

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

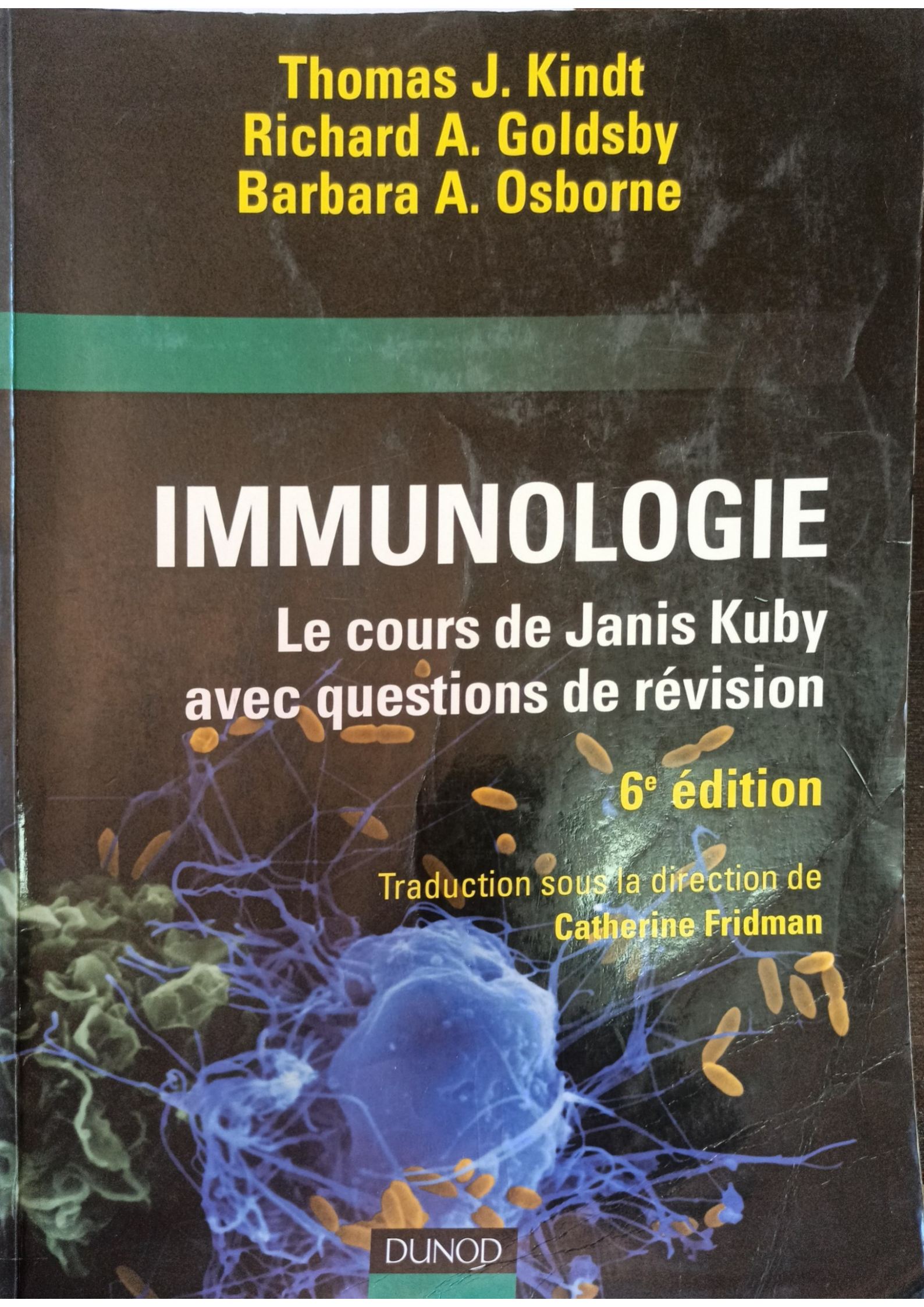
IMMUNOLOGIE

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

6^e édition

**Traduction sous la direction de
Catherine Fridman**

DUNOD





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

LICENCE			MASTER		DOCTORAT		
1	2	3	4	5	6	7	8

www.dunod.com



DUNOD



TABLE DES MATIÈRES

À propos des auteurs	xiii	Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité fixent des peptides antigéniques	17
Icônes utilisées dans ce livre	xiv	Sélection clonale des lymphocytes induite par l'antigène	17
Préface	xv	Le dysfonctionnement immunitaire et ses conséquences	19
Avant-propos de l'édition française	xix	 <i>Regards sur la clinique</i> L'allergie et l'asthme sont de graves problèmes de santé publique	20
PARTIE 1 INTRODUCTION			
1 Vue d'ensemble du système immunitaire	1	2 Cellules et organes du système immunitaire	23
Perspective historique	2	Hématopoïèse	23
Les premiers essais de vaccination ont tracé la voie de l'immunologie	2	Gènes régulateurs de l'hématopoïèse	24
La vaccination constitue un continuuel défi mondial	3	Régulation de l'hématopoïèse	26
Premières études de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire	4	Mort cellulaire programmée	26
Défis théoriques	6	Enrichissement des cellules souche hématopoïétiques	27
Infection et immunité	7	Cellules du système immunitaire	30
Immunité innée et adaptative	9	Cellules lymphoïdes	30
Les phagocytes constituent une barrière contre les infections	9	Lymphocytes B	32
Les molécules solubles contribuent à l'immunité innée	9	Lymphocytes T	32
La collaboration entre l'immunité innée et l'immunité adaptative augmente la réponse immunitaire de l'organisme	10	 <i>Regards sur la clinique</i> Utilisations cliniques et potentiel des cellules souche hématopoïétiques	33
L'immunité adaptative est hautement spécifique	11	Les populations de cellules T et B contiennent des sous-populations clonales	35
La réponse immunitaire adaptative nécessite la coopération entre les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène	11	Cellules <i>natural killer</i>	35
Les cellules présentatrices de l'antigène interagissent avec les lymphocytes T	14	Cellules mononucléées	36
Les réponses immunitaires humorale et cellulaire ont des fonctions effectrices différentes	15	La phagocytose est suivie de la digestion et de la présentation de l'antigène	36
La diversité des récepteurs de l'antigène des lymphocytes B et des lymphocytes T est très importante	15	Cellules granulocytaires	37
		Mastocytes	38
		Cellules dendritiques	38
		Cellules dendritiques folliculaires	40
		Organes du système immunitaire	40
		Organes lymphoïdes primaires	40
		Organes lymphoïdes secondaires	43
