

**Thomas J. Kindt  
Richard A. Goldsby  
Barbara A. Osborne**

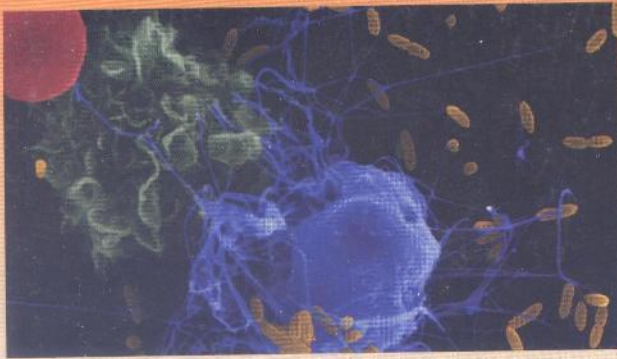
# **IMMUNOLOGIE**

**Le cours de Janis Kuby  
avec questions de révision**

**6<sup>e</sup> édition**

Traduction sous la direction de  
**Catherine Fridman**

DUNOD







## TABLE DES MATIÈRES



À propos des auteurs	xiii
Icônes utilisées dans ce livre	xiv
Préface	xv
Avant-propos de l'édition française	xix




### **PARTIE 1** INTRODUCTION



<b>1</b> Vue d'ensemble du système immunitaire	1
<b>Perspective historique</b>	2
Les premiers essais de vaccination ont tracé la voie de l'immunologie	2
La vaccination constitue un continuel défi mondial	3
<b>Premières études de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire</b>	4
<b>Défis théoriques</b>	6
<b>Infection et immunité</b>	7
<b>Immunité innée et adaptative</b>	9
Les phagocytes constituent une barrière contre les infections	9
Les molécules solubles contribuent à l'immunité innée	9
La collaboration entre l'immunité innée et l'immunité adaptative augmente la réponse immunitaire de l'organisme	10
L'immunité adaptative est hautement spécifique	11
La réponse immunitaire adaptative nécessite la coopération entre les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène	11
Les cellules présentatrices de l'antigène interagissent avec les lymphocytes T	14
Les réponses immunitaires humorale et cellulaire ont des fonctions effectrices différentes	15
La diversité des récepteurs de l'antigène des lymphocytes B et des lymphocytes T est très importante	15

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité fixent des peptides antigéniques	17
Sélection clonale des lymphocytes induite par l'antigène	17
<b>Le dysfonctionnement immunitaire et ses conséquences</b>	19
 <b>Regards sur la clinique</b> L'allergie et l'asthme sont de graves problèmes de santé publique	20
<b>2</b> Cellules et organes du système immunitaire	23
<b>Hématopoïèse</b>	23
Gènes régulateurs de l'hématopoïèse	24
Régulation de l'hématopoïèse	26
Mort cellulaire programmée	26
Enrichissement des cellules souche hématopoïétiques	27
<b>Cellules du système immunitaire</b>	30
Cellules lymphoïdes	30
Lymphocytes B	32
Lymphocytes T	32
 <b>Regards sur la clinique</b> Utilisations cliniques et potentiel des cellules souche hématopoïétiques	33
Les populations de cellules T et B contiennent des sous-populations clonales	35
Cellules <i>natural killer</i>	35
Cellules mononucléées	36
La phagocytose est suivie de la digestion et de la présentation de l'antigène	36
Cellules granulocytaires	37
Mastocytes	38
Cellules dendritiques	38
Cellules dendritiques folliculaires	40
<b>Organes du système immunitaire</b>	40
Organes lymphoïdes primaires	40
Organes lymphoïdes secondaires	43
<b>Organes et cellules lymphoïdes – Comparaisons évolutives</b>	49



