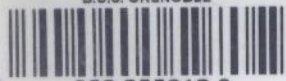


B.U.S. GRENOBLE

SCIENCES SUP



052 255612 3

*Cours avec questions de révision*

Licence 3<sup>e</sup> année • Master • Médecine • Pharmacie

# IMMUNOLOGIE

Le cours de Janis Kuby

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

DUNOD

MD843

MD 843

# IMMUNOLOGIE

## Le cours de Janis Kuby

064585



**Richard A. Goldsby**

Professeur à Amherst College

**Thomas J. Kindt**

Directeur de recherches aux National Institutes of Health

**Barbara A. Osborne**

Professeur à l'université du Massachusetts (Amherst)

Traduit de l'américain par

**Serge Weinman**

Professeur à la faculté de médecine Saint-Antoine (Paris 6)



DUNOD

1000261.2







# TABLE DES MATIÈRES



Icônes utilisées dans ce livre	vi
À propos des auteurs	vii
Préface	xxi




## **PARTIE 1** INTRODUCTION **1**


<b>1</b> Vue d'ensemble du système immunitaire	3
<b>Perspective historique</b>	3
Découverte de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire	4
Premières théories de l'immunité	6
Composantes de l'immunité	6
<b>Immunité naturelle (non spécifique)</b>	7
Barrières anatomiques	7
Barrières physiologiques	8
Barrières phagocytaires	8
Barrières inflammatoires	9
Collaboration entre l'immunité naturelle et l'immunité acquise	10
<b>Immunité acquise (spécifique)</b>	10
Cellules du système immunitaire	11
Lymphocytes B	11
Lymphocytes T	11
Cellules présentatrices de l'antigène	12
Fonctions des réponses immunitaires humorale et à médiation cellulaire	12
Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B et les lymphocytes T	14
Création de la spécificité et de la diversité des lymphocytes	14
Rôle du complexe majeur d'histocompatibilité	15
Apprêtement et présentation des antigènes	15
Sélection clonale des lymphocytes	16
Interactions cellulaires nécessaires à la création des réponses immunes	18
Activation et prolifération des cellules T auxiliaires	18
Création de la réponse immunitaire humorale	19
Création de la réponse à médiation cellulaire	19

<b>Immunité comparative</b>	20
<b>Le dysfonctionnement immunitaire et ses conséquences</b>	21
 <b>Regards sur la clinique : L'allergie et l'asthme sont de graves problèmes de santé publique</b>	22
<b>Résumé</b>	23
<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	24
<b>2</b> Cellules et organes du système immunitaire	27
<b>Hématopoïèse</b>	27
Facteurs de croissance hématopoïétiques	29
Gènes régulateurs de l'hématopoïèse	30
Régulation de l'hématopoïèse	30
Mort cellulaire programmée	31
Enrichissement des cellules souche hématopoïétiques	34
<b>Cellules du système immunitaire</b>	35
Cellules lymphoïdes	35
 <b>Regards sur la clinique : Utilisations cliniques des cellules souche hématopoïétiques</b>	37
Lymphocytes B	39
Lymphocytes T	40
Cellules nulles	41
Cellules mononucléées	41
Phagocytose	42
Activités antimicrobiennes et cytotoxiques	43
Apprêtement et présentation de l'antigène	44
Sécrétion de facteurs	44
Cellules granulocytaires	44
Neutrophiles	44
Éosinophiles	45
Basophiles	45
Mastocytes	45
Cellules dendritiques	46
<b>Organes du système immunitaire</b>	47
Organes lymphoïdes primaires	48
Thymus	48
Moelle osseuse	50
Système lymphatique	50


