

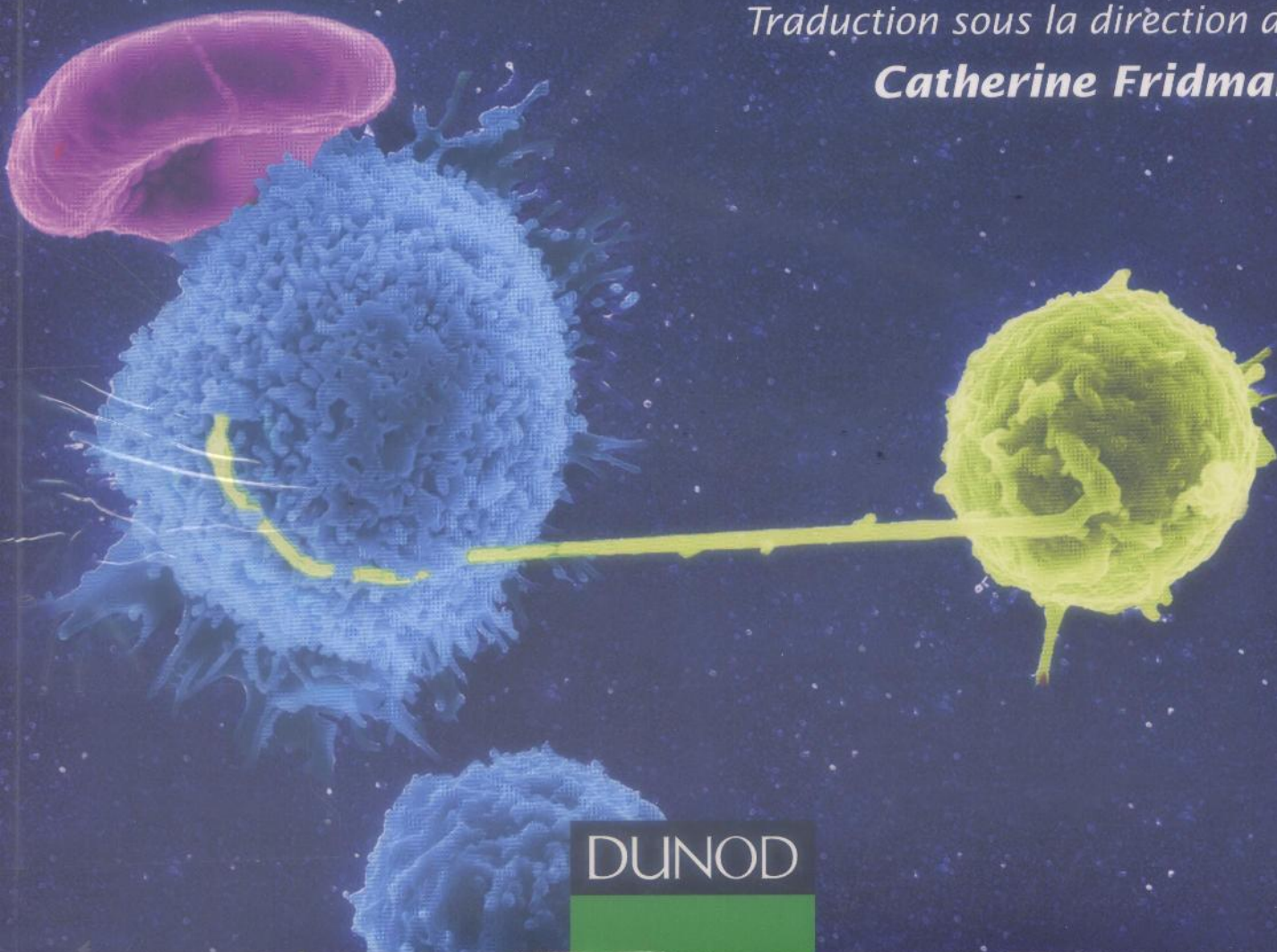
Judy A. Owen
Jenni Punt
Sharon A. Stranford

Immunologie

Le cours de Janis Kuby

7^e édition

*Traduction sous la direction de
Catherine Fridman*



DUNOD

MDA 94

KUBY

Immunologie

Judith A. Owen

Professeur au Haverford College (États-Unis)

Jenni Punt

Professeur au Haverford College (États-Unis)

Sharon A. Stranford

Maitre de conférences au Mount Holyoke College (États-Unis)

avec la contribution de

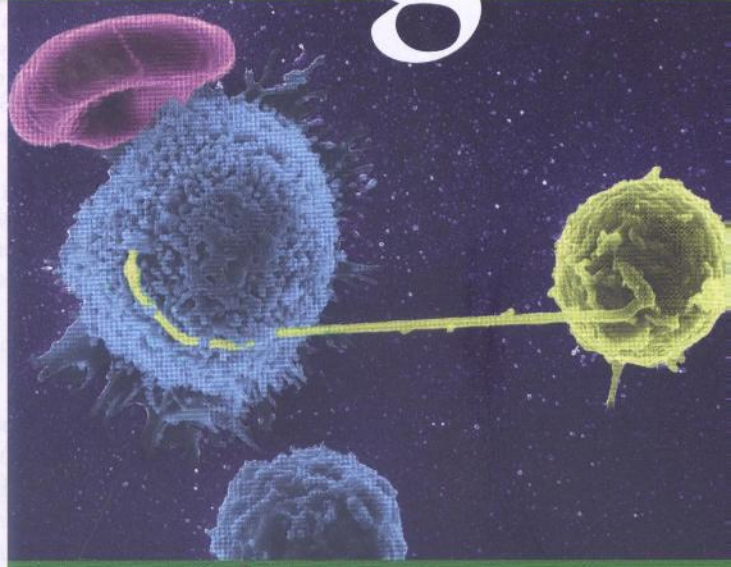
Patricia P. Jones

Professeur à l'Université de Stanford (États-Unis)

Traduit de l'américain sous la direction de

Catherine Fridman

Professeur à l'Université Paris Descartes



7^e édition

059284

(5)



DUNOD



À propos des auteurs	V
Icônes utilisées dans ce livre	VI
Liste des encarts	XXI
Avant-propos	XXIII
Remerciements	XXVII
Avant-propos de l'édition française	XXXI