<b>3</b>	<b>Immunité innée</b>	52			
	<i>Barrières anatomiques</i>	52			
	<i>Interactions entre immunité innée et adaptative</i>	54			
	<i>Inflammation</i>	57			
	L'extravasation des leucocytes est régulée en plusieurs étapes	59			
	<i>Molécules solubles et récepteurs membranaires</i>	59			
	Les peptides antimicrobiens contribuent à la défense innée contre les bactéries et les champignons	59			
	Les protéines de la phase aiguë contribuent à la réponse immunitaire innée	61			
	L'immunité innée utilise une variété de récepteurs pour détecter une infection	61			
	<i>Récepteurs Toll-like</i>	62			
	<i>Cellules de l'immunité innée</i>	65			
	Les neutrophiles sont spécialisés pour la phagocytose et la destruction des pathogènes	65			
	 <i>Regards sur la clinique</i> La protéine C-réactive est un marqueur clé du risque cardiovasculaire	66			
	Les macrophages déploient un grand nombre de défenses contre les pathogènes	67			
	Les cellules NK sont une première ligne de défense importante contre les virus et fournissent un signal d'activation aux autres cellules	68			
	Les cellules dendritiques reconnaissent les pathogènes et initient les réponses immunitaires adaptatives en activant les cellules T	68			
	<i>Voies de transduction du signal</i>	69			
	La signalisation par les TLRs est typique des voies de transduction des signaux	69			
	<i>Omniprésence de l'immunité innée</i>	71			
<hr/>					
	<b>PARTIE 2 MISE EN PLACE DES RÉPONSES DES CELLULES B ET DES CELLULES T</b>				
<b>4</b>	<b>Antigènes et anticorps</b>	76			
	<i>Immunogénicité et antigénicité</i>	77			
	Les haptènes sont des outils de valeur pour la recherche et le diagnostic	77			
	Les propriétés de l'immunogène contribuent à l'immunogénicité	78			
	Contribution du système biologique à l'immunogénicité	80			
	<i>Épitopes</i>	81			
	Propriétés des épitopes de cellules B	82			
	<i>Structure de base des anticorps</i>	84			
	Les anticorps sont des hétérodimères	85			
	Déduction de la structure des anticorps par des méthodes chimiques et enzymatiques	86			
	Le séquençage des chaînes légères a révélé des régions constantes et variables	87			
	Il existe cinq classes majeures de chaînes lourdes	87			
	Les immunoglobulines possèdent des domaines multiples, basés sur le repliement des Igs	88			
	<i>Site de fixation des anticorps</i>	88			
	Changements conformationnels induits par la fixation de l'antigène	92			
	Domaines de la région constante	93			
	<i>Fonctions effectrices médiées par les anticorps</i>	95			
	Opsonisation	95			
	Activation du complément	95			
	Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)	95			
	Certains anticorps peuvent traverser les couches épithéliales par transcytose	95			
	<i>Classes d'anticorps et activités biologiques des anticorps</i>	96			
	Immunoglobuline G (IgG)	96			
	Immunoglobuline M (IgM)	97			
	Immunoglobuline A (IgA)	98			
	 <i>Regards sur la clinique</i> Traitement passif par les anticorps	100			
	Immunoglobuline E (IgE)	100			
	Immunoglobuline D (IgD)	101			
	<i>Déterminants antigéniques des immunoglobulines</i>	101			
	Isotype	101			
	Allotype	101			
	Idiotype	102			
	<i>Récepteur des cellules B</i>	102			
	Les récepteurs de Fc se lient aux régions Fc des anticorps	102			
	<i>La superfamille des immunoglobulines</i>	103			
	<i>Anticorps monoclonaux</i>	104			
	Utilisations cliniques des anticorps monoclonaux	106			
	Anticorps monoclonaux catalytiques (abzymes)	107			
<b>5</b>	<b>Organisation et expression des gènes des immunoglobulines</b>	111			
	<i>Modèle génétique compatible avec la structure des Ig</i>	112			
	Modèles de la lignée germinale et de la variation somatique pour expliquer la diversité des anticorps	112			
	Le modèle à deux gènes de Dryer et Bennett	113			
	La surprise de Tonegawa – le réarrangement des gènes d'immunoglobines	113			
	<i>Organisation multigénique des gènes des Ig</i>	114			
	Chaque famille multigénique a des caractéristiques différentes	115			
	Famille multigénique des chaînes $\lambda$	115			



Famille multigénique des chaînes $\kappa$	115	Les librairies de présentation phagique permettent de dériver des anticorps monoclonaux sans immunisation	141
Famille multigénique des chaînes lourdes	115		
<b>Réarrangements des gènes des régions variables</b>	116		
Réarrangements V-J dans l'ADN des chaînes légères	117		
Réarrangements V-D-J dans l'ADN des chaînes lourdes	117		
<b>Mécanisme des réarrangements de l'ADN des régions variables</b>	118		
Séquences signal de recombinaison	118		
Jonction enzymatique des segments géniques	119		
Réarrangements productifs et réarrangements non productifs	120		
L'exclusion allélique assure une seule spécificité antigénique	121		
<b>Création de la diversité des anticorps</b>	122		
Segments géniques multiples V, D et J de la lignée germinale	123		
Les jonctions combinatoires V-J et V-D-J	123		
La flexibilité jonctionnelle ajoute de la diversité	124		
L'addition P ajoute de la diversité au niveau des séquences palindromiques	124		
L'addition N ajoute de la diversité par l'addition de nucléotides	124		
L'hypermutation somatique ajoute de la diversité dans les segments de gènes déjà réarrangés	125		
Association des chaînes lourdes et des chaînes légères, une source finale de diversité	126		
La diversification des gènes d'immuno-globulines diffère selon les espèces	127		
<b>Commutation isotypique parmi les gènes des régions constantes</b>	128		
L'AID (activation-induced cytidine deaminase) permet à la fois l'hypermutation somatique et la commutation isotypique	129		
<b>Expression des gènes des Ig</b>	129		
Épissage différentiel de l'ARN des transcrits primaires des chaînes lourdes	129		
<b>Synthèse, assemblage et sécrétion des immunoglobulines</b>	132		
<b>Régulation de la transcription des gènes des Ig</b>	134		
Le réarrangement de l'ADN accélère grandement la transcription	134		
Inhibition de l'expression des gènes des Ig dans les cellules T	135		
<b>Gènes des anticorps et ingénierie des anticorps</b>	135		
Les anticorps monoclonaux chimériques et humanisés ont un potentiel clinique important	136		
Des souris avec des locus d'immunoglobulines humaines	137		
 <b>Regards sur la clinique</b> Traitement d'un lymphome non hodgkinien et d'autres maladies par des anticorps obtenus par génie génétique	138		
		<b>6 Interactions antigène-anticorps</b>	145
		<b>Force des interactions antigène-anticorps</b>	145
		L'affinité des anticorps est une mesure quantitative de la force de liaison	145
		L'avidité de l'anticorps est la résultante des affinités des multiples sites de liaison	148
		<b>Réactivité croisée</b>	149
		<b>Résonance plasmonique de surface (SPR)</b>	149
		La SPR peut être utilisée pour caractériser les spécificités épitopiques de collections d'anticorps	151
		<b>Réactions de précipitation</b>	151
		Réactions de précipitation en gels	152
		L'immunoélectrophorèse combine électrophorèse et immunodiffusion double	153
		<b>Réactions d'agglutination</b>	153
		L'hémagglutination est utilisée pour le typage des groupes sanguins	154
		L'agglutination bactérienne est utilisée pour diagnostiquer les infections	154
		L'agglutination passive est utile avec les antigènes solubles	154
		Avec l'inhibition de l'agglutination, l'absence d'agglutination est révélatrice de la présence d'antigène	155
		<b>Dosage radio-immunologique</b>	155
		<b>ELISA</b>	156
		Il existe de nombreuses variantes de l'ELISA	156
		<b>Western blotting</b>	159
		<b>Immunoprécipitation</b>	160
		<b>Immunofluorescence</b>	161
		<b>Cytométrie en flux et fluorescence</b>	161
		 <b>Regards sur la clinique</b> Cytométrie en flux et typage des leucémies	164
		<b>Alternatives à la réaction antigène-anticorps</b>	164
		<b>Immunohistochimie en microscopie électronique</b>	165
		<b>7 Le système du complément</b>	169
		<b>Fonctions du complément</b>	169
		<b>Composants du complément</b>	170
		<b>Activation du complément</b>	170
		La voie classique commence par la liaison du C1 à un complexe antigène-anticorps	170
		L'activation de la voie alterne ne nécessite pas d'anticorps	174
		La voie des lectines est activé par la liaison de protéines à des surfaces microbiennes	176
		Les trois voies d'activation convergent vers le complexe d'attaque membranaire	176




