, on observe trois tailles dans la population : des grands (génotype TT), des moyens (génotype Tt) et des petits (génotype tt). Si on admet que la taille est influencée par des facteurs environnementaux et plusieurs gènes, possédant chacun de multiples allèles contribuant plus ou moins à la taille, on observe une distribution normale (représentée par une courbe de Gauss) de la taille dans la population. La recherche des gènes responsables d'une grande ou petite taille a pour objectif d'identifier ceux qui ont la plus forte influence le plus le caractère étudié. Dans le cas d'une maladie comme la pneumonie, l'étude des prédispositions génétiques identifie les allèles (des gènes) responsables d'une fréquence accrue de la maladie, en présence d'autres facteurs comme le tabac, le contact avec une bactérie particulière, etc.

porteur du génotype sauvage de MBL. L'absence d'information concernant le génotype de MASP2 peut expliquer les résultats négatifs d'une étude d'association ne s'intéressant qu'au génotype de MBL. Ces différents exemples autour du gène *MBL* illustrent la notion de trait quantitatif complexe (Encadré 1), où plusieurs gènes, ainsi que des facteurs environnementaux, participent à la survenue de la maladie.

Comment identifier une prédisposition génétique à la survenue d'une pneumonie ?

Les principales méthodes d'analyse sont regroupées en deux grandes catégories : les études *gène-candidat* et les études *pangénomiques*. Les études *gène-candidat* reposent sur une connaissance a priori des gènes associés à une maladie. Ces études ignorent les effets d'association entre différents gènes. Les études pangénomiques intègrent ces effets et permettent de découvrir de nouveaux *loci* associés à une maladie. La connaissance de la séquence complète du génome humain, le dépôt de milliers de *single nucleotide polymorphisms* (SNP) dans des bases de données publiques et les cartes précises des déséquilibres de liaison (HapMap Project) [20,21] permettent aujourd'hui de contourner les limites des approches *gène-candidat* en réalisant des études pangénomiques. Ces analyses pangénomiques incluent les études de liaison par l'étude de la ségrégation des marqueurs au sein de familles (*linkage studies*, Encadré 2), ou les études d'association entre un trait quantitatif (ici la survenue d'une pneumonie) et un allèle particulier (*association studies*, Encadré 3). Les études de liaison reposent sur la ségrégation conjointe d'un ou plusieurs marqueurs avec la maladie, au sein de familles. Dans les études d'association, une cohorte cas-témoin est étudiée sans utiliser la notion de filiation entre les cas. L'association de chaque marqueur avec la maladie est étudiée. Les études de liaison ont été particulièrement efficaces pour identifier les gènes impliqués dans des maladies où la pénétrance est forte et qui sont proches d'un modèle de transmission mendélienne (maladie de Huntington, mucoviscidose...). Pour les traits complexes, où l'environnement joue un rôle important et dans lesquels plusieurs gènes participent à la survenue de la maladie, il est plus difficile d'identifier des familles informatives.

La majorité des études sur la prédisposition génétique au sepsis sont des études *gène-candidat*. Seules quelques rares études [11,22] ont utilisé une approche pangénomique pour analyser l'interaction entre différents variants de séquence. Dans le cadre des pneumonies, différentes questions ont été analysées. Pour simplifier, nous avons choisi de classer les gènes identifiés selon que les variants de séquence sont associés à : 1) une modification de l'incidence des pneumonies (favorise ou protège vis-à-vis de la survenue d'une pneumonie [Tableau 1, matériel supplémentaire online]) ou 2) un pronos-

Encadré 2 : Principe des études de liaison (linkage mapping)

Étudions d'abord la ségrégation de deux marqueurs au sein d'une famille (Fig. 1). Si les deux marqueurs sont éloignés l'un de l'autre, il est fort probable qu'un événement de recombinaison se produise. En étudiant les allèles des enfants et des parents, on observe deux génotypes recombinants et deux génotypes non recombinants. La fraction de recombinaison est celle attendue : $\theta = 1/2$. Si maintenant les marqueurs sont proches, la survenue d'une recombinaison est peu probable. La fraction de recombinaison est donc très inférieure à $1/2$. Supposons maintenant que le marqueur B soit le locus (inconnu) responsable de la maladie étudiée (Fig. 2). Le génotype exact du marqueur B n'est pas connu. À la place, nous avons seulement l'information du phénotype (malade/sain). Pour un modèle de pénétrance donné, et pour une fraction de recombinaison observée θB , on calcule la vraisemblance des observations en intégrant toutes les combinaisons de génotype compatibles avec les données. Quand la maladie est fortement corrélée avec le marqueur A, cela signifie que la fraction de recombinaison est faible et que le locus inconnu B est proche de A. Comme les événements de recombinaison sont rares, en testant des marqueurs répartis sur l'ensemble du génome, on localise ainsi une région génétique d'intérêt par rapport à la maladie étudiée.