Partie I Introduction

Chapitre 1

Vue d'ensemble du système immunitaire 1

Une perspective historique de l'immunologie 2

Les premiers essais de vaccination ont tracé la voie de l'immunologie	2
La vaccination constitue un défi mondial permanent	3
L'immunologie, ce n'est pas uniquement des vaccins et des maladies infectieuses	4
L'immunité implique des éléments à la fois cellulaires et humoraux	6
Comment les substances étrangères sont-elles reconnues par le système immunitaire ?	9

Les concepts importants pour comprendre la réponse immunitaire chez les mammifères 11

Les pathogènes existent sous de nombreuses formes et doivent, en premier lieu, franchir les barrières naturelles	12
La réponse immunitaire est rapidement ajustée pour faire face à l'attaque	12
Les molécules de reconnaissance des pathogènes sont codées par la lignée germinale ou générées au hasard	14
La tolérance empêche que le système immunitaire ne détruise l'hôte	15
La réponse immunitaire est composée de deux bras interconnectés : l'immunité innée et l'immunité adaptative	16
Les réponses immunitaires adaptatives génèrent une mémoire	17

Le bon, la brute et le truand du système immunitaire 19

Des réponses immunitaires inappropriées ou dysfonctionnelles peuvent aboutir à tout un éventail de problèmes	19
--	----

La réponse immunitaire rend la greffe de tissus difficile	22
Le cancer représente un défi unique pour la réponse immunitaire	22
RÉSUMÉ	23
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	23
SITES WEB UTILES	24
QUESTIONS DE RÉVISION	24

Chapitre 2

Cellules, organes et microenvironnements du système immunitaire 27

Les cellules du système immunitaire 27

Les cellules souches hématopoïétiques ont la capacité de se différencier en plusieurs types de cellules sanguines	28
L'hématopoïèse est le processus par lequel les cellules souches hématopoïétiques se différencient en cellules sanguines matures	32
Les cellules de la lignée myéloïde sont les premières à répondre à une infection	33
Les cellules de la lignée lymphoïde régulent la réponse immunitaire adaptative	37

Les organes lymphoïdes primaires – Lieu de maturation des cellules immunitaires 41

La moelle osseuse fournit des niches pour l'autorenouvellement et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques en cellules myéloïdes et en lymphocytes B	41
Le thymus est un organe lymphoïde primaire où les cellules T parviennent à maturité	43

Les organes lymphoïdes secondaires – Lieu d'initiation de la réponse immunitaire 48

Les organes lymphoïdes secondaires sont répartis à travers le corps et partagent des caractéristiques anatomiques communes	48
--	----

Les organes lymphoïdes sont connectés entre eux et aux autres tissus par deux systèmes circulatoires différents : le sang et la lymphe	48
Le ganglion lymphatique est un organe lymphoïde secondaire très spécialisé	50
La rate orchestre la réponse immunitaire contre les agents pathogènes véhiculés par le sang	53
Les MALT organisent la réponse contre les antigènes qui pénètrent dans les tissus muqueux	54
La peau est une barrière de l'immunité innée qui contient des tissus lymphoïdes	57
Les tissus lymphoïdes tertiaires organisent et maintiennent la réponse immunitaire	60
RÉSUMÉ	60
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61
SITES WEB UTILES	62
QUESTIONS DE RÉVISION	62

Chapitre 3

Récepteurs et signalisation : les récepteurs des cellules B et T **65**

Interaction ligand-récepteur **66**

L'interaction récepteur-ligand a lieu <i>via</i> de multiples liaisons non covalentes	66
Comment pouvons-nous quantifier les forces des interactions récepteur-ligand ?	66
Les interactions entre le récepteur et son ligand peuvent être multivalentes	67
Les niveaux d'expression des récepteurs et des ligands varient au cours de la réponse immunitaire	68
Les concentrations des cytokines et d'autres ligands peuvent étre localement très élevées	68

Stratégies communément rencontrées dans de nombreuses voies de signalisation **69**

La liaison d'un ligand peut induire des changements conformationnels, et/ou l'agrégation des récepteurs	71
Certains récepteurs nécessitent des molécules accessoires pour activer la cellule	71
L'agrégation des récepteurs induite par le ligand peut modifier la localisation du récepteur	71
La phosphorylation des tyrosines est une étape précoce commune à de nombreuses voies de signalisation	73
Les protéines adaptatrices rassemblent les éléments de la voie de signalisation	74
La phosphorylation des résidus sérine ou thréonine est également une modalité courante de la signalisation	74

La phosphorylation des phospholipides membranaires permet de relocaliser sur la membrane plasmique les protéines contenant des domaines PH 75

Le signal induit par l'hydrolyse de PIP₂ *via* la PLC provoque une augmentation de la concentration cytoplasmique en ions calcium 75

L'ubiquitination peut inhiber ou favoriser la transduction du signal 76

Voies de signalisation les plus communes **77**

La voie de la PLC induit un relargage calcique et l'activation de la PKC 77

La cascade des kinases Ras/Map active la transcription *via* AP-1 78

La PKC active le facteur de transcription NF- κ B 79

La structure des anticorps **80**

Les anticorps sont formés de plusieurs domaines Immunoglobuline 80

Les anticorps partagent une structure commune formée de deux chaînes légères et deux chaînes lourdes 81

Il existe deux principales classes de chaînes légères d'anticorps 85

Il existe cinq principales classes de chaînes lourdes d'anticorps 85

Les anticorps ou les fragments d'anticorps peuvent servir d'antigènes 86

Chacun des domaines des chaînes lourdes et légères des anticorps a une fonction spécifique 88

La cristallographie à rayons X a permis de définir les bases structurales de la liaison antigène-anticorps 90

La transduction du signal dans les lymphocytes B **91**

La liaison de l'antigène entraîne le recrutement de molécules adaptatrices et d'enzymes sur le complexe membranaire BCR-Ig α /Ig β 92

Les lymphocytes B utilisent la plupart des cascades de signalisation précédemment décrites 93

Les lymphocytes B reçoivent également des signaux *via* leurs corécepteurs 95

Récepteur des lymphocytes T et signalisation **95**

Le récepteur des lymphocytes T est un hétérodimère possédant des régions variables et constantes 95