<b>Régulation du système du complément</b>	177	<b>Antigènes endogènes : la voie cytosolique</b>	211
<b>Conséquences biologiques de l'activation du complément</b>	180	Les peptides destinés à être présentés par les molécules CMH de classe I sont générés par des complexes de protéases appelés protéasomes	211
Le complexe d'attaque membranaire peut lyser un large spectre de cellules	180	 <b>Regards sur la clinique</b> Les déficits en Transporteurs Associés à l'Aprêtement de l'Antigène (TAP) conduisent à un large spectre de maladies	212
Les produits du clivage des composants du complément participent à l'inflammation	183	Transport des peptides du cytosol vers le réticulum endoplasmique rugueux (RER)	213
La fixation de C3b et C4b facilite l'opsonisation	184	Assemblage des peptides et des molécules de classe I du CMH	214
Le système du complément neutralise l'infection virale	184	<b>Antigènes exogènes : la voie endocytaire</b>	214
Le système du complément élimine les complexes de la circulation	185	Création de peptides dans des vésicules endocytaires	214
 <b>Regards sur la clinique</b> L'hémoglobinurie paroxystique nocturne : un défaut en protéine de régulation de la lyse induite par le complément	186	Transport des molécules de classe II du CMH vers les vésicules endocytaires	215
<b>Déficits en complément</b>	187	Assemblage des peptides et des molécules de classe II du CMH	215
<b>8</b> Complexe majeur d'histocompatibilité et présentation de l'antigène	190	<b>Présentation croisée d'antigènes exogènes</b>	217
<b>Organisation générale et transmission héréditaire du CMH</b>	190	<b>Présentation des antigènes non protéiques</b>	218
Localisation et fonction des régions du CMH	190	<b>9</b> Récepteur des cellules T	223
Les groupes d'allèles des gènes du CMH transmis héréditairement sont appelés haplotypes	192	<b>Premières études du récepteur des cellules T</b>	223
Souris congéniques pour le CMH	194	Des expériences classiques ont démontré la restriction au CMH du SoI du récepteur des cellules T	224
<b>Molécules et gènes du CMH</b>	194	Les récepteurs des cellules T ont été isolés en utilisant des anticorps clonotypiques	224
Structure des molécules de classe I	194	Le gène de la chaîne $\beta$ du TCR a été cloné par hybridation soustractive	225
Structure des molécules de classe II	196	<b>Récepteurs des cellules T <math>\alpha\beta</math> et <math>\gamma\delta</math> : structures et rôles</b>	226
Organisation des gènes de classe I et de classe II	196	<b>Organisation et réarrangement des gènes du TCR</b>	228
Liaison des peptides antigéniques aux molécules du CMH	197	Les gènes des régions variables du TCR se réarrangent d'une manière similaire à ceux des anticorps	230
Polymorphisme des molécules de classe I ou de classe II	200	Les gènes réarrangés du TCR sont assemblés à partir de segments géniques V, J et D	231
<b>Carte génomique détaillée des gènes du CMH</b>	202	 <b>Regards sur la clinique</b> Les réarrangements des cellules T en tant que marqueurs des cellules cancéreuses	232
Carte du CMH de classe I	202	<b>Complexe du récepteur des cellules T : TCR-CD3</b>	235
Carte du CMH de classe II	203	<b>Molécules membranaires accessoires des cellules T</b>	236
Carte du CMH de classe III	204	Les corécepteurs CD4 et CD8 se lient à des régions conservées des molécules du CMH de classe I ou II	237
<b>Distribution cellulaire des molécules du CMH</b>	204	L'affinité du TCR pour les complexes peptide-CMH est augmentée par les corécepteurs	238
<b>Régulation de l'expression du CMH</b>	205	<b>Structure tridimensionnelle du complexe ternaire TCR-peptide-CMH</b>	240
<b>CMH et sensibilité aux maladies</b>	205		
<b>CMH et réponse immunitaire</b>	206		
<b>Concept de restriction par le CMH</b>	207		
<b>Rôle des cellules présentatrices de l'antigène</b>	208		
Premières preuves de la nécessité de l'apprêtement de l'antigène	208		
Cellules intervenant dans la présentation de l'antigène	209		
<b>Preuve de l'existence de deux voies d'apprêtement et de présentation</b>	210		