Organes lymphoïdes secondaires	51	Domaines de la région constante	93
Ganglions	51	Domaines C <sub>H1</sub> et C <sub>L</sub>	93
Rate	53	Régions charnières	94
Tissu lymphoïde associé aux muqueuses	53	Autres domaines des régions constantes	94
Tissu lymphoïde associé à la peau	57		
<b>Résumé</b>	57	<b>Classes et activités biologiques des immunoglobulines</b>	95
<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	57	Fonctions effectrices médiées par les immunoglobulines	95
		Opsonisation	95
		Activation du complément	96
		Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)	96
		 <b>Regards sur la clinique : Traitement passif par les anticorps</b>	98
		Immunoglobuline G (IgG)	98
		Immunoglobuline M (IgM)	99
		Immunoglobuline A (IgA)	100
		Immunoglobuline E (IgE)	101
		Immunoglobuline D (IgD)	102
		<b>Déterminants antigéniques des immunoglobulines</b>	102
		Isotype	102
		Allotype	102
		Idiotype	103
		<b>Récepteur des cellules B</b>	103
		<b>La superfamille des immunoglobulines</b>	104
		<b>Anticorps monoclonaux</b>	104
		Formation et sélection des cellules hybrides	106
		Production des anticorps monoclonaux	107
		Utilisations cliniques des anticorps monoclonaux	109
		Anticorps monoclonaux catalytiques (abzymes)	110
		<b>Résumé</b>	110
		<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	111
<b>3 Antigènes</b>	63	<b>5 Organisation et expression des gènes des immunoglobulines</b>	115
<b>Immunogénicité et antigénicité</b>	63	<b>Modèle génétique compatible avec la structure des Ig</b>	116
<b>Facteurs influençant l'immunogénicité</b>	63	Modèles de la lignée germinale et de la variation somatique	116
Contribution de l'immunogène à l'immunogénicité	64	Le modèle à deux gènes de Dryer et Bennett	117
Caractère étranger	64	Vérification de l'hypothèse de Dryer et Bennett	117
Taille moléculaire	64		
Composition et hétérogénéité chimique	64	<b>Organisation multigénique des gènes des Ig</b>	118
Sensibilité à l'apprêtement et à la présentation de l'antigène	64	Famille multigénique des chaînes λ	119
Contribution du système biologique à l'immunogénicité	65	Famille multigénique des chaînes κ	120
Génotype de l'animal receveur	66	Famille multigénique des chaînes lourdes	120
Taux et voies d'administration de l'immunogène	66	<b>Réarrangements des gènes de la région variable</b>	120
Adjuvants	66	Réarrangements V-J dans le DNA des chaînes légères	121
<b>Épitopes</b>	67	Réarrangements V-D-J dans le DNA des chaînes lourdes	121
Propriétés des épitopes de cellules B	67	<b>Mécanisme des réarrangements du DNA des régions variables</b>	122
Propriétés des épitopes de cellules T	73	Séquences signal de recombinaison	122
<b>Les haptènes et l'étude de l'antigénicité</b>	76		
 <b>Regards sur la clinique : Allergies médicamenteuses - quand les médicaments deviennent immunogènes</b>	78		
<b>Résumé</b>	78		
<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	80		
<b>4 Immunoglobulines : structure et fonction</b>	83		
<b>Structure de base des immunoglobulines</b>	83		
Structure de base des molécules d'anticorps	84		
Déduction de la structure des anticorps	85		
<b>Étude de la séquence des immunoglobulines</b>	86		
Rôle du myélome multiple	86		
Séquençage des chaînes légères	86		
Séquençage des chaînes lourdes	86		
<b>Structure fine des immunoglobulines</b>	87		
Domaines des immunoglobulines	87		
Domaines des régions variables	89		
Les CDR et la fixation à l'antigène	89		
Changements conformationnels induits par la fixation de l'antigène	92		



Jonction enzymatique des segments géniques	123	Double immunodiffusion (méthode d'Ouchterlony)	155
Identification expérimentale des gènes RAG-1 et RAG-2	124	Immunoélectrophorèse	156
Déficits des réarrangements des gènes des Ig	125	<b>Réactions d'agglutination</b>	157
Réarrangements productifs et réarrangements non productifs	126	Hémagglutination	158
Exclusion allélique	127	Agglutination bactérienne	158
<b>Création de la diversité des anticorps</b>	128	Agglutination passive	158
Segments géniques multiples V, D et J de la lignée germinale	128	Inhibition de l'agglutination	158
Jonction combinatoire V-J et V-D-J	128	<b>Dosage radio-immunologique</b>	159
Flexibilité jonctionnelle	129	<b>ELISA</b>	161
Addition P	130	ELISA indirect	161
Addition N	130	ELISA sandwich	161
Hypermutation somatique	131	ELISA compétitif	161
Association des chaînes lourdes et des chaînes légères	132	Chimioluminescence	161
<b>Commutation de classe parmi les gènes des régions constantes</b>	132	Dosage ELISPOT 1	62
<b>Expression des gènes des Ig</b>	133	<b>Western Blotting</b>	163
Épissage différentiel du RNA des transcrits primaires des chaînes lourdes	135	<b>Immunoprécipitation</b>	164
Expression de l'immunoglobuline membranaire ou de l'immunoglobuline sécrétée	135	<b>Immunofluorescence</b>	165
Expression simultanée de l'IgM et de l'IgD	135	<b>Cytométrie en flux et fluorescence</b>	166
Synthèse, assemblage et sécrétion des immunoglobulines	135	 <b>Regards sur la clinique : Cytométrie en flux et typage des leucémies</b>	168
<b>Régulation de la transcription des gènes des Ig</b>	136	<b>Immunohistochimie en microscopie électronique</b>	169
Effet du réarrangement du DNA sur la transcription	137	<b>Résumé</b>	170
Inhibition de l'expression des gènes des Ig dans les cellules T	138	<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	171
<b>Gènes des anticorps et ingénierie des anticorps</b>	138	<b>7 Complexe majeur d'histocompatibilité</b>	173
Anticorps monoclonaux chimériques ou hybrides	139	<b>Organisation générale et transmission héréditaire du CMH</b>	173
Anticorps monoclonaux construits à partir de banques de gènes d'Ig	140	Localisation et fonction des régions du CMH	173
 <b>Regards sur la clinique : Traitement d'un lymphome non hodgkinien par un anticorps obtenu par génie génétique</b>	141	Haplotypes du CMH	175
Souris avec des locus d'immunoglobulines humaines au lieu de locus d'immunoglobulines de souris	144	Souches de souris congéniques pour le CMH	177
<b>Résumé</b>	144	<b>Molécules et gènes du CMH</b>	178
<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	145	Structure des molécules de classe I	178
<b>6 Interactions antigène-anticorps</b>	149	Structure des molécules de classe II	180
<b>Force des interactions antigène-anticorps</b>	149	Organisation des gènes de classe I et de classe II	180
Affinité des anticorps	149	Liaison des peptides par les molécules du CMH	181
Avidité de l'anticorps	152	Interaction molécule du CMH de classe I-peptide	183
<b>Réactivité croisée</b>	153	Interaction molécule de classe II du CMH-peptide	185
<b>Réactions de précipitation</b>	153	Polymorphisme des molécules de classe I ou de classe II	186
Réactions de précipitation en milieu liquide	154	Déséquilibre de liaison	186
Réactions de précipitation en gels	154	Implications fonctionnelles du polymorphisme du CMH	187
Immunodiffusion radiale (méthode de Mancini)	155	Molécules de classe III	188
		<b>Carte génomique détaillée des gènes du CMH</b>	188
		Carte du CMH de classe I	188
		Carte du CMH de classe II	190
		Carte du CMH de classe III	190
		<b>Distribution cellulaire des molécules du CMH</b>	190
		<b>Régulation de l'expression du CMH</b>	191