Le complexe de signalisation des lymphocytes T inclut le CD3 98

Les corécepteurs des lymphocytes T CD4 et CD8 lient également le CMH 99

Lck est la première tyrosine kinase activée dans les cellules T	100
Les lymphocytes T utilisent les mêmes stratégies de signalisation en aval que les cellules B	100
RÉSUMÉ	101
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	102
SITES WEB UTILES	102
QUESTIONS DE RÉVISION	103

Chapitre 4

Récepteurs et signalisation : cytokines et chimiokines 105

Les propriétés générales des cytokines et des chimiokines 106

Les cytokines régulent l'activation, la prolifération et la différenciation de cellules cibles	107
Les cytokines ont de nombreuses fonctions biologiques	107
Les cytokines peuvent provoquer et maintenir l'activation de sous-populations de lymphocytes T spécifiques	107
L'activation des cellules peut modifier l'expression de récepteurs et de molécules d'adhésion	109
Les cytokines sont concentrées entre la cellule sécrétrice et la cellule cible	110
La signalisation à travers de multiples récepteurs permet d'ajuster finement la réponse cellulaire	111

Les six familles de cytokines et récepteurs associés 111

Les cytokines de la famille de l'IL-1 déclenchent les signaux pro-inflammatoires	113
Les hématopoïétines (cytokines de classe I) présentent des motifs de structure tridimensionnelle communs, mais induisent différentes fonctions dans les cellules cibles	116
La famille des interférons (cytokines de classe II) a été découverte la première	119
Les membres de la famille du TNF peuvent donner des signaux de développement, d'activation, ou de mort	123
La famille de l'IL-17, découverte récemment, regroupe des cytokines pro-inflammatoires	127
Les chimiokines dirigent la migration des leucocytes à travers le corps	129

Antagonistes des cytokines 133

L'antagoniste du récepteur de l'IL-1 bloque le récepteur de la cytokine IL-1	133
--	-----

Les antagonistes de cytokines peuvent provenir du clivage d'un récepteur de cytokine	134
Certains virus ont développé des stratégies pour détourner l'activité des cytokines	134

Maladies en relation avec les cytokines 134

Le choc septique est fréquent et potentiellement léthal	134
Le choc toxique bactérien est provoqué par les superantigènes qui induisent la production de cytokines par les lymphocytes T	135
Implication des cytokines dans les cancers d'origine hématopoïétique	137
Des tempêtes cytokiniques sont probablement à l'origine de nombreuses morts lors de l'épidémie de grippe espagnole en 1918	137
Les utilisations thérapeutiques des cytokines et de leurs récepteurs	137

RÉSUMÉ 138

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 138

SITES WEB UTILES 139

QUESTIONS DE RÉVISION 140

Partie II L'immunité innée

Chapitre 5

L'immunité innée 141

Les barrières anatomiques contre l'infection 143

Les barrières épithéliales protègent de l'entrée des pathogènes	143
Les protéines et les peptides antimicrobiens tuent les envahisseurs	145

La phagocytose 147

Les microorganismes pathogènes sont reconnus par des récepteurs situés sur les phagocytes	147
Les pathogènes phagocytés sont tués par de multiples mécanismes	151
La phagocytose contribue au recyclage des cellules et à l'élimination des cellules mortes	152

Induction des réponses cellulaires innées 152

Les récepteurs cellulaires de reconnaissance des motifs moléculaires activent les réponses contre les pathogènes et les cellules endommagées	153
--	-----

Les récepteurs de type Toll reconnaissent de nombreux types de molécules sur les pathogènes	153
Les récepteurs de lectines de type C lient des glucides à la surface des pathogènes extracellulaires	158
Des récepteurs induits par l'acide rétinoïque lient l'ARN viral dans le cytosol des cellules infectées	160
Les récepteurs de type NOD sont activés par une grande variété de PAMP, DAMP et d'autres substances délétères	160
L'expression des protéines de l'immunité innée est induite par la signalisation via les PRR	160
La réponse inflammatoire	166
L'inflammation résulte de réponses innées provoquées par une infection, une lésion tissulaire ou des substances délétères	167
Les protéines de la phase aiguë contribuent à l'immunité innée et à l'inflammation	168
Les cellules Natural Killer (NK)	168
Régulation des réponses innées et inflammatoires	169
Les réponses innées et inflammatoires peuvent être dangereuses	169
Les réponses innées et inflammatoires sont régulées positivement et négativement	172
Les pathogènes ont développé des mécanismes pour échapper aux réponses innées et inflammatoires	173
Interactions entre immunité innée et adaptative	173
Le système immunitaire inné active et régule les réponses immunitaires adaptatives	174
Les adjuvants activent les réponses immunitaires innées pour augmenter l'efficacité des immunisations	176
Certains mécanismes d'élimination des pathogènes sont communs aux réponses immunitaires innées et adaptatives	176
Ubiquité de l'immunité innée	177
Les plantes utilisent les réponses immunitaires innées pour combattre les infections	177
Comparaison des réponses immunitaires innées des invertébrés et des vertébrés	177
RÉSUMÉ	180
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	181
SITES WEB UTILES	182
QUESTIONS DE RÉVISION	182
Chapitre 6	
Le système du complément	187
Les principales voies d'activation du complément	189
La voie classique est initiée par la fixation d'anticorps	190
La voie des lectines est initiée quand des protéines solubles reconnaissent des antigènes microbiens	195
La voie alterne peut être initiée de trois manières différentes	196
Les trois voies d'activation du complément convergent vers la formation de C5 convertase	200
C5 initie la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM)	200
Les différentes fonctions du complément	201
Les récepteurs du complément connectent les pathogènes « marqués » par le complément aux effecteurs cellulaires	201
Le complément augmente les défenses de l'hôte contre les infections	204
Le complément sert d'interface entre l'immunité innée et adaptative	207
Le complément participe à la phase de contraction de la réponse immunitaire	207
Le complément module l'élimination synaptique du CNS	210
La régulation de l'activité du complément	210
L'activité du complément est régulée passivement par des protéines de la surface cellulaire	210
Le C1-Inhibiteur, C1 INH, favorise la dissociation du complexe C1	211
Les facteurs accélérateurs de la dissociation favorisent la dissociation des C3 convertases	211
Le facteur I dégrade C3b et C4b	212
La protectine inhibe l'attaque du CAM	213
Les carboxypeptidases peuvent activer les anaphylatoxines C3a et C5a	213
Les déficits en complément	213
Les stratégies microbiennes d'échappement au complément	214
Certains pathogènes interfèrent avec la première étape de l'activation du complément par les immunoglobulines	215
Certains pathogènes fixent et inactivent des protéines du complément	215