Les TCR interagissent différemment avec les molécules du CMH de classe I et II	241	de transcription essentiels au développement des lymphocytes B	276
<b>Alloréactivité des cellules T</b>	241	Les marqueurs de surface permettent d'identifier les différentes phases du développement	276
<b>10 Maturation, activation et différenciation des cellules T</b>	245	Les cellules B B-1 constituent une sous-population qui s'autorenouvelle	277
<b>Maturation des cellules T et thymus</b>	245	Les cellules B autoréactives subissent une sélection dans la moelle osseuse	277
<b>Sélection thymique du répertoire des cellules T</b>	248	Les lymphocytes B autoréactifs peuvent échapper à la mort cellulaire par editing des gènes des chaînes légères des immunoglobulines	278
La sélection positive assure la restriction aux molécules du CMH	249	<b>Activation et prolifération des cellules B</b>	280
La sélection négative assure la tolérance au Soi	250	Les réponses aux antigènes thymo-dépendants ou thymo-indépendants dépendent de voies différentes	280
Preuve expérimentale de la sélection positive et de la sélection négative	250	Deux types de signaux sont nécessaires à l'entrée et à la progression des cellules B dans le cycle cellulaire	281
Quelques problèmes centraux de la sélection thymique restent non résolus	251	La transduction des signaux activateurs implique des hétérodimères $Ig-\alpha/Ig-\beta$	281
<b>Activation des cellules T</b>	254	La signalisation induite dans les cellules B est initiée par la liaison à l'antigène et est capable d'activer un grand nombre d'autres voies de transduction du signal	283
De multiples voies de signalisation sont induites lors de l'engagement du TCR	255	Le complexe corécepteur des cellules B peut augmenter les réponses B tandis que CD22 peut les inhiber	283
Combien de complexes TCR doivent être engagés pour déclencher l'activation d'une cellule ?	258	 <b>Regards sur la clinique</b> L'agammaglobulinémie liée à l'X : une absence de transduction du signal et une absence de développement des cellules B	286
Des signaux de costimulation sont nécessaires pour une activation complète des cellules T	259	Les cellules TH jouent un rôle essentiel dans la plupart des réponses humorales	286
L'anergie clonale est induite en l'absence de signal de costimulation	260	Les cellules B matures autoréactives peuvent subir une sélection négative en périphérie	289
Les superantigènes induisent l'activation des cellules T par la liaison simultanée du TCR et de la molécule du CMH de classe II	260	<b>Réponse humorale</b>	291
<b>Différenciation des cellules T</b>	262	La réponse primaire diffère significativement de la réponse secondaire	291
Création des cellules T effectrices et des cellules T à mémoire	262	Les cellules $T_H$ jouent un rôle critique dans la réponse humorale aux conjugués haptène-porteur	293
Une sous-population de cellules T $CD4^+CD25^+$ régule négativement les réactions immunitaires	263	<b>Sites in vivo de l'induction de la réponse humorale</b>	294
Les cellules présentatrices d'antigène ont des propriétés de costimulation caractéristiques	264	<b>Centres germinatifs et différenciation des cellules B induite par l'antigène</b>	296
<b>Mort cellulaire et populations de cellules T</b>	265	La maturation de l'affinité est le résultat de mutations répétées et d'une sélection	296
 <b>Regards sur la clinique</b> L'absence d'apoptose est responsable d'une homéostasie défectueuse des lymphocytes	266	Les cellules B à mémoire et les plasmocytes sont produits dans les centres germinatifs	299
<b>11 Développement, activation et différenciation des cellules B</b>	272	<b>Régulation de la réponse immunitaire effectrice</b>	300
<b>Maturation des cellules B</b>	272	Différents antigènes peuvent entrer en compétition	300
Les cellules B progénitrices prolifèrent dans la moelle osseuse	272	La présence d'anticorps peut supprimer la réponse contre l'antigène	301
Le réarrangements des gènes des Ig génère des cellules B immatures	274		
Le récepteur des cellules pré-B est essentiel	275		
Des expériences utilisant des souris <i>knock-out</i> ont permis d'identifier des facteurs			