<b>CMH et réponse immunitaire</b>	192	 <b>Regards sur la clinique</b> : Les réarrangements des cellules T en tant que marqueurs des cellules cancéreuses	222
<b>CMH et sensibilité aux maladies</b>	193	Exclusion allélique des gènes des TCR	223
 <b>Regards sur la clinique</b> : HLA-H et hémochromatose héréditaire	194	Structure des gènes des TCR réarrangés	224
<b>Résumé</b>	196	Création de la diversité des TCR	225
<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	197	<b>Complexe récepteur des cellules T : TCR-CD3</b>	226
<b>8 Apprêtement et présentation de l'antigène</b>	201	<b>Molécules membranaires accessoires des cellules T</b>	228
<b>Restriction des cellules T au CMH du Soi</b>	201	Corécepteurs CD4 et CD8	228
<b>Rôle des cellules présentatrices de l'antigène</b>	203	Affinité du TCR pour les complexes peptide-CMH	230
Premières preuves de la nécessité de l'apprêtement de l'antigène	203	<b>Complexe ternaire TCR-peptide-CMH</b>	232
Cellules intervenant dans la présentation de l'antigène	204	Préparation du complexe ternaire TCR-peptide-CMH	232
<b>Preuve de l'existence de deux voies d'apprêtement et de présentation</b>	204	Structure tridimensionnelle du complexe ternaire TCR-peptide-CMH	232
<b>Antigènes endogènes : la voie cytosolique</b>	206	<b>Alloréactivité des cellules T</b>	234
Création de peptides par les protéasomes	206	<b>Résumé</b>	235
Transport des peptides du cytosol vers le réticulum endoplasmique rugueux (RER)	207	<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	236
Assemblage des peptides et des molécules de classe I du CMH	208	<b>10 Maturation, activation et différenciation des cellules T</b>	239
Vue d'ensemble de la voie endogène de la classe I	208	<b>Maturation des cellules T et thymus</b>	239
<b>Antigènes exogènes : la voie endocytaire</b>	209	<b>Sélection thymique du répertoire des cellules T</b>	242
Création de peptides dans des vésicules endocytaires	209	Sélection positive	243
Transport des molécules de classe II du CMH vers les vésicules endocytaires	210	Sélection négative	244
Assemblage des peptides et des molécules de classe II du CMH	210	Preuve expérimentale de la sélection positive	244
Vue d'ensemble de la voie exogène de la classe II	211	Preuve expérimentale de la sélection négative	246
<b>Présentation des antigènes bactériens non peptidiques</b>	212	Quelques problèmes centraux de la sélection thymique	246
<b>Résumé</b>	213	<b>Activation des cellules T<sub>H</sub></b>	249
<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	213	Quelques thèmes communs de la transduction des signaux	250
<b>9 Récepteur des cellules T</b>	215	Voies de signalisation couplées au TCR	250
<b>Premières études du récepteur des cellules T</b>	215	Le signal de costimulation	254
Restriction au CMH du Soi du récepteur des cellules T	216	Expansion clonale	255
Isolement des récepteurs des cellules T	217	contre anergie clonale	255
<b>Structure des récepteurs des cellules T</b>	217	Activation des cellules T induite par les superantigènes	256
<b>Organisation et réarrangement des gènes du TCR</b>	218	<b>Différenciation des cellules T</b>	258
Identification et clonage des gènes des TCR	218	Création des cellules T effectrices et des cellules T à mémoire	258
Familles multigéniques du TCR	219	Différences dans la costimulation par les cellules présentatrices de l'antigène	259
Réarrangements des gènes des régions variables	220	<b>Mort cellulaire et populations de cellules T</b>	260
Mécanisme des réarrangements du DNA des TCR	220	<b>Cellules T <math>\gamma\delta</math> périphériques</b>	261
		Distribution des cellules T $\gamma\delta$	261
		Ligands reconnus par les cellules T $\gamma\delta$	261
		Fonction des cellules T $\gamma\delta$	261
		 <b>Regards sur la clinique</b> : L'absence d'apoptose est cause d'une homéostasie défectueuse des lymphocytes	262