Des protéases microbiennes détruisent des protéines du complément	215
Certains pathogènes imitent ou se lient à des protéines de régulation du complément	215
L'évolution du système du complément	216
RÉSUMÉ	219
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	220
SITES WEB UTILES	221
QUESTIONS DE RÉVISION	221

Partie III

L'immunité adaptative : récepteurs de l'antigène et CMH

Chapitre 7

Organisation et expression des gènes codant les récepteurs lymphocytaires 225

La structure énigmatique des gènes d'immunoglobuline 226

Les chercheurs ont proposé au départ deux modèles théoriques pour expliquer la génétique des anticorps	226
Des percées expérimentales ont révélé que la chaîne légère est codée par de multiples segments de gènes	227

L'organisation multigénique des gènes d'Ig 231

Les gènes de chaîne légère kappa comprennent des segments V, J et C	231
Les gènes de chaîne légère lambda associent chaque segment J à un segment C particulier	231
La structure du gène de chaîne lourde comprend des segments V _H , D, J _H et C _H	232

Le mécanisme de la recombinaison V(D)J 232

La recombinaison est guidée par les séquences signal	233
Les segments de gènes sont réunis par la recombinaise RAG1/2	234
La recombinaison V(D)J aboutit à un gène de région variable d'Ig fonctionnel	235
La recombinaison V(D)J peut se produire entre segments transcrits en sens identique ou opposé	239
Cinq mécanismes engendrent la diversité des anticorps au sein des cellules B naïves	239

Expression du récepteur des cellules B 242

L'exclusion allélique garantit que chaque cellule B ne synthétise qu'une seule paire de chaîne lourde et de chaîne légère	242
La révision des récepteurs (<i>editing</i>) potentiellement autoréactifs se produit sur les chaînes légères	243
La transcription des gènes d'Ig est strictement contrôlée	244
Les cellules B matures expriment à la fois des récepteurs IgM et IgD par un processus d'épissage alternatif	246

Les gènes des récepteurs des cellules T et leur expression 247

La compréhension de la structure protéique du TCR a été déterminante pour la découverte des gènes du TCR	247
Le gène de chaîne β a été découvert simultanément dans deux laboratoires différents	249
La recherche du gène de la chaîne α a conduit à la découverte inopinée du gène de la chaîne γ	250
Les gènes du TCR subissent un processus de réarrangement très similaire à celui des gènes d'Ig	251
L'expression du TCR est contrôlée par exclusion allélique	253
L'expression des gènes de TCR est strictement contrôlée	253
RÉSUMÉ	256
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	256
SITES WEB UTILES	257
QUESTIONS DE RÉVISION	258

Chapitre 8

Complexe majeur d'histocompatibilité et présentation de l'antigène 261

Structure et fonction des molécules du CMH 262

Les molécules du CMH de classe I sont constituées d'une chaîne lourde α et d'une chaîne légère, la β 2-microglobuline	262
Les molécules du CMH de classe II sont constituées de deux chaînes glycoprotéiques distinctes	262
Les molécules du CMH de classe I et de classe II sont polymorphes au niveau de la région qui lie les peptides	263

Organisation générale et transmission héréditaire du CMH	267	Mécanismes et fonctions de la présentation croisée	292
Les gènes du CMH codent trois classes majeures de molécules	268	Présentation des antigènes non protéiques	293
L'arrangement exon/intron des gènes du CMH de classe I et de classe II est un reflet de la structure en domaine des protéines correspondantes	270	RÉSUMÉ	294
Les groupes d'allèles des gènes du CMH transmis héréditairement sont appelés haplotypes	271	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	295
Les molécules du CMH sont exprimées de manière codominante	271	SITES WEB UTILES	295
Les molécules du CMH de classe I et de classe II présentent une diversité au niveau des espèces et au niveau individuel	273	QUESTIONS DE RÉVISION	296
Conséquences fonctionnelles du polymorphisme du CMH	276		
Rôle et expression du CMH	278	Partie IV	
Les molécules du CMH présentent des antigènes intracellulaires et extracellulaires	278	L'immunité adaptative : développement	
Les molécules du CMH de classe I sont exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme	278	Chapitre 9	
Les molécules du CMH de classe II sont principalement exprimées par les cellules présentatrices d'antigènes	279	Le développement des lymphocytes T	299
L'expression des molécules du CMH peut évoluer selon les situations	279	Développement précoce des thymocytes	301
Les lymphocytes T reconnaissent les peptides présentés par les molécules du CMH du Soi	283	Les thymocytes passent par quatre stades double négatifs	301
Preuve de l'existence de deux voies d'apprêtement et de présentation	284	Les thymocytes peuvent exprimer soit un TCR $\alpha\beta$ soit un TCR $\gamma\delta$	302
La voie endogène d'apprêtement et de présentation des antigènes	285	Les thymocytes DN subissent la sélection- β aboutissant à leur prolifération et différenciation	303
Les peptides destinés à être présentés par les molécules du CMH de classe I sont générés par le protéasome	285	Sélections positive et négative	304
Transport des peptides du cytosol vers le réticulum endoplasmique rugueux (RER)	286	Les thymocytes « apprennent » la restriction au CMH dans le thymus	305
Assemblage des peptides et des molécules du CMH de classe I	287	Les cellules T subissent la sélection positive et négative	305
La voie exogène d'apprêtement et de présentation des antigènes	288	La sélection positive assure la restriction au CMH	307
Les peptides sont générés à partir des antigènes internalisés et dégradés dans des vésicules endocytaires	288	La sélection négative (tolérance centrale) assure la tolérance au Soi	310
La chaîne invariante guide le transport des molécules du CMH de classe II vers les vésicules endocytaires	289	Le paradoxe de la sélection : pourquoi n'éliminons-nous pas toutes les cellules que nous sélectionnons positivement ?	312
Les peptides s'assemblent aux molécules du CMH de classe II en déplaçant la protéine CLIP	289	Un modèle alternatif peut expliquer le paradoxe de la sélection thymique	313
Présentation croisée d'antigènes exogènes	291	La sélection positive et la sélection négative ont-elles lieu au même stade de développement, ou de manière séquentielle ?	314
Les cellules dendritiques sont les principales cellules exerçant la présentation croisée	292	L'engagement vers une lignée	314
		Un certain nombre de modèles ont été proposés pour expliquer l'engagement vers une lignée	314
		Les lymphocytes double positifs peuvent se développer vers d'autres types de lymphocytes	316