## PARTIE 3 MÉCANISMES EFFECTEURS DE L'IMMUNITÉ

<b>12 Les cytokines</b>	305	Le homing des lymphocytes grâce au profil de récepteurs exprimés et aux signaux	339
<i>Propriétés des cytokines</i>	305	Les lymphocytes naïfs recirculent vers les tissus lymphoïdes secondaires	339
Les cytokines appartiennent à quatre familles	308	Les lymphocytes effecteurs et lymphocytes à mémoire adoptent différents profils de homing	340
Les cytokines ont un certain nombre de fonctions biologiques	309	<b>Autres médiateurs de l'inflammation</b>	341
<i>Récepteurs des cytokines</i>	311	Le système des kinines est activé par une lésion tissulaire	342
Les récepteurs de cytokines appartiennent à cinq familles	311	Le système de la coagulation sanguine produit des médiateurs de l'inflammation générés par la fibrine	342
Des sous-familles des récepteurs des cytokines de classe I ont des sous-unités de transduction du signal identiques	312	Le système fibrinolytique produit des médiateurs de l'inflammation générés par la plasmine	342
Le récepteur de l'IL-2 est le plus étudié des récepteurs de cytokines	314	Le système du complément produit des anaphylatoxines	342
Transduction du signal activée par les récepteurs des cytokines	314	Certains lipides sont des médiateurs de l'inflammation	342
<i>Antagonistes des cytokines</i>	317	Certaines cytokines sont d'importants médiateurs de l'inflammation	343
<i>Sécrétion des cytokines par les sous-populations T<sub>H</sub>1 et T<sub>H</sub>2</i>	318	<b>Processus inflammatoire</b>	343
Développement des sous-populations T <sub>H</sub> 1 et T <sub>H</sub> 2	319	Les neutrophiles jouent un rôle précoce et important dans l'inflammation	343
Régulation croisée des cytokines	320	La réponse inflammatoire peut être localisée ou systémique	344
Rôle de l'équilibre T <sub>H</sub> 1/T <sub>H</sub> 2 dans l'évolution de certaines maladies	321	L'inflammation chronique se développe lorsque l'antigène persiste	347
<i>Maladies en relation avec les cytokines</i>	321	Rôles de l'IFN- $\gamma$ et du TNF- $\alpha$ dans l'inflammation clinique	347
Le choc septique est commun et potentiellement léthal	322	 <i>Regards sur la clinique</i> Le déficit en adhésion leucocytaire chez l'Homme et chez les bovins	348
Le choc toxique bactérien est provoqué par les superantigènes	322	Des structures ressemblant aux HEV apparaissent dans les maladies chroniques	350
L'activité des cytokines est impliquée dans les cancers lymphoïdes et myéloïdes	323	<b>Anti-inflammatoires</b>	350
Maladie de Chagas	323	Des thérapies par les anticorps réduisent l'extravasation des leucocytes	350
<i>Utilisations thérapeutiques des cytokines et de leurs récepteurs</i>	323	Les corticostéroïdes sont des drogues anti-inflammatoires puissantes	351
<i>Les cytokines dans l'hématopoïèse</i>	325	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens réduisent la douleur et l'inflammation	352
 <i>Regards sur la clinique</i> Traitement par les interférons	326	<b>14 Réponses cytotoxiques cellulaires</b>	356
<b>13 Activation des leucocytes et migration</b>	330	<i>Réponses effectrices</i>	356
<i>Molécules d'adhésion cellulaire</i>	330	<i>Propriétés générales des cellules T effectrices</i>	357
<i>Chimiokines</i>	332	Activation des cellules T naïves et des cellules T effectrices	357
Le profil d'expression des récepteurs de chimiokines contrôle l'activité des leucocytes	334	Les molécules d'adhésion cellulaire facilitent les interactions dépendantes du TCR	357
<i>Extravasation des leucocytes – Un modèle à plusieurs étapes</i>	334	Les cellules T effectrices expriment des molécules effectrices	358
<i>Recirculation des lymphocytes</i>	337	<b>Cellules T cytotoxiques</b>	358
<i>Extravasation des lymphocytes</i>	337	Les CTL effecteurs sont produits à partir de précurseurs	358
Les veinules à endothélium épais sont le site de l'extravasation des lymphocytes	338		