Résumé	264
Références/Questions à l'usage des étudiants	265
<b>11 Développement, activation et différenciation des cellules B</b>	269
<b>Maturation des cellules B</b>	269
Environnement de la moelle osseuse	270
Réarrangements des gènes des Ig	270
Récepteur des cellules pré-B	272
Activité des facteurs de transcription	272
Marqueurs de la surface cellulaire	273
Cellules B B-1 et B-2	273
Sélection des cellules B immatures	
autoréactives	273
Sélection négative	274
Sauvetage par editing des gènes des chaînes légères	275
<b>Activation et prolifération des cellules B</b>	275
Antigènes thymodépendants et antigènes thymo-indépendants	275
Origine des signaux activateurs	276
Transduction des signaux activateurs	277
Complexe corécepteur des cellules B	278
 <b>Regards sur la clinique : L'agammaglobulinémie liée à l'X : une absence de transduction du signal et une absence de développement des cellules B</b>	280
Rôle des cellules T <sub>H</sub> dans les réponses humorales	281
Formation d'un conjugué T-B	281
Aide dépendante du contact médiée par l'interaction CD40/CD40L	282
Signaux fournis par les cytokines des cellules T <sub>H</sub>	283
Sélection négative des cellules B matures autoréactives	284
<b>La réponse humorale</b>	286
Réponse primaire et réponse secondaire	287
La réponse humorale aux conjugués haptène-porteur et le rôle des cellules T auxiliaires	288
<b>Sites in vivo de l'induction de la réponse humorale</b>	289
<b>Centres germinatifs et différenciation des cellules B induite par l'antigène</b>	292
Maturation de l'affinité	292
Le rôle de l'hypermutation somatique	292
Le rôle de la sélection	294
Commutation de classe	294
Création des plasmocytes et des cellules B à mémoire	295
<b>Régulation du développement des cellules B</b>	296
<b>Régulation de la réponse immunitaire effectrice</b>	296
Régulation médiée par l'antigène	297
Suppression médiée par un anticorps	297
Résumé	297
Références/Questions à l'usage des étudiants	298

## PARTIE 3 MÉCANISMES EFFECTEURS DE L'IMMUNITÉ **301**

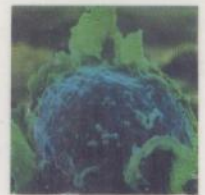
<b>12 Les cytokines</b>	303
<b>Propriétés des cytokines</b>	303
Structure générale des cytokines	306
Fonction des cytokines	306
<b>Récepteurs des cytokines</b>	310
Structure générale des récepteurs des cytokines	310
Sous-familles des récepteurs des cytokines de classe I	312
Récepteur de l'IL-2	314
Transduction du signal médiée par les récepteurs des cytokines	315
<b>Antagonistes des cytokines</b>	318
<b>Sécrétion des cytokines par les sous-populations T<sub>H</sub>1 et T<sub>H</sub>2</b>	318
Développement des sous-populations T <sub>H</sub> 1 et T <sub>H</sub> 2	320
Régulation croisée des cytokines	321
Rôle de l'équilibre T <sub>H</sub> 1/T <sub>H</sub> 2 dans l'évolution de certaines maladies	322
<b>Maladies en relation avec les cytokines</b>	322
Choc septique bactérien	323
Choc toxique bactérien et maladies apparentées	323
Cancers lymphoïdes et myéloïdes	323
Maladie de Chagas	323
<b>Utilisations thérapeutiques des cytokines et de leurs récepteurs</b>	324
 <b>Regards sur la clinique : Traitement par les interférons</b>	324
Résumé	326
Références/Questions à l'usage des étudiants	349
<b>13 Le système du complément</b>	329
<b>Fonctions du complément</b>	329
<b>Composants du complément</b>	330
<b>Activation du complément</b>	330
Voie classique	330
Voie alterne	335
Voie lectine	337
Séquence terminale : formation du complexe d'attaque membranaire	337
<b>Régulation du système du complément</b>	338
<b>Conséquences biologiques de l'activation du complément</b>	342
Lyse cellulaire	342
Réponse inflammatoire	343
Opsonisation de l'antigène	345
Neutralisation virale	345
Solubilisation des complexes immuns	346