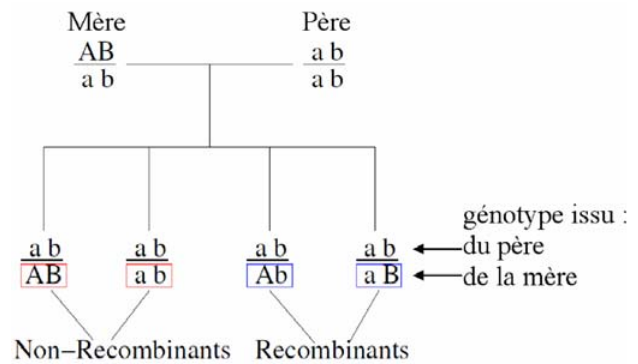


Fig. 1 Ségrégation de deux marqueurs au sein d'une famille

tic différent chez des patients présentant une pneumonie (augmentation ou diminution du risque de ventilation mécanique, d'évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un choc septique, ou de décès [Tableau 2, matériel supplémentaire online]).

Des variants de séquence de 13 gènes ont été associés à un risque augmenté de pneumonie (Tableau 1, matériel supplémentaire online). Ces gènes codent pour des cytokines (*Interleukin 1 receptor antagonist [IL1RN]*, *interleukin-8 [IL8]*, *TNF*), des lectines (*C-type lectin domain family 7 member A/Dectin [CLEC7A]*, *Mannose-binding lectin [MBL2]*),

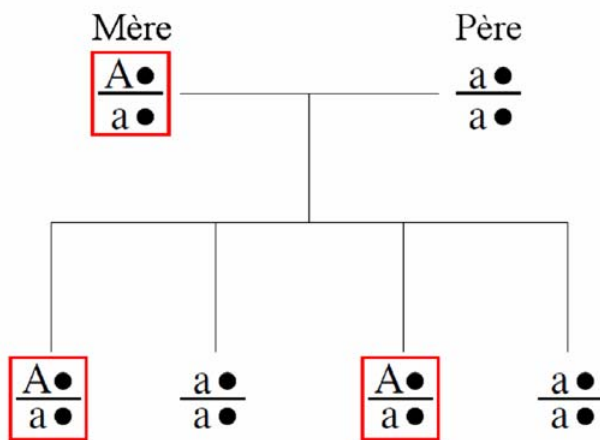


Fig. 2 Ségrégation au sein d'une famille de deux marqueurs dont l'un a un locus inconnu sur le génome

Encadré 3 : Principe des études d'association pangénomiques (Genome Wide Association Studies)

Dans les études d'association, un marqueur est génotypé au sein d'un échantillon de cas et de témoin. S'il existe une corrélation entre la présence d'un génotype (variant de séquence) particulier et le caractère étudié (par exemple une pneumonie), on dit qu'il existe une association entre ce variant et le caractère. Avec les progrès technologiques des techniques des puces à ADN ou du séquençage haut-débit, il est possible de connaître les différents variants de séquences d'un très grand nombre de marqueurs au sein de l'ensemble du génome. Cela permet d'identifier sans a priori (comme dans une approche gène candidat, où l'on sélectionnerait par exemple les marqueurs au sein d'un gène donné), les marqueurs (et donc probablement les gènes) associés au caractère étudié.

des protéines impliquées dans le système du complément (*MBL2*, *C1Q-binding protein [C1QBP]*) ou la coagulation (*SERPINE1*). Des récepteurs de l'immunité innée comme celui du *low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor II-a [FCGR2A]* (récepteur du fragment Fc des anticorps, qui permet la phagocytose des bactéries) ou les TLR (TLR3, TLR9 et la protéine adaptatrice, *toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein [TIRAP]*) sont également retrouvés. Pour certains gènes, l'association avec la survenue d'une pneumonie n'est pas toujours retrouvée [23–34], en raison de nombreux facteurs comme une taille d'échantillon réduite, des résultats à la limite de la significativité, l'étude de variants de séquence différents pour un même gène, une hétérogénéité dans la définition du groupe étudié, une différence importante entre les fréquences observées et attendues du génotype étudié dans le groupe contrôle, une hétérogénéité

ethnique au sein de l'échantillon étudié, ou le non respect de la structure de Hardy-Weinberg au niveau du groupe contrôle.