Les CTLs CD8 <sup>+</sup> peuvent être traquées par la technique des tétramères de CMH	360	<b>PARTIE 4 LE SYSTÈME IMMUNITAIRE CHEZ L'HOMME SAIN ET CHEZ L'HOMME MALADE</b>
Les CTL tuent les cellules cible selon deux mécanismes	361	
<b>Cellules NK</b>	366	
Les cellules NK et les cellules T ont des particularités communes	366	
Le mécanisme de destruction de la cible est similaire à celui des CTL	367	
Les récepteurs des cellules NK ont des récepteurs activateurs et des récepteurs inhibiteurs	367	
<b>Les cellules NKT</b>	369	
<b>Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps</b>	370	
<b>Mesure de la cytotoxicité cellulaire</b>	370	
Réaction mixte lymphocytaire (MLR)	371	
Une activité CTL peut être démontrée par CML	372	
La réaction GVH est une indication d'une cytotoxicité à médiation cellulaire	373	
<b>15 Réactions d'hypersensibilité</b>	377	<b>16 Tolérance et auto-immunité</b> 407
<b>Classification de Gell et Coombs</b>	377	<b>Établissement et maintien de la tolérance</b> 408
<b>Hypersensibilité induite par l'IgE (Type I)</b>	378	La tolérance centrale limite le développement de cellules T et B autoréactives 409
Composants des réactions de type I	379	La tolérance périphérique régule les cellules autoréactives en circulation 410
Mécanisme de la dégranulation médiée par l'IgE	383	Les cellules T régulatrices constituent un composant de la tolérance périphérique 412
Médiateurs des réactions de type I	385	La séquestration de l'antigène est un moyen de protéger les antigènes du Soi 413
Conséquences des réactions de type I	387	Une rupture de tolérance conduit à l'auto-immunité 413
Réaction de la phase tardive	388	<b>Maladies auto-immunes spécifiques d'organes</b> 413
Régulation de la réponse de type I	389	Maladies impliquant une lésion cellulaire directe 414
 <b>Regards sur la clinique</b> La génétique de l'asthme 390	390	Maladies dues à une stimulation ou un blocage par des auto-anticorps 415
Détection de l'hypersensibilité de type I	392	<b>Maladies auto-immunes systémiques</b> 416
Traitement des hypersensibilités de type I	393	Lupus érythémateux disséminé 417
<b>Hypersensibilité cytotoxique induite par les anticorps (type II)</b>	395	Sclérose en plaques 417
Réactions transfusionnelles	395	Polyarthrite rhumatoïde 418
Maladie hémolytique du nouveau-né	396	<b>Modèles animaux pour l'étude des maladies auto-immunes</b> 418
Anémie hémolytique induite par des médicaments	397	Auto-immunité spontanée chez les animaux 418
<b>Hypersensibilité induite par des complexes immuns (type III)</b>	398	Auto-immunité expérimentale induite chez les animaux 419
Réactions de type III localisées	398	<b>Preuves impliquant la cellule T CD4<sup>+</sup>, le CMH et le TCR dans l'auto-immunité</b> 420
Réactions de type III généralisées	399	Rôle des cellules T CD4 <sup>+</sup> et de l'équilibre T <sub>H</sub> 1/T <sub>H</sub> 2 dans l'auto-immunité 420
<b>Hypersensibilité retardée ou de type IV</b>	400	Association de l'auto-immunité avec le CMH ou avec des récepteurs de cellules T 421
Les différentes phases de l'hypersensibilité retardée	400	<b>Mécanismes proposés pour l'induction de l'auto-immunité</b> 421
Les cytokines impliquées dans la réaction de DTH	402	Libération des antigènes séquestrés 421
Détection de la réaction DTH par un test cutané	403	Mimétisme moléculaire 421
La dermatite de contact est un type de réponse DTH	403	 <b>Regards sur la clinique</b> Pourquoi les femmes sont-elles plus sensibles que les hommes à l'auto-immunité ? Différences entre les sexes dans les maladies auto-immunes 422
		Preuves de mimétisme entre la MBP et les peptides viraux 424
		Expression inappropriée de molécules de classe II du CMH 425
		Activation polyclonale des cellules B 427
		<b>Traitement des maladies auto-immunes</b> 427
		Le traitement des maladies auto-immunes humaines pose des défis particuliers 427

L'inflammation est une cible pour le traitement de l'auto-immunité	428	La grippe a été responsable de quelques-unes des pires pandémies de l'histoire	459
Les cellules T activées constituent une cible thérapeutique potentielle	428	La réponse humorale contre la grippe est spécifique de souche	462
<b>17 Immunologie de la transplantation</b>	432	Le H5N1 aviaire présente les caractéristiques d'une souche pandémique	463
<b>Bases immunologiques du rejet de greffe</b>	433	<b>Infections bactériennes</b>	463
Spécificité et mémoire de la réponse de rejet	433	La réponse immunitaire à des bactéries extracellulaires ou à des bactéries intracellulaires peut être différente	463
Rôle des cellules T dans le rejet des allogreffes	433	Échappement des bactéries aux mécanismes de défense de l'hôte	465
Antigènes de transplantation	435	Contribution de la réponse immunitaire à la pathogenèse bactérienne	466
Typage tissulaire	435	La diphtérie ( <i>Corynebacterium diphteriae</i> ) peut être contrôlée par une immunisation avec un toxoïde inactivé	466
Un rejet de la greffe comprend deux étapes	437	La tuberculose ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ) est principalement contrôlée par les lymphocytes T CD4 <sup>+</sup>	467
<b>Manifestations cliniques du rejet de greffe</b>	440	<b>Maladies parasitaires</b>	468
Rejet hyperaigu	440	Les maladies dues à des protozoaires affectent des millions de personnes à travers le monde	469
Rejet aigu	441	Le paludisme (ou malaria, dû à diverses espèces de <i>Plasmodium</i> ) infecte 600 millions de personnes dans le monde	469
Rejet chronique	441	Deux espèces de <i>Trypanosoma</i> provoquent la maladie africaine du sommeil	471
<b>Traitement immunosuppresseur général</b>	441	La leishmaniose est un modèle utile pour démontrer les différences de réponse des hôtes	471
Inhibiteurs de la mitose	441	Maladies causées par des vers parasites (Helminthes)	471
Les corticostéroïdes inhibent l'inflammation	441	<b>Les maladies fongiques</b>	475
 <b>Regards sur la clinique</b> Y-a-t-il un futur clinique pour la xénotransplantation ?	442	L'immunité innée contrôle la plupart des infections fongiques	475
Les métabolites fongiques à action immunosuppressive	443	L'immunité contre les pathogènes fongiques peut être acquise	476
L'irradiation lymphoïde totale élimine les lymphocytes	443	<b>Maladies infectieuses émergentes</b>	476
<b>Traitement immunosuppresseur spécifique</b>	443	Des maladies peuvent réémerger pour diverses raisons	476
Anticorps monoclonaux contre les composants des cellules T ou les cytokines	444	Quelques maladies fatales sont apparues récemment	477
Les agents bloquant le signal de costimulation peuvent induire l'anergie	445	 <b>Regards sur la clinique</b> Le risque d'une infection par des agents potentiels du bioterrorisme	478
<b>Tolérance immunitaire aux allogreffes</b>	446	L'apparition du SARS a généré une réaction internationale rapide	480
Les sites immunologiquement privilégiés	446	<b>19 Vaccins</b>	484
Une exposition précoce aux alloantigènes induit une tolérance spécifique	446	 <b>Regards sur la clinique</b> La vaccination : un défi pour les États-Unis et les pays en voie de développement	485
<b>Transplantation en clinique</b>	447	<b>Immunisation active et immunisation passive</b>	486
Le rein est l'organe le plus fréquemment transplanté	447	L'immunisation passive implique le transfert d'anticorps	486
Greffe de moelle osseuse	448		
Transplantation cardiaque	449		
Transplantation pulmonaire	449		
Transplantation hépatique	449		
Transplantation pancréatique	450		
Greffes cutanées	450		
Xénotransplantation	451		
<b>18 Réponse immunitaire aux maladies infectieuses</b>	455		
<b>Infections virales</b>	456		
De nombreux virus sont neutralisés par les anticorps	458		
Les mécanismes antiviraux à médiation cellulaire sont importants pour le contrôle et l'élimination du virus	458		
Les virus peuvent échapper aux mécanismes de défense de l'hôte	459		