<b>Déficits en complément</b>	346	Chémokines	379
Observations cliniques	346	Médiateurs enzymatiques du plasma	380
Études expérimentales	348	Système des kinines	380
<b>Résumé</b>	348	Système de la coagulation sanguine	381
<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	349	Système fibrinolytique	381
		Système du complément	382
		Lipides médiateurs de l'inflammation	382
		Cytokines, médiatrices de l'inflammation	382
<b>14 Réponses effectrices à médiation cellulaire</b>	351	<b>Le processus inflammatoire</b>	383
<b>Réponses effectrices</b>	351	Rôle central des neutrophiles dans l'inflammation	383
<b>Propriétés générales des cellules T effectrices</b>	352	Réponse inflammatoire aiguë	384
Exigences d'activation	352	Réponse localisée	384
Molécules d'adhésion cellulaire	352	Réponse systémique de la phase aiguë	384
Molécules effectrices	353	Réponse inflammatoire chronique	386
<b>Cellules T cytotoxiques</b>	353	 <b>Regards sur la clinique : Le déficit d'adhésion leucocytaire chez l'homme et chez les bovins</b>	387
Création des CTL	353	Rôle de l'IFN- $\gamma$ et du TNF- $\alpha$	388
Destruction des cellules cible par les CTL	354	Maladies inflammatoires chroniques	390
<b>Cellules NK</b>	360	<b>Anti-inflammatoires</b>	390
Lignées des cellules NK	360	Agents qui réduisent l'extravasation des leucocytes	390
Mécanismes de la destruction par les cellules NK	360	Corticostéroïdes	390
Récepteurs des cellules NK	361	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	391
<b>Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps</b>	362	<b>Résumé</b>	391
<b>Évaluation expérimentale de la cytotoxicité cellulaire</b>	363	<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	392
Réaction mixte lymphocytaire (MLR)	363		
Lympholyse à médiation cellulaire (CML)	364	<b>16 Réactions d'hypersensibilité</b>	395
Réactions du greffon contre l'hôte	364	<b>Classification de Gell et Coombs</b>	396
<b>Hypersensibilité retardée</b>	365	<b>Hypersensibilité médiée par l'IgE (type I)</b>	397
Phases de la réponse DTH	365	Composants des réactions de type I	397
Cytokines impliquées dans la réaction DTH	366	Allergènes	397
Rôle protecteur de la réponse DTH	367	Anticorps réagiques (IgE)	398
Détection de la réponse DTH	368	Mastocytes et basophiles	399
Réponses DTH pathologiques	368	Récepteurs du Fc fixant l'IgE	399
<b>Résumé</b>	368	Mécanisme de la dégranulation médiée par l'IgE	401
<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	369	Liaison croisée des récepteurs	401
		Événements intracellulaires conduisant à la dégranulation des mastocytes	402
<b>15 Migration des leucocytes et inflammation</b>	371	Médiateurs des réactions de type I	403
<b>Recirculation des lymphocytes</b>	371	Histamine	403
<b>Molécules d'adhésion cellulaire</b>	371	Leucotriènes et prostaglandines	404
Famille des sélectines	372	Cytokines	404
Famille des intégrines	372	Conséquences des réactions de type I	405
Superfamille des immunoglobulines	372	Anaphylaxie systémique	405
<b>Extravasation des neutrophiles</b>	373	Anaphylaxie localisée (atopie)	405
<b>Extravasation des lymphocytes</b>	374	Réaction de la phase tardive	407
Veinules à endothélium épais	374	Régulation de la réponse de type I	407
Homing des lymphocytes	376	 <b>Regards sur la clinique : La génétique de l'asthme</b>	408
Lymphocytes naïfs	376	Détection de l'hypersensibilité de type I	409
Lymphocytes effecteurs et lymphocytes à mémoire	377	Traitement des hypersensibilités de type I	410
Interactions entre les molécules d'adhésion	378	<b>Hypersensibilité cytotoxique médiée par les anticorps (type II)</b>	412
<b>Médiateurs de l'inflammation</b>	379	Réactions transfusionnelles	412