Sortie du thymus et maturation finale	316
Autres mécanismes de maintien de la tolérance au Soi	316
Les T _{REG} régulent négativement les réponses immunitaires	317
Des mécanismes de tolérance périphérique protègent aussi contre les thymocytes autoréactifs	318
L'apoptose	318
L'apoptose permet aux cellules de mourir sans déclencher une réponse inflammatoire	318
Différents stimuli peuvent initier l'apoptose, mais tous activent les caspases	318
L'apoptose des cellules T périphériques est liée à la voie extrinsèque (Fas)	320
La sélection négative dans le thymus induit la voie intrinsèque (<i>via</i> les mitochondries)	321
Les membres de la famille Bcl-2 peuvent inhiber ou induire l'apoptose	321
RÉSUMÉ	324
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	325
SITES WEB UTILES	326
QUESTIONS DE RÉVISION	327

Chapitre 10

Le développement des lymphocytes B 329

Les sites de l'hématopoïèse 330

Le site de production des cellules B change pendant la gestation	330
L'hématopoïèse qui a lieu dans le foie fœtal diffère de celle de la moelle osseuse	332

Le développement des cellules B dans la moelle osseuse 332

Les stades de l'hématopoïèse sont définis par des marqueurs de surface, l'expression de facteurs de transcription et les réarrangements des gènes des immunoglobulines	334
Les étapes précoces de la différenciation lymphocytaire aboutissent à la production d'un progéniteur lymphoïde commun	337
Les étapes ultérieures du développement des cellules B résultent en l'engagement du phénotype B	339
Les cellules B immatures de la moelle osseuse sont extrêmement sensibles à l'induction de la tolérance	344
Beaucoup de cellules B autoréactives, mais toutes ne sont pas supprimées dans la moelle osseuse	344

Les cellules B exportées de la moelle osseuse sont encore fonctionnellement immatures	345
Les cellules B B-2 primaires et matures migrent vers les follicules lymphoïdes	349

Le développement des cellules B-1 et des cellules B de la zone marginale 350

Les cellules B-1 dérivent du développement d'une lignée différente	351
Les cellules de la zone marginale partagent des caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles avec les cellules B-1 et surviennent au stade T2	352

Comparaison du développement des cellules B et T 352

RÉSUMÉ	354
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	355
QUESTIONS DE RÉVISION	356

Partie V

L'immunité adaptative : réponses effectrices

Chapitre 11

Activation, différenciation et mémoire des lymphocytes T 357

L'activation des lymphocytes T et l'hypothèse des deux signaux 358

Les signaux de costimulation sont requis pour l'activation et la prolifération optimales des lymphocytes T	359
L'anergie clonale résulte de l'absence d'un signal de costimulation	362
Les cytokines fournissent le signal 3	364
Les cellules présentatrices d'antigène ont des propriétés uniques de costimulation	365
Les superantigènes constituent une classe spéciale d'activateurs des cellules T	366

La différenciation des lymphocytes T 368

Les cellules T auxiliaires sont divisées en sous-populations distinctes	370
La différenciation des sous-populations de cellules T auxiliaires est régulée par des cytokines polarisantes	371
Les sous-populations de cellules T auxiliaires effectrices se distinguent par trois propriétés	372

Les cellules T auxiliaires pourraient ne pas être irrévocablement engagées vers une lignée 378

Les cellules T auxiliaires jouent des rôles clés dans l'homéostasie immunitaire et en pathologie 378

La mémoire des lymphocytes T 379

Les lymphocytes T naïfs, effecteurs et mémoires présentent une grande différence phénotypique 379

TCM et TEM se distinguent par leur localisation et leur engagement vers des fonctions effectrices 380

Quand et comment les cellules mémoires apparaissent-elles ? 380

Quel signal induit la génération de cellules mémoires ? 381

Les cellules mémoires reflètent-elles l'hétérogénéité des cellules effectrices générées au cours de la réponse primaire ? 381

Existe-t-il des différences entre les cellules mémoires T CD4 et T CD8 ? 381

Comment les cellules mémoires peuvent-elles survivre plusieurs années ? 381

RÉSUMÉ 381

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 382

SITES WEB UTILES 383

QUESTIONS DE RÉVISION 383

Chapitre 12

Activation, différenciation et mémoire des lymphocytes B 385

Les réponses cellulaires B thymo-dépendantes 388

Les antigènes thymo-dépendants requièrent l'aide de cellules T_H pour engendrer une réponse humorale 388

La reconnaissance de l'antigène procure un signal de survie aux cellules B matures 389

Les cellules B rencontrent l'antigène dans les ganglions lymphatiques et dans la rate 390

La reconnaissance de l'antigène provoque un étalement de la membrane de la cellule B 391

Pourquoi les BCR s'agrègent-ils consécutivement à la liaison à l'antigène ? 391

L'agrégation des BCR induit l'internalisation puis la présentation de l'antigène par la cellule B 392

Les cellules B activées migrent pour trouver les cellules T spécifiques de l'antigène 393

Les cellules B activées rejoignent les follicules pour former des centres germinatifs, ou migrent vers les espaces extrafolliculaires 395

Les plasmocytes se forment au sein des foyers primaires 395

D'autres cellules B activées gagnent les follicules et fondent un centre germinatif 396

L'hypermutation somatique et la sélection par l'antigène se produisent dans le centre germinatif 398

La commutation isotypique se produit dans le centre germinatif, après contact avec l'antigène 401

La plupart des cellules B nouvellement formées sont éliminées à la fin de la réponse humorale primaire 402

Certaines cellules du centre germinatif poursuivent leur maturation jusqu'au stade plasmocytaire 403

La mémoire cellulaire B procure une réponse rapide et intense en cas de réinfection 404

Les réponses cellulaires B thymo-indépendantes 406

Les antigènes T-indépendants stimulent la production d'anticorps sans nécessiter l'aide des cellules T 406

Deux nouvelles sous-populations de cellules B prennent en charge la réponse aux antigènes T-indépendants 407