L'immunisation active induit une immunité protectrice de longue durée	487	<b>21 Cancer et système immunitaire</b>	535
<b>Conception de vaccins pour une immunisation active</b>	490	<b>Cancer : origine et terminologie</b>	535
<b>Vaccins utilisant des micro-organismes vivants atténués</b>	490	<b>Transformation maligne des cellules</b>	535
<b>Vaccins utilisant des micro-organismes tués ou inactivés</b>	493	<b>Oncogènes et induction du cancer</b>	537
<b>Vaccins utilisant des macromolécules purifiées</b>	494	Les gènes associés au cancer ont de nombreuses fonctions	537
Vaccins utilisant des toxoïdes	494	Conversion des proto-oncogènes en oncogènes	539
Vaccins utilisant des polysaccharides dérivés de la paroi bactérienne	494	Induction du cancer : un processus en plusieurs étapes	540
Vaccins utilisant des glycoprotéines virales	494	<b>Tumeurs du système immunitaire</b>	540
Vaccins utilisant des antigènes recombinants	495	<b>Antigènes de tumeur</b>	541
Les vaccins utilisant des peptides synthétiques ne se développent que lentement	495	Certains antigènes sont spécifiques des tumeurs	542
<b>Vaccins conjugués</b>	495	Antigènes associés aux tumeurs	544
Un polysaccharide confère une protection contre plusieurs infections fongiques	496	Les tumeurs peuvent induire de puissantes réponses immunitaires	547
Les vaccins utilisant des sous-unités multivalentes confèrent une immunité humorale et cellulaire	496	Les cellules NK et les macrophages sont importants dans la reconnaissance des tumeurs	547
<b>Vaccins utilisant l'ADN</b>	497	<b>Échappement des tumeurs au système immunitaire</b>	547
<b>Vaccins utilisant des vecteurs recombinants</b>	499	Les anticorps dirigés contre la tumeur peuvent augmenter la croissance tumorale	547
<b>20 Sida et autres déficits immunitaires</b>	503	Les anticorps peuvent moduler les antigènes tumoraux	547
<b>Déficits immunitaires primitifs</b>	503	 <b>Regards sur la clinique</b> Un vaccin contre le cancer	548
Les déficits immunitaires lymphocytaires peuvent toucher les cellules B, T ou les deux	505	Les cellules tumorales expriment fréquemment des taux moins élevés de molécules de classe I du CMH	548
Défauts de la lignée myéloïde	511	Les cellules tumorales peuvent induire des signaux de costimulation	549
Les déficits en complément induisent un déficit immunitaire ou des maladies à complexes immuns	512	<b>Immunothérapie du cancer</b>	549
Les déficits immunitaires sont traités en remplaçant le composant qui fait défaut	513	La manipulation du signal de costimulation peut augmenter l'immunité	549
Modèles animaux de déficits immunitaires primitifs	513	L'augmentation de l'activité des APC peut moduler l'immunité anti-tumorale	550
<b>SIDA et autres déficits immunitaires acquis ou secondaires</b>	515	Un traitement par les cytokines peut augmenter les réponses immunitaires contre les tumeurs	551
L'épidémie de SIDA est responsable de millions de morts à travers le monde	515	Les anticorps monoclonaux sont efficaces dans le traitement de certaines tumeurs	552
Le VIH-1 se transmet par contact sexuel, par contact avec du sang contaminé et par transmission de la mère à l'enfant	517	<b>22 Systèmes expérimentaux</b>	557
Le rétrovirus VIH-1 est l'agent causal du SIDA	517	<b>Modèles animaux expérimentaux</b>	557
 <b>Regards sur la clinique</b> Prévention de l'infection infantile par traitement antirétroviral	519	Les souches consanguines peuvent réduire les variations expérimentales	557
Les études in vitro ont mis à jour le cycle de réplication du VIH-1	520	Les systèmes de transfert adoptifs permettent l'analyse in vivo de populations cellulaires isolées	558
L'infection par le VIH-1 favorise les infections opportunistes	523	<b>Systèmes de culture cellulaire</b>	560
Les agents thérapeutiques inhibent la réplication rétrovirale	526	Les cultures primaires de cellules lymphoïdes sont dérivées à partir du sang ou des organes lymphoïdes	560
Vaccins pour la prévention du SIDA	529		