		Organes et cellules lymphoïdes – Comparaisons évolutives	49

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

Régulation du système du complément	177	Antigènes endogènes : la voie cytosolique	211
Conséquences biologiques de l'activation du complément	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	 Regards sur la clinique Les déficits en Transporteurs Associés à l'aprétement 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	Antigènes exogènes : la voie endocytaire	214
Le système du complément élimine les complexes de la circulation	185	Création de peptides dans des vésicules endocytaires	214
 Regards sur la clinique 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
Déficits en complément	187	Assemblage des peptides et des molécules de classe II du CMH	215
8 Complexe majeur d'histocompatibilité et présentation de l'antigène	190	Présentation croisée d'antigènes exogènes	217
Organisation générale et transmission héréditaire du CMH	190	Présentation des antigènes non protéiques	218
Localisation et fonction des régions du CMH	190	9 Récepteur des cellules T	223
Les groupes d'allèles des gènes du CMH transmis héréditairement sont appelés haplotypes	192	Premières études du récepteur des cellules T	223
Souris congéniques pour le CMH	194	Des expériences classiques ont démontré la restriction au CMH du Soi du récepteur des cellules T	224
Molécules et gènes du CMH	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 β du TCR a été cloné par hybridation soustractive	225
Structure des molécules de classe II	196	Récepteurs des cellules T $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$: structures et rôles	226
Organisation des gènes de classe I et de classe II	196	Organisation et réarrangement des gènes du TCR	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
Carte génomique détaillée des gènes du CMH	202	 Regards sur la clinique Les réarrangements des cellules T en tant que marqueurs des cellules cancéreuses	232
Carte du CMH de classe I	202	Complexe du récepteur des cellules T : TCR-CD3	235
Carte du CMH de classe II	203	Molécules membranaires accessoires des cellules T	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
Distribution cellulaire des molécules du CMH	204	L'affinité du TCR pour les complexes peptide-CMH est augmentée par les corécepteurs	238
Régulation de l'expression du CMH	205	Structure tridimensionnelle du complexe ternaire TCR-peptide-CMH	240
CMH et sensibilité aux maladies	205		
CMH et réponse immunitaire	206		
Concept de restriction par le CMH	207		
Rôle des cellules présentatrices de l'antigène	208		
Premières preuves de la nécessité de l'aprétement de l'antigène	208		
Cellules intervenant dans la présentation de l'antigène	209		
Preuve de l'existence de deux voies d'aprétement et de présentation	210		