Maladie hémolytique du nouveau-né	414	<b>18 Vaccins</b>	449
Anémie hémolytique induite par des médicaments	415	<b>Immunisation active et immunisation passive</b>	450
<b>Hypersensibilité médiée par des complexes immuns (type III)</b>	415	Immunisation passive	450
Réactions de type III localisées	416	Immunisation active	451
Réactions de type III généralisées	417	<b>Conception de vaccins pour une immunisation active</b>	454
<b>Hypersensibilité médiée par les cellules T<sub>DTH</sub> (type IV)</b>	417	<b>Vaccins utilisant des organismes pathogènes entiers</b>	455
Résumé	419	Vaccins antiviraux ou antibactériens atténués	455
Références/Questions à l'usage des étudiants	419	Vaccins antiviraux ou antibactériens inactivés	457
		<b>Vaccins utilisant des macromolécules purifiées</b>	457
		Vaccins utilisant des polysaccharides	457
		 <b>Regards sur la clinique : Préparation d'un vaccin à base de virus vivants contre les diarrhées infantiles</b>	458
		Vaccins utilisant des toxoïdes	458
		Vaccins utilisant des antigènes recombinants	459
		<b>Vaccins utilisant des vecteurs recombinants</b>	459
		<b>Vaccins utilisant le DNA</b>	460
		<b>Vaccins utilisant des peptides synthétiques</b>	461
		<b>Vaccins utilisant des sous-unités multivalentes</b>	463
		Résumé	464
		Références/Questions à l'usage des étudiants	464
		<b>19 SIDA et autres immunodéficiences</b>	467
		<b>Immunodéficiences primaires</b>	467
		Défauts de la lignée lymphoïde	470
		Immunodéficiences combinées graves (SCID)	470
		Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	472
		Défaut du récepteur de l'interféron gamma	472
		Agammaglobulinémie liée au chromosome X	472
		Syndrome d'hyperglobulinémie de type IgM liée au chromosome X	473
		Immunodéficiences variables communes (CVI)	473
		Déficits sélectifs de classes d'immunoglobulines	473
		Ataxie télangiectasie	473
		Maladies immunitaires impliquant le thymus	474
		Défauts de la lignée myéloïde	474
		Diminution du nombre des neutrophiles	474
		Granulomatose chronique (CGD)	475
		Syndrome de Chediak-Higashi	475
		Déficit d'adhésion leucocytaire (LAD)	475
		Défauts du système du complément	475
		Traitement de l'immunodéficiences	475
		Modèles animaux de l'immunodéficiences	
		primaire	477
		Souris nues (athymiques)	477
		La souris SCID	477
		Le SIDA et les autres immunodéficiences	
		acquises ou secondaires	478
		L'épidémie de SIDA	478
		Transmission de l'HIV-1	479
		HIV-1 : le virus du SIDA	481
		Études <i>in vitro</i> du virus du SIDA	482
		Conséquences cliniques et immunologiques de l'infection par l'HIV-1	485
<b>PARTIE 4 LE SYSTÈME IMMUNITAIRE CHEZ L'HOMME SAIN ET CHEZ L'HOMME MALADE</b>	<b>423</b>		
<b>17 Réponse immunitaire aux maladies infectieuses</b>	425		
<b>Infections virales</b>	426		
Neutralisation des virus par les anticorps humoraux	427		
Mécanismes antiviraux à médiation cellulaire	427		
Échappement des virus aux mécanismes de défense de l'hôte	428		
Grippe	428		
Propriétés du virus de la grippe	429		
Réponse de l'hôte à l'infection par le virus de la grippe	431		
<b>Infections bactériennes</b>	432		
Réponse immunitaire à des bactéries extracellulaires ou à des bactéries intracellulaires	432		
Échappement des bactéries aux mécanismes de défense de l'hôte	432		
Contribution de la réponse immunitaire à la pathogenèse bactérienne	435		
Diphthérie ( <i>Corynebacterium diphtheriae</i> )	435		
Tuberculose ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> )	436		
Maladie de Lyme ( <i>Borrelia burgdorferi</i> )	437		
<b>Maladies dues à des protozoaires</b>	438		
Paludisme (diverses espèces de <i>Plasmodium</i> )	438		
Cycle biologique du <i>Plasmodium</i> et pathogenèse du paludisme	439		
Réponse de l'hôte à l'infection par <i>Plasmodium</i>	439		
Conception de vaccins contre le paludisme	440		
Maladie africaine du sommeil (espèces de <i>Trypanosoma</i> )	440		
Leishmaniose	441		
<b>Maladies causées par des vers parasites (Helminthes)</b>	442		
<b>Maladies infectieuses émergentes</b>	444		
Résumé	446		
Références/Questions à l'usage des étudiants	446		