La régulation négative des cellules B 411

Le signal négatif émis par le CD22 éteint la signalisation superflue du BCR 411

La signalisation négative transmise par le récepteur FcγRIIB inhibe l'activation des cellules B 411

Les cellules B-10 exercent un rôle de régulateur négatif en sécrétant de l'IL-10 411

RÉSUMÉ 412

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 413

SITES WEB UTILES 413

QUESTIONS DE RÉVISION 414

Chapitre 13

Réponses effectrices : l'immunité effectuée par les cellules et les anticorps 415

Les fonctions effectrices des anticorps 416

Les anticorps induisent la clairance et la destruction des pathogènes de différentes manières 416

Les fonctions effectrices des anticorps 419

Les récepteurs Fc participent aux fonctions effectrices des anticorps 423

Les réponses effectrices cellulaires 427

Les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent et éliminent les cellules infectées ou tumorales via l'activation de leurs récepteurs 428

Les cellules Natural Killer reconnaissent et tuent les cellules infectées et les cellules tumorales par leur absence de CMH de classe I	436
Les cellules NKT font le lien entre le système immunitaire inné et adaptatif	441
Techniques de mesures de la cytotoxicité cellulaire	444
La co-culture de cellules T avec des cellules étrangères stimule la réaction mixte lymphocytaire	444
L'activité des CTL peut être démontrée par la lyse à médiation cellulaire	445
La réaction du greffon <i>versus</i> l'hôte est une indication, <i>in vivo</i> , d'une cytotoxicité à médiation cellulaire	446
RÉSUMÉ	446
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	447
SITES WEB UTILES	448
QUESTIONS DE RÉVISION	448

Chapitre 14

La réponse immunitaire dans l'espace et le temps 451

Avant l'introduction de l'antigène 455

La circulation des lymphocytes naïfs entre les organes lymphoïdes secondaires et tertiaires	455
Le scan des cellules stromales ganglionnaires par les lymphocytes	461
La recherche de l'antigène le long des réseaux réticulaires	461

Pendant la réponse innée 463

Le parcours des cellules présentatrices d'antigènes à travers les ganglions drainants pour présenter l'antigène aux cellules T	464
Le transport des antigènes entiers non apprêtés aux zones B des ganglions	465

Pendant la réponse adaptative 467

Les lymphocytes T CD4 naïfs s'immobilisent après l'engagement de leur TCR	467
Les lymphocytes B viennent chercher l'aide des lymphocytes T CD4 à la frontière entre le follicule et le paracortex du ganglion	468
L'imagerie dynamique et la controverse sur le comportement des lymphocytes B dans les centres germinatifs	470
Les interactions multicellulaires favorisent l'activation des lymphocytes T CD8 dans les ganglions	471
Les lymphocytes activés quittent le ganglion et recirculent	472
Une synthèse de nos connaissances actuelles	473

La contraction de la réponse immunitaire entre les 10 ^e et 14 ^e jours	474
---	-----

Le comportement des cellules immunitaires dans les tissus périphériques 474

Les intégrines et les récepteurs de chimiokines régulent la migration des lymphocytes effecteurs vers les tissus périphériques	474
Les lymphocytes effecteurs réagissent à la présence de l'antigène dans de nombreux tissus	475

RÉSUMÉ 480

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 481

SITES WEB UTILES 482

LIENS VERS LES VIDÉOS 482

QUESTIONS DE RÉVISION 483

Partie VI

Le système immunitaire chez l'Homme sain et l'Homme malade

Chapitre 15

Allergies, hypersensibilités et inflammation chronique 485

L'allergie : une réaction d'hypersensibilité de type I 486

Les anticorps IgE sont responsables des hypersensibilités de type I	487
De nombreuses allergies peuvent entraîner une réponse de type I	487
Les anticorps IgE agissent en créant des ponts, en présence des allergènes, entre les récepteurs Fcε à la surface des cellules immunitaires innées	487
La signalisation <i>via</i> les récepteurs d'IgE est finement régulée	491
Les cellules immunitaires innées produisent des molécules responsables des symptômes de l'hypersensibilité de type I	491
Les hypersensibilités de type I sont caractérisées par des réponses précoces et tardives	494
Il existe différentes catégories de réactions d'hypersensibilité de type I	494
L'hypersensibilité de type I a une base génétique	497
Diagnostic et traitements des réactions d'hypersensibilité de type I	498

L'hypothèse hygiéniste a été émise pour expliquer l'augmentation de l'incidence des allergies	501	La tolérance centrale limite le développement de cellules T et B autoréactives	520
Les réactions d'hypersensibilité induites par des anticorps (type II)	501	La tolérance périphérique contrôle les cellules autoréactives circulantes	520
Des réactions de transfusion sont un exemple d'hypersensibilité de type II	501	Autoimmunité	526
La maladie hémolytique du nouveau-né est provoquée par des réactions de type II	503	Maladies autoimmunes spécifiques d'organes	526
L'anémie hémolytique peut être induite par des médicaments	504	Maladies autoimmunes systémiques	529
L'hypersensibilité induite par des complexes immuns (type III)	504	Des facteurs intrinsèques et extrinsèques augmentent la susceptibilité aux maladies autoimmunes	531
Les complexes immuns peuvent altérer les tissus	505	Un certain nombre de mécanismes ont été proposés pour l'induction de l'autoimmunité	533
L'hypersensibilité liée aux complexes immuns peut guérir spontanément	505	Des maladies autoimmunes peuvent être traitées par immunosuppression générale ou spécifique	534
Des autoantigènes peuvent être impliqués dans les réactions dues aux complexes immuns	505	Immunologie des greffes	536
Les réactions d'Arthus sont des réactions d'hypersensibilité de type III localisées	506	Bases immunologiques du rejet de greffe	537
L'hypersensibilité retardée (DTH de type IV)	506	La cinétique des différentes étapes du rejet de greffe est prédictible	542
Le démarrage d'une réponse DTH de type IV implique la sensibilisation par un antigène	507	Un traitement immunosuppresseur peut être soit général, soit spécifique d'une cible	543
La phase effectrice d'une réponse DTH classique est induite par une seconde exposition à un antigène sensibilisant	507	La tolérance immunitaire aux allogreffes est favorisée dans certaines circonstances	545
Détection de la réaction DTH par un test cutané	508	Certains organes sont plus faciles à transplanter que d'autres	547
La dermatite de contact est un type de réponse DTH	508	RÉSUMÉ	549
L'inflammation chronique	509	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	550
Des infections persistantes peuvent induire une inflammation chronique	509	SITES WEB UTILES	551
Il existe des causes non infectieuses à l'inflammation chronique	510	QUESTIONS DE RÉVISION	551
L'obésité est associée à une inflammation chronique	510	Chapitre 17	
L'inflammation chronique peut provoquer des maladies systémiques	510	Maladies infectieuses et vaccination	553
RÉSUMÉ	513	Réponse innée anti-infectieuse et rôle des barrières physiologiques	554
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	515	Infections virales	555
SITES WEB UTILES	515	De nombreux virus sont neutralisés par les anticorps	556
QUESTIONS DE RÉVISION	516	Les réponses cellulaires sont importantes pour le contrôle et l'élimination du virus	556
Chapitre 16		Les virus peuvent échapper aux mécanismes de défense de l'hôte	556
Tolérance, autoimmunité et greffe	517	La grippe a été responsable de pandémies parmi les plus importantes de l'Histoire	557
Établissement et maintien de la tolérance	518	Infections bactériennes	561
La séquestration de l'antigène est un moyen de protéger les antigènes du Soi contre une attaque par le système immunitaire	519	Des réponses immunitaires différentes contre les bactéries extracellulaires et les bactéries intracellulaires	561