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

L'immunisation active induit une immunité protectrice de longue durée	487	21 Cancer et système immunitaire	535
Conception de vaccins pour une immunisation active	490	Cancer : origine et terminologie	535
Vaccins utilisant des micro-organismes vivants atténués	490	Transformation maligne des cellules	535
Vaccins utilisant des micro-organismes tués ou inactivés	493	Oncogènes et induction du cancer	537
Vaccins utilisant des macromolécules purifiées	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	Tumeurs du système immunitaire	540
Vaccins utilisant des antigènes recombinants	495	Antigènes de tumeur	541
Les vaccins utilisant des peptides synthétiques ne se développent que lentement	495	Certains antigènes sont spécifiques des tumeurs	542
Vaccins conjugués	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
Vaccins utilisant l'ADN	497	Échappement des tumeurs au système immunitaire	547
Vaccins utilisant des vecteurs recombinants	499	Les anticorps dirigés contre la tumeur peuvent augmenter la croissance tumorale	547
20 Sida et autres déficits immunitaires	503	Les anticorps peuvent moduler les antigènes tumoraux	547
Déficits immunitaires primitifs	503	 Regards sur la clinique 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	Immunothérapie du cancer	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
SIDA et autres déficits immunitaires acquis ou secondaires	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	22 Systèmes expérimentaux	557
Le rétrovirus VIH-1 est l'agent causal du SIDA	517	Modèles animaux expérimentaux	557
 Regards sur la clinique 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	Systèmes de culture cellulaire	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
Biochimie des protéines	562	Transfert de gènes dans des cellules de mammifères	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	575 576
L'électrophorèse en gel sépare les protéines selon leur taille et leur charge	563	Souris déficientes en gènes ciblés	577
La cristallographie par rayons X donne des informations de structure	565 567	La technologie du « knock-in » permet le remplacement d'un gène endogène	577
Technologie de l'ADN recombinant		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	Les micropuces (microarrays), une approche pour analyser le profil d'expression des gènes	579
Les séquences d'ADN sont clonées dans des vecteurs	568	 <i>Regards sur la clinique</i> 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	Microscopie bi-photonique pour l'imagerie in vivo du système immunitaire	583
Le clonage de l'ADNc et de l'ADN génomique permet l'isolement de séquences définies	568	Progrès dans les techniques de la fluorescence	583
Les clones d'ADN sont sélectionnés par hybridation	570		587
Le Southern blot détecte l'ADN d'une séquence donnée	571	Appendice I	627
Le Northern blot détecte les ARNm	571	Appendice II	633
La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) détecte de faibles quantités d'ADN	571 572	Glossaire	647
Analyse des séquences régulatrices de l'ADN		Réponses aux questions à l'usage des étudiants	675
L'empreinte sur ADN identifie les sites où les protéines se lient à l'ADN	573	Index	