Agents thérapeutiques pour combattre le SIDA	489	21 Immunologie de la transplantation	517
Vaccins pour la prévention du SIDA	491	<b>Base immunologique du rejet du greffon</b>	518
<b>Résumé</b>	494	Spécificité et mémoire de la réponse de rejet	518
<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	494	Rôle des réponses à médiation cellulaire	519
<b>20 Auto-immunité</b>	497	Antigènes de transplantation	520
<b>Maladies auto-immunes spécifiques d'organes</b>	498	Typage tissulaire	521
Maladies médiées par une lésion cellulaire directe	498	Mécanismes impliqués dans le rejet du greffon	521
<i>Thyroïdite d'Hashimoto</i>	498	<i>Étape de sensibilisation</i>	522
<i>Anémies auto-immunes</i>	499	<i>Étape effectrice</i>	524
<i>Syndrome de Goodpasture</i>	499	<b>Manifestations cliniques du rejet d'une greffe</b>	524
<i>Diabète sucré insulino-dépendant</i>	499	Rejet hyperaigu	524
Maladies médiées par la stimulation ou le blocage des auto-anticorps	500	Rejet aigu	525
<i>Maladie de Graves</i>	500	Rejet chronique	526
<i>Myasthénie</i>	501	<b>Traitement immunosuppresseur général</b>	526
<b>Maladies auto-immunes systémiques</b>	501	Inhibiteurs de la mitose	526
Lupus érythémateux systémique	501	Corticostéroïdes	527
Sclérose en plaques	502	Cyclosporine A, FK506 et rapamycine	527
Polyarthrite rhumatoïde	502	Irradiation lymphoïde totale	527
Sclérodermie	503	<b>Traitement immunosuppresseur spécifique</b>	528
<b>Modèles animaux pour l'étude des maladies auto-immunes</b>	503	Anticorps monoclonaux contre les composants des cellules T ou les cytokines	528
Auto-immunité spontanée chez les animaux	503	Agents bloquant le signal de costimulation	529
Auto-immunité expérimentale induite chez les animaux	504	<b>Transplantation en clinique</b>	530
<b>Preuve impliquant la cellule T CD4<sup>+</sup>, le CMH et le TCR dans l'auto-immunité</b>	505	Transplantation rénale	530
Rôle des cellules T CD4 <sup>+</sup> et de l'équilibre T <sub>H</sub> 1/T <sub>H</sub> 2	505	Greffe de moelle osseuse	530
Association avec le CMH	506	Transplantation cardiaque	532
Association avec le récepteur des cellules T	506	Transplantation pulmonaire	532
<b>Mécanismes proposés pour l'induction de l'auto-immunité</b>	506	Transplantation hépatique	532
Libération des antigènes séquestrés	506	Transplantation pancréatique	533
Imitation moléculaire	507	Greffes cutanées	533
 <b>Regards sur la clinique : Pourquoi les femmes sont-elles plus sensibles que les hommes à l'auto-immunité ? Différences entre les sexes dans les maladies auto-immunes</b>	508	Xénotransplantation	533
Imitation entre la MBP et les peptides viraux	510	Transplantations dans des sites immunologiquement privilégiés	534
Expression inappropriée de molécules de classe II du CMH	511	<b>Résumé</b>	534
Activation polyclonale des cellules B	511	<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	535
<b>Traitement des maladies auto-immunes</b>	512	<b>22 Cancer et système immunitaire</b>	539
Thérapeutiques actuelles	512	<b>Cancer : origine et terminologie</b>	539
Approches thérapeutiques expérimentales	513	<b>Transformation maligne des cellules</b>	539
<i>Vaccination par des cellules T</i>	513	<b>Oncogène et induction du cancer</b>	541
<i>Blocage des molécules du CMH par des peptides</i>	513	Fonction des gènes associés au cancer	541
<i>Traitement par les anticorps monoclonaux</i>	513	<i>Induction de la prolifération cellulaire</i>	541
<i>Induction de la tolérance par des antigènes oraux</i>	514	<i>Inhibition de la prolifération cellulaire</i>	541
<b>Résumé</b>	514	<i>Régulation de la mort cellulaire programmée</i>	542
<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	515	Conversion des proto-oncogènes en oncogènes	542
		Induction du cancer : un processus en plusieurs étapes	544
		<b>Tumeurs du système immunitaire</b>	544
		<b>Antigènes tumoraux</b>	545
		Antigènes spécifiques de tumeur	546
		<i>Antigènes de tumeur induits par des agents chimiques ou physiques</i>	546
		<i>Antigènes tumoraux induits par des virus</i>	548
		Antigènes associés aux tumeurs	549
		<i>Antigènes tumoraux oncofœtaux</i>	549