Échappement des bactéries aux mécanismes de défense de l'hôte	563	Les déficits en complément sont relativement fréquents	603
La tuberculose est principalement contrôlée par les lymphocytes T CD4	564	Un déficit immunitaire qui perturbe les mécanismes régulateurs peut se manifester par de l'autoimmunité	603
La diphtérie (<i>Corynebacterium diphtheriae</i>) peut être contrôlée par immunisation avec un toxoïde inactivé	565	Les déficits immunitaires sont traités par thérapie de remplacement	604
Maladies parasitaires	565	Les modèles animaux de déficit immunitaire ont été utilisés en immunologie fondamentale	604
Les parasites protozoaires sont à l'origine de nombreuses maladies dans le monde	565	Les déficits immunitaires secondaires	606
Diverses maladies sont dues à des vers parasites (helminthes)	569	L'épidémie de SIDA est responsable de millions de morts à travers le monde	607
Les maladies fongiques	569	Le rétrovirus VIH est l'agent causal du SIDA	608
L'immunité innée contrôle la plupart des infections fongiques	571	Le VIH-1 se transmet par contact intime avec des fluides corporels	610
L'immunité adaptative contre les infections fongiques peut être acquise	571	Les études <i>in vitro</i> ont révélé la structure et le cycle de vie du VIH-1	612
Maladies infectieuses émergentes et réémergentes	572	L'infection par le VIH-1 provoque une dégradation progressive de la fonction immunitaire	615
De nouvelles maladies infectieuses sont réapparues récemment	572	Les recherches actuelles portent sur les mécanismes de progression vers le SIDA	616
Des maladies peuvent réémerger pour des raisons variées	574	Des médicaments qui inhibent la réplication rétrovirale	619
Vaccins	574	Seul un vaccin permettrait d'arrêter l'épidémie de SIDA	621
L'immunité protectrice peut être obtenue par immunisation active ou immunisation passive	574	RÉSUMÉ	623
Il existe différentes stratégies de vaccination avec leurs avantages et leurs inconvénients	578	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	623
Les vaccins conjugués ou multivalents améliorent l'immunogénicité et les réponses	584	SITES WEB UTILES	624
Des adjuvants sont ajoutés aux vaccins afin d'améliorer la réponse immunitaire	585	QUESTIONS DE RÉVISION	624
RÉSUMÉ	587	Chapitre 19	
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	587	Cancer et système immunitaire	627
SITES WEB UTILES	588	Cancer : origine et terminologie	627
QUESTIONS DE RÉVISION	588	La transformation maligne	628
Chapitre 18		Des altérations de l'ADN peuvent induire une transformation maligne	628
Les déficits immunitaires	593	La découverte des oncogènes, une clef dans la compréhension du développement des cancers	629
Les déficits immunitaires primitifs	593	Les gènes associés au cancer sont impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire	629
Les déficits immunitaires combinés perturbent l'immunité adaptative	596	La progression cancéreuse : un processus en plusieurs étapes	633
Les déficits immunitaires des lymphocytes B sont associés à une diminution de la production d'un ou plusieurs isotypes d'anticorps	601	Les antigènes de tumeur	633
Des anomalies des composants de l'immunité innée peuvent aussi perturber les réponses adaptatives	601	Les antigènes spécifiques de tumeurs ont une expression restreinte aux cellules tumorales	634
		Les antigènes associés aux tumeurs sont des protéines normales avec un profil d'expression particulier	636

La réponse immunitaire antitumorale 638

L'immunoédition peut à la fois protéger et favoriser la croissance tumorale 638

Les principaux mécanismes immunologiques permettant l'élimination du cancer ont été identifiés 639

Certaines réponses inflammatoires sont protumorales 642

Les cellules tumorales peuvent échapper au système immunitaire 643

L'immunothérapie des cancers 644

Les anticorps monoclonaux permettent de cibler les cellules tumorales 644

Utilisation des cytokines pour augmenter la réponse immunitaire antitumorale 646

Utilisation des lymphocytes T spécifiques de tumeurs amplifiés *in vitro* et réinjectés aux patients 647

Les nouveaux vaccins thérapeutiques peuvent augmenter les réponses immunitaires antitumorales 647

La manipulation des molécules de costimulation peut améliorer l'immunité antitumorale 647

L'association de plusieurs thérapies donne des résultats encourageants 648

RÉSUMÉ 649

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 650

SITES WEB UTILES 650

QUESTIONS DE RÉVISION 651

Partie VII**Méthodes expérimentales****Chapitre 20****Systèmes expérimentaux et méthodes 653****La production d'anticorps 654**

Les anticorps polyclonaux sont sécrétés par des clones multiples de cellules B spécifiques d'antigènes 654

Un anticorps monoclonal est le produit d'une seule cellule B stimulée 654

Les anticorps monoclonaux modifiés pour l'utilisation en laboratoire ou en clinique 655

Les techniques basées sur l'immunoprécipitation 656

L'immunoprécipitation en solution 656

L'immunoprécipitation d'antigènes solubles en gel 656

L'immunoprécipitation permet la caractérisation de molécules exprimées par des cellules 657