Certains gènes sont retrouvés dans les deux tableaux (comme par exemple *FCGR2A*, *MBL2*, *IL1RN*, *SERPINE1*). En cas de pneumonie, des variants de séquence seraient associés à un pronostic défavorable pour 11 gènes (*FCGR2A*, *IL10*, interféron-gamma [*IFN γ*], *Interferon-induced transmembrane protein 3 [IFITM3]*, *SERPINE1*, *MBL2*, *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator [CFTR]*, *angiotensin I converting enzyme [ACE]*, cytochrome [*CYP1A1 / CYP2E1*, *surfactant, pulmonary-associated protein B [SFTPB]*), et à un risque diminué pour quatre gènes (*IL1RN*, *IL6*, *Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B [TNFRSF1B]*, *nicotinamide phosphoribosyltransferase [NAMPT]*). Certains résultats sont difficiles à interpréter. Par exemple, un rôle protecteur du génotype A1/A1 du gène *IL1RN*, alors que ce même génotype serait associé à la survenue de pneumonies à *Acinetobacter baumannii*. Plus troublant, ce même génotype R/R du gène *FCGR2A* est associé dans une étude à l'évolution vers un sepsis sévère, alors que dans une autre, ce génotype serait associé à une survie augmentée en cas d'infection à pneumocoque. Une ou plusieurs des raisons listées ci-dessus pourraient expliquer ces discordances.

Le transcriptome : un phénotype intermédiaire

Au contraire des études génomiques, l'étude du transcriptome s'intéresse à l'expression des gènes sous forme d'ARN messagers. Comme certains polymorphismes se situent au niveau des séquences régulatrices des gènes (promoteur), leur présence est associée à des modifications de la quantité d'ARNm (ex : l'allèle X de *MBL2*). Le transcriptome est donc un phénotype intermédiaire entre le génotype et la maladie. Le projet *SepsiCHIP* était basé sur cette hypothèse en comparant le transcriptome sanguin de traumatisés graves lors de leur admission en réanimation et lors de la survenue des pneumonies associées à la ventilation mécanique [35]. Dans cette étude, aucune signature transcriptionnelle prédictive de pneumonie à l'admission n'a été identifiée. Cette étude a inclus 182 patients traumatisés graves, dont 22 % qui ont présenté une pneumonie. La population étudiée était homogène, avec 80 % de traumatisés crânien et un critère clinique, la sévérité du traumatisme, était associé de manière statistiquement significative à la survenue d'une pneumonie. Toutefois, un manque de puissance de l'étude ne peut être écarté.

Enfin, d'autres phénomènes sont à prendre en compte comme l'expression de microRNAs ou les mécanismes épigénétiques de régulation de l'expression des gènes. En effet, l'environnement, l'infection ou la réponse de l'hôte

ont des effets épigénétiques (modifications de l'état de la chromatine, et donc de l'expression des gènes) qui peuvent persister à long terme. Ces modifications, comme par exemple des acétylations des histones, pourraient jouer un rôle dans le tableau d'immunodépression observé chez les patients de réanimation à la suite d'une réponse inflammatoire exacerbée. L'étude du méthylome (régions méthylées du génome) ou de l'acétylome (acétylation des histones qui structurent la chromatine) pourrait également apporter des informations importantes à ce sujet [36,37].

Conclusion

L'essor de la génétique est lié au développement et à la vulgarisation de nouveaux outils technologiques. La génétique apporte des réponses au niveau physiopathologique et permet d'espérer de nouvelles options thérapeutiques. Toutefois, les approches restent complexes et les résultats obtenus nécessitent du recul pour être totalement décryptés. Pour des traits quantitatifs complexes comme le sepsis, le poids de la génétique diminue probablement avec le temps, en raison de l'intrication entre facteurs génétiques, environnementaux et comorbidités. Dans certains domaines, l'analyse issue des méthodes ayant trait à l'expression génique ne fait que souligner le poids majeur de l'environnement, des comorbidités et de nos techniques de soins.