Protéines oncogènes en tant qu'antigènes tumoraux	550	Électrophorèse en gel	571
TATA des mélanomes humains	550	Cristallographie de rayons X	573
<b>Réponses immunitaires aux tumeurs</b>	550	<b>Technologie du DNA recombinant</b>	576
Rôle des cellules NK et des macrophages	550	Clivage du DNA par des endonucléases de restriction	576
Théorie de la surveillance immunitaire	551	Clonage des séquences de DNA	577
<b>Échappement des tumeurs au système immunitaire</b>	551	Vecteurs de clonage	577
Activation immunologique de la croissance tumorale	551	Clonage du cDNA et du DNA génomique	577
Modulation des antigènes tumoraux	552	Sélection des clones de DNA	579
Réduction des molécules de classe I du CMH	552	Southern blotting	579
Manque de signal de costimulation	553	Northern blotting	580
<b>Immunothérapie du cancer</b>	553	PCR	580
Manipulation du signal de costimulation	553	<b>Analyse des séquences régulatrices du DNA</b>	580
Augmentation de l'activité APC	554	Empreintes sur le DNA	581
Traitement par les cytokines	554	Analyse par retardement sur gel	582
Interférons	554	Technique du gène reporter CAT	582
Facteurs de nécrose tumorale	554	<b>Transfert de gènes dans des cellules de mammifères</b>	583
Cellules LAK et TIL activées <i>in vitro</i>	555	Transfert de gènes clonés dans des cellules en culture	583
Anticorps monoclonaux	556	Transfert de gènes clonés dans des embryons de souris	583
Vaccins contre le cancer	558	Souris transgéniques	584
<b>Résumé</b>	559	Souris knock-out de gènes ciblés	585
<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	560	La technologie du « Knock-in »	587
		Ciblage de gènes inducible- Le système Cre-lox	588
<b>23 Systèmes expérimentaux</b>	563	<b>Résumé</b>	589
<b>Modèles animaux expérimentaux</b>	563	<b>Références/Questions à l'usage des étudiants</b>	590
Souches consanguines	563		
Systèmes de transfert adoptif	564	<b>Appendice : Antigènes CD</b>	593
Le dosage par plages hémolytiques	566	Glossaire	609
Souris SCID et souris SCID-homme	567	Réponses aux questions à l'usage des étudiants	625
<b>Systèmes de culture cellulaire</b>	568	Crédits des illustrations	643
Culture de cellules lymphoïdes primaires	568	Index	649
Lignées cellulaires lymphoïdes clonées	568		
Lignées de cellules lymphoïdes hybrides	570		
<b>Biochimie des protéines</b>	570		
Techniques de radiomarquage	570		
Marquage des protéines par la biotine	571		



Richard A. Goldsby • Thomas J. Kindt • Barbara A. Osborne  
*Traduit de l'américain par Serge Weinman*

## IMMUNOLOGIE

### Le cours de Janis Kuby

Le *Cours de Janis Kuby* s'adresse aux étudiants des filières sciences de la vie, médecine et pharmacie (Licence 3<sup>e</sup> année, Master, classes préparatoires, PCEM, PCEP...) ; il intéressera également tous les professionnels désireux de suivre l'évolution rapide de ce domaine de pointe.

Initialement rédigé par Janis Kuby, qui fut une enseignante prestigieuse, puis actualisé par trois immunologistes de renom, ce cours étudie l'immunologie fondamentale et l'immunologie clinique dans leurs divers aspects. Les notions d'anatomie, d'anatomie fonctionnelle, d'anatomie pathologique, de physiologie, de biologie cellulaire, de biologie développementale, de biochimie et de biologie moléculaire qui concernent l'ensemble du système immunitaire de l'homme sain ou de l'homme malade sont décrites avec une extrême précision qui s'appuie sur de très nombreuses références faisant autorité.

L'ouvrage comprend quatre parties :

- La première présente les cellules et les organes du système immunitaire.
- La deuxième étudie en détail toutes les molécules spécifiques – antigènes, immunoglobulines, récepteurs, protéines du système majeur d'histocompatibilité – tant du point de vue des relations entre la structure et la fonction que de celui de la différenciation.
- La troisième partie traite des mécanismes effecteurs et de leur régulation, qui font appel aux cytokines, au système du complément et aux réponses à médiation cellulaire ; un chapitre est consacré aux réactions d'hypersensibilité.
- La quatrième partie est tout entière dévolue à la pathologie, à la clinique et aux thérapeutiques les plus actuelles faisant appel à l'immunologie pour le traitement des maladies infectieuses, des maladies auto-immunes, du rejet des greffons lors des transplantations et enfin des cancers ; les principales techniques utilisées en immunologie sont décrites dans un dernier chapitre.

De très nombreuses illustrations en couleurs, des résumés et des questions de révision en fin de chapitre favorisent la compréhension et l'assimilation des connaissances.

RICHARD A. GOLDSBY  
est professeur à Amherst  
College.

THOMAS J. KINDT  
est directeur de  
recherches aux National  
Institutes of Health.

BARBARA A. 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