Les lignées cellulaires lymphoïdes clonées sont des outils importants en immunologie	560	L'analyse par retard sur gel identifie les complexes ADN-protéine	574
Lignées de cellules lymphoïdes hybrides	561	Le test luciférase mesure l'activité transcriptionnelle	574
<b>Biochimie des protéines</b>	562	<b>Transfert de gènes dans des cellules de mammifères</b>	574
Les techniques de radiomarquage permettent une détection sensible des antigènes ou des anticorps	562	Les gènes clonés transférés dans des cellules en culture permettent l'analyse <i>in vitro</i> de la fonction du gène	574
La biotine facilite la détection de petites quantités de protéines	563	Les gènes clonés transférés dans les embryons de souris permettent l'analyse <i>in vivo</i> de la fonction du gène	575
L'électrophorèse en gel sépare les protéines selon leur taille et leur charge	563	Souris déficientes en gènes ciblés	576
La cristallographie par rayons X donne des informations de structure	565	La technologie du « knock-in » permet le remplacement d'un gène endogène	577
<b>Technologie de l'ADN recombinant</b>	567	Ciblage de gènes inductibles, le système Cre/lox cible les délétions de gènes	578
Les enzymes de restriction clivent l'ADN au niveau de séquences précises	567	<b>Les micropuces (microarrays), une approche pour analyser le profil d'expression des gènes</b>	579
Les séquences d'ADN sont clonées dans des vecteurs	568	 <b>Regards sur la clinique</b> L'analyse par micropuces comme outil diagnostique pour les maladies humaines	580
Les vecteurs de clonage sont utiles pour répliquer des séquences d'ADN définies	568	<b>Microscopie bi-photonique pour l'imagerie in vivo du système immunitaire</b>	583
Le clonage de l'ADNc et de l'ADN génomique permet l'isolement de séquences définies	568	<b>Progrès dans les techniques de la fluorescence</b>	583
Les clones d'ADN sont sélectionnés par hybridation.	570	<b>Appendice I</b>	587
Le Southern blot détecte l'ADN d'une séquence donnée	571	<b>Appendice II</b>	627
Le Northern blot détecte les ARNm	571	<b>Glossaire</b>	633
La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) détecte de faibles quantités d'ADN	571	<b>Réponses aux questions à l'usage des étudiants</b>	647
<b>Analyse des séquences régulatrices de l'ADN</b>	572	<b>Index</b>	675
L'empreinte sur ADN identifie les sites où les protéines se lient à l'ADN	573		

6<sup>e</sup> édition

Thomas J. Kindt

Richard A. Goldsby

Barbara A. Osborne

Traduit de l'américain sous la direction de Catherine Fridman

# IMMUNOLOGIE

## Le cours de Janis Kuby avec questions de révision

Ce cours d'immunologie s'adresse aux étudiants des filières sciences de la vie, médecine et pharmacie (Licences, Masters, classes préparatoires, PCEM, PH1, P2 ...); il intéressera également tous les professionnels désireux de suivre l'évolution rapide de ce domaine.

Initialement rédigé par Janis Kuby, qui fut une enseignante prestigieuse, actualisé par trois immunologistes de renom, ce cours étudie l'**immunologie fondamentale** et l'**immunologie clinique** dans leurs divers aspects. Les notions sont décrites avec une extrême précision qui s'appuie sur de très nombreuses références faisant autorité.

L'ouvrage présente les principes de l'immunologie en intégrant les dernières découvertes de ce domaine. Après avoir présenté les différents types d'**organes**, de **cellules** et de **molécules** intervenant dans le système immunitaire, les auteurs décrivent les mécanismes de la réponse immunitaire. La connaissance des données fondamentales de base, enrichies des résultats de la recherche les plus récents, permet de comprendre les mécanismes des dysfonctionnements à l'origine de nombreuses maladies. Les notions difficiles sont clairement explicitées par des **schémas en couleur** et illustrées par des encarts sur les **applications cliniques**. En fin de chapitres, des **questions de révision** sont proposées, ainsi que des adresses de sites internet pour aller plus loin.

Cette sixième édition entièrement révisée et actualisée comprend de nouveaux chapitres sur l'**immunité innée**, l'**auto-immunité** et la **tolérance immunitaire**, la **migration des globules blancs** et l'**inflammation**. D'autres chapitres ont été profondément remaniés à la lumière des derniers développements de la discipline : présentation antigénique, cellules NK et NKT, anticorps monoclonaux et vaccination préventive. Les techniques d'analyse ont été actualisées, des données nouvelles sur les **maladies émergentes** (SARS, grippe aviaire) ont été introduites, ainsi que les données épidémiologiques sur les maladies infectieuses.

THOMAS J. KINDT

est directeur de recherches  
aux National Institutes  
of Health.

RICHARD GOLDSBY

est professeur au Amherst  
College.

BARBARA OSBORNE

est professeur à l'université  
du Massachusetts (Amherst).

MATHÉMATIQUES

PHYSIQUE

CHIMIE

SCIENCES DE L'INGÉNIEUR

INFORMATIQUE

SCIENCES DE LA VIE

SCIENCES DE LA TERRE



6494785

ISBN 978-2-10-051242-3



www.dunod.com