Remerciements les auteurs remercient Martin Krahn (Aix-Marseille Université) et Pierre-Antoine Gourraud (UCSF, Los Angeles) pour leurs précieux conseils.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al (2011) Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest* 140:1223–31
- Eisenstein TK, Deakins LW, Killar L, et al (1982) Dissociation of innate susceptibility to Salmonella infection and endotoxin responsiveness in C3HeB/FeJ mice and other strains in the C3H lineage. *Infect Immun* 36:696–703
- Lehmann V, Freudenberg MA, Galanos C, (1987) Lethal toxicity of lipopolysaccharide and tumor necrosis factor in normal and D-galactosamine-treated mice. *J Exp Med* 165:657–63
- Petersen L, Andersen PK, Sørensen TIA, (2010) Genetic influences on incidence and case-fatality of infectious disease. *PLoS ONE* 5:e10603
- Mira JP, Cariou A, Grall F, et al (1999) Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA* 282:561–8
- Barber RC, Aragaki CC, Chang LY, et al (2007) CD14-159 C allele is associated with increased risk of mortality after burn injury. *Shock* 27:232–7
- Agnesse DM, Calvano JE, Hahm SJ, et al (2002) Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J Infect Dis* 186:1522–5
- Picard C, Bernuth H von, Ghandil P, et al (2010) Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)* 89:403–25
- Picard C, Puel A, Bonnet M, et al (2003) Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 299:2076–9
- Bernuth H von, Picard C, Jin Z, et al (2008) Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science* 321:691–6
- Khor CC, Vannberg FO, Chapman SJ, et al (2010) CISH and susceptibility to infectious diseases. *N Engl J Med* 362:2092–101
- Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, et al (2002) Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol* 56:630–41
- Rantala A, Lajunen T, Juvonen R, et al (2008) Mannose-binding lectin concentrations, MBL2 polymorphisms, and susceptibility to respiratory tract infections in young men. *J Infect Dis* 198:1247–53
- Huh JW, Song K, Yum J-S, et al (2009) Association of mannose-binding lectin-2 genotype and serum levels with prognosis of sepsis. *Crit Care* 13:R176
- Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, et al (2008) Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin Infect Dis* 47:510–6
- Garcia-Laorden MI, Sole-Violan J, Rodriguez de Castro F, et al (2008) Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. *J Allergy Clin Immunol* 122:368–374
- Krurup A, Sørensen UBS, Matsushita M, et al (2005) Effect of capsulation of opportunistic pathogenic bacteria on binding of the pattern recognition molecules mannan-binding lectin, L-ficolin, and H-ficolin. *Infect Immun* 73:1052–60
- Huttunen R, Heikkinen T, Syrjänen J, (2011) Smoking and the outcome of infection. *J Intern Med* 269:258–69
- Stengaard-Pedersen K, Thiel S, Gadjeva M, et al (2003) Inherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2. *N Engl J Med* 349:554–60
- Thorisson GA, Smith AV, Krishnan L, et al (2005) The International HapMap project Web site. *Genome Res* 15:1592–3
- (2003) The International HapMap Project. *Nature* 426:789–96
- Zúñiga J, Buendía-Roldán I, Zhao Y, et al (2012) Genetic variants associated with severe pneumonia in A/H1N1 influenza infection. *Eur Respir J* 39:604–10
- Tejera P, Meyer NJ, Chen F, et al (2012) Distinct and replicable genetic risk factors for acute respiratory distress syndrome of pulmonary or extrapulmonary origin. *J Med Genet* 49:671–80
- Liu Y, Shao Y, Yu B, et al (2012) Association of PBEF gene polymorphisms with acute lung injury, sepsis, and pneumonia in a northeastern Chinese population. *Clin Chem Lab Med* 50:1917–22
- Solé-Violán J, García-Laorden MI, Marcos-Ramos JA, et al (2011) The Fcγ receptor IIA-H/H131 genotype is associated with bacteremia in pneumococcal community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 39:1388–93
- Shen D, Tuo J, Patel M, et al (2009) Chlamydia pneumoniae infection, complement factor H variants and age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 93:405–8
- Garde EMW van de, Endeman H, Deneer VHM, et al (2008) Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk and outcome of pneumonia. *Chest* 133:220–5
- Esposito S, Molteni CG, Giliani S, et al (2012) Toll-like receptor 3 gene polymorphisms and severity of pandemic A/H1N1/2009 influenza in otherwise healthy children. *Virol J* 9:270

29. Schaaf B, Rupp J, Müller-Steinhardt M, et al (2005) The interleukin-6 -174 promoter polymorphism is associated with extrapulmonary bacterial dissemination in *Streptococcus pneumoniae* infection. *Cytokine* 31:324–8
30. Russell R, Quasney MW, Halligan N, et al (2010) Genetic variation in MYLK and lung injury in children and adults with community-acquired pneumonia. *Pediatr Crit Care Med* 11:731–6
31. Solé-Violán J, Castro F v de, García-Laorden MI, et al (2010) Genetic variability in the severity and outcome of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 104:440–7
32. Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, et al (2003) Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax* 58:154–6
33. Schaaf BM, Boehmke F, Esnaashari H, et al (2003) Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med* 168:476–80
34. Quasney MW, Waterer GW, Dahmer MK, et al (2002) Intracellular adhesion molecule Gly241Arg polymorphism has no impact on ARDS or septic shock in community-acquired pneumonia. *Chest* 121:85S–86S
35. Textoris J, Loriod B, Benayoun L, et al (2011) An evaluation of the role of gene expression in the prediction and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 115:344–52
36. Yao H, Rahman I, (2012) Role of histone deacetylase 2 in epigenetics and cellular senescence: implications in lung inflammaging and COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 303:L557–566
37. Waterer GW, (2012) Community-acquired pneumonia: genomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics. *Semin Respir Crit Care Med* 33:257–65