Les réactions d'agglutination 657

Les réactions d'hémagglutination permettent de détecter n'importe quel antigène lié à la surface des globules rouges 658

Les réactions d'inhibition de l'hémagglutination permettent de doser des virus et des anticorps antiviraux 658

Les agglutinations bactériennes permettent de doser des anticorps antibactériens 658

Les dosages d'anticorps basés sur la liaison à des supports solides 659

Les dosages radio-immunologiques permettent de mesurer les concentrations en protéines des fluides corporels 659

Les dosages ELISA utilisent des anticorps ou des antigènes liés de manière covalente à des enzymes 660

La conception d'un ELISA doit tenir compte de diverses options méthodologiques 661

Des tests ELISA, appelés ELISPOT, quantifient les molécules sécrétées par des cellules 662

Le Western blot permet d'identifier une protéine spécifique dans un mélange complexe de protéines 663

Les méthodes pour déterminer l'affinité des interactions antigène-anticorps 664

La dialyse à l'équilibre permet de mesurer l'affinité d'un anticorps pour un antigène 665

La résonance plasmonique de surface est maintenant communément utilisée pour les mesures de l'affinité d'un anticorps 666

Visualisation microscopique des cellules et des structures subcellulaires 668

L'immunocytochimie et l'immunohistochimie utilisent des anticorps couplés à une enzyme sur des tissus fixés 668

La microscopie électronique utilise des particules d'or pour visualiser des antigènes 668

Les techniques d'imagerie basées sur l'immunofluorescence 668

La fluorescence permet de visualiser des cellules et des molécules 668

L'immunofluorescence utilise des anticorps couplés à des sondes fluorescentes 669

La microscopie confocale à fluorescence fournit des images en trois dimensions d'une précision extraordinaire 669

La microscopie multiphotonique est une variante de la microscopie confocale 669

L'imagerie intravitale permet l'observation de réponses immunitaires *in vivo* 670

La cytométrie en flux	670	Les lignées de souris recombinantes peuvent réduire les variations expérimentales	682
Le tri magnétique de cellules	673	Les lignées congéniques résistantes sont utilisées pour étudier les effets des gènes sur les réponses immunitaires	683
Analyse du cycle cellulaire	673	Des expériences de transfert adoptif permettent l'étude <i>in vivo</i> de populations de cellules isolées	684
L'incorporation de thymidine tritiée (H^3) a été l'une des premières méthodes pour évaluer la division cellulaire	676	Les animaux transgéniques portent des gènes qui ont été introduits artificiellement	684
Les tests colorimétriques de mesure de la division cellulaire sont rapides et permettent de ne plus utiliser d'isotopes radioactifs	677	Les technologies de knock-in et de knock-out permettent de remplacer un gène endogène par sa copie non fonctionnelle ou artificielle	684
Les analyses de division cellulaire basées sur le bromodéoxyuridine utilisent des anticorps pour détecter l'ADN nouvellement synthétisé	678	Le système Cre/lox permet la délétion de gènes inductibles dans des tissus sélectionnés	687
L'iodure de propidium permet d'analyser le cycle cellulaire	678	RÉSUMÉ	689
Le carboxy-fluorescéine succinimidyl ester permet de suivre la division cellulaire	678	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	690
Les tests de mort cellulaire	679	QUESTIONS DE RÉVISION	691
Le test de libération du Cr^{51} a été le premier test utilisé pour mesurer la mort cellulaire	679	Annexe I	
L'annexine V couplée à de la fluorescence mesure la phosphatidylsérine dans l'enveloppe lipidique externe des cellules apoptotiques	679	Antigènes CD	693
Le test TUNEL mesure la fragmentation de l'ADN générée lors de l'apoptose	679	Annexe II	
Les tests utilisant les caspases mesurent l'activité des enzymes impliquées dans l'apoptose	680	Cytokines	723
Les approches biochimiques permettant l'analyse des voies de transduction du signal	680	Annexe III	
Des inhibiteurs biochimiques sont souvent utilisés pour identifier les intermédiaires de voies de signalisation	681	Chimiokines et récepteurs de chimiokines	729
Plusieurs méthodes sont utilisées pour identifier les protéines qui interagissent avec des molécules d'intérêt	681	Glossaire	731
Les systèmes expérimentaux sur animal entier	682	Réponses aux questions de révision	751
La recherche sur l'animal est sujette à des directives qui protègent les sujets de recherche non humains	682	Index	779

Judy A. Owen
Jenni Punt
Sharon A. Stranford

*Traduit de l'anglais (États-Unis)
sous la direction de Catherine Fridman*

Immunologie

Initialement rédigé par Janis Kuby, qui fut une enseignante prestigieuse, actualisé par des immunologistes de renom, cet ouvrage présente les principes de l'immunologie en intégrant les dernières découvertes du domaine.

Les nombreux mécanismes de la réponse immunitaire et les différents types de cellules intervenant dans le système immunitaire sont décrits. Les données fondamentales de base sont enrichies des résultats de la recherche les plus récents et permettent 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**. En fin de chapitres, des **questions de révision** sont proposées, ainsi que des adresses de sites internet pour aller plus loin.

Dans cette nouvelle édition profondément remaniée l'ordre des chapitres a été revu pour refléter la séquence des événements de la réponse immunitaire, les techniques d'analyse ont été actualisées et les questions de révision ont été renouvelées. Un nouveau chapitre, « La réponse immunitaire dans l'espace et le temps », resitue chaque événement de la réponse immunitaire dans une histoire complète en s'appuyant notamment sur les techniques d'imagerie les plus récentes.

Les + :

- Plus de 350 schémas et photos en couleur
- Des encarts historiques, cliniques, expérimentaux et biologiques
- Plus de 250 questions de révision
- Des corrigés détaillés

Le public :

- Étudiants en Masters de sciences de la vie
- Étudiants en médecine
- Étudiants en pharmacie



9 782100 705436

6279376
ISBN 978-2-10-070543-6



7^e édition

Judy A. Owen

est professeur au Haverford College (États-Unis).

Jenni Punt

est professeur au Haverford College (États-Unis).

Sharon A. Stranford

est maître de conférences au Mount Holyoke College (États-Unis).

Catherine Fridman

est professeur à l'Université Paris Descartes